

DESCRIZIONE FENOMENOLOGICA DEL SINERGISMO FARMACOLOGICO.

Nelle pagine che seguono viene esposto un modello matematico per la descrizione fenomenologica di alcuni casi di sinergismo tra farmaci.

1. È noto che il fenomeno indicato con il termine di "sinergismo" è oggetto di studi da vario tempo (*qui mettere le numerosissime citazioni bibliografiche*). In particolare sono stati studiati gli aspetti quantitativi del fenomeno stesso, aspetti che hanno molta rilevanza anche nella pratica terapeutica. Tuttavia lo studio del sinergismo come fenomeno di interferenza tra sostanze chimiche ed esseri viventi non si è limitato al campo farmacologico: è noto infatti che sono stati fatti studi di grande rilevanza per esempio anche nel campo degli insetticidi.

La trattazione biometrica del fenomeno presenta ovviamente alcuni aspetti non facili, dovuti tra l'altro alle difficoltà che si incontrano nelle sperimentazioni in questo campo. Ciò spiega, tra l'altro, anche la possibile coesistenza di modelli matematici a prima vista diversi tra loro: infatti la relativa scarsità di dati sperimentali ha indotto spesso i ricercatori ad adottare vari strumenti matematici per rappresentare gli aspetti quantitativi del fenomeno; strumenti che rispecchiano spesso le ipotesi esplicative che sono state assunte a fondamento, in modo più o meno esplicito, della spiegazione che viene immaginata del fenomeno stesso. Così per esempio la spiegazione del fenomeno, data immaginando dei "recettori" negli elementi cellulari del vivente, conduce in modo quasi naturale ad una teorizzazione che utilizza degli schemi probabilistici.

Osserviamo tuttavia che, nei casi da noi osservati, la teoria suddetta (e quindi gli sviluppi collegati) non si presta molto per una rappresentazione matematica soddisfacente della realtà sperimentale. Di conseguenza è stato ritenuto utile sviluppare una trattazione prescindendo dalla spiegazione che fa riferimento ai "recettori", ma adeguandosi meglio alla imponente casistica sperimentale che è stata raccolta in questa occasione.

Abbiamo qualificato la trattazione che presentiamo con l'aggettivo "fenomenologica"; intendiamo così non prendere posizione sulla sua adesione ad una realtà fisica, ma semplicemente costruire degli strumenti concettuali e matematici che ci sembrano più adeguati alla rappresentazione degli aspetti quantitativi dei fenomeni che abbiamo osservato. Per questa ragione abbiamo enunciato nel seguito certe ipotesi che non vogliono per il momento essere esplicative; pertanto esse potrebbero essere lette premettendo in ogni caso la clausola cautelativa: "Le cose si presentano come se ...".

Avvertiamo infine che qui di seguito esporremo una teoria fenomenologica quantitativa del fenomeno del sinergismo con riferimento al caso della somministrazione di farmaci, e quindi adottando il corrispondente vocabolario;

tuttavia ciò non preclude l'applicazione dei concetti e dei metodi che esporremo ad altri casi in cui si presentano fenomeni analoghi al sinergismo, per esempio al caso dell'impiego di insetticidi. Infatti pensiamo che l'applicazione dei concetti e dei metodi che qui presentiamo sia possibile anche in altre situazioni sperimentali, che siano diverse da quelle da noi qui considerate: invero tale applicazione si fonda sulla misura in cui le ipotesi che enunceremo manifestano un soddisfacente grado di adesione alla realtà sperimentale che si intende rappresentare.

2. Siano A e B due farmaci. Supporremo che abbia senso non soltanto misurare le quantità somministrate, ma anche che esista una tecnica per misurare l'effetto della loro somministrazione. Nel seguito indicheremo con E la misura numerica di tale effetto, misura eseguita con tecniche che potranno essere diverse da caso a caso, ma che sono comunque obbiettivamente determinabili.

