

Prefazione

La farmacologia generale illustra i principi scientifici su cui si basa la terapia farmacologica. Solo una dettagliata conoscenza dei meccanismi biochimici che sono responsabili dell'azione terapeutica e della tossicità dei farmaci, e dei processi cui sono soggetti i farmaci nell'organismo, ne permette un razionale impiego clinico. I rapidi sviluppi di cui sono state oggetto negli anni recenti le scienze biomediche di base e le biotecnologie, soprattutto l'incessante fluire di nuove conoscenze genomiche ed epigenomiche, hanno reso necessario non solo aggiornare gli argomenti trattati nella prima edizione, ma aggiungerne di totalmente nuovi. Ciò ha comportato difficili decisioni perché, per mantenere il testo entro le dimensioni precedenti, è stato necessario rendere più sintetica la trattazione di varie sezioni, pur importanti. Tra gli argomenti di nuova introduzione vi sono le *nuove sostanze psicoattive*, che hanno invaso negli anni recenti il mercato illegale dei farmaci d'abuso; la *cinetica ed il monitoraggio degli anticorpi monoclonali*, che in vari campi terapeutici hanno acquisito un'importanza pari se non superiore a quella dei farmaci tradizionali; la *farmacoepigenomica*, che ha fatto comprendere aspetti della variabilità farmacologica non spiegabili in base ai principi della farmacogenomica.

Come la precedente, anche questa seconda edizione è divisa in tre parti.

La prima parte illustra il processo mediante il quale originano i farmaci; descrive quindi le modificazioni dei processi cellulari da cui scaturiscono le azioni terapeutiche dei farmaci, ed i meccanismi e le principali manifestazioni cliniche della loro tossicità.

La seconda parte è suddivisa in due sezioni: la prima costituisce una trattazione descrittiva dei processi farmacocinetici (assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci); la seconda è dedicata all'analisi quantitativa dei processi farmacocinetici e del decorso temporale della concentrazione plasmatica dei farmaci, da cui dipendono l'intensità e la durata della loro azione. Essa presenta un'approfondita discussione dei principali parametri della farmacocinetica, del loro metodo di determinazione e delle loro applicazioni cliniche.

La terza parte descrive l'applicazione delle nozioni e dei concetti analizzati nelle prime due sezioni alla realizzazione della terapia farmacologica personalizzata. A tale scopo sono analizzate le cause della diversa risposta individuale ai trattamenti farmacologici e discussi meriti e limiti delle due tecniche attualmente disponibili per ottenere una terapia personalizzata: il monitoraggio della concentrazione plasmatica dei farmaci e la diagnostica farmacogenomica.

Pietro Palatini

Indice

Glossario	11
PARTE PRIMA	
Origine e sviluppo. Farmacodinamica. Tossicologia	
1. Origine e sviluppo dei farmaci	15
Origine	15
<i>Isolamento di sostanze naturali</i>	15
<i>Studio delle biomolecole</i>	16
<i>Identificazione e isolamento dei recettori</i>	16
<i>Utilizzazione delle biotecnologie</i>	17
<i>Applicazione della chimica combinatoriale e dello screening ad elevata resa</i>	21
<i>Applicazione della genomica</i>	21
<i>Utilizzazione di cellule staminali</i>	21
Sviluppo	23
<i>Sperimentazione preclinica</i>	26
<i>Aspetti amministrativi</i>	30
<i>Sperimentazione clinica</i>	30
Farmacovigilanza	41
2. Farmacodinamica: meccanismi dell'azione dei farmaci	45
Meccanismi specifici e non specifici	45
Recettori farmacologici	47
<i>Recettori fisiologici</i>	47
<i>Controllo omeostatico della risposta recettoriale</i>	56
<i>Proteine funzionali</i>	58
<i>Proteine strutturali</i>	62
<i>Proteine solubili</i>	63
<i>Acidi nucleici</i>	63
Analisi quantitativa dell'interazione farmaco-recettore	69
<i>Teoria dell'occupazione</i>	69
<i>Teoria dell'attività intrinseca</i>	71
<i>Antagonismo recettoriale</i>	73
<i>Teoria dei due stati del recettore</i>	75
Azioni farmacologiche non specifiche	77

3. Effetti avversi dei farmaci	79
Definizione ed epidemiologia	79
Classificazione	80
Tempo di insorgenza e durata degli effetti avversi	81
Effetti avversi di tipo B o idiosincrasici	82
<i>Effetti dovuti a difetti genetici congeniti</i>	82
<i>Effetti mediati da generazione di metaboliti reattivi: reazioni allergiche, carcinogenesi, teratogenesi</i>	83
4. Tossicodipendenza	95
Manifestazioni fisiologiche	95
Manifestazioni psicologiche e comportamentali	96
Fattori che favoriscono la tossicodipendenza	97
Basi neurofisiologiche e neurochimiche della tossicodipendenza	100
Caratteristiche delle principali tossicodipendenze	103

PARTE SECONDA

Farmacocinetica

5. Premesse e definizioni	111
Interrelazione tra farmacodinamica e farmacocinetica	111
Farmacocinetica quantitativa	112
Farmacocinetica clinica	112
Processi della farmacocinetica: definizioni	113

