

Laurence L. Brunton

Randa Hilal-Dandan Björn C. Knollmann

Goodman & Gilman

Le basi farmacologiche della terapia

Tredicesima edizione



FARMACOLOGIA **ZANICHELLI**

Laurence L. Brunton

Randa Hilal-Dandan Björn C. Knollmann

Goodman & Gilman

Le basi farmacologiche della terapia

Tredicesima edizione

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca la tua chiave di attivazione stampata in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscila nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati di altri volumi ti serve solo la relativa chiave di attivazione.

Laurence L. Brunton

Randa Hilal-Dandan Björn C. Knollmann

Goodman & Gilman

Le basi farmacologiche della terapia

Tredicesima edizione

A cura di:

Laurence L. Brunton, PhD

Professor of Pharmacology and Medicine
School of Medicine, University of California, San Diego
La Jolla, California

Con la collaborazione di

Randa Hilal-Dandan, PhD

Lecturer in Pharmacology
School of Medicine, University of California, San Diego
La Jolla, California

Björn C. Knollmann, MD, PhD

William Stokes Professor of Medicine and Pharmacology
Director, Vanderbilt Center for Arrhythmia Research and Therapeutics
Division of Clinical Pharmacology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Indice

Autori	VII
Revisori e traduttori	XIII
Prefazione	XV
Ringraziamenti	XVI

Sezione I

Principi generali

1. L'invenzione dei farmaci e l'industria farmaceutica <i>Suzanne M. Rivera e Alfred Goodman Gilman</i>	3
2. Farmacocinetica: le dinamiche di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci <i>Iain L.O. Buxton</i>	14
3. Farmacodinamica: i meccanismi molecolari dell'attività dei farmaci <i>Donald K. Blumenthal</i>	34
4. Tossicità e intossicazione da farmaci <i>Michelle A. Erickson e Trevor M. Penning</i>	59
5. Trasportatori di membrana e risposta ai farmaci <i>Kathleen M. Giacomini e Yuichi Sugiyama</i>	70
6. Metabolismo dei farmaci <i>Frank J. Gonzalez, Michael Coughtrie e Robert H. Tukey</i>	90
7. Farmacogenetica <i>Dan M. Rode</i>	107

Sezione II

Neurofarmacologia

8. Neurotrasmissione: sistema nervoso autonomo e sistema nervoso motorio somatico <i>Thomas C. Westfall, Heather Macarthur e David P. Westfall</i>	123
9. Agonisti e antagonisti del recettore muscarinico <i>Joan Heller Brown, Katharina Brandl e Jürgen Wess</i>	158
10. Sostanze ad attività anticolinesterasica <i>Palmer Taylor</i>	172
11. Nicotina e farmaci che agiscono sulla giunzione neuromuscolare e sui gangli autonomi <i>Ryan E. Hibbs e Alexander C. Zambon</i>	186
12. Agonisti e antagonisti adrenergici <i>Thomas C. Westfall, Heather Macarthur e David P. Westfall</i>	200
13. 5-Idrossitriptamina (serotonina) e dopamina <i>David R. Sibley, Lisa A. Hazelwood e Susan G. Amara</i>	237
14. Neurotrasmissione nel sistema nervoso centrale <i>R. Benjamin Free, Janet Clark, Susan Amara e David R. Sibley</i>	256
15. Terapia farmacologica della depressione e dei disturbi d'ansia <i>James M. O'Donnell, Robert R. Bies e Richard C. Shelton</i>	279
16. Farmacoterapia delle psicosi e della mania <i>Jonathan M. Meyer</i>	291

17. Farmacoterapia delle epilessie <i>Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf e Karen S. Wilcox</i>	317
18. Terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale <i>Erik D. Roberson</i>	343
19. Ipnotici e sedativi <i>S. John Mihic, Jody Mayfield e R. Adron Harris</i>	356
20. Oppioidi, analgesia e trattamento del dolore <i>Tony Yaksh e Mark Wallace</i>	373
21. Anestetici generali e gas terapeutici <i>Hemal H. Patel, Matthew L. Pearn, Piyush M. Patel e David M. Roth</i>	409
22. Anestetici locali <i>William A. Catterall e Kenneth Mackie</i>	429
23. Etanolo <i>S. John Mihic, George F. Koob, Jody Mayfield e R. Adron Harris</i>	446
24. Disturbi da abuso di sostanze e tossicodipendenza <i>Charles P. O'Brien</i>	459

Sezione III

Modulazione delle funzioni polmonari, renali e cardiovascolari

25. Farmaci che agiscono sulla funzione renale <i>Edwin K. Jackson</i>	471
26. Renina e angiotensina <i>Randa Hilal-Dandan</i>	501
27. Terapia della cardiopatia ischemica <i>Thomas Eschenhagen</i>	520
28. Terapia dell'ipertensione <i>Thomas Eschenhagen</i>	539
29. Farmacoterapia dello scompenso cardiaco <i>Thomas Eschenhagen</i>	560
30. Farmaci antiaritmici <i>Bjorn C. Knollmann e Dan M. Roden</i>	581
31. Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare <i>Dustin R. Fraidenburg, Ankit A. Desai e Jason X.-J. Yuan</i>	609
32. Coagulazione del sangue, farmaci anticoagulanti, fibrinolitici e antiaggreganti piastrinici <i>Kerstin Hogg e Jeffrey I. Weitz</i>	622
33. Terapia farmacologica delle dislipidemie <i>Holly E. Gurgle e Donald K. Blumenthal</i>	643

Sezione IV

Infiammazione, immunomodulazione ed ematopoiesi

34. Introduzione all'immunità e all'infiammazione <i>Nancy Fares-Frederickson e Michael David</i>	661
35. Immunosoppressori e tollerogeni <i>Alan M. Krensky, Jamil R. Azzi e David A. Hafler</i>	677

36. Immunoglobuline e vaccini <i>Roberto Tinoco e James E. Crowe, Jr.</i>	696
37. Autacoidi lipidici: eicosanoidi e fattore di attivazione piastrinica <i>Emer M. Smyth, Tilo Grosser e Garret A. FitzGerald</i>	714
38. Antinfiammatori, antipiretici e analgesici; farmacoterapia della gotta <i>Tilo Grosser, Emer M. Smyth e Garret A. FitzGerald</i>	727
39. Istamina, bradichinina e loro antagonisti <i>Randal A. Skidgel</i>	754
40. Farmacologia polmonare <i>Peter J. Barnes</i>	771
41. Agenti ematopoietici: fattori di crescita, minerali e vitamine <i>Kenneth Kaushansky e Thomas J. Kipps</i>	795

Sezione V

Ormoni e antagonisti ormonali

42. Introduzione all'endocrinologia: l'asse ipotalamo-ipofisi <i>Mark E. Molitch e Bernard P. Schimmer</i>	817
43. Farmaci tiroidei e antitiroidei <i>Gregory A. Brent e Ronald J. Koenig</i>	834
44. Estrogeni, progestinici e sistema riproduttivo femminile <i>Ellis R. Levin, Wendy S. Vitek e Stephen R. Hammes</i>	851
45. Androgeni e sistema riproduttivo maschile <i>Peter J. Snyder</i>	883
46. Ormone adrenocorticotropo, steroidi surrenalici e corteccia surrenalica <i>Bernard P. Schimmer e John W. Funder</i>	895
47. Pancreas endocrino e farmacoterapia del diabete mellito e dell'ipoglicemia <i>Alvin C. Powers e David D'Alessio</i>	914
48. Agenti che influenzano l'omeostasi minerale ossea e il turnover osseo <i>Thomas D. Nolin e Peter A. Friedman</i>	941

Sezione VI

Farmacologia gastrointestinale

49. Terapia farmacologica dell'acidità gastrica, delle ulcere peptiche e della malattia da reflusso gastroesofageo <i>Keith A. Sharkey e Wallace K. MacNaughton</i>	965
50. Motilità gastrointestinale e flusso di liquidi, emesi e patologie biliari e pancreatiche <i>Keith A. Sharkey e Wallace K. MacNaughton</i>	977
51. Terapia farmacologica delle malattie infiammatorie intestinali <i>Wallace K. MacNaughton e Keith A. Sharkey</i>	1003

Sezione VII

Chemioterapia delle malattie infettive

52. Principi generali della terapia antimicrobica <i>Tawanda Gumbo</i>	1017
53. Chemioterapia della malaria <i>Joseph M. Vinetz</i>	1030
54. Chemioterapia delle infezioni protozoarie <i>Dawn M. Wetzel e Margaret A. Phillips</i>	1048
55. Chemioterapia delle elmintiasi <i>Jennifer Keiser, James McCarthy e Peter Hotez</i>	1062

56. Sulfamidici, trimetoprim-sulfametoxazolo, chinoloni e agenti per le infezioni delle vie urinarie <i>Conan MacDougall</i>	1072
57. Penicilline, cefalosporine e altri antibiotici β -lattamici <i>Conan MacDougall</i>	1084
58. Amminoglicosidi <i>Conan MacDougall</i>	1101
59. Inibitori della sintesi delle proteine e altri agenti antibatterici <i>Conan MacDougall</i>	1111
60. Chemioterapia della tubercolosi, delle malattie da <i>Mycobacterium avium</i> complex e della lebbra <i>Tawanda Gumbo</i>	1131
61. Farmaci antifungini <i>P. David Rogers e Damian J. Krysan</i>	1152
62. Farmaci antivirali (non-retrovirali) <i>Edward P. Acosta</i>	1170
63. Trattamento dell'epatite virale (HBV/HCV) <i>Jennifer J. Kiser e Charles W. Flexner</i>	1184
64. Agenti antiretrovirali e trattamento dell'infezione da HIV <i>Charles W. Flexner</i>	1203

Sezione VIII

Farmacoterapia della malattia neoplastica

65. Principi generali nella terapia farmacologica del cancro <i>Anton Wellstein</i>	1227
66. Farmaci citotossici <i>Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone, Michael B. Atkins ed Edward A. Sausville</i>	1233
67. Terapie mirate su vie di segnale: anticorpi monoclonali, inibitori di protein chinasi e diverse piccole molecole <i>Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone, Michael B. Atkins ed Edward A. Sausville</i>	1273
68. Ormoni e agenti correlati nella terapia del tumore <i>Claudine Isaacs, Anton Wellstein e Anna T. Riegel</i>	1311

Sezione IX

Farmacologia dei sistemi speciali

69. Farmacologia oculare <i>Jeffrey D. Henderer e Christopher J. Rapuano</i>	1325
70. Farmacologia dermatologica <i>Matthew J. Sewell, Craig N. Burkhart e Dean S. Morrell</i>	1346
71. Tossicologia ambientale: agenti cancerogeni e metalli pesanti <i>Michael C. Byrns e Trevor M. Penning</i>	1375

Appendice I

Principi per la compilazione della ricetta medica e aderenza del paziente <i>Iain L.O. Buxton</i>	1397
--	------

Appendice II

Pianificazione e ottimizzazione del regime posologico: dati farmacocinetici <i>Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen e Nina Isoherranen</i>	1404
--	------

Indice analitico	1455
------------------	------

Autori

Edward P. Acosta, PharmD

Professor and Director, Division of Clinical Pharmacology
University of Alabama at Birmingham School of Medicine
Birmingham, Alabama

Susan G. Amara, PhD

Scientific Director
National Institute of Mental Health
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Michael B. Atkins, MD

Professor of Oncology and Medicine
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Jamil Azzi, MD, FAST

Assistant Professor of Medicine
Transplantation Research Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter J. Barnes, DM, DSc, FRCP, FMedSci, FRS

Professor and Head of Respiratory Medicine
National Heart & Lung Institute
Imperial College, London

Robert R. Bies, PharmD, PhD

Associate Professor
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, New York

Donald K. Blumenthal, PhD

Associate Professor of Pharmacology & Toxicology
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Katharina Brandl, PhD

Assistant Professor of Pharmacy
University of California San Diego
Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
La Jolla, California

Gregory A. Brent, MD

Professor of Medicine and Physiology
Geffen School of Medicine
University of California
Los Angeles, California

Joan Heller Brown, PhD

Professor and Chair of Pharmacology
University of California
San Diego, California

Craig N. Burkhart, MD

Associate Professor of Dermatology, School of Medicine
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Iain L. O. Buxton, PharmD

Foundation Professor and Chair
Department of Pharmacology
University of Nevada, Reno School of Medicine
Reno, Nevada

Michael C. Byrns, PhD

Associate Professor of Environmental Health
Illinois State University
Normal, Illinois

William A. Catterall, PhD

Professor and Chair of Pharmacology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Janet A. Clark, PhD

Director, Office of Fellowship Training
Intramural Research Program
National Institute of Mental Health
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Michael W. H. Coughtrie, PhD

Professor and Dean
Faculty of Pharmaceutical Sciences
University of British Columbia
Vancouver, Canada

James E. Crowe, Jr.