Supporremo che per l'effetto E valgano le seguenti ipotesi:

Ipotesi 1. Con la somministrazione di uno solo dei due farmaci, per esempio A , l'effetto E è proporzionale direttamente alla quantità a di farmaco somministrato; indicando con O una costante di proporzionalità caratteristica del farmaco A , supponiamo quindi che si abbia:

$$(1) \quad E = O a.$$

Analogamente, indicando con b una costante di proporzionalità, supporremo che si abbia con la somministrazione di una quantità b del solo farmaco B :

$$(2) \quad E = b b.$$

Osservazione 1 - Questa ipotesi potrebbe essere chiamata "Ipotesi di linearità (o proporzionalità) degli effetti". Essa è chiaramente una prima approssimazione di ciò che avviene nella realtà. Tuttavia supporremo che essa sia accettabile per descrivere la situazione reale, almeno in un ambito nel quale le dosi dei farmaci somministrati siano sufficientemente piccole, e si mantengano lontane dalle dosi limite, per le quali ovviamente l'ipotesi può perdere la sua validità.

Ipotesi 2. Quando i due farmaci A e B vengono somministrati insieme, l'effetto che si rileva può essere descritto come se i due farmaci entrassero, in una proporzione fissa e costante, a costituire una specie di terzo farmaco, che indicheremo con S e chiameremo convenzionalmente "composto sinergico dei due"; indicheremo con h il tasso di proporzione di cui si è detto; cosicché, indicando con a e b rispettivamente le quantità di A e B che entrano a costituire S , si ha:

$$(3) \quad \frac{b}{a} = h.$$

Ipotesi 3. L'ipotetico composto S produce un effetto proporzionale alla quantità in cui è presente; per comodità, indicando con b la quantità in cui il farmaco B è presente nel composto, porremo:

$$(4) \quad E = v b$$

essendo v una costante.

Ipotesi 4. Se le quantità di A o di B somministrate non stanno fra loro nel rapporto ottimale h indicato dalla (3), l'effetto prodotto dalla quantità dell'uno o dell'altro dei due farmaci che non entri a costituire S , si somma semplicemente a quello di S .

Nel prossimo paragrafo trarremo le conseguenze dalle ipotesi enunciate; descrivendo inoltre le modalità con le quali sono stati eseguiti gli esperimenti e le osservazioni; queste costituiscono il punto di partenza per la descrizione quantitativa del fenomeno di sinergismo che abbiamo osservato.

3. Gli esperimenti che hanno portato alla formulazione delle ipotesi esposte ed alla conseguente descrizione matematica che svolgeremo qui di seguito sono stati condotti propinando una quantità costante, data, del farmaco B , e somministrando dosi via via crescenti del farmaco A . Se sono valide le ipotesi assunte nel paragrafo precedente, si ottiene la rappresentazione grafica dell'effetto data dal diagramma 1 allegato (*perdutosi, NdR*). In questo si sono portate in ascisse le quantità x via via crescenti del farmaco A , e si sono portati in ordinate i valori dell'effetto osservato E .

Indichiamo con b la quantità fissa del farmaco B e sia a la quantità del farmaco A che entra nel composto sinergico S con la proporzione data dalla (3). In base alle convenzioni stabilite, l'effetto di questo composto sarà dato da:

$$(5) \quad E = v b.$$

Tale situazione è rappresentata nel diagramma dal punto P , avente appunto coordinate a e $v b$.

Si supponga ora di aumentare la somministrazione del farmaco A ; l'effetto che si ottiene, in base all'ipotesi 4, sarà la somma dell'effetto (5) e di quello della quantità $(x - a)$ del farmaco A eccedente rispetto a quella che entra nella costituzione del composto sinergico S . Pertanto, se vale la

$$(6) \quad x > a,$$

l'effetto è dato dalla formula:

$$(7) \quad E = v b + 0 (x - a),$$

rappresentata graficamente dal ramo rettilineo PR del diagramma.

Ponendo:

$$(8) \quad w = 0; z = v b - 0 a,$$

tale tratto rettilineo viene rappresentato dalla formula:

$$(9) \quad E = w x + z,$$

valida, beninteso, quando sia valida l'ipotesi (6).

Invece, qualora si abbia:

$$(10) \quad x < a$$

si ha evidentemente una quantità

$$(11) \quad h x$$

di farmaco A che entra nella costituzione del composto sinergico S , ed una quantità:

$$(12) \quad b - h x$$

di farmaco B che non entra nella costituzione di S .

Ne consegue che l'effetto E è dato in questo caso, sempre in forza dell'Ipotesi 3, dalla formula:

$$(13) \quad E = v h x + b b - b h x,$$

ed è rappresentato dal tratto rettilineo QP del diagramma 1.

Ponendo:

$$(14) \quad p = v h - b h; \quad q = b a$$

tale tratto può essere rappresentato dalla formula:

$$(15) \quad E = p x + q,$$

beninteso nell'ipotesi (10). I due tratti rettilinei si raccordano, come è ovvio, nel punto P già considerato.

Il diagramma completo che rappresenta il fenomeno è formato quindi da due tratti rettilinei, che si incontrano nel punto P , di coordinate a e $v b$. La figura acclusa rappresenta graficamente il caso in cui si abbia:

$$(16) \quad q > z \quad ; \quad w > p,$$

caso che appare, almeno per il momento, come il più interessante in farmacologia. In conseguenza di ciò che è stato detto, il punto P ha una coordinata a data dalla formula:

$$(17) \quad a = \frac{z - q}{p - w},$$

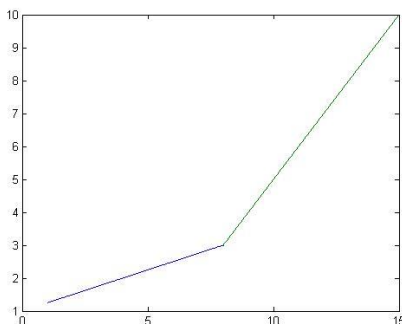
ed in conseguenza delle relazioni (16) tale coordinata è positiva.

Pertanto, nelle ipotesi (16), il diagramma completo può essere rappresentato con un'unica formula con la seguente procedura. Poniamo:

$$(18) \quad F_1 = p x + q \quad ; \quad F_2 = w x + z.$$

Allora il diagramma accluso può essere rappresentato (sempre beninteso nelle ipotesi (16)) dall'unica formula seguente:

$$(19) \quad E = \frac{1}{2}(F_1 + F_2) + \frac{1}{2}|F_1 - F_2|.$$



La formula (19) rappresenta una funzione continua della variabile x , dose crescente del farmaco A , somministrato secondo le modalità spiegate all'inizio del presente paragrafo. Tuttavia la grafica cambia bruscamente di direzione nel punto P ; questa circostanza depone a favore (nelle circostanze e nelle ipotesi ripetutamente chiarite) della esistenza di un composto sinergico S , il quale può essere chiamato ottimale, come abbiamo già fatto.

Nei paragrafi successivi esporremo alcune procedure per ottenere i valori delle costanti p, q, w, z che compaiono nelle formule (18).

Qualora si conoscano i valori numerici dei parametri citati, le costanti O, b, v, h possono essere determinate dalle equazioni (8), (14), (17). La soluzione di queste equazioni porta alle seguenti formule:

$$(20) \quad \begin{aligned} O &= w, \\ b &= \frac{q}{a}, \\ v &= \frac{z + Oa}{b}, \\ h &= \frac{p}{v-b}. \end{aligned}$$

Milano, 15 luglio 1988

NdR *File rieditato, maggio 2015.*

La proposta di modellizzazione riguarda una richiesta dell'amico professore di Farmacologia Enzo Gori. Nella lettera allegata al file CFM ribadisce:

...Ho cercato di evitare di prendere posizione sul fatto che qualcuno abbia sbagliato: personalmente penso che i ricercatori precedenti abbiano fondato le loro spiegazioni sulla ipotesi dei "recettori", e quindi siano stati condotti ad una trattazione matematica basata su sviluppi di tipo probabilistico; inoltre avevano dei dati sperimentali in numero minore dei Tuoi. Io ho insistito qui sul fatto che le mie elaborazioni matematiche non si fondano su ipotesi di spiegazione reale e che si fa soltanto una teoria fenomenologica; quindi non si presume di affermare o di provare l'esistenza di un composto sinergico; ma tutto avviene come se esistesse, anche se poi nella realtà le cose possono benissimo andare in modo diverso. Non vale la pena di dire che una formula è giusta o che un'altra è sbagliata: ci sono soltanto formule più o meno adeguate.