I. Aspetti descrittivi della farmacocinetica

6. Passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche	117
Processi di trasferimento	117
<i>Diffusione passiva</i>	117
<i>Processi di trasporto</i>	121
<i>Filtrazione</i>	126
<i>Transitosi</i>	127
Appendice 6.1	130
7. Assorbimento	133
Vie enterali	134
<i>Via orale</i>	134
<i>Via rettale</i>	148
<i>Via buccale</i>	149
Vie parenterali artificiali	150
<i>Via endovenosa</i>	150
<i>Via intramuscolare</i>	151
<i>Via sottocutanea</i>	152
Vie parenterali naturali	153
<i>Vie transmuose</i>	153
<i>Via transcutanea</i>	155

8. Distribuzione	159
Legame con le proteine plasmatiche	159
Velocità ed entità della distribuzione	164
Distribuzione ai diversi compartimenti dell'organismo	167
Trasferimento attraverso barriere particolari	168
<i>Distribuzione al sistema nervoso centrale</i>	168
<i>Distribuzione al feto</i>	172
9. Eliminazione: I. Escrezione	177
Escrezione renale	177
Escrezione fecale	187
<i>Escrezione biliare</i>	187
<i>Escrezione intestinale</i>	191
Altre vie di escrezione	191
<i>Sudore, saliva, lacrime</i>	191
<i>Latte</i>	191
<i>Capelli</i>	192
10. Eliminazione: II. Metabolismo	193
Localizzazione degli enzimi metabolizzanti	194
Classificazione delle reazioni metaboliche	195
Ossidazioni e riduzioni	196
<i>Reazioni microsomiali</i>	197
<i>Reazioni extramicrosomiali</i>	201
Idrolisi	203
Coniugazioni	206
<i>Glicuroconiugazione</i>	207
<i>Solfoconiugazione</i>	209
<i>Coniugazione con aminoacidi</i>	210
<i>Acetilazione</i>	210
<i>Metilazione</i>	211
<i>Coniugazione con glutatione</i>	211
Reazioni di bioattivazione	214
<i>Azione genotossica</i>	214
<i>Azione citotossica</i>	215
<i>Sensibilizzazione</i>	218
Fattori che influenzano il metabolismo dei farmaci	220
<i>Polimorfismo metabolico</i>	221
<i>Induzione enzimatica</i>	228
<i>Inibizione del metabolismo</i>	233

II. Aspetti quantitativi della farmacocinetica

11. Processi cinetici	241
Ordine e costanti di velocità	241
<i>Processi di primo ordine</i>	241
<i>Processi di ordine zero</i>	244
<i>Processi misti</i>	248
Appendice 11.1	252

12. Metodi dell'analisi farmacocinetica	253
Modelli matematici in biologia	253
Modelli farmacocinetici	253
Analisi compartimentale	254
<i>Modello ad un compartimento</i>	255
<i>Modelli multicompartimentali</i>	256
<i>Modello a due compartimenti</i>	258
<i>Modello a tre compartimenti</i>	263
Scelta del modello compartimentale	265
Analisi noncompartimentale	265
Appendice 12.1	267
Appendice 12.2	268
13. Parametri della farmacocinetica	269
Volume apparente di distribuzione	269
Tempo di dimezzamento	272
Clearance	275
<i>Clearance sistemica</i>	275
<i>Clearance d'organo</i>	279
Biodisponibilità	283
Appendice 13.1	289
14. Farmacocinetica della somministrazione extravasale	291
Analisi compartimentale delle curve di concentrazione-tempo	292
<i>Modello a un compartimento</i>	292
<i>Modello a due compartimenti</i>	296
Assorbimento di ordine zero	297
Determinazione dei parametri farmacocinetici dopo somministrazione extravasale	298
Appendice 14.1	300
15. Farmacocinetica della somministrazione continua: I. Infusione endovenosa a velocità costante	301
Modello a un compartimento	302
Modelli multicompartimentali	306
Appendice 15.1	311
Appendice 15.2	312
16. Farmacocinetica della somministrazione continua: II. Somministrazione ripetuta	313
Somministrazione endovenosa ripetuta	314
Somministrazione extravasale ripetuta	317
Determinazione del regime di dosaggio	320
Appendice 16.1	324

PARTE TERZA

Personalizzazione della terapia farmacologica

Premessa	327
17. Variabilità della risposta ai farmaci	329
Fattori genetici	330
Fattori fisiologici	331
Fattori ambientali	334
Analisi quantitativa della variabilità	339
18. Monitoraggio della concentrazione plasmatica dei farmaci	343
Intervallo terapeutico	343
Indicazioni per il monitoraggio della concentrazione plasmatica dei farmaci	344
Cinetica e monitoraggio degli anticorpi monoclonali	350
Altre situazioni in cui il monitoraggio può rivelarsi utile	351
Tempo di campionamento	354
19. Monitoraggio farmacogenomico	357
Test per l'individuazione dei <i>responders</i>	358
Test per l'escusione dei pazienti a rischio di gravi effetti avversi	362
Test per l'individualizzazione della dose	363
Fattori che condizionano l'applicabilità del monitoraggio farmacogenomico	366
Farmacoepigenomica	368
20. Prescrizione dei farmaci	371
Definizioni	371
Compilazione della ricetta	372
Prescrizione dei farmaci stupefacenti	373
Prescrizione razionale	374
Interazione con il paziente	375
Errori di prescrizione	377
Bibliografia	379