



INDICE

XI Indice dei Box

XIII Prefazione

3 SEZIONE 1 – FARMACOCINETICA

5 CAPITOLO 1

ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Armando Ialenti

5 1.1 Meccanismi di passaggio dei farmaci attaverso le membrane biologiche

6 1.1.1 Diffusione semplice (o passiva)

8 1.1.2 Diffusione facilitata

9 1.1.3 Trasporto attivo

10 1.1.4 Endocitosi ed esocitosi

12 Letture di approfondimento

13 CAPITOLO 2

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DEI FARMACI

Massimo Collino

14 2.1 Somministrazione orale

15 2.2 Somministrazione sublinguale

17 2.3 Somministrazione rettale

17 2.4 Somministrazione endovenosa
e intrarteriosa

17 2.5 Somministrazione intramuscolare

18 2.6 Somministrazione sottocutanea

18 2.7 Somministrazione intratecale

18 2.8 Somministrazione inalatoria

19 2.9 Somministrazione nasale

19 2.10 Somministrazione oftalmica

19 2.11 Somministrazione topica su cute e mucose

20 Letture di approfondimento

21 CAPITOLO 3

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI

Massimo Grilli

21 3.1 Modelli di distribuzione e redistribuzione

23 3.2 Il Volume apparente di distribuzione

23 3.3 Il legame alle proteine plasmatiche

24 3.4 Le barriere

25 Letture di approfondimento

27 CAPITOLO 4

BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

Luca Ferraro

28 4.1 Principali sedi della biotrasformazione

29 4.2 Fasi della biotrasformazione

29 4.3 Reazioni di fase I: ruolo delle ossidasi
microsomiali a funzione mista

32 4.4 Reazioni di Fase II

32 4.5 Variabili che influenzano la biotrasforma-
zione dei farmaci

32 4.5.1 Età, sesso e patologie

33 4.5.2 Flora microbica intestinale

33 4.5.3 Fattori genetici

34 4.5.4 Fattori ambientali e correlati alla dieta
dell'individuo

35 Letture di approfondimento

37 CAPITOLO 5

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Rosalinda Sorrentino, Aldo Pinto

37 5.1 Vie di escrezione rilevanti ai fini della
concentrazione plasmatica dei farmaci

- 37 5.1.1 Via di escrezione fecale
 38 5.1.2 Via di escrezione renale
 39 5.2 Vie di escrezione accessorie
 40 5.3 Cinetiche di escrezione
 40 5.3.1 Cinetica di ordine 0
 41 5.3.2 Cinetica di ordine 1
 41 5.4 Emivita del farmaco
 43 5.5 *Clearance* renale
 46 Letture di approfondimento
- 47 **CAPITOLO 6**
ANALISI FARMACOCINETICA
Antonio D'Avolio, Romano Danesi
- 47 6.1 Clearance
 50 6.2 Distribuzione
 50 6.2.1 Volume di distribuzione
 50 6.2.2 Volumi multicompartimentali
 51 6.2.3 Concentrazione allo stato stazionario
 51 6.3 Emivita
 52 6.3.1 Emivita, volume di distribuzione e *clearance*
 52 6.3.2 Emivita terminale
 52 6.4 Estensione e tasso di assorbimento
 52 6.4.1 Biodisponibilità
 53 6.4.2 Tasso di assorbimento
 53 6.5 Farmacocinetica non lineare
 53 6.5.1 Il legame proteico saturabile
 54 6.5.2 L'eliminazione saturabile
 55 6.6 Progettazione e ottimizzazione dei regimi di dosaggio
 55 6.6.1 La finestra terapeutica
 56 6.6.2 Dose di mantenimento
 56 6.6.3 Intervallo di dosaggio per dosaggio intermittente
 57 6.6.4 Dose di carico
 59 Letture di approfondimento
- 61 **SEZIONE 2 - FARMACODINAMICA**
- 63 **CAPITOLO 7**
BERSAGLI D'AZIONE DEI FARMACI
Maria Cecilia Giron
- 65 7.1 Legame del farmaco con il bersaglio d'azione
 66 7.1.1 Forze di Van der Waals
 66 7.1.2 Legame idrofobico
 66 7.1.3 Ponte idrogeno
 67 7.1.4 Legame ionico
 67 7.1.5 Legame covalente
 67 7.2 Natura e funzione del bersaglio d'azione dei farmaci
 71 Letture di approfondimento
- 73 **CAPITOLO 8**
INTERAZIONE FARMACO-RECETTORE
Carla Cicala
- 73 8.1 Interazione farmaco-recettore
 75 8.2 Aspetti quantitativi della risposta ai farmaci
 75 8.3 Occupazione recettoriale ed effetto farmacologico
 76 8.4 Attività intrinseca
 77 8.5 Agonisti puri e agonisti parziali
 78 8.6 Recettori di riserva e soglia di attivazione
 79 8.7 Soglia di occupazione recettoriale
 79 8.8 Agonisti inversi
 79 8.9 Antagonisti recettoriali
 79 8.9.1 Antagonisti competitivi
 80 8.9.2 Antagonisti non competitivi
 82 Letture di approfondimento
- 83 **CAPITOLO 9**
I RECETTORI
Maria Angela Sortino, Sara Merlo
- 84 9.1 Recettori di membrana
 85 9.1.1 Recettori accoppiati a un canale ionico
 86 9.1.2 Recettori accoppiati a proteine G
 87 9.1.3 Recettori ad attività tirosin chinasi
 90 9.1.4 Recettori per citochine
 90 9.1.5 Recettori per l'adesione cellulare
 91 9.1.6 Recettori ad attività guanilato ciclasica
 91 9.2 Recettori *decoy*
 91 9.3 Recettori intracellulari
 93 Letture di approfondimento
- 95 **CAPITOLO 10**
FARMACI E CANALI IONICI
Mariapia Vairetti, Andrea Ferrigno
- 96 10.1 Caratteristiche strutturali dei canali ionici
 96 10.2 Proprietà dei canali ionici
 97 10.2.1 Selettività dei canali ionici
 97 10.2.2 Gating
 98 10.3 Tipologie di canali ionici
 99 10.4 Farmaci e canali ionici voltaggio-dipendenti

- 99 10.4.1 Canali del Na⁺ voltaggio-dipendenti
 100 10.4.2 Canali del Ca²⁺ voltaggio-dipendenti
 101 10.5 Farmaci e canali ionici ligando-dipendenti
 101 10.5.1 Recettore nicotinico dell'acetilcolina (nAChR)
 102 10.5.2 Il recettore dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) di tipo A
 103 10.5.3 Recettori ionotropici del glutammato
 104 10.6 Canali ionici mecano-sensibili
 104 Letture di approfondimento
- 105 **CAPITOLO 11**
I METODI QUANTITATIVI IN FARMACOLOGIA
Gianluca Miglio
- 105 11.1 L'approccio quantitativo in ricerca e sviluppo dei farmaci
 108 11.2 I metodi quantitativi nella Scienza Regolatoria
 109 11.3 I sistemi e i modelli
 109 11.4 I modelli matematico-statistici in farmacologia
 111 11.5 La Farmacomertia e la *Quantitative Systems Pharmacology*
 112 11.6 Estrapolazione e simulazione
 114 11.7 Prospettive future
 116 Letture di approfondimento
- 117 **SEZIONE 3 - VARIABILITÀ DELLA RISPOSTA AI FARMACI**
- 119 **CAPITOLO 12**
FARMACOGENETICA E FARMACOGENOMICA
Salvatore Terrazzino, Gabriele Stocco
- 120 12.1 Geni codificanti per isoforme del citocromo P450
 120 12.2 Polimorfismi del gene CYP2D6 e correlazione genotipo-fenotipo
 122 12.3 Trattamento anticoagulante con warfarin: ruolo di CYP2C9 e VKORC1
 124 12.4 Sicurezza ed efficacia di clopidogrel in relazione al genotipo CYP2C19
 125 12.5 Tossicità da fluoropirimidine e genotipo DPYD
- 125 12.6 Dosaggio delle tiopurine in relazione al genotipo TPMT
 127 12.7 Tossicità da irinotecano e polimorfismo UGT1A1
 127 12.8 Rischio di miopatia indotta da simvastatina e polimorfismo del gene SLCO1B1
 128 12.9 Locus HLA e reazione di ipersensibilità ad abacavir
 130 Letture di approfondimento
- 131 **CAPITOLO 13**
VARIABILITÀ AI FARMACI SU BASE IMMUNITARIA
Stefano Bruscoli
- 131 13.1 Introduzione al sistema immunitario
 132 13.1.1 Antigeni e immunogeni
 133 13.1.2 Immunità innata
 133 13.1.3 Immunità adattativa
 133 13.1.4 Mediatori solubili
 135 13.1.5 Autoimmunità e rigetto di trapianti
 135 13.2 Reazioni allergiche ai farmaci
 136 13.2.1 Reazioni di tipo I (anafilattiche o immediate)
 136 13.2.2 Reazioni di tipo II (citolitiche o citotossiche)
 137 13.2.3 Reazioni di tipo III (mediate da immunocomplessi)
 137 13.2.4 Reazioni di tipo IV (cellulo-mediate o ritardate)
 137 13.3 Immunosoppressori
 138 13.3.1 Glucocorticoidi
 139 13.3.2 Agenti citotossici di vecchia generazione
 139 13.3.3 Immunosoppressori selettivi di vecchia generazione
 140 13.3.4 Anticorpi policlonali
 140 13.3.5 Immunosoppressione mediante farmaci biotecnologici
 141 13.4 Immunostimolanti
 143 13.4.1 Citochine
 143 13.4.2 Anticorpi monoclonali
 145 Letture di approfondimento
- 147 **CAPITOLO 14**
FARMACOLOGIA GERIATRICA
Natasha Irrera, Alessandra Bitto
- 147 14.1 Introduzione
 148 14.2 Assorbimento
 148 14.3 Distribuzione

- 149 14.4 Metabolismo ed escrezione
 150 14.5 Alterazioni farmacodinamiche
 152 14.6 Considerazioni conclusive
 153 Letture di approfondimento
- 155 **CAPITOLO 15**
FARMACOLOGIA DI GENERE
Luigia Trabace
- 155 15.1 Introduzione
 156 15.2 Sperimentazione dei farmaci
 e differenze di genere
 158 15.3 Farmacocinetica e differenze di genere
 159 15.4 Farmacodinamica e differenze di genere
 160 15.5 Reazioni avverse ai farmaci e differenze
 di genere
 160 15.6 Conclusioni
 161 Letture di approfondimento
- 163 **CAPITOLO 16**
**FARMACOLOGIA PERINATALE
 E PEDIATRICA**
Giuliana Decorti, Gabriele Stocco
- 163 16.1 Farmacologia perinatale: terapia
 farmacologica in gravidanza
 163 16.1.1 Farmacocinetica
 165 16.1.2 Farmacodinamica
 166 16.1.3 Rischio teratogeno e fetotossico
 166 16.1.4 Uso dei farmaci durante l'allattamento
 167 16.2 Farmacologia nel neonato e nel bambino
 167 16.2.1 Assorbimento
 169 16.2.2 Distribuzione
 169 16.2.3 Metabolismo
 170 16.2.4 Eliminazione
 171 16.2.5 Modificazioni farmacodinamiche
 171 Letture di approfondimento
- 173 **CAPITOLO 17**
**INTERAZIONI TRA FARMACI
 E FARMACI/ALIMENTI**
Edoardo Spina, Giuseppe Cicala
- 173 17.1 Introduzione
 174 17.2 Interazioni farmacocinetiche
 175 17.2.1 Assorbimento
 175 17.2.2 Distribuzione
 176 17.2.3 Metabolismo
 179 17.2.4 Escrezione
 181 17.3 Interazioni farmacodinamiche
- 182 17.4 Interazioni con fitoterapici, integratori
 e alimenti
 182 17.5 Conclusioni
 186 Letture di approfondimento
- 187 **CAPITOLO 18**
**VALUTAZIONE POST-MARKETING
 DEL PROFILO BENEFICIO-
 RISCHIO DEI FARMACI**
*Salvatore Crisafulli, Ylenia Ingrasciotta,
 Gianluca Trifirò*
- 187 18.1 Sperimentazione clinica: potenzialità
 e limiti
 188 18.2 *Real-World Evidence*: potenzialità
 e limiti
 189 18.2.1 Gli studi osservazionali
 189 18.2.2 Fonti di real-world data
 193 18.3 Valutazione dell'appropriatezza
 prescrittiva
 194 18.3.1 Gli audit clinici come strumenti di
 monitoraggio
 195 18.3.2 Riconciliazione della terapia
 farmacologica
 197 Letture di approfondimento
- 199 **SEZIONE 4 - CLASSIFICAZIONE
 E ORIGINE DEI FARMACI**
- 201 **CAPITOLO 19**
**CLASSIFICAZIONE ATC
 DEI FARMACI, FARMACI ETICI
 E DA AUTOMEDICAZIONE**
*Alessia Costa, Maria Beatrice
 Passani, Gustavo Provensi*
- 201 19.1 Il Sistema ATC/DDD
 201 19.2 ATC – Struttura e Principi
 203 19.2.1 Classificazione di formulazioni
 con più di un principio attivo
 204 19.3 La Dose Giornaliera Definita (DDD)
 205 19.4 Impiego del sistema ATC/DDD
 205 19.5 Farmaci etici e senza obbligo
 di prescrizione
 206 19.6 Farmaci utilizzati nell'automedicazione
 207 19.7 Farmaci equivalenti
 207 19.8 La bioequivalenza
 208 19.9 Qualità, efficacia e sicurezza
 di un farmaco equivalente
 208 19.10 Aspetti normativi

- 210 Letture di approfondimento
- 211 **CAPITOLO 20**
PRINCIPI GENERALI
DI FARMACOGNOSIA
Annabella Vitalone, Antonella Di Sotto
- 211 20.1 Introduzione
- 211 20.2 La ricerca farmacognostica
- 212 20.3 Il controllo di qualità
- 213 20.4 Considerazioni generali sulla
sicurezza di impiego di un preparato
vegetale
- 216 20.5 Sicurezza di impiego delle piante
medicinali
- 217 20.6 La fitovigilanza
- 219 Letture di approfondimento
- 221 **CAPITOLO 21**
FARMACI BIOLOGICI,
BIOTECNOLOGICI E MEDICINALI
DI TERAPIA AVANZATA
Fabrizia Bonacina, Giuseppe Danilo Norata
- 222 21.1 Terapia genica
- 224 21.2 Silenziamento genico tramite ASO
e siRNA
- 225 21.2.1 Meccanismo d'azione degli ASO
- 226 21.2.2 Meccanismo d'azione dei siRNA
- 226 21.2.3 Caratteristiche farmacocinetiche degli
ASO e dei siRNA
- 226 21.3 Farmaci epigenetici
- 228 21.3.1 Farmaci epigenetici approvati
- 228 21.3.2 Farmaci epigenetici in sviluppo
e riposizionamento terapeutico
- 228 21.4 Proteine ricombinanti
- 229 21.4.1 Proteine modificate nella struttura
primaria
- 230 21.4.2 Proteine modificate nella
glicosilazione
- 230 21.4.3 Proteine scaffold e di fusione
- 231 21.5 Anticorpi monoclonali e derivati
anticorpali
- 231 21.5.1 Meccanismo d'azione degli anticorpi
monoclonali
- 231 21.5.2 Generazioni e classificazione
degli anticorpi
- 232 21.5.3 Derivati anticorpali
- 232 21.6 Terapia cellulare
- 233 21.6.1 Applicazioni della terapia cellulare
- 238 Letture di approfondimento
- 239 **CAPITOLO 22**
FARMACI ORFANI
*Annamaria De Luca, Paola Mantuano,
Elena Conte*
- 239 22.1 Farmaci orfani e malattie rare
- 241 22.2 Ricerca e sviluppo dei farmaci orfani
- 241 22.2.1 Categorie di appartenenza
dei farmaci orfani
- 242 22.2.2 Terapie avanzate innovative
per le malattie genetiche rare
- 244 22.2.3 Le criticità nello sviluppo dei farmaci
orfani
- 245 22.3 Farmaci orfani in uso clinico: alcuni
esempi di successi terapeutici
- 245 22.3.1 Malattie metaboliche
- 247 22.3.2 Malattie neuromuscolari
- 249 22.3.3 Fibrosi cistica
- 251 Letture di approfondimento
- 253 **CAPITOLO 23**
LE TERAPIE NON CONVENZIONALI
Francesca Borrelli, Raffaele Capasso
- 255 23.1 Medicina omeopatica
- 255 23.2 Agopuntura
- 256 23.3 Medicina ayurvedica
- 257 23.4 Fitoterapia
- 258 23.5 Medicina antroposofica
- 260 23.6 Medicina tradizionale cinese
- 261 23.7 Omotossicologia
- 263 Letture di approfondimento
- 265 *Indice analitico*