Professor of Pediatrics, Pathology, Microbiology and
Immunology
Director, Vanderbilt Vaccine Center
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

David D'Alessio, MD

Professor, Department of Medicine
Director, Division of Endocrinology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Michael David, PharmD, PhD

Professor of Biology and Moores Cancer Center
University of California, San Diego
La Jolla, California

Ankit A. Desai, MD

Assistant Professor of Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Michelle Erickson, PhD

Research Assistant Professor of Gerontology and Geriatric Medicine, School of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Thomas Eschenhagen, MD

Professor of Pharmacology and Toxicology
Chair of Pharmacology
University Medical Center Hamburg Eppendorf
Hamburg, Germany

Nancy Fares-Frederickson, PhD

Division of Biology and Moores Cancer Center
University of California, San Diego
La Jolla, California

Garret A. FitzGerald, MD

Professor of Medicine, Pharmacology and Translational Medicine and Therapeutics;
Chair of Pharmacology
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Charles W. Flexner, MD

Professor of Medicine, Pharmacology and Molecular Sciences, and International Health
The Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health
Baltimore, Maryland

Dustin R. Fraidenburg, MD

Assistant Professor of Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

R. Benjamin Free, PhD

Staff Scientist, Molecular Neuropharmacology Section
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Peter A. Friedman, PhD

Professor of Pharmacology and Chemical Biology, and of Structural Biology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

John W. Funder, AC, MD, BS, PhD, FRACP

Professor of Medicine, Prince Henry's Institute
Monash Medical Centre
Clayton, Victoria, Australia

Giuseppe Giaccone, MD, PhD

Professor of Medical Oncology and Pharmacology
Georgetown University
Washington DC

Kathleen M. Giacomini, PhD

Professor of Bioengineering and Therapeutic Sciences, School of Pharmacy
University of California
San Francisco, California

Alfred G. Gilman, MD, PhD (deceased)

Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Frank J. Gonzalez, PhD

Chief, Laboratory of Metabolism
Center for Cancer Research, National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Tilo Grosser, MD

Research Associate Professor of Pharmacology
Institute for Translational Medicine and Therapeutics
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Tawanda Gumbo, MD

Director, Center for Infectious Diseases Research and Experimental Therapeutics
Baylor Research Institute
Baylor University Medical Center
Dallas, Texas

Holly Gurgle, PharmD, BCACP, CDE

Assistant Professor (Clinical) of Pharmacotherapy
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

David A. Hafler, MD

William S. and Lois Stiles Egerly Professor of Neurology and Immunobiology
Chairman, Department of Neurology
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Stephen R. Hammes, MD, PhD

Professor of Medicine, Chief of Endocrinology and Metabolism
School of Medicine and Dentistry
University of Rochester
Rochester, New York

R. Adron Harris, PhD

Professor of Neuroscience and Pharmacology
Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

Lisa A. Hazelwood, PhD

Principal Research Scientist, Liver Disease and Fibrosis, AbbVie
North Chicago, Illinois

Jeffrey D. Henderer, MD

Professor of Ophthalmology
Dr. Edward Hagop Bedrossian Chair of Ophthalmology
Lewis Katz School of Medicine at Temple University
Philadelphia, Pennsylvania

Ryan E. Hibbs, PhD

Assistant Professor of Neuroscience
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Randa Hilal-Dandan, PhD

Lecturer in Pharmacology
University of California
San Diego, California

Peter J. Hotez, MD, PhD

Professor of Pediatrics and Molecular Virology & Microbiology
Texas Children's Hospital Endowed Chair in Tropical Pediatrics
Dean, National School of Tropical Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Claudine Isaacs, MD, FRCPC

Professor of Medicine and Oncology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Nina Isoherranen, PhD

Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

Edwin K. Jackson, PhD

Professor of Pharmacology and Chemical Biology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Kenneth Kaushansky, MD

Dean, School of Medicine and Senior Vice President of Health Sciences
SUNY Stony Brook
New York, New York

Jennifer Keiser, PhD

Professor of Neglected Tropical Diseases
Swiss Tropical and Public Health Institute
Basel, Switzerland

Thomas J. Kipps, MD, PhD

Professor of Medicine, Moores Cancer Center
University of California
San Diego, California

Jennifer J. Kiser, PharmD

Associate Professor, Pharmaceutical Sciences
University of Colorado
Denver, Colorado

Ronald J. Koenig, MD, PhD

Professor of Metabolism, Endocrinology and Diabetes
Department of Internal Medicine
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

George F. Koob, PhD

Director, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
National Institutes of Health
Rockville, Maryland

Alan M. Krensky, MD

Vice Dean
Professor of Pediatrics and Microbiology & Immunology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

Ellis R. Levin, MD

Professor of Medicine; Chief of Endocrinology
Diabetes and Metabolism
University of California, Irvine, and Long Beach
VA Medical Center
Long Beach, California

Heather Macarthur, PhD

Associate Professor of Pharmacology and Physiology
Saint Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Conan MacDougall, PharmD, MAS

Professor of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy
University of California
San Francisco, California

Wallace K. MacNaughton, PhD

Professor and Head of Physiology and Pharmacology
Cumming School of Medicine,
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada

Kenneth P. Mackie, MD

Professor of Psychological and Brain Sciences
Indiana University
Bloomington, Indiana

Jody Mayfield, PhD

Science Writer and Editor
Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

James McCarthy, MD

Senior Scientist QIMR Berghofer Institute of Medical Research
Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane
and Womens Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

James O. McNamara, MD

Professor and Chair of Neurobiology
Director of Center for Translational Neuroscience
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Cameron S. Metcalf, PhD

Research Assistant Professor
Associate Director, Anticonvulsant Drug Development Program
Department of Pharmacology & Toxicology
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Jonathan M. Meyer, MD

Psychopharmacology Consultant
California Department of State Hospitals
Assistant Clinical Professor of Psychiatry
University of California
San Diego, California

S. John Mihic, PhD

Professor of Neuroscience
Waggoner Center for Alcohol & Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

Mark E. Molitch, MD

Martha Leland Sherwin Professor of Endocrinology
Northwestern University
Chicago, Illinois

Dean S. Morrell, MD

Professor of Dermatology
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Thomas D. Nolin, PharmD, PhD

Associate Professor of Pharmacy and Therapeutics, and of
Medicine
University of Pittsburgh School of Pharmacy and School of
Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Charles P. O'Brien, MD, PhD

Professor of Psychiatry, School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

James O'Donnell, PhD

Dean and Professor
School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, New York

Hemal H. Patel, PhD

Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Piyush M. Patel, MD, FRCPC

Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Matthew L. Pearn, MD

Associate Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Trevor M. Penning, PhD

Professor of Systems Pharmacology & Translational
Therapeutics
Director, Center of Excellence in Environmental Toxicology
School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Margaret A. Phillips, PhD

Professor of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Alvin C. Powers, MD

Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics
Director, Vanderbilt Diabetes Center
Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Christopher J. Rapuano, MD

Director, Cornea Service and Refractive Surgery
Wills Eye Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

Anna T. Riegel, PhD

Professor of Oncology and Pharmacology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Suzanne M. Rivera, PhD, MSW

Assistant Professor of Bioethics
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Erik D. Roberson, MD, PhD

Associate Professor of Neurology and Neurobiology
Co-Director, Center for Neurodegeneration and
Experimental Therapeutics
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Dan M. Roden, MD

Professor of Medicine, Pharmacology, and Biomedical
Informatics
Senior Vice President for Personalized Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

P. David Rogers, PharmD, PhD, FCCP

First Tennessee Endowed Chair of Excellence in Clinical
Pharmacy
Vice-Chair for Research
Director, Clinical and Experimental Therapeutics
Co-Director, Center for Pediatric Pharmacokinetics and
Therapeutics
Professor of Clinical Pharmacy and Pediatrics
University of Tennessee College of Pharmacy
Memphis, Tennessee

David M. Roth, MD, PhD

Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Edward A. Sausville, MD, PhD

Professor of Medicine; Adjunct Professor, Pharmacology &
Experimental Therapeutics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Matthew J. Sewell, MD

Pediatric Dermatology Fellow
Department of Dermatology
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Bernard P. Schimmer, PhD

Professor (Emeritus) of Pharmacology and Toxicology
University of Toronto
Ontario, Canada

Keith A. Sharkey, PhD, CAGF, FCAHS

Professor of Physiology and Pharmacology
Cumming School of Medicine
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada

Richard C. Shelton, MD

Professor, Department of Psychiatry and Behavioral
Neurobiology
The University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Danny Shen, PhD

Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

David R. Sibley, PhD

Senior Investigator, Molecular Neuropharmacology Section
National Institute of Neurological Disorders & Stroke
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Randal A. Skidgel, PhD

Professor of Pharmacology
College of Medicine, University of Illinois-Chicago
Chicago, Illinois

Misty D. Smith, PhD

Research Assistant Professor, Department of Pharmacology
& Toxicology;
Research Assistant Professor, School of Dentistry
Co-Investigator, Anticonvulsant Drug Development Program
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Emer M. Smyth, PhD

Director, Cancer Research Alliances
Assistant Dean for Cancer Research
Assistant Professor, Pathology and Cell Biology
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Columbia University Medical Center
New York, New York

Peter J. Snyder, MD

Professor of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Yuichi Sugiyama, PhD

Head of Sugiyama Laboratory
RIKEN Innovation Center
RIKEN Yokohama
Yokohama, Japan

Palmer Taylor, PhD

Sandra & Monroe Trout Professor of Pharmacology,
School of Medicine
Dean Emeritus, Skaggs School of Pharmacy and
Pharmaceutical Sciences
University of California
San Diego, California

Kenneth E. Thummel, PhD

Professor and Chair, Department of Pharmaceutics
University of Washington
Seattle, Washington

Roberto Tinoco, PhD

Research Assistant Professor
Infectious and Inflammatory Diseases Center
Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute
La Jolla, California

Robert H. Tukey, PhD

Professor of Pharmacology and Chemistry/Biochemistry
University of California
San Diego, California

Joseph M. Vinetz, MD

Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases
University of California
San Diego, California

Wendy Vitek, MD

Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York

Mark S. Wallace, MD

Professor of Clinical Anesthesiology
University of California
San Diego, California

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP

Professor of Medicine
Biochemistry and Biomedical Sciences McMaster University
Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis
Research Institute
Hamilton, Ontario, Canada

Anton Wellstein, MD, PhD

Professor of Oncology and Pharmacology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Jürgen Wess, PhD

Chief, Molecular Signaling Section
Lab. of Bioorganic Chemistry
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney
Diseases
Bethesda, Maryland

David P. Westfall, PhD

Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine
Reno, Nevada

Thomas C. Westfall, PhD

Professor and Chair Emeritus, Department of Pharmacology
and Physiology
Saint Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Dawn M. Wetzel, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics (Division of Infectious
Diseases)
and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Karen S. Wilcox, PhD

Professor and Chair, Department of Pharmacology
Director, Anticonvulsant Drug Development Program
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Kerstin de Wit, MD

Department of Medicine
Divisions of Emergency and Haematology
McMaster University, Canada;
Thrombosis and Emergency Physician
Hamilton Health Sciences
Hamilton, Ontario, Canada

Tony L. Yaksh, PhD

Professor of Anesthesiology and Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Jason X.-J. Yuan, MD, PhD

Professor of Medicine and Physiology;
Chief, Division of Translational and Regenerative Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Alexander C. Zambon, PhD

Assistant Professor of Biopharmaceutical Sciences
Keck Graduate Institute
Claremont, California

Revisori e traduttori

Revisori

Prof. Fabio Celotti

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano
Sezione V – Ormoni e antagonisti ormonali

Prof. Pietro Giusti

Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Padova
Sezione VII – Chemioterapia delle malattie infettive
Sezione VIII – Farmacoterapia della malattia neoplastica
Sezione IX – Farmacologia dei sistemi speciali

Prof. Stefano Govoni

Dipartimento di Scienze del Farmaco
Università degli Studi di Pavia
Sezione II – Neurofarmacologia

Prof. Angelo Sala

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano
Sezione I – Principi generali
Sezione IV – Infiammazione, immunomodulazione ed ematopoiesi

Prof. Vittorio Locatelli

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi di Milano – Bicocca
Sezione III – Modulazione delle funzioni polmonari, renali e cardiovascolari
Sezione VI – Farmacologia gastrointestinale

Traduttori

Prof.ssa Chiara Bolego

Capitolo 67

Dott.ssa Carlotta Boscaro

Capitolo 52

Dott.ssa Valentina Caputi

Capitolo 59

Prof.ssa Maria Carrara

Capitolo 71

Dott.ssa Daniela Catanzaro

Capitolo 56

Prof. Fabio Celotti

Sezione V

Prof. Andrea Cignarella

Capitoli 59, 63

Dott.ssa Alessandra Colciago

Sezione V

Prof.ssa Rocchina Colucci

Capitolo 65

Prof.ssa Patrizia Debetto

Capitolo 65

Prof.ssa Sara De Martin

Capitolo 66

Dott.ssa Paola Fidente

Sezione III

Dott.ssa Alessia Forgiarini

Capitolo 62

Prof.ssa Guglielmina Froidi

Capitolo 60

Dott.ssa Daniela Gabbia

Capitolo 54

Dott.ssa Margherita Gimelli

Sezione VI

Prof.ssa Maria Cecilia Giron

Capitoli 53, 59, 70

Prof.ssa Cristina Lanni

Sezione II; Appendici

Dott.ssa Ilaria Marsilio

Capitolo 70

Dott.ssa Cristina Marelli

Sezione II

Prof.ssa Monica Montopoli

Capitolo 66

Prof. Luigi Quintieri

Capitolo 58

Prof. Angelo Sala

Sezioni I e IV

Dott.ssa Elisa Tramentozzi

Capitoli 61, 64

Dott.ssa Annalisa Trenti

Capitoli 57, 68

Prof.ssa Lucia Trevisi

Capitoli 57, 69

Prof.ssa Morena Zusso

Capitolo 55

Prefazione

La prima edizione di quest'opera apparve nel 1941 ed era il frutto della collaborazione tra due amici nonché professori all'Università di Yale, Louis Goodman e Alfred Gilman. Il loro intento, espresso nella prefazione a quell'edizione, era di correlare la farmacologia con le scienze mediche che ad essa si rapportano, reinterpretare effetti e impieghi dei farmaci alla luce dei progressi compiuti nel campo della medicina e delle scienze biomediche di base, enfatizzare le applicazioni della farmacodinamica alla terapia e creare un manuale utile tanto agli studenti di farmacologia quanto ai medici. Questi precetti continuano a guidare l'edizione attuale.

Nonostante il prezzo elevato, la prima edizione ebbe un discreto successo e presto fu indicata come "la bibbia della farmacologia". Il volume era espressione della profonda amicizia tra i due autori, tanto che quando nel 1941 nacque il figlio di Gilman, gli fu dato il nome di Alfred Goodman Gilman. A causa della Seconda Guerra Mondiale e del trasferimento di entrambi gli autori - Goodman all'Università dello Utah e Gilman alla Columbia - la seconda edizione fu data alle stampe soltanto nel 1955. In quegli anni la ricerca di base e lo studio di farmaci vivevano un accelerato sviluppo e ciò convinse gli autori a diventare curatori dell'opera e ad affidare i singoli capitoli a esperti di loro fiducia, modello tuttora seguito.

Alfred G. Gilman, il figlio, è stato co-curatore della 5ª edizione (1975), curatore delle edizioni 6ª (1980), 7ª (1985) e 8ª (1990) e consulente per le edizioni 9ª e 10ª, curate da Lee Limbird e Joel Hardman. Dopo aver saltato l'11ª edizione, ha accettato di essere co-autore del capitolo introduttivo della 12ª edizione. Il suo ultimo contributo a G&G, una revisione di quel capitolo, è il primo capitolo di questa edizione, che dedichiamo alla sua memoria.

Un testo con molteplici autori si sviluppa per accrescimento continuo: ciò rappresenta una sfida per i suoi curatori, ma regala al lettore una serie memorabile di "perle di scienza", lunga in questo caso più di 75 anni. Pertanto, alcune parti delle precedenti edizioni sono state mantenute e alla fine di ogni capitolo vengono ringraziati i precedenti e più recenti autori. Un testo di questo tipo tende a crescere in lunghezza a ogni nuova edizione. Per cercare di mantenere l'opera in un unico volume, Randa

Hilal-Dandan ed io abbiamo preparato una versione ridotta di ciascun capitolo chiedendo ai singoli autori di prendere dall'edizione precedente il materiale ancora necessario e di aggiungerne di nuovo. Abbiamo anche deciso di eliminare le parti scritte in un corpo minore e di usare più figure per spiegare le vie di segnale e i meccanismi d'azione dei farmaci. Per non favorire una casa farmaceutica piuttosto che un'altra, abbiamo evitato di usare nomi commerciali, se non nel caso delle associazioni di farmaci o per distinguere formulazioni diverse dello stesso farmaco con proprietà farmacocinetiche o farmacodinamiche specifiche. Per compensare i tagli operati, sono stati introdotti cinque nuovi capitoli dedicati ai progressi nella manipolazione del sistema immunitario a scopo terapeutico, nel trattamento delle epatiti virali e nella farmacoterapia della malattia cardiovascolare e dell'ipertensione arteriosa polmonare.

Lavorando a questa nuova edizione si sono evidenziate alcune questioni globali: la prescrizione eccessiva di antibiotici e il loro uso sconsigliato nell'agricoltura e nell'allevamento favoriranno lo sviluppo di antimicrobico-resistenza; l'applicazione della tecnica di manipolazione genetica con CRISPR/cas9 offrirà molto probabilmente nuovi percorsi terapeutici; il riscaldamento globale e l'aumento della popolazione mondiale richiederanno scienziati e personale medico per promuovere politiche correttive e preventive basate sui dati e non sull'ideologia.

Molte persone hanno dato un inestimabile contributo alla preparazione di questa edizione. Il mio ringraziamento va a Randa Hilal-Dandan e Bjorn Knollmann per il loro lavoro editoriale; a Harriet Lebowitz di McGraw-Hill, che ha sorvegliato sul nostro lavoro dettando stile e tempi; a Vastavikta Sharma di Cenvo Publishers Services, che ha supervisionato l'opera di impaginazione; a Nelda Murri, la nostra consulente per la farmacologia clinica; a James Shanahan, direttore editoriale di McGraw-Hill, per aver appoggiato il nostro progetto; e a tutti i lettori che hanno scritto per esprimere critiche od offrire suggerimenti.

Laurence L. Brunton



In memoria di

Alfred Goodman Gilman

(1941-2015)

Mentore, insegnante, ricercatore, premio Nobel, narratore,
gentiluomo e curatore di lunga data di questo volume

Sezione

Principi generali

Capitolo 1	L'invenzione dei farmaci e l'industria farmaceutica / 3
Capitolo 2	Farmacocinetica: le dinamiche di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci / 14
Capitolo 3	Farmacodinamica: i meccanismi molecolari dell'attività dei farmaci / 34
Capitolo 4	Tossicità e intossicazione da farmaci / 59
Capitolo 5	Trasportatori di membrana e risposta ai farmaci / 70
Capitolo 6	Metabolismo dei farmaci / 90
Capitolo 7	Farmacogenetica / 107

L'invenzione dei farmaci e l'industria farmaceutica*

Suzanne M. Rivera e Alfred Goodman Gilman**

DALLE ESPERIENZE CON LE PIANTE ALLA CHIMICA MODERNA

ORIGINI DEI FARMACI

- Le piccole molecole sono la tradizione
- Dagli *hits* ai *leads*
- Le molecole di grandi dimensioni sono sempre più importanti

BERSAGLI DELL'AZIONE DEI FARMACI

- Il bersaglio è *drugable*?
- Il bersaglio è stato validato?
- L'invenzione di un determinato farmaco è economicamente sostenibile?

ULTERIORE RICERCA PRECLINICA

SPERIMENTAZIONE CLINICA

- Ruolo della FDA
- Conduzione delle sperimentazioni cliniche
- Determinare "sicurezza" ed "efficacia"

MEDICINA PERSONALIZZATA

CONSIDERAZIONI DI POLITICA PUBBLICA E CRITICHE ALL'INDUSTRIA FARMACEUTICA

- Chi paga?
- Proprietà intellettuale e brevetti
- Attività di promozione dei farmaci
- Preoccupazioni di ingiustizia globale
- Responsabilità relativa al prodotto
- Farmaci "*me-too*" rispetto alla vera innovazione: il ritmo dello sviluppo di un nuovo farmaco

La prima edizione del Goodman & Gilman, pubblicata nel 1941, è servita a organizzare il campo della farmacologia, fornendole validità intellettuale e identità accademica. Quell'edizione iniziava con: "Il soggetto della farmacologia è ampio e coinvolge la conoscenza delle fonti, le proprietà chimiche e fisiche, la composizione, le attività fisiologiche, l'assorbimento, il metabolismo e l'eliminazione, e gli utilizzi terapeutici dei farmaci. Un *farmaco* può essere grossolanamente definito come qualsiasi agente chimico che influenzi il contenuto cellulare, e poche sostanze sfuggono a tale definizione". Questa sezione dei "Principi generali" fornisce i supporti di tali definizioni esplorando il processo di "invenzione" di un farmaco, il suo sviluppo e la sua regolamentazione, cui fanno seguito le proprietà di base delle interazioni tra il farmaco e i sistemi biologici: *farmacodinamica*, *farmacocinetica* (inclusi il trasporto dei farmaci e il metabolismo) e *farmacogenomica*, con una breve escursione nella *tossicità dei farmaci* e nelle *intossicazioni*. Le sezioni successive si occupano dell'uso di farmaci come agenti terapeutici nei soggetti umani.

L'utilizzo del termine *invenzione* per descrivere il processo attraverso il quale un nuovo farmaco viene identificato e introdotto nella pratica terapeutica, invece del termine più convenzionale di *scoperta*, è intenzionale.

Oggi, i farmaci vengono raramente scoperti da un loro "nascondiglio" dove attendono di essere trovati. Il termine *invenzione* enfatizza il processo con il quale i farmaci vengono definiti e messi a punto sulla base di sperimentazioni e di un lavoro di ottimizzazione delle loro numerose proprietà indipendenti: lo spazio per la *serendipity* è estremamente limitato.

Dalle esperienze con le piante alla chimica moderna

L'interesse, e spesso l'entusiasmo, dell'uomo per sostanze chimiche che alterino le funzioni biologiche è antico e costituisce il risultato di una lunga esperienza con le piante e una altrettanto lunga dipendenza da esse. Poiché la maggior parte delle piante cresce in dipendenza delle radici, molte per difendersi hanno sviluppato la capacità di produrre composti tossici, che gli animali hanno imparato a evitare e gli uomini a utilizzare. Molti esempi di questo tipo sono stati descritti nelle precedenti edizioni del volume: è il caso dell'apprezzamento del caffè (caffaina) da parte del priore di un convento arabo che aveva notato il comportamento delle capre che saltellavano e facevano le capriole per tutta la notte dopo avere mangiato le bacche della pianta, dell'uso dei funghi o della mortale belladonna da parte di "avvelenatori di professione" o per dilatare la pupilla, dell'erba cinese *ma huang* (contenente efedrina) quale stimolante della circolazione sanguigna, del curaro utilizzato dagli Indiani del Sud America per paralizzare e uccidere animali cacciati a scopo alimentare, del lattice del papavero (oppio) contenente morfina (dal greco *Morpheus*, dio del sonno) usata per ottenere sollievo dal dolore e per controllare la dissenteria. La morfina, ovviamente, dà luogo a ben noti fenomeni di dipendenza, come altri prodotti naturali a uso ricreazionale quali la nicotina, la cocaina e l'alcol.

Mentre molti organismi terrestri e marini rimangono una valida sorgente di composti di origine naturale dotati di varie attività farmacologiche, negli ultimi 150 anni la messa a punto dei farmaci è divenuta sempre più dipendente dalla chimica organica sintetica, parallelamente al suo sviluppo con l'industria dei coloranti. I coloranti sono composti colorati con affinità per i tessuti biologici. Lo studio di queste interazioni stimolò Paul Ehrlich a postulare l'esistenza di recettori nei tessuti in grado di interagire con i coloranti e di "fissarli". Allo stesso modo, Ehrlich pensò che dei recettori specifici nei microrganismi e nei parassiti potessero reagire specificamente con taluni coloranti e che tale specificità fosse in grado di

* Traduzione a cura di Angelo Sala.

** Alfred Goodman Gilman, deceduto il 23 dicembre 2015, collaborava con il Board of Directors of Regeneron Pharmaceuticals, riconoscendo potenziali conflitti di interessi.

Acronimi

ADME: assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione

AHFS-DI: American Hospital Formulary Service-Drug Information

BLA: domanda di approvazione per un biologico

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CDER: Center for Drug Evaluation and Research

DHHS: U.S. Department of Health and Human Services

FDA: U.S. Food and Drug Administration

HCV: virus dell'epatite C

HDL: lipoproteine ad alta intensità

HMG-CoA: 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A

HTS: screening ad alta capacità

IND: nuovo farmaco in fase di sviluppo

LDL: lipoproteine a bassa densità

NDA: domanda per un nuovo farmaco

NIH: National Institutes of Health

NME: nuove entità molecolari

PCSK9: proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9

PDUFA: Prescription Drug User Fee Act

PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

SCHIP: State Children's Health Insurance Program

siRNA: piccoli RNA interferenti

risparmiare i tessuti normali. Il lavoro di Ehrlich culminò nell'invenzione dell'arsfenamina nel 1907, brevettata come "salvarsan", un nome che suggeriva la speranza che il composto potesse salvare il genere umano. Questo e altri organo-arsenicali sono stati usati nella chemioterapia della sifilide fino alla scoperta della penicillina. Il lavoro di Gerhard Domagk dimostrò che un altro colorante, il prontosil (la prima sulfonamide con utilità clinica), era in grado di trattare con una significativa efficacia le infezioni da streptococco dando inizio all'era della chemioterapia antimicrobica.

La collaborazione tra farmacologia e chimica, da un lato, e medicina clinica, dall'altro, ha rappresentato uno tra i maggiori contributi all'efficace trattamento delle malattie, in particolare a partire dalla metà del XX secolo.

Origini dei farmaci

Le piccole molecole sono la tradizione

Con l'eccezione di pochi ormoni di origine naturale come l'insulina, la maggior parte dei farmaci è risultata costituita da piccole molecole organiche (tipicamente < 500 Da) fino al momento in cui la tecnologia del DNA ricombinante ha permesso la sintesi di proteine con l'utilizzo di differenti organismi (lieviti, batteri) e di cellule di mammifero. Il tipico approccio all'invenzione di un farmaco a basso peso molecolare è quello di valutare un insieme di composti chimici (una *library*) per identificare quelli dotati dell'attività desiderata. Un'alternativa è quella di focalizzare la ricerca sulla sintesi di composti simili a una determinata sostanza di cui si conosce il ruolo nell'ambito di specifiche reazioni biologiche di interesse (per es., congeneri del substrato di uno specifico enzima quali possibili inibitori della reazione enzimatica). Una strategia, quest'ultima, che si è rivelata particolarmente importante nella scoperta di farmaci antitumorali.

Mentre la scoperta di farmaci nel passato è stata frequentemente il risultato di osservazioni fortunate e occasionali sull'attività di

estratti di piante o di composti chimici somministrati ad animali o ingeriti dall'uomo, oggi l'approccio si basa sulla valutazione di centinaia di migliaia o addirittura milioni di composti chimici, presenti in specifiche raccolte di composti, per la loro proprietà di interagire con uno specifico bersaglio molecolare o di indurre una specifica risposta biologica. Idealmente, le molecole bersaglio sono di origine umana, ottenute per trascrizione e traduzione di geni umani clonati. Di conseguenza, i potenziali farmaci identificati nell'ambito dello screening (definiti *hits*) sono quindi in grado di interagire con la proteina umana di interesse e non con la corrispondente proteina (ortologa) ottenuta da un topo o da altre specie.

Tra le variabili considerate nello screening vi sono la *drugability* del bersaglio e quanto sia stato accurato e specifico il test in termini di concentrazioni utilizzate. Il termine comune di *drugability* si riferisce alla facilità con la quale la funzione di un bersaglio possa essere alterata nella maniera desiderata da una piccola molecola organica. Se la proteina bersaglio possiede un ben definito sito di legame per una piccola molecola (per es., un sito catalitico o allosterico), le possibilità che si possano ottenere degli *hits* sono eccellenti. Se l'obiettivo è invece quello di utilizzare una piccola molecola per mimare o interferire con l'interazione tra due proteine, il rischio di insuccesso è molto più elevato.

Dagli *hits* ai *leads*

Solo raramente uno degli *hits* ottenuti dall'HTS diventa un farmaco che arriva poi a essere commercializzato. Gli *hits* iniziali spesso posseggono una scarsa affinità per il bersaglio, e mancano della specificità desiderata nonché delle proprietà farmacologiche che deve possedere un farmaco di successo. È compito di abili chimici farmaceutici sintetizzare dei derivati degli *hits*, identificando le relazioni tra la struttura chimica e l'attività biologica e ottimizzando parametri come l'affinità per il bersaglio, l'attività agonista/antagonista, la permeabilità attraverso le membrane cellulari, l'assorbimento e la distribuzione, il metabolismo del farmaco ed eventuali effetti indesiderati.

Mentre questo approccio, nel passato, era diretto sostanzialmente dall'istinto e da una successione di tentativi, il moderno sviluppo di un farmaco frequentemente trae vantaggio dalla determinazione in alta risoluzione della struttura della proteina bersaglio con legato il potenziale farmaco. La cristallografia a raggi X offre le più dettagliate informazioni strutturali se la proteina bersaglio si presta a essere cristallizzata con il potenziale farmaco ad essa legato. Utilizzando tecniche di disegno molecolare e di chimica computazionale, la struttura fornisce al chimico informazioni sulle sostituzioni potenzialmente in grado di migliorare le interazioni tra il farmaco e il bersaglio, e quindi di migliorare l'affinità per il bersaglio stesso (e, possibilmente, ottimizzare contemporaneamente la selettività del farmaco). La risonanza magnetica (RM) rappresenta un'altra valida tecnica in grado di fornire informazioni sulla struttura del complesso farmaco-recettore. Gli studi di RM vengono condotti in soluzione, con il vantaggio che il complesso non deve essere cristallizzato.

L'obiettivo ultimo di questo approccio all'invenzione di un farmaco è rappresentato dalla possibilità di arrivare a un risultato di successo interamente mediante il calcolo computazionale. Si tratta di immaginare una banca dati contenente tutte le informazioni chimiche relative a milioni di composti e una seconda banca dati contenente dettagliate informazioni strutturali relative a tutte le proteine umane. L'approccio computazionale è quello di far interagire tutti i composti chimici con la proteina di interesse per determinare quale sia in grado di dare luogo a interazioni a elevata affinità. L'obiettivo diventa anche più ambizioso se ci si propone di determinare le interazioni non solo con la proteina di interesse ma anche con tutte le altre proteine umane, in modo da potere scartare i composti che presentano interazioni indesiderate. Infine, vorremmo anche essere in grado di predire le conseguenze funzionali e strutturali del legame del farmaco con il suo bersaglio (una sfida non indifferente), come pure tutte le caratteristiche farmacocinetiche rilevanti della molecola di interesse. L'approccio computazionale ha comunque

già suggerito nuovi utilizzi per vecchi farmaci e offerto spiegazioni al recente fallimento di alcuni farmaci agli stadi più avanzati di sviluppo (per es., torcetrapib; vedi Box 1-2; Xie et al., 2007, 2009).

Le molecole di grandi dimensioni sono sempre più importanti

L'utilizzo di proteine come farmaci era assolutamente inusuale prima dell'avvento della tecnologia del DNA ricombinante. L'insulina venne introdotta nella medicina clinica per il trattamento del diabete in seguito agli esperimenti di Banting e Best nel 1921. L'insulina purificata dal pancreas bovino o suino è attiva nell'uomo, anche se lo sviluppo di anticorpi nei confronti di proteine non umane è risultato occasionalmente problematico. L'ormone della crescita, utilizzato per trattare il nanismo di origine ipofisaria, rappresenta un caso di specificità di specie: si è potuto utilizzare solamente l'ormone umano dopo la purificazione a partire da ghiandole ipofisarie ottenute durante le autopsie. Il pericolo di tale approccio è stato evidenziato da soggetti che in seguito a trattamento con ormone umano hanno sviluppato la sindrome di Creutzfeldt-Jakob (l'equivalente umano della patologia della mucca pazza), una patologia neurologica degenerativa causata dalla contaminazione del preparato farmacologico da parte di proteine prioniche. Attualmente, grazie alla capacità di clonazione dei geni e alla proprietà di produrre grandi quantità di proteine mediante l'espressione del gene clonato in batteri o cellule eucariote, i farmaci a base di proteine utilizzano preparazioni altamente purificate di proteine umane (o umanizzate). Proteine anche rare possono oggi essere prodotte in quantità minimizzando la possibilità di reazioni immunologiche. Possiamo disegnare, personalizzare e ottimizzare proteine utilizzando tecniche di ingegneria genetica. Possono anche essere utilizzati terapeuticamente altri tipi di macromolecole, per esempio vengono usati oligonucleotidi antisense per bloccare la trascrizione o la traslazione genica, allo stesso modo degli siRNA.

Le proteine utilizzate terapeuticamente includono diversi ormoni, fattori della crescita (per es., l'eritropoietina, i fattori stimolanti la crescita di colonie granulocitarie) e citochine, come pure un numero crescente di anticorpi monoclonali ora ampiamente utilizzati nel trattamento di patologie neoplastiche e autoimmunitarie. Anticorpi monoclonali murini possono essere umanizzati (sostituendo sequenze amminoacidiche caratteristiche della proteina umana a sequenze tipiche della proteina murina). In alternativa, sono stati ingegnerizzati topi sostituendo geni umani a quelli murini, in modo da produrre anticorpi completamente umani. Proteine a uso terapeutico vengono somministrate per via parenterale, e i loro recettori o bersagli devono essere accessibili all'esterno della cellula.

Bersagli dell'azione dei farmaci

I farmaci più antichi sono derivati dall'osservazione degli effetti di piante dopo la loro ingestione da parte di animali, senza alcuna conoscenza del meccanismo o del sito di attività. Mentre questo approccio può ancora essere utile (per es., per selezionare prodotti naturali in grado di contrastare microrganismi o cellule neoplastiche), la moderna messa a punto di nuovi farmaci, tipicamente, assume un approccio opposto, muovendo dall'affermazione (o dall'ipotesi) che una certa proteina o una certa via metabolica svolga un ruolo importante nella patogenesi di una certa malattia, e che alterando l'attività della proteina si possa quindi operare in maniera efficace contro la malattia stessa. Emerge una serie cruciale di domande:

- è possibile identificare un farmaco che abbia gli effetti desiderati nei confronti del bersaglio?
- la modulazione della proteina bersaglio influenza l'evoluzione della patologia?
- il progetto è economicamente sostenibile?

BOX 1-1 ■ Validazione del bersaglio: la lezione della leptina

I sistemi biologici frequentemente contengono elementi ridondanti, o possono alterare l'espressione di elementi modulati dall'attività dei farmaci per compensare l'effetto del farmaco stesso. *In generale, più importante è la funzione e maggiore è la complessità del sistema.* Per esempio, molti meccanismi controllano l'assunzione di cibo e l'appetito, e farmaci in grado di controllare l'obesità sono risultati difficili da identificare. La scoperta dell'ormone leptina, che sopprime l'appetito, è stata basata sull'identificazione di mutazioni nel topo che hanno causato la perdita di leptina o del suo recettore, entrambe le mutazioni associate a un fenotipo significativamente obeso sia nel topo che nell'uomo. La leptina è stata quindi considerata come una splendida opportunità per trattare l'obesità. Tuttavia, gli individui obesi presentano elevati livelli di leptina e sembrano essere insensibili alla sua attività.

Le risorse che possono essere impiegate per trovare il farmaco desiderato saranno determinate dal grado di accuratezza nel rispondere alle ultime due domande.

Il bersaglio è *drugable*?

La *drugability* di un bersaglio da parte di molecole organiche a basso peso molecolare si basa sulla presenza di un sito di legame per il farmaco che possa essere raggiunto con affinità e selettività.

Se il bersaglio è un enzima o il recettore di un ligando a basso peso molecolare, l'obiettivo è ragionevole. Se il bersaglio è in relazione a un'altra proteina nota per possedere un sito di legame per un ligando in grado di controllarne l'attività è lecito avere una speranza al proposito. Tuttavia, se il ligando noto è un grosso peptide o una proteina con un'ampia regione di contatto con il suo recettore, il compito è molto più difficile. Se l'obiettivo è quello di interferire con le interazioni tra due proteine, potrebbe essere necessario identificare un punto chiave che sia cruciale per l'interazione proteina-proteina, e potrebbe anche non essere possibile identificare tale regione. Anche l'accessibilità al suo bersaglio da parte del farmaco è un aspetto critico. I bersagli extracellulari sono intrinsecamente più facili da raggiungere e, in generale, solo i bersagli extracellulari sono accessibili a farmaci macromolecolari.

Il bersaglio è stato validato?

Questa domanda è ovviamente una domanda cruciale. Una risposta negativa, frequentemente ottenibile solo retrospettivamente, rappresenta una causa comune di fallimento nel processo di "invenzione" di un farmaco (Box 1-1). Le moderne tecniche di biologia molecolare offrono strumenti nuovi e potenti per la validazione di potenziali nuovi target, nella misura in cui la biologia dei sistemi sperimentali somiglia alla biologia umana. I geni possono essere inseriti, rimossi e alterati nel topo. Risulta quindi possibile creare modelli di patologie in animali o mimare gli effetti di un'attivazione o disattivazione di lungo periodo di un dato processo biologico. Se, per esempio, la rimozione di un gene codificante per uno specifico enzima o recettore produce un effetto benefico in un modello murino validato di una patologia umana, si può ritenere che il potenziale bersaglio farmacologico sia stato validato. La presenza di mutazioni nell'uomo può allo stesso modo fornire informazioni estremamente importanti.

Per esempio, mutazioni con perdita di funzione nel gene che codifica la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*, PCSK9) riducono significativamente le concentrazioni di colesterolo LDL nel plasma e riducono il rischio di infarto del miocardio (Horton et al., 2009; Poirier e Mayer, 2013). Sulla base di tali evidenze, due industrie farmaceutiche vendono anticorpi che inibiscono l'attività della PCSK9. Questi anticorpi abbassano significativamente le concen-

TABELLA 1-1 ■ CARATTERISTICHE TIPICHE DELLE VARIE FASI DEGLI STUDI CLINICI RICHIESTI PER LA COMMERCIALIZZAZIONE DI NUOVI FARMACI

FASE I LA PRIMA DOSE NELL'UOMO	FASE II LA PRIMA DOSE NEI PAZIENTI	FASE III STUDI MULTICENTRICI	FASE IV FARMACOVIGILANZA POST-MARKETING
10-100 partecipanti	50-500 partecipanti	Da alcune centinaia ad alcune migliaia di partecipanti	Molte migliaia di partecipanti
Solitamente volontari sani; occasionalmente pazienti con patologie in stato avanzato o rare	Pazienti-soggetti che ricevono una terapia sperimentale	Pazienti-soggetti che ricevono una terapia sperimentale	Pazienti in trattamento con un farmaco approvato dagli enti regolatori
Studio in aperto	Studio randomizzato e controllato (in alcuni casi vs placebo); può essere condotto in cieco	Studio randomizzato e controllato (in alcuni casi vs placebo) o non controllato; può essere condotto in cieco	Studio in aperto
Sicurezza e tollerabilità	Efficacia e identificazione del dosaggio	Conferma dell'efficacia in una popolazione più ampia	Effetti indesiderati, compliance, interazioni tra farmaci
1-2 anni	2-3 anni	3-5 anni	Non ha durata fissa
10 milioni di U.S. \$	20 milioni di U.S.\$	50-100 milioni di U.S.\$	—
Percentuale di successi: 50%	Percentuale di successi: 30%	Percentuale di successi: 25-50%	—

trazioni ematiche di colesterolo LDL e i loro effetti sono sommativi con quelli delle statine; studi sugli effetti a lungo termine sono in corso per determinare se ne risulti ridotto il rischio di gravi eventi cardiovascolari. Altre molecole sono in fase di sviluppo.

L'invenzione di un determinato farmaco è economicamente sostenibile?

L'invenzione e lo sviluppo di un farmaco sono straordinariamente costosi, come discusso più avanti nel capitolo. La realtà economica influenza la ricerca. Per esempio, aziende di proprietà di investitori generalmente non possono permettersi di sviluppare un prodotto per il trattamento di patologie rare o patologie che sono comuni unicamente nelle regioni sottosviluppate del mondo. I finanziamenti per creare farmaci che abbiano come bersaglio patologie rare o patologie che affliggono unicamente soggetti di nazioni in via di sviluppo (in particolare le infezioni parassitarie) possono essere erogati da enti pubblici o da ricchi filantropi.

Ulteriore ricerca preclinica

Seguendo la via descritta si può generare un potenziale farmaco in grado di interagire con un bersaglio validato e alterare la sua funzione nella direzione desiderata (sia essa l'aumento o l'inibizione delle funzioni del bersaglio). A questo punto si devono considerare tutti gli aspetti della molecola in questione: la sua affinità e selettività nell'interazione con il bersaglio, le sue proprietà farmacocinetiche (ADME), le problematiche legate alla sua produzione su larga scala, mediante sintesi chimica o estrazione da una sorgente naturale, le sue proprietà farmaceutiche (stabilità, solubilità, problematiche di formulazione) e la sua sicurezza. Si spera di potere correggere, nei limiti del possibile, qualsiasi ovvio deficit attraverso la modifica della molecola stessa o mediante il cambiamento delle modalità di presentazione all'uso della molecola stessa.

Prima di essere somministrati nell'uomo, tutti i potenziali farmaci vengono valutati per la loro potenziale tossicità monitorandone l'attività per un periodo di tempo prolungato nei vari sistemi in due specie di animali, tipicamente una specie di roditori (in genere il topo) e una di non-roditori (spesso il coniglio). I composti vengono anche valutati per una potenziale carcinogenicità, genotossicità e tossicità riproduttiva (vedi Capitolo 4). Quando possibile vengono utilizzate sperimentazioni *in vitro* ed *ex vivo*, al fine sia di minimizzare i costi che di ridurre il numero di animali utilizzati. Se vengono osservati degli effetti indesiderati, la prima domanda è se essi siano legati al meccanismo d'azione del farmaco

(per es., causati dall'interazione del farmaco con il suo bersaglio o *mechanism-based*) o se siano dovuti a un effetto indipendente dall'attività sul bersaglio farmacologico (effetti *off-target*). Se questo è il caso, vi è la possibilità di minimizzare tali effetti mediante un'ulteriore ottimizzazione della molecola.

Prima che il candidato farmaco possa essere somministrato nell'uomo, l'Azienda deve registrare una domanda di IND, che viene indirizzata alla FDA (vedi "Sperimentazione clinica") per l'autorizzazione a usare il farmaco per la ricerca sull'uomo. La IND descrive il rationale e le evidenze preliminari circa l'efficacia in sistemi sperimentali, come pure la farmacologia, la tossicologia, la chimica, la produzione, e via di seguito. Essa descrive inoltre il programma di ricerche che si intende condurre nell'uomo. La FDA ha 30 giorni per valutare la domanda, al termine dei quali l'agenzia può negare l'autorizzazione, chiedere ulteriori informazioni o permettere il passaggio al primo stadio di sperimentazione clinica¹.

Sperimentazione clinica

Ruolo della FDA

La FDA rappresenta l'agenzia regolatoria all'interno dello U.S. DHHS. Essa è responsabile della protezione della salute pubblica attraverso la garanzia di efficacia e sicurezza dei farmaci umani e veterinari, dei prodotti biologici, dei dispositivi medici, delle forniture alimentari della nazione, dei cosmetici, e dei prodotti che emettono radiazioni (FDA, 2014). La FDA è anche responsabile dell'avanzamento della salute pubblica contribuendo ad accelerare quelle innovazioni che possono rendere i cibi e i farmaci più efficaci, sicuri e accessibili, e fornendo al pubblico l'informazione accurata, basata sulle evidenze scientifiche, di cui esso ha bisogno per assumere farmaci e cibi per il miglioramento della propria salute.

Nuove regolamentazioni governative spesso traggono origine da tragedie. La prima legislazione relativa ai farmaci negli Stati Uniti, ovvero il Federal Food and Drug Act del 1906, riguardava unicamente il trasporto tra Stati di cibi o farmaci adulterati o falsificati. Non vi erano obblighi relativi alla determinazione dell'efficacia o della sicurezza dei farmaci. Questa legge venne emendata

¹ In Europa, l'ente regolatorio predisposto alla valutazione di farmaci sviluppati dall'industria farmaceutica è la European Medicine Agency (EMA), che ha sede ad Amsterdam (www.ema.europa.eu) [N.d.C.].

nel 1938 dopo la morte di più di 100 bambini a causa del cosiddetto “elisir sulfamidico”, una soluzione di sulfamidico in glicole dietilenico, un solvente eccellente ma altamente tossico, nonché ingrediente nei liquidi anticongelanti. L'applicazione dell'emendamento venne affidato all'FDA. Vennero quindi introdotti gli studi di tossicità e l'approvazione della NDA (vedi “Conduzione delle sperimentazioni cliniche”) quali prerequisiti preliminari alla ricerca e poi alla commercializzazione di un farmaco. Tuttavia, anche se doveva essere dimostrata la sicurezza di un nuovo farmaco, non vi era la necessità di dimostrarne l'efficacia.

Negli anni '60 la talidomide, un farmaco ipnotico senza alcun particolare pregio rispetto ad altri farmaci della sua classe, venne introdotta in Europa. Studi epidemiologici stabilirono che questo farmaco, assunto durante i primi mesi di gravidanza, era responsabile di un'epidemia di un raro e severo difetto di nascita, la focomelia, caratterizzata da gravi malformazioni agli arti. In reazione a questa catastrofe, il Congresso degli Stati Uniti approvò nel 1962 l'emendamento Harris-Kefauver al Food, Drug, and Cosmetic Act. Questo emendamento stabiliva come requisito la prova di efficacia insieme a una documentazione di sicurezza relativa in termini di rapporto rischio-beneficio per la patologia che veniva trattata (più grave era la malattia e maggiore era il rischio accettabile).

Oggi, la FDA si trova ad affrontare una sfida enorme, in particolare alla luce della comune credenza che il suo compito non possa essere svolto con le risorse disponibili. Inoltre, il danno causato da farmaci responsabili di eventi avversi non prevedibili non è l'unico rischio di un sistema imperfetto: è possibile anche che un danno derivi da un processo di approvazione lento che ritarda la disponibilità sul mercato di un nuovo farmaco con significativi effetti benefici.

Conduzione delle sperimentazioni cliniche

Le sperimentazioni cliniche sono progettate per acquisire informazioni circa le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di un potenziale farmaco nell'uomo. Perché un farmaco possa essere approvato per la vendita negli Stati Uniti [e in Europa (N.d.C.)] è necessario che venga provata sia la sua efficacia sia un adeguato margine di sicurezza.

I National Institutes of Health degli Stati Uniti sottolineano sette requisiti etici che devono essere raggiunti prima che una sperimentazione clinica possa avere inizio:

1. il valore sociale,
2. la validità scientifica,
3. la selezione obiettiva e corretta dei soggetti,
4. il consenso informato,

5. un rapporto favorevole tra rischio e beneficio,
6. il controllo attraverso una supervisione indipendente,
7. il rispetto per i soggetti umani, potenziali e ammessi (NIH, 2011).

Le sperimentazioni cliniche regolamentate dall'FDA [e dall'EMA (N.d.C.)], tipicamente vengono condotte in quattro fasi. Le prime tre sono preposte a stabilire la sicurezza e l'efficacia, mentre le sperimentazioni post-marketing di fase IV forniscono ulteriori informazioni riguardo a nuove indicazioni, rischi, dosaggi ottimali e posologie. La **Tabella 1-1** e la **Figura 1-1** riassumono le caratteristiche importanti di ciascuna fase della sperimentazione clinica, con particolare attenzione al tasso di abbandono tra uno stadio e quello successivo nell'ambito di un processo relativamente lungo e costoso. Nel momento in cui le sperimentazioni di fase III vengono completate, lo sponsor (solitamente un'industria farmaceutica) presenta domanda all'FDA per l'approvazione all'immissione in commercio del farmaco; questa domanda viene definita NDA oppure BLA. Queste domande contengono informazioni complete, inclusi rapporti individuali per ciascuno delle centinaia o migliaia di soggetti che hanno ricevuto il farmaco durante la sperimentazione di fase III. Le domande vengono esaminate da team di specialisti, e la FDA [e l'EMA (N.d.C.)] può anche richiedere l'aiuto di esperti esterni in presenza di casi complessi.

A seguito del Prescription Drug User Fee Act (PDUFA, emanato nel 1992 e rinnovato ogni 5 anni), le industrie farmaceutiche ora provvedono a una significativa percentuale del budget della FDA attraverso costi di utilizzo, uno sforzo legislativo per velocizzare il processo di revisione volto all'approvazione di un farmaco. Il PDUFA ha anche allargato il programma di sicurezza dei farmaci dell'FDA e aumentato le risorse disponibili al controllo della pubblicità televisiva dei farmaci. Secondo il PDUFA, una volta che è stata presentata una NDA alla FDA, la valutazione tipicamente richiede 6-10 mesi: durante questo periodo vengono condotte diverse attività di controllo, inclusi incontri dei comitati consultivi, modifiche, ispezioni alle unità produttive e valutazione dei nomi proprietari (FDA, 2013a). Prima che un farmaco venga approvato per la sua immissione in commercio, l'Azienda e la FDA devono raggiungere un accordo circa il contenuto del foglietto illustrativo, cioè le informazioni ufficiali relative alla prescrizione. Questo foglietto illustrativo descrive le indicazioni approvate del farmaco e le informazioni di farmacologia clinica, inclusi il dosaggio, le reazioni avverse e le precauzioni e gli avvertimenti speciali (spesso esposti in un “black box”).

Il materiale promozionale utilizzato dalle industrie farmaceutiche non può discostarsi dalle informazioni contenute nel foglietto illustrativo. È importante sottolineare che negli Stati Uniti il medi-

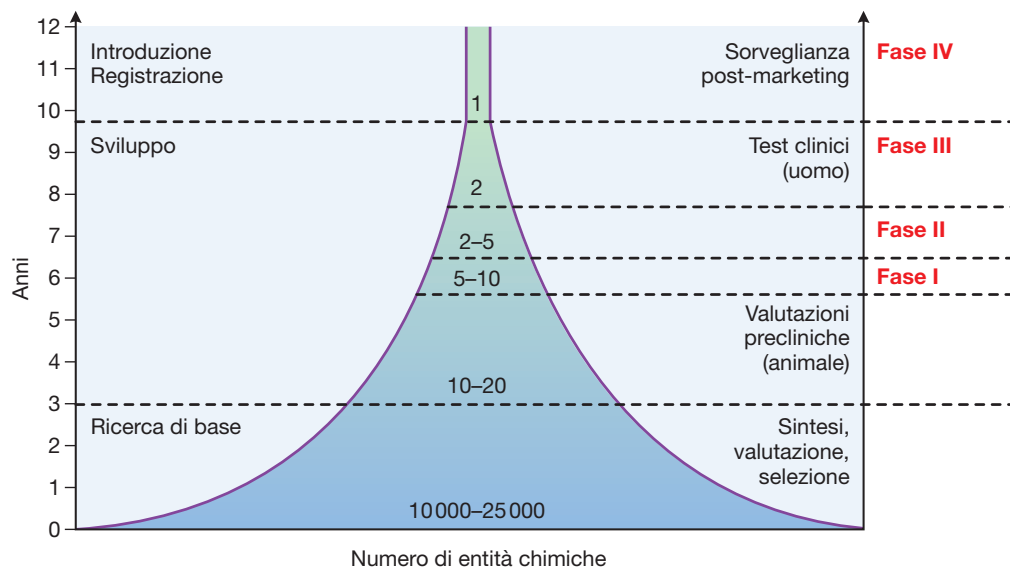


Figura 1-1 Le fasi, il tempo necessario e la percentuale di successo che caratterizzano l'invenzione di nuovi farmaci. Vedi anche Tabella 1-1.

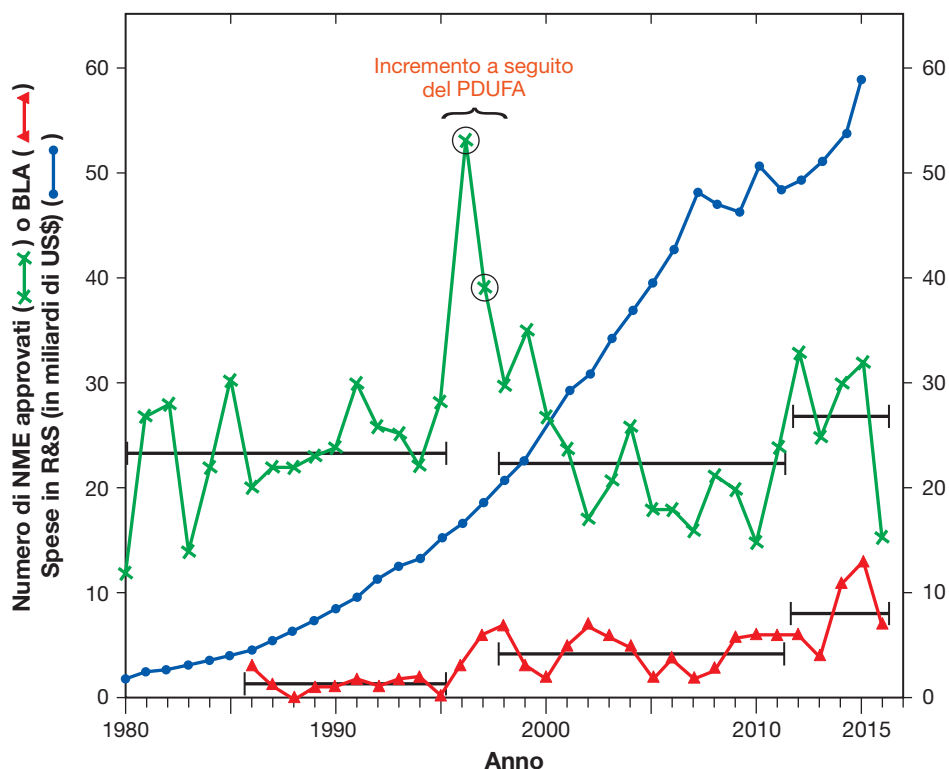


Figura 1-2 Il costo per l'invenzione di un farmaco sta crescendo, ma è produttivo? Ogni linea nera orizzontale indica il numero medio annuale di NME e BLA per il periodo di tempo compreso dalla lunghezza della linea.

Negli anni più recenti vi è stato un modesto aumento nel numero di approvazioni di NME (inibitori di diverse chinasi) e di nuovi farmaci biologici (numerosi anticorpi a uso terapeutico). Sarà comunque necessario un continuo aumento di produttività per sostenere le attuali aziende farmaceutiche nel momento in cui dovranno far fronte a una marea di scadenze dei loro brevetti. Vi sono forti pareri che lo sviluppo di farmaci molto più specifici e personalizzati, basati su di una nuova generazione di tecniche di diagnostica molecolare e sulla migliore comprensione delle patologie nei singoli pazienti, possa sia portare vantaggi alla terapia medica sia rivelarsi importante per la sopravvivenza delle aziende farmaceutiche.

Infine, molte delle incredibili scoperte in ambito genetico e della biologia molecolare sono ancora relativamente nuove, specialmente se misurate sulla scala temporale dello sviluppo dei farmaci. È possibile quindi sperare che la moderna medicina molecolare sarà in grado di sostenere lo sviluppo di trattamenti farmacologici più efficaci e più specifici per un sempre più ampio spettro di patologie umane.

Bibliografia

- Aagard L, Hansen EH. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol*, **2009**, 9:4.
- Avery RJ, et al. The impact of direct-to-consumer television and magazine advertising on antidepressant use. *J Health Econ*, **2012**, 31:705–718.
- CDC. Health expenditures. **2013**. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/health-expenditures.htm>. Accessed July 8, 2015.
- Cutler DM. The demise of a blockbuster? *N Engl J Med*, **2007**, 356:1292–1293.
- DHHS. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, **1979**.

- FDA. An evaluation of the PDUFA Workload Adjuster: Fiscal Years 2009–2013. **2013a**. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM350567.pdf>. Accessed June 19, 2015.
- FDA. MedWatch: Improving on 20 Years of Excellence. *FDA Voice*. **2013b**. Available at: <http://blogs.fda.gov/fdavoices/index.php/2013/06/medwatch-improving-on-20-years-of-excellence/>. Accessed May 11, 2017.
- FDA. What we do. **2014**. Available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/>. Accessed June 19, 2015.
- Horton JD, et al. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Lipid Res*, **2009**, 50:S172–S177.
- Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better—LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med*, **2015**, 372:2448–2450.
- Kaiser J. Private money, public disclosure. *Science*, **2009**, 325:28–30.
- Kassirer JP. *On the Take. How Medicine's Complicity With Big Business Can Endanger Your Health*. Oxford University Press, New York, **2005**.
- Kastelein JJ, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, **2008**, 358:1421–1443.
- Lincoln A. Second speech on discoveries and inventions. **1859**. Available at: <http://quod.lib.umich.edu/l/lincoln/lincoln3/1:87?rgn=div1;view=fulltext>. Accessed May 8, 2017.
- NIH. Ethics in clinical research. **2011**. Available at: <http://clinicalcenter.nih.gov/recruit/ethics.html>. Accessed July 8, 2015.
- Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Design Dev Ther*, **2013**, 7:1135.
- Schnipper LE, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol*, **2015**, 33:2563–2577.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, **2013**, 310:2191–2194.
- Xie L, et al. Drug discovery using chemical systems biology: identification of the protein-ligand binding network to explain the side effects of CETP inhibitors. *PLoS Comput Biol*, **2009**, 5:e1000387.
- Xie L, et al. In silico elucidation of the molecular mechanism defining the adverse effect of selective estrogen receptor modulators. *PLoS Comput Biol*, **2007**, 3:e217.

Principi per la compilazione della ricetta medica e aderenza del paziente*

Iain L.O. Buxton

IL LATINO NON È PIÙ USATO

- Chi può prescrivere farmaci?
- Pratica corrente
- Corretto uso dei ricettari
- Scelta del prodotto farmaceutico e del suo quantitativo

SOSTANZE SOTTOPOSTE A CONTROLLO

- Prescrizioni per sostanze sotto controllo
- Prescrizioni a voce
- Ripetibilità
- Prevenzione delle frodi
- Uso di erba

LA RICETTA COME MERCE

IL CASO PARTICOLARE DEI SOGGETTI ANZIANI

CLASSIFICAZIONE E STANDARD DEI FARMACI

ADERENZA ALLA TERAPIA

- La relazione medico-paziente
- I pazienti e le loro convinzioni
- La terapia

PRESCRIZIONE ELETTRONICA

ELIMINARE GLI ERRORI NELLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI

Il latino non è più usato

Nello scrivere le prescrizioni, utilizzare come lingua l'inglese (negli Stati Uniti) o la lingua del Paese di appartenenza del paziente. Il latino oggi non è più il linguaggio internazionale per la medicina, ma un rilevante numero di abbreviazioni, comunemente utilizzate, deriva da un obsoleto uso del latino e persiste nella scrittura delle prescrizioni. Si raccomanda di evitare di usarle. *Non utuntur Latini*.

Alcuni termini in latino sembrano fortemente radicati nella pratica della farmacia. Si dice che "Rx" fosse abbreviazione del verbo *recipere*, che significa "prendere" o "prendere così" come indicazione per il farmacista per preparare il medicamento, prima della "ricetta" del medico. L'abbreviazione "Sig", dal termine *signatura*, è utilizzata nella prescrizione per evidenziare l'indicazione per la somministrazione del medicamento.

Chi può prescrivere farmaci?

Le prescrizioni negli Stati Uniti sono disciplinate da agenzie dello stato federale. I professionisti della salute, e non solo i medici M.D. e D.O., possono prescrivere le ricette, anche se in alcuni casi sono esclusi i narcotici. I dentisti autorizzati, i podiatri, gli assistenti laureati dei medici, gli infermieri, i farmacisti e gli psicologi clinici possono, in varie circostanze, prescrivere farmaci.

Pratica corrente

Al giorno d'oggi, la prescrizione è costituita da intestazione, iscrizione, indicazione, signa, e da nome e firma del prescrittore, tutti contenuti in un singolo modulo (Figura AI.1). L'intestazione include la data in cui l'ordine di prescrizione è stato scritto, nome, indirizzo, peso, età del paziente e Rx (prendere). Il corpo della prescrizione, o *iscrizione*, contiene il nome e la quantità o concentrazione di farmaco che deve essere dispensato, oppure il nome e la concentrazione di ogni ingrediente che lo compone.

L'*indicazione* è l'istruzione per il farmacista, che di solito consiste in una breve frase del tipo: "fornire 30 compresse". Il *signa* o "Sig" è l'istruzione per il paziente sulle modalità di assunzione della prescrizione, interpretato e trasposto sull'etichetta della ricetta dal farmacista. Negli Stati Uniti dovrebbe essere scritta sempre in inglese, ma molti medici continuano a utilizzare abbreviazioni latine, come "1 cap tid pc", che verrà interpretata dal farmacista come "prendi una capsula tre volte al giorno dopo i pasti". Comunque, le abbreviazioni latine rendono soltanto la ricetta più misteriosa e il loro uso viene quindi scoraggiato. Il farmacista dovrebbe scrivere sempre l'etichetta in inglese (o meglio nella lingua del paziente). L'utilizzo di tali abbreviazioni può essere fattore di confusione, da cui derivano molti gravi errori di dispensazione.

Occorre evitare l'istruzione "prendere come prescritto". Essa presume che il paziente sia in grado di decifrarla; inoltre è inadeguata per il farmacista, che deve comprendere l'intenzione del medico prima di dispensare il medicamento. L'inserimento di indicazioni precise fornirebbe una maggior sicurezza per il paziente, in quanto il farmacista potrebbe confermare che per il regime prescritto è stato dispensato il farmaco giusto. L'indicazione migliore per il paziente sarà quella che esplicherà lo scopo del farmaco, con espressioni del tipo "per il sollievo dal dolore" o "per alleviare il prurito". La corretta via di somministrazione sarà esplicitata dalla prima parola delle indicazioni. Per un dosaggio orale, le indicazioni dovrebbero cominciare con *prendere* o *dare*, per i prodotti applicati esternamente con *applicare*, per le supposte con *inserire*; per le gocce per occhi, orecchie e naso, *mettere* è preferibile a "instillare".

Corrette informazioni sul paziente

Il nome e l'indirizzo del paziente sono necessari per avere la sicurezza che la giusta prescrizione venga dispensata al giusto paziente, oltre che per fini di identificazione e registrazione. Se il dosaggio di un farmaco è proporzionale a parametri come peso, età o superficie corporea, questi dovrebbero essere indicati.

Il dosaggio e la formula di calcolo impiegati, per esempio, "240 mg ogni 8 ore (40 mg/kg/die)", dovrebbero essere indicati per permettere a un altro operatore sanitario di effettuare un doppio controllo sul calcolo del dosaggio. Quando compilano questo

* Traduzione a cura di Cristina Lanni.


ACE: enzima di conversione dell'angiotensina
CAS: Chemical Abstract Service
CSA: Controlled Substances Act
DEA: Drug Enforcement Agency
DO: osteopata
DTC: diretto al consumatore
FDA: Food and Drug Administration
IOM: Istituto di medicina
ISMP: Institute for Safe Medication Practices
MD: Medico di base
NDC: Codice Nazionale del Farmaco
PA: assistente laureato del medico
RN: numero di registrazione
USAN: U.S. Adopted Name
USP: U.S. Pharmacopeia
USP MERP: U.S. Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program
USP/NF: USP/National Formulary

tipo di ricette, i farmacisti devono sempre ricalcolare le equazioni di dosaggio. Negli ospedali e in alcuni ambulatori, per gli ordini di farmaci come antibiotici e antiepilettici, che talvolta è difficile dosare (per es., fenitoina), è opportuno che i medici specifichino la diagnosi del paziente e il farmaco desiderato e richiedano il dosaggio al farmacista clinico. È ciò che viene comunemente fatto per farmaci con un rischio significativo di effetti avversi, come la vancomicina.

Corretto uso dei ricettari

Il ricettario per le prescrizioni riporta in genere un'intestazione in cui sono indicati il nome del medico, l'indirizzo e il telefono dell'ambulatorio (vedi Figura AI.1). Quando vengono utilizzati dei moduli comuni di un ente, che non riportano tali informazioni, il medico dovrebbe scrivere il proprio nome e indicare il proprio numero di telefono, al fine di poter essere facilmente rintracciato da altri operatori sanitari qualora sorgessero dei dubbi.

Figura AI-1 La ricetta. La ricetta deve essere scritta con attenzione e in modo leggibile al fine di identificare il paziente, il nome del farmaco e la via di somministrazione. Occorre evitare le abbreviazioni e i termini in latino, che possono condurre a errori di dispensazione. Anche includere nella ricetta lo scopo del medicinale prescritto (per es., "per il controllo della pressione arteriosa") può prevenire errori. Per esempio, l'impiego del losartan per il trattamento dell'ipertensione potrebbe richiedere 100 mg/die (1.4 mg/kg/die), anche se il trattamento dello scompenso cardiaco con questo antagonista del recettore dell'angiotensina II non dovrebbe generalmente superare i 50 mg/die. Questa indicazione può inoltre aiutare i pazienti a orientarsi nella terapia che devono seguire, evitando per esempio errori di dosaggio, particolarmente quando i medicinali sono somministrati ai bambini.

Superscription	Date: <u>April 10, 2010</u>	Aptus Medical Arts W.E. Hansen 123 Homestead Pl. Suite 2 Searchlight, NV 89046	
	Name: <u>Harry Hypertensive (M/F)</u>	Age: <u>51</u>	
Inscription	Address: <u>444 Gold Mine Rd</u>	Wt: <u>92.6 kg</u>	
	Rx <u>Losartan 50 milligram Tabs, Dispense #30</u>		
Subscription	Sig: <u>Take one by mouth daily in the morning for blood pressure control</u>		
	Refill <u>6 (six) times</u>	Signature <u>W.E. Hansen, MD</u>	
	Generic Substitution <u>OK</u>	DEA #: _____	

Tutte le prescrizioni dovrebbero essere scritte a penna; questa indicazione è obbligatoria per le prescrizioni della Lista II (per es., i narcotici) come da direttiva statunitense del 1970 per le sostanze controllate (Controlled Substances Act) (**Box AI-1**; vedi anche qui di seguito "Sostanze sottoposte a controllo").

La data della ricetta è una parte importante per l'anamnesi del paziente e può aiutare il farmacista nell'individuare potenziali problemi. Per esempio, se un oppioide viene prescritto per il dolore causato da un trauma e la prescrizione viene presentata al farmacista due settimane dopo l'incidente, il farmaco non risulta più indicato. Quando la terapia con oppioidi richiede periodi più lunghi del periodo coperto dalla prima prescrizione, può essere rilasciata una seconda prescrizione con la sigla "non ripetere prima" della data. La compliance del paziente può essere stimata dalle date nelle quali una prescrizione ripetibile viene ridispensata. Quando il medico scrive la ricetta originale deve indicare il numero di confezioni che vuole che il paziente possieda o segnare nessuna. Per i farmaci di mantenimento che non abbiano potenziale d'abuso, è ragionevole prescrivere per un mese di rifornimento e segnare il modulo della ricetta in modo che le scorte vengano dispensate nell'arco di un periodo sufficiente per rifornire il paziente fino al momento della prossima visita programmata dal medico. L'indicazione "ripetibile se necessario" può essere utilizzata, ma non è appropriata in quanto può autorizzare il paziente a misurare l'assunzione del medicinale o a disertare gli appuntamenti per le visite di controllo. Se non si desidera la ripetibilità, nell'apposito spazio deve essere inserita la parola "zero" in lettere, e non "0" in cifre, per evitare la possibilità di falsificare le originali indicazioni del medico. La ripetibilità per le sostanze sottoposte a controllo è discussa di seguito.

La preoccupazione in merito all'aumento dei costi della salute ha favorito la dispensazione dei cosiddetti farmaci "generici". Un farmaco viene chiamato con il suo nome generico (negli Stati Uniti questo è l'U.S. Adopted Name o USAN) o il nome attribuito dalla casa produttrice proprietaria del farmaco, detto *marchio di fabbrica, nome commerciale* o *marchio*. Nella maggior parte degli Stati Uniti, i farmacisti hanno la facoltà di dispensare farmaci generici piuttosto che farmaci con un marchio. Il medico può richiedere che il farmacista non sostituisca il generico con un farmaco di marchio indicandolo sulla ricetta ("non sostituire"), benché in genere ciò non sia necessario dal momento che la FDA richiede che i generici abbiano gli stessi standard in termini di sicurezza ed efficacia dell'equivalente con marchio. I parametri di bioequivalenza rappresentano una sfida per implementare i dati sui farmaci di nuova generazione come i biologici (Bate et al., 2016), ma sono

Pianificazione e ottimizzazione del regime posologico: dati farmacocinetici*

Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen e Nina Isoherranen

PARAMETRI FARMACOCINETICI TABULATI

- Biodisponibilità
- Escrezione urinaria del farmaco immodificato
- Legame alle proteine plasmatiche
- Clearance
- Volume di distribuzione
- Emivita
- Tempo di raggiungimento della concentrazione massima
- Concentrazione massima

ALTERAZIONE DEI PARAMETRI NEL SINGOLO PAZIENTE

- Legame alle proteine plasmatiche
- Clearance
- Esempio
- Volume di distribuzione
- Emivita

INDIVIDUALIZZAZIONE DEL DOSAGGIO

Questa appendice fornisce un riassunto dei principali dati farmacocinetici per quei farmaci di piccole dimensioni molecolari di comune uso clinico che raggiungono la circolazione sistemica sia dopo somministrazione per via parenterale sia dopo introduzione per altre vie. A causa dello spazio limitato, la lista dei farmaci non è esaustiva. Non sono riportati i farmaci destinati esclusivamente all'applicazione topica il cui passaggio nella circolazione sistemica non è significativo (per es., preparazioni oftalmiche e alcune applicazioni cutanee; vedi Capitoli 69 e 70). La stesura dell'elenco è stata influenzata da alcuni altri criteri di scelta ma, in generale, gli Autori hanno cercato di includere uno o più farmaci rappresentativi in ciascuna delle aree terapeutiche trattate in questo testo, basati su distinti meccanismi d'azione. In alcuni casi, certi farmaci sono stati esclusi perché le loro farmacocinetiche non sono rilevanti per la loro gestione terapeutica. Un caso ovvio è rappresentato da quei farmaci la cui efficacia non è, in apparenza, correlata con la concentrazione ematica in modo reversibile (per es., alcuni farmaci antitumorali citotossici).

Spesso, ci si è posti il problema di decidere quale dei numerosi farmaci di una certa classe dovesse essere selezionato. Questa scelta è particolarmente problematica quando le diverse possibilità sono, in gran parte, terapeuticamente equivalenti. Due criteri che si sono dimostrati utili sono l'uso prevalente e l'unicità del meccanismo d'azione. In questa edizione, per i dati relativi alla prevalenza di impiego, abbiamo consultato gli elenchi dei 200 farmaci più venduti nel 2015. Sono stati selezionati i farmaci che rientrano nella lista e che incontrano i criteri menzionati. Sono stati anche considerati tutti i nuovi farmaci approvati dalla FDA tra il 2010 e il 2015. Come già detto, un farmaco meno utilizzato può tuttavia essere compreso se possiede un meccanismo d'azione diverso rispetto ai farmaci usati di frequente, o effetti aggiuntivi che offrono un vantaggio terapeutico unico, o un profilo di effetti collaterali più accettabile. I dati relativi alla farmacocinetica di diversi vecchi farmaci non presenti in questa appendice, possono essere trovati nelle precedenti edizioni di questo libro.

Con rare eccezioni (per es., gli interferoni), le proteine terapeutiche ricombinanti sono state escluse da questa compilazione. In molti casi, la proteina terapeutica è diretta a interagire con eleva-

ta affinità con specifici tessuti o bersagli cellulari; di conseguenza, l'efficacia clinica raramente si correla con la concentrazione di farmaco circolante e la farmacocinetica non è considerata critica nell'indirizzare il suo dosaggio. Per esempio, per un numero di anticorpi terapeutici, l'anticorpo viene somministrato a una dose fissa a intervalli prolungati che consentono la sua clearance in maniera quasi completa (per es., infliximab). Dato lo spazio limitato, è stato quindi deciso di concentrare l'attenzione sui farmaci di piccole dimensioni molecolari.

L'obiettivo principale di questa appendice è presentare al medico i dati farmacocinetici del farmaco in un formato tale da mostrarne le caratteristiche essenziali di biodisponibilità che costituiscono la base per la definizione del regime posologico. La **Tabella AII-1** riporta dati quantitativi riguardo all'assorbimento, la distribuzione, l'eliminazione del farmaco e le conseguenze su tali processi provocate da stati patologici, età, gravidanza e genere, laddove significativi. Inoltre, riporta informazioni relative all'efficacia e alla tossicità del farmaco in rapporto alla concentrazione ematica o plasmatica. I principi su cui si basa la scelta sia della dose adatta di mantenimento sia degli intervalli di somministrazione appropriati (così come l'entità della dose di carico, quando necessaria) sono illustrati nel Capitolo 2. Le applicazioni di questi principi per la personalizzazione della posologia, utilizzando i dati della Tabella AII-1, sono qui presentate.

Per utilizzare i dati riportati, è necessario comprendere il concetto di clearance e la sua applicazione per stabilire il regime posologico. È inoltre necessario considerare i valori medi di clearance, così come i valori di assorbimento e distribuzione del farmaco. Di seguito vengono fornite le definizioni degli otto parametri principali elencati nella tabella per ciascun farmaco riportato. Vengono inoltre descritti i principali fattori che influenzano questi parametri, sia nel soggetto sano sia nel paziente con patologie epatiche o renali. Ovviamente, risulterebbe più semplice se vi fosse consenso su un valore standard per un dato parametro farmacocinetico; invece, in letteratura, molto spesso i valori spaziano in un ampio intervallo e il consenso sui valori dei parametri farmacocinetici è stato raggiunto soltanto per un limitato numero di farmaci.

La Tabella AII-1 riporta i singoli valori di ciascun parametro e la sua variabilità nella popolazione, indicata dalla deviazione standard, selezionati dalla letteratura esistente, secondo i criteri scientifici adottati dagli Autori di questo capitolo. Molti dei valori sono espressi come valore medio di uno studio di popolazione ± 1 deviazione standard (media \pm SD). Comunque, alcuni dati sono ri-

* Traduzione a cura di Cristina Lanni.

TABELLA AII-1 ■ DATI FARMACOCINETICI

Legenda: salvo quando diversamente specificato da una nota, i dati presentati si riferiscono, per la popolazione dei diversi studi: al valore medio ± 1 deviazione standard, al valore medio e all'intervallo (valori minimi e massimi indicati tra parentesi), all'intervallo tra il valore minimo e quello massimo, o a un singolo valore medio. ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; AIDS, sindrome da immunodeficienza acquisita; Anz, anziano; Bamb, bambino; C_{max} , concentrazione massima; CYP, citocromo P 450; Ep, epatite; EV, endovenosa; F, fumatore; Fem, femmina; Grav, donna gravida; IH, inalazione. HIV, virus dell'immunodeficienza umana; IM, intramuscolare; LD, patologia epatica cronica; M, maschio; MAO, monoamino ossidasi; NAT, N-acetiltransferasi; Neo, neonato; Obes, obeso; PDR54, *Physicians Desk Reference*, 54th ed. Montvale, NJ, Medical Economics Co., 2000; PDR58, *Physicians Desk Reference*, 58th ed. Montvale, NJ, Medical Economics Co., 2004; PO, per via orale; Prem, neonati prematuri; Rac, miscela racemica di stereoisomeri; RD, patologia renale cronica (inclusa uremia); SC, sottocutanea; ST, solfotransferasi; T_{max} , tempo per il raggiungimento della C_{max} ; UGT, UDP-glucuronil transferasi; V_{ss} , volume di distribuzione allo stato stazionario. Altre abbreviazioni sono definite nel testo di questa appendice.

BIODISPONIBILITÀ (orale) (%)	ESCREZIONE URINARIA (%)	QUOTA LEGATA NEL PLASMA (%)	CLEARANCE (mL/min/kg)	VOLUME DI DISTRIBUZIONE (L/kg)	EMIVITA (ore)	T_{max} (ore)	CONCENTRAZIONE MASSIMA (C_{max})
Aciclovir							
15-30 ^a	75 \pm 10	15 \pm 4	CL = 3.37 CL _{Cr} + 0.41 ↓ Neo	0.69 \pm 0.19 ↓ Neo	2.4 \pm 0.7 ↑ RD, Neo	1.5-2 ^b	3.5-5.4 μ M ^b

^a Diminuisce con l'aumentare della dose. ^b Intervallo delle concentrazioni allo *steady-state* ottenute con una dose PO di 400 mg somministrata ogni 4 ore fino allo *steady-state*.

Bibliografia: Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of acyclovir. *Clin Pharmacokinet*, 1983, 8:187-201.

Acido valproico^a							
100 \pm 10 ^b	1.8 \pm 2.4	93 \pm 1 ^c ↓ RD, LD, Grav, Anz, Neo	0.11 \pm 0.02 ^{d,e} ↑ Bamb	0.22 \pm 0.07 ↑ LD, Neo	14 \pm 3 ^{d,e} ↑ LD, Neo ↓ Bamb	1-4 ^f	34 \pm 8 μ g/mL ^f

^a L'acido valproico è disponibile sia in forma di acido libero sia in forma di composto di coordinazione stabile, sostituito da sodio valproato e acido valproico (divalproex sodico). ^b La disponibilità sistemica dello ione valproato è la stessa dopo dosi PO molarmente equivalenti di acido libero e di divalproex sodico. ^c Dose-dipendente; valori mostrati per somministrazione giornaliera di 250 e 500 mg. A 1 g/die, % legame = 90% \pm 2%. ^d Riportati dati per dosaggio multiplo (500 mg/die). Valore per la singola dose: 0.14 \pm 0.04 mL/min/kg; $t_{1/2}$ = 9.8 \pm 2.6 ore. La CL totale è la stessa alla dose di 100 mg/die, anche se la CL del farmaco libero aumenta con il dosaggio multiplo. Valproato è eliminato soprattutto per glucuronidazione. ^e Aumento di CL e diminuzione di $t_{1/2}$ per induzione enzimatica conseguente alla concomitante somministrazione di altri farmaci antiepilettici. ^f C_{media} dopo una dose PO di 250 mg (capsule) somministrata 2 volte/die per 15 giorni a soggetti adulti sani di sesso maschile. È riportato un intervallo terapeutico di 50-150 μ g/mL. Il T_{max} per le compresse gastroresistenti è di 3-8 ore e di 7-14 ore per le compresse a rilascio prolungato.

Bibliografia: Dean JC. Valproate. In: *The Treatment of Epilepsy*, 2nd ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, pp. 824-832; Pollack GM, et al. Accumulation and washout kinetics of valproic acid and its active metabolites. *J Clin Pharmacol*, 1986, 26:668-676; Zaccara G, et al. Clinical pharmacokinetics of valproic acid - 1988. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 75:367-389.

Albendazolo^a							
— ^b ↑ Cibo	< 1	70	10.5-30.7 ^c	—	8 [6-15] ^d	2-4 ^e	0.50-1.8 μ g/mL ^e

^a L'albendazolo PO subisce un rapido e pressoché completo metabolismo di primo passaggio trasformandosi in albendazolo solfossido, il quale è farmacologicamente attivo. Sono riportati i dati farmacocinetici dell'albendazolo solfossido per adulti di entrambi i sessi. ^b La biodisponibilità assoluta dell'albendazolo solfossido non è nota, ma aumenta con i cibi ad alto contenuto di grassi. ^c CL/F dopo somministrazione 2 volte/die fino allo *steady-state*. Trattamenti cronici con albendazolo sembrano indurre il metabolismo dell'albendazolo solfossido. ^d La $t_{1/2}$ in casi di bambini affetti da neurocisticercosi risulta più breve rispetto all'adulto; potrebbe essere necessario somministrarlo più frequentemente (3 volte/die) nei bambini rispetto alla doppia somministrazione giornaliera nell'adulto. ^e Dopo una dose PO di 7.5 mg/kg somministrata 2 volte/die per 8 giorni nell'adulto.

Bibliografia: Marques MP, et al. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality*, 1999, 11:218-223. PDR58, 2004, p. 1422. Sanchez M, et al. Pharmacokinetic comparison of two albendazole dosage regimens in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol*, 1993, 16:77-82. Sotelo J, et al. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 34:503-515.

Albuterolo^a							
PO, R: 30 \pm 7 PO, S: 71 \pm 9 IH, R: 25 IH, S: 47	R: 46 \pm 8 S: 55 \pm 11	R/S: 7 \pm 1	R: 10.3 \pm 3.0 S: 6.5 \pm 2.0 ↓ RD	R: 2.00 \pm 0.49 S: 1.77 \pm 0.69 ↓ RD	R: 2.00 \pm 0.49 S: 2.85 \pm 0.85	R: 1.5 ^b S: 2.0 ^b	R: 3.6 [1.9-5.9] ng/mL ^b S: 11.4 [7.1-16.2] ng/mL ^b

^a Dati relativi agli isomeri R ed S in soggetti sani. Non ci sono differenze tra i sessi. Non si riscontrano differenze cinetiche nei soggetti asmatici. L'attività β -adrenergica risiede soprattutto nell'enantiomero R. La forma orale subisce un importante effetto di primo passaggio per solfatazione a livello intestinale. ^b Valore medio (intervallo) dopo somministrazione di una dose PO di 4 mg di albuterolo racemico (R/S).

Bibliografia: Boulton, et al. Enantioselective disposition of albuterol in humans. *Clin Rev Allergy Immunol*, 1996, 14:115-138; Mohamed MH, et al. Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*, 1999, 19:157-161.

Alendronato^a							
< 0.7 ^b ↓ Cibo	44.9 \pm 9.3	78	1.11 [1.00-1.22] ^c ↓ RD ^d	0.44 [0.34-0.55] ^c	~ 1.0 ^e	EV: 2 ^f	EV: ~ 275 ng/mL ^f PO: < 5-8.4 ng/mL ^f

^a Dati relativi a donne sane in post-menopausa. ^b In base al recupero nelle urine; ridotta se assunto tra un'ora prima o due ore dopo i pasti. ^c I valori di CL e V_{ss} rappresentano la media (90% di intervallo di confidenza). ^d Insufficienza renale lieve o moderata. ^e La $t_{1/2}$ per il rilascio osseo è di circa 11.9 anni. ^f Dopo una singola dose di 10 mg per infusione EV in 2 ore e una somministrazione PO di 10 mg/die per più di 3 anni.

Bibliografia: Cocquyt V, et al. Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J Clin Pharmacol*, 1999, 39:385-393; Porras AG, et al. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 36:315-328.

(continua)

Laurence L. Brunton

Randa Hilal-Dandan Björn C. Knollmann

Goodman & Gilman

Le basi farmacologiche della terapia

Tredicesima edizione

La prima edizione di quest'opera apparve nel 1941. Era il frutto della collaborazione tra due amici, Louis Goodman e Alfred Gilman, professori all'Università di Yale, i quali avevano scritto un testo con l'obiettivo, come dissero nella *Prefazione*, di: correlare la farmacologia con le scienze mediche che a essa si rapportano; reinterpretare effetti e impieghi dei farmaci alla luce dei progressi compiuti nel campo della medicina e delle scienze biomediche di base; enfatizzare le applicazioni della farmacodinamica alla terapia; e fornire un manuale utile tanto agli studenti di farmacologia quanto ai medici.

Oggi il *Goodman & Gilman – Le basi farmacologiche della terapia* è il più autorevole testo di Farmacologia a livello globale e quegli intenti continuano a guidare ogni nuova edizione, pur nell'evoluzione della disciplina, che richiede aggiornamenti continui.

Un testo con molteplici autori tende a crescere in lunghezza a ogni nuova edizione. Per cercare di mantenere l'opera in un unico volume, i curatori hanno rivisto integralmente la precedente edizione eliminando ridondanze e sovrapposizioni tra i vari capitoli e chiedendo ai singoli autori di aggiornarli; hanno anche deciso di usare più figure per spiegare le vie di segnale e i meccanismi d'azione dei farmaci.

In questa tredicesima edizione sono stati introdotti cinque nuovi capitoli, che si caratterizzano, a livello di contenuti, per la grande attenzione riservata alle immunoterapie; la conoscenza del sistema immunitario è infatti enormemente cresciuta nell'ultimo decennio e si sono scoperti diversi percorsi e meccanismi d'azione a cui associare le terapie immunitarie. Un'attenzione analoga è andata anche ai vaccini e al loro utilizzo terapeutico, per esempio come antitumorali, oltre che come presidio preventivo nelle malattie infettive. È stato inoltre ripensato l'approccio alla farmacologia dell'epatite acuta e cronica, in seguito alla rivoluzione portata dall'uso di agenti antivirali ad azione diretta, che hanno raggiunto una percentuale di successo notevole. E sono state aggiornate le sezioni relative alle patologie cardiache e polmonari, sia considerando le nuove classi di farmaci, sia gli aspetti fisiopatologici.

Emergono anche questioni globali che è importante evidenziare: la prescrizione eccessiva di antibiotici e il loro uso sconsigliato nell'agricoltura e nell'allevamento favoriranno lo sviluppo di antimicrobico-resistenza; l'applicazione della tecnica di manipolazione genetica con CRISPR/cas9 offrirà molto probabilmente nuovi percorsi terapeutici.

Laurence L. Brunton è professore di Farmacologia e Medicina presso la University of California San Diego School of Medicine, a La Jolla, California.

Randa Hilal-Dandan è docente di Farmacologia e Medicina presso la University of California San Diego School of Medicine, a La Jolla, California.

Björn C. Knollmann è William Stokes Professor di Medicina e Farmacologia e direttore del Vanderbilt Center for Arrhythmia Research and Therapeutics, Division of Clinical Pharmacology, presso la Vanderbilt University School of Medicine, a Nashville, Tennessee.

Le risorse multimediali



online.universita.zanichelli.it/goodman-13ed

A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it inserendo la chiave di attivazione personale contenuta nel libro.

GOODMAN*GILMAN*BASI FARMACOL 13ED

ISBN 978-88-08-82056-3



9 788808 820563

0 1 2 3 4 5 6 7 8 (60J)

Al pubblico € 172,00 •••

In caso di variazione Iva o cambiamento prezzo consultare il sito o il catalogo dell'editore

www.zanichelli.it