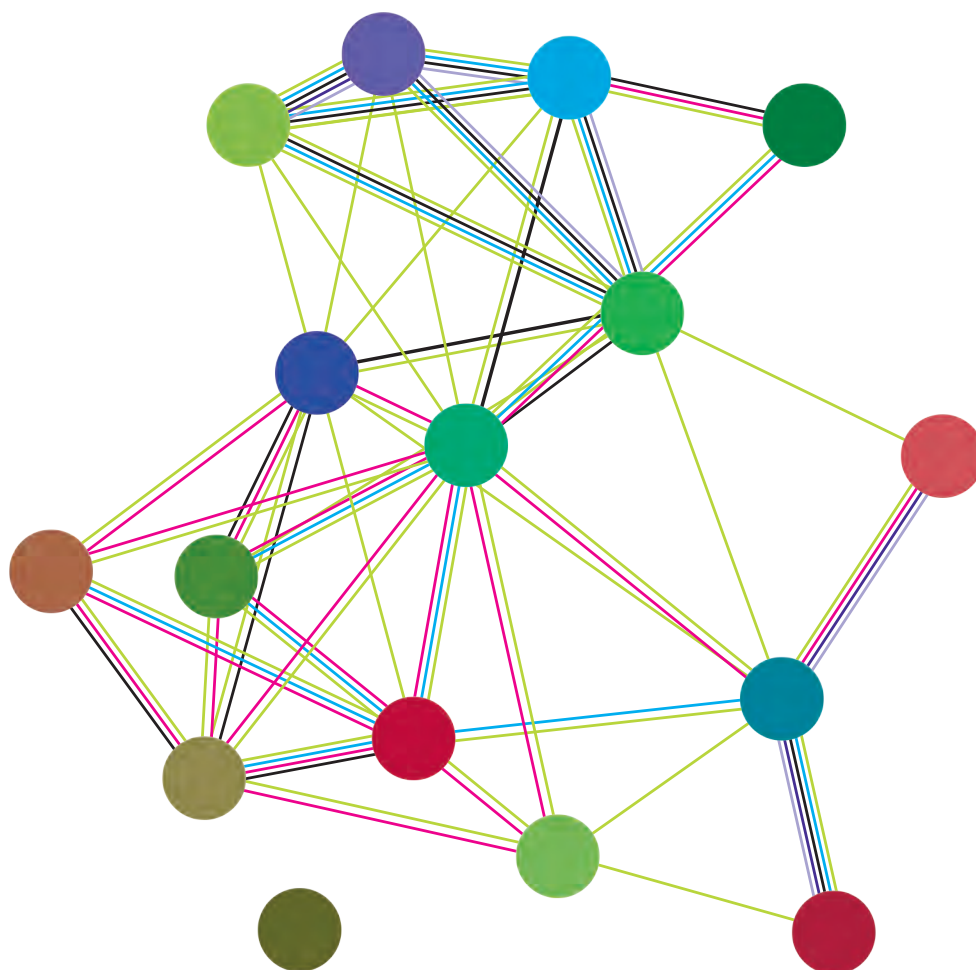


A cura di

Stefano Govoni Santi Mario Spampinato Pierluigi Navarra
Alberto Corsini Emanuela Corsini Fabrizio De Ponti
Cinzia Dello Russo Armando Genazzani Alessia Pascale
Marco Racchi Mariangela Rondanelli Francesco Scaglione

Farmacologia

Seconda edizione



cea

casa editrice ambrosiana

Farmacologia

Seconda edizione

A cura di

**Stefano Govoni Santi Mario Spampinato Pierluigi Navarra
Alberto Corsini Emanuela Corsini Fabrizio De Ponti
Cinzia Dello Russo Armando Genazzani Alessia Pascale
Marco Racchi Mariangela Rondanelli Francesco Scaglione**

Testi di

R. Agabio, S. Agliardi, N. Allegri, E. Arzenton, M. Baiula, A. Barbieri, A. Bedini,
S. Bellosta, A. Beretta, R. Bergamaschi, G. Biggio, E. Bresciani, N. Brunello, G. Bruno,
M. Bucci, C. Bucolo, E. Buoso, E. Buscaglia, C. Caccia, M. Camera, S. Candeletti, A. Caputi,
D. Cattaneo, A. Cavani, L. Chiovato, G. Cirino, P. Cojutti, G. Colombo, G. Colombo, A. Coppola,
A. Corsini, E. Corsini, F. Crema, D. de Biase, F. De Ponti, G. De Sarro, C. Dello Russo,
S. Donnini, F. Drago, E. Esposito, L. Favalli, N. Ferri, M. Gatti, G. Gazzaniga, C. Gazzaruso,
P. Geppetti, S. Govoni, M. Grilli, L. Iannone, C. Lanni, R. Leone, V. Locatelli, C. Locatelli,
A. Lucchelli, E. Maciocco, F. Magri, G. Mallucci, N. Marchesi, M. Masi, M. Memo, C. Montrasio,
L. Morbidelli, M. Mostallino, P. Navarra, E. Nisoli, G. Nocentini, M. Olivola, S. Opri,
A. Pani, M. Paolillo, A. Papetti, A. Pascale, F. Pea, P. Politi, M. Racchi, M. Ragni, E. Raschi,
C. Riccardi, P. Romualdi, M. Rondanelli, S. Rossetti, C. Ruocco, A. Sala, P. Santus, F. Scaglione,
G. Scaravaggi, A. Schianchi, S. Spampinato, G. Tonon, C. Travelli, A. Valerio, E. Vanoli, M. Ziche

cea

casa editrice ambrosiana

Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né il esaurisce.

Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:

Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),

Corso di Porta Romana 10B, 20122 Milano

e-mail: autorizzazioni@clearedi.org e sito web: www.clearedi.org

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo

www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.

Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a segreteria_cea@ceaedizioni.it

Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi. Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite,

B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera. Per usufruire di tali licenze

occorre seguire le istruzioni su www.zanichelli.it/licenzeeducative

L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*.

Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.

In caso di malfunzionamento rivolgersi a assistenza@zanichelli.it

La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera.

Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi my.zanichelli.it/fuoricatalogo

Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge.

L'editore può concedere una licenza. La richiesta va indirizzata a tadm@zanichelli.it

Realizzazione editoriale: Epitesto, Milano

Disegni: Giuseppe Maserati

Copertina:

- *progetto grafico:* Anchora, Milano

- *realizzazione:* Falcinelli & co., Roma

- *immagine di copertina:* © Giuseppe Maserati

Prima edizione: luglio 2014

Seconda edizione: novembre 2023

Ristampa: **prima tiratura**

5 4 3 2 1 2024 2025 2026 2027 2028

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra loro. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro rivolgersi a: segreteria_cea@ceaedizioni.it

Per comunicazioni di tipo commerciale rivolgersi a: universita@zanichelli.it

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.

Via Innerio 34, 40126 Bologna

Sommario

Autori	XII	5.2 Rilevanza epidemiologica e clinica	52
Prefazione	XV	5.3 Classificazione e meccanismi	56
A	Farmaci, salute e sistema sanitario	Capitolo 6	
SEZIONE	a cura di Pierluigi Navarra	Generici e biosimilari	64
Capitolo 1		<i>Pierluigi Navarra</i>	
Introduzione alla farmacologia	2	6.1 Farmaci generici	64
<i>Stefano Govoni, Santi Mario Spampinato, Pierluigi Navarra</i>		6.2 Farmaci biosimilari	68
1.1 Definizione di farmaco	2	Capitolo 7	
1.2 Medicina curativa e preventiva	3	Farmaci da banco	72
1.3 Linee guida sull'uso dei farmaci, terapia personalizzata e farmacovigilanza	6	<i>Annalisa Barbieri, Adele Lucchelli</i>	
1.4 Farmaco e villaggio globale	7	7.1 Informazioni generali	72
Capitolo 2		7.2 Usi terapeutici dei farmaci OTC/SOP	74
Appropriatezza terapeutica e aderenza alla terapia	8	7.3 Uso, abuso e uso improprio dei farmaci OTC/SOP	77
<i>Achille Patrizio Caputi, Emanuela Esposito</i>		7.4 Sicurezza dei farmaci OTC/SOP	80
2.1 Introduzione	8	B	Principi generali della farmacologia
2.2 Appropriatezza prescrittiva	8	SEZIONE	a cura di Marco Racchi
2.3 Aderenza	11	Capitolo 8	
2.4 Popolazione anziana: appropriatezza e aderenza e <i>de-prescribing</i>	16	Sviluppo di nuovi farmaci	84
2.5 In sintesi	20	<i>Achille Beretta, Carla Caccia, Stefano Rossetti, Giancarlo Tonon</i>	
Capitolo 3		Parte A - Dall'idea al paziente	
Valutazione farmaco-economica nell'approccio di HTA	21	8.1 Sviluppo di nuovi farmaci	84
<i>Giorgio Lorenzo Colombo, Giacomo Matteo Bruno</i>		8.2 Strategie di ricerca e valutazione di nuove molecole	85
3.1 Introduzione: <i>Health Technology Assessment - HTA</i>	21	8.3 Ricerca clinica	91
3.2 Tecniche di valutazione economica del farmaco	24	8.4 Accesso del paziente al farmaco	99
3.3 Struttura e criteri per la valutazione economica dei farmaci	32	Parte B - Biotecnologie mediche e sviluppo di farmaci biotecnologici	
Capitolo 4		8.5 Biotecnologie, biotecnologie mediche e sviluppo dei farmaci biotecnologici	100
Farmacovigilanza	39	8.6 Conclusioni e prospettive future	110
<i>Roberto Leone, Elena Arzenton, Sibilla Opri</i>		Capitolo 9	
4.1 Introduzione e cenni storici	39	Farmacocinetica	111
4.2 Rapporto beneficio/rischio: obiettivo generale della farmacovigilanza	40	<i>Pier Giorgio Cojutti, Milo Gatti, Federico Pea</i>	
4.3 Reazioni avverse da farmaci	41	9.1 Introduzione	111
4.4 Metodologie e obiettivi specifici della farmacovigilanza	45	9.2 Fasi della farmacocinetica	111
4.5 Sistemi di segnalazione delle ADR	47	9.3 Farmacocinetica quantitativa: parametri farmacocinetici	116
4.6 Ricerca di segnali d'allarme in farmacovigilanza	50	9.4 Farmacocinetica quantitativa: modellistica	120
Capitolo 5		9.5 Farmacocinetica in peculiari situazioni fisiologiche e parafisiologiche	122
Interazione tra farmaci	52	9.6 Farmacocinetica in alcune situazioni patologiche	124
<i>Emanuel Raschi, Fabrizio De Ponti</i>		9.7 Monitoraggio terapeutico delle concentrazioni dei farmaci	126
5.1 Introduzione	52		

Capitolo 10 Farmacodinamica 128

Mayra Paolillo, Marco Racchi, Cristina Lanni

- 10.1 Cenni storici e concetti fondamentali 128
- 10.2 Recettori 129
- 10.3 Analisi quantitativa dell'azione dei farmaci 136

Capitolo 11 Systems pharmacology 143

Stefano Govoni, Nicoletta Marchesi

- 11.1 Campo di applicazione e nascita 143
- 11.2 Strumenti della systems pharmacology 144
- 11.3 Systems pharmacology e network medicine nello sviluppo dei farmaci 149

Capitolo 12 Farmacogenetica 152

Cristina Montrasio, Dario Cattaneo

- 12.1 Variabilità individuale nella risposta ai farmaci 152
- 12.2 Farmacogenetica e assorbimento dei farmaci 153
- 12.3 Farmacogenetica e distribuzione dei farmaci 154
- 12.4 Farmacogenetica e metabolismo dei farmaci 154
- 12.5 Farmacogenetica ed eliminazione dei farmaci 158
- 12.6 Farmacogenetica e risposta al trattamento farmacologico 158
- 12.7 Ruolo della farmacogenetica nella pratica clinica quotidiana 159

C

Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo

SEZIONE a cura di Alessia Pascale

Capitolo 13 Principi generali della neurotrasmissione 164

Massimo Grilli

- 13.1 Neurotrasmissione 164
- 13.2 Neurotrasmissione elettrica e neurotrasmissione chimica 165
- 13.3 Liberazione esocitotica 165
- 13.4 Liberazione non esocitotica 166
- 13.5 Neurotrasmettitori 166
- 13.6 Co-trasmissione e segregazione spaziale 170
- 13.7 Esosomi e vescicole sinaptiche 171

Capitolo 14 Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo 173

Maurizio Memo

- 14.1 Sistema nervoso autonomo 173
- 14.2 Meccanismo d'azione dei farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo 177
- 14.3 Simpaticomimetici 178
- 14.4 Simpaticolitici 182
- 14.5 Farmaci attivi sul sistema parasimpatico 185

D

Farmacologia e farmacoterapia del sistema cardiovascolare

SEZIONE a cura di Alberto Corsini

Capitolo 15 Farmaci antipertensivi 192

Mariarosaria Buccì, Giuseppe Cirino

- 15.1 Circolazione sanguigna 192
- 15.2 Omeostasi vascolare 192
- 15.3 Altri mediatori che agiscono sul tono vascolare 193
- 15.4 Ipertensione arteriosa 194
- 15.5 Trattamento dell'ipertensione 194

Capitolo 16 Farmaci per il trattamento dello scompenso cardiaco 211

Sandra Donnini, Lucia Morbidelli, Marina Ziche

- 16.1 Scompenso cardiaco 211
- 16.2 Terapia dello scompenso cardiaco 213
- 16.3 Farmaci usati nello scompenso cardiaco 214
- 16.4 Terapia elettrica 222

Capitolo 17 Farmaci antiaritmici 224

Emilio Vanoli, Stefano Govoni, Alessia Pascale

- 17.1 Normale genesi e conduzione dell'attività elettrica cardiaca 224
- 17.2 Tipi e genesi delle aritmie cardiache 225
- 17.3 Classi di farmaci usati per trattare le aritmie cardiache 229
- 17.4 Farmaci specifici per il trattamento delle aritmie 229
- 17.5 Linee guida per il trattamento delle aritmie 236

Capitolo 18 Aterosclerosi e farmaci ipolipemizzanti 238

Stefano Bellosta, Alberto Corsini

- 18.1 Aterosclerosi e patologie cardiovascolari 238
- 18.2 Farmaci ipolipemizzanti 241
- 18.3 Farmaci ipocolesterolemizzanti 243

Capitolo 19 Trattamento della cardiopatia ischemica 257

Lucia Morbidelli, Sandra Donnini, Marina Ziche

- 19.1 Cardiopatia ischemica 257
- 19.2 Farmaci per l'angina pectoris 258
- 19.3 Farmacoterapia delle sindromi coronariche acute e infarto del miocardio 263

Capitolo 20 Farmaci antiplastrinici 268

Marina Camera

- 20.1 Fisiopatologia piastrinica 268

20.2 Inibitori irreversibili e reversibili della COX-1 piastrinica	269
20.3 Inibitori del recettore P2Y ₁₂	274
20.4 Inibitori del recettore PAR-1	279
20.5 Inibitori delle fosfodiesterasi: dipiridamolo	280
20.6 Inibitori del recettore GpIIb/IIIa	280

Capitolo 21

Anticoagulanti

Nicola Ferri, Alberto Corsini

21.1 Cascata coagulativa	282
21.2 Basi farmacologiche della terapia anticoagulante	284
21.3 Anticoagulanti parenterali: eparina, eparine a basso peso molecolare e fondaparinux	284
21.4 Warfarin e altri anticoagulanti cumarinici	287
21.5 Anticoagulanti orali ad azione diretta	289
21.6 Farmaci fibrinolitici	293
21.7 Inibitori della fibrinolisi	293

E

Metabolismo energetico, pancreas endocrino e sindrome metabolica

SEZIONE a cura di Stefano Govoni

Capitolo 22

Insulina e antidiabetici non insulinici

Carmine Gazzaruso, Adriana Coppola

22.1 Omeostasi glucidica	296
22.2 Insulina	297
22.3 Glucagone	299
22.4 Tessuti e organi coinvolti nell'omeostasi glucidica	299
22.5 Diabete mellito e prediabete: definizione e diagnosi	300
22.6 Insuline	305
22.7 Biguanidi	307
22.8 Secretagoghi	308
22.9 Tiazolidinedioni	309
22.10 Inibitori delle α -glucosidasi	309
22.11 Farmaci attivi sulle incretine	310
22.12 Inibitori degli SGLT2	311
22.13 Co-agonisti recettoriali GIP/GLP-1	312

Capitolo 23

Controllo energetico e alimentare

Chiara Ruocco, Maurizio Ragni, Alessandra Valerio, Enzo Nisoli

23.1 La nuova scienza del metabolismo	313
23.2 Controllo alimentare	314
23.3 Organo adiposo: un nuovo target farmacologico	316
23.4 Terapia farmacologica dell'obesità	316
23.5 Farmaci antiobesità	318
23.6 Conclusioni	327

F

Farmacologia e farmacoterapia del sistema respiratorio

SEZIONE a cura di Alessia Pascale

Capitolo 24

Farmacoterapia delle affezioni respiratorie minori

Annalisa Barbieri, Adele Lucchelli

24.1 Affezioni respiratorie minori	330
24.2 Farmaci usati nelle affezioni respiratorie minori	331
24.3 Antistaminici anti-H ₁	332
24.4 Decongestionanti nasali	341
24.5 Farmaci per il trattamento della tosse	343

Capitolo 25

Farmacoterapia dell'asma e della BPCO

Angelo Sala, Pierachille Santus

25.1 Asma e BPCO	348
25.2 Farmaci broncodilatatori	353
25.3 Farmaci antinfiammatori	360
25.4 Antagonisti/inibitori dei mediatori dell'infiammazione	363
25.5 Modulatore della risposta immunitaria	364
25.6 Sviluppi futuri	366

G

Farmaci usati psichiatria e in neurologia

SEZIONE a cura di Stefano Govoni

Capitolo 26

Ansiolitici e ipnotici

Giovanni Biggio, Elisabetta Maciocco, Maria Cristina Mostallino

26.1 Storia degli ansiolitici e degli ipnotici	368
26.2 Meccanismo d'azione	370
26.3 Sintesi e metabolismo del GABA	370
26.4 Recettori per il GABA	371
26.5 Basi biologiche dei disturbi d'ansia: le molecole ansiogene	373
26.6 Struttura delle benzodiazepine	374
26.7 Benzodiazepine ansiolitiche e ipnotiche	375

Capitolo 27

Antidepressivi

Cristina Lanni, Nicoletta Brunello

27.1 Depressione	380
27.2 Basi biologiche della depressione	380
27.3 Classificazione e meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi	382
27.4 Impiego clinico degli antidepressivi	390

27.5 Metabolismo dei farmaci antidepressivi: un aspetto importante della farmacoterapia	392
27.6 Disturbo bipolare	392

Capitolo 28

Farmaci per le demenze

Stefano Govoni, Nicola Allegri

28.1 Demenze	395
28.2 Ricerche sulle basi biologiche della malattia e sviluppo di farmaci	397
28.3 Panoramica sui farmaci in uso	397
28.4 Farmaci per la malattia di Alzheimer: aspetti sistematici	400

Capitolo 29

Farmaci antipsicotici

Pierluigi Politi, Miriam Olivola, Stefano Govoni

29.1 Disturbi dello spettro schizofrenico e farmaci antipsicotici	404
29.2 Trattazione sistematica dei farmaci usati come antipsicotici	409
29.3 Effetti collaterali degli antipsicotici	420
29.4 Usi terapeutici degli antipsicotici	423

Capitolo 30

Farmaci antiepilettici

Giovambattista De Sarro

30.1 Epilessia e farmaci antiepilettici	426
30.2 Modelli di studio e meccanismi d'azione	427
30.3 Farmaci antiepilettici convenzionali	430
30.4 Nuovi farmaci antiepilettici	437
30.5 Farmacocinetica dei farmaci antiepilettici	448

Capitolo 31

Farmaci per la malattia di Parkinson e altre malattie neurodegenerative

Stefano Govoni, Nicola Allegri

31.1 Panoramica delle malattie neurodegenerative	449
31.2 Malattia di Parkinson (PD)	450
31.3 Sclerosi laterale amiotrofica	461
31.4 Malattia di Huntington	463

Capitolo 32

Farmaci per la sclerosi multipla

Alessia Pascale, Giulia Mallucci, Roberto Bergamaschi

32.1 Introduzione	464
32.2 Farmaci in grado di modificare il decorso della malattia (DMT)	466

Capitolo 33

Le dipendenze

Roberta Agabio, Giancarlo Colombo

33.1 La dipendenza	472
33.2 Dipendenza da alcol	474
33.3 Dipendenza da nicotina	479
33.4 Dipendenza da oppioidi	481

H

Anestesia, analgesia e antiemcranici

SEZIONE a cura di Santi Mario Spampinato

Capitolo 34

Anestesia: farmaci impiegati nella chirurgia moderna

Patrizia Romualdi, Sanzio Candeletti

34.1 Anestesia	486
34.2 Anestetici generali	486
34.3 Anestetici locali	493
34.4 Gas terapeutici	497

Capitolo 35

Principi generali dell'analgesia, farmaci analgesici oppioidi

Santi Mario Spampinato, Andrea Bedini

35.1 Oppioidi	499
35.2 Breve storia dei farmaci oppioidi	499
35.3 Meccanismi d'azione	501
35.4 Trattazione sistematica dei farmaci analgesici oppioidi	504
35.5 Usi terapeutici degli agonisti oppioidi	508

Capitolo 36

Farmaci antiemcranici

Luigi Francesco Iannone, Pierangelo Geppetti

36.1 Terapia farmacologica dell'emcrania	511
36.2 Breve storia dei farmaci antiemcranici	511
36.3 Trattazione sistematica dei farmaci usati nel trattamento acuto dell'emcrania	513
36.4 Trattazione sistematica dei farmaci usati nella profilassi	518

Infiammazione e antinfiammatori

SEZIONE a cura di Santi Mario Spampinato

Capitolo 37

Sistema immunitario e infiammazione

Monica Baiula, Dario de Biase

37.1 Immunità	524
37.2 Mediatori chimici dell'infiammazione	531
37.3 Risposta infiammatoria	532
37.4 Biosintesi degli eicosanoidi	534

Capitolo 38

Farmaci antinfiammatori non steroidei

Santi Mario Spampinato, Monica Baiula

38.1 Aspetti generali	537
38.2 Breve storia dei farmaci antinfiammatori non steroidei	537
38.3 Meccanismo d'azione	538
38.4 Usi terapeutici	539

38.5 Trattazione sistematica dei farmaci antinfiammatori non steroidei	540
38.6 Effetti avversi	545

L

Farmaci attivi sul tratto gastrointestinale

SEZIONE a cura di Fabrizio De Ponti

Capitolo 39

Farmaci che modificano il contenuto in fluidi e la motilità

Francesca Crema

39.1 Principi generali	548
39.2 Breve storia dei farmaci che modificano il contenuto in fluidi e la motilità	548
39.3 Meccanismo d'azione	550
39.4 Farmaci che modificano il contenuto in fluidi e la motilità	555
39.5 Usi terapeutici dei farmaci che modificano il contenuto in fluidi e la motilità	561

Capitolo 40

Controllo dell'acidità gastrica

Emanuel Raschi, Fabrizio De Ponti

40.1 Regolazione della secrezione acida gastrica	565
40.2 Classificazione dei farmaci di controllo dell'acidità gastrica	565
40.3 Antiacidi	565
40.4 Antisecretori	568
40.5 Farmaci di barriera	576

Capitolo 41

Acidi biliari ed enzimi

Emanuel Raschi, Fabrizio De Ponti

41.1 Acidi biliari	579
41.2 Preparati contenenti enzimi pancreatici (pancreatina)	582

Capitolo 42

Antiemetici

Francesca Crema

42.1 Principi generali	583
42.2 Breve storia dei farmaci antiemetici	584
42.3 Meccanismo d'azione	584
42.4 Trattazione sistematica dei farmaci usati come antiemetici	585
42.5 Usi terapeutici degli antiemetici	591

M

Farmacoterapia delle infezioni e delle infestazioni

SEZIONE a cura di Francesco Scaglione

Capitolo 43

Antiprotozoari

Alice Schianchi, Francesco Scaglione

43.1 Protozoi: infezioni e terapie	594
------------------------------------	-----

43.2 Malaria	594
43.3 Altre infezioni protozoarie	602

Capitolo 44

Antielmintici

Alice Schianchi, Francesco Scaglione

44.1 Elminti	610
44.2 Farmaci antielmintici	611

Capitolo 45

Antibiotici

Stefano Agliardi, Francesco Scaglione

45.1 Antibiotici	624
45.2 β -lattamine: le penicilline	625
45.3 β -lattamine: le cefalosporine	630
45.4 Altre β -lattamine e inibitori delle β -lattamasi	634
45.5 Amminoglicosidi	635
45.6 Chinoloni urinari	638
45.7 Macrolidi	642
45.8 Cloramfenicolo	643
45.9 Tetracicline	645
45.10 Lincosammidi: lincomicina e clindamicina	648
45.11 Sulfamidici e cotrimossazolo	649
45.12 Derivati nitroeterociclici: nitrofurani e nitroimidazoli	651
45.13 Antibiotici ad attività elettiva verso i Gram positivi	653
45.14 Fosfomicina	659
45.15 Fidaxomicina	660
45.16 Chemioterapia antitubercolare	660
45.17 <i>Therapeutic Drug Monitoring</i> : monitoraggio terapeutico dei farmaci (TDM)	662

Capitolo 46

Antimicotici

Gianluca Gazzaniga, Francesco Scaglione

46.1 Infezioni fungine e terapie	663
46.2 Antifungini sistemici	664
46.3 Antifungini a uso topico	677

Capitolo 47

Farmaci antivirali

Arianna Pani, Francesco Scaglione

47.1 Breve storia dei farmaci antivirali	678
47.2 Caratteristiche del virus: ciclo e bersagli molecolari	678
47.3 Farmaci anti-erpetici	681
47.4 Farmaci antinfluenzali	686
47.5 Farmaci antiepatite	689
47.6 Farmaci anti-HIV	693
47.7 Farmaci contro COVID-19	700

N

Chemioterapia antitumorale

SEZIONE a cura di Armando Genazzani

Capitolo 48

Chemioterapia antineoplastica classica

Cristina Travelli, Erica Buoso, Mirco Masi

48.1 Storia e principi generali	704
---------------------------------	-----

48.2 Chemioterapici citotossici convenzionali	710
48.3 Tossicità comuni agli antineoplastici citotossici	721

Capitolo 49

Terapie antitumorali: endocrina, biologica e cellulare

Cristina Travelli, Erica Buoso, Mirco Masi

49.1 Introduzione	725
49.2 Terapia endocrina dei tumori	730
49.3 Inibitori tirosina chinasi (TKI)	738
49.4 Inibitori delle vie di trasduzione dei segnali intracellulari	748
49.5 Farmaci epigenetici	752
49.6 Altri farmaci	753
49.7 Farmaci biologici	755
49.8 Immunoterapia in oncologia	761
49.9 Terapia cellulare e CAR-T in oncologia	766

O

Immunomodulatori

SEZIONE a cura di Marco Racchi

Capitolo 50

Immunosoppressori e immunostimolanti

Giuseppe Nocentini, Carlo Riccardi

50.1 Farmaci che modulano la risposta immune	770
50.2 Terapie immunosoppressive	770
50.3 Terapie immunostimolanti	776
50.4 Trattazione sistematica dei farmaci che modulano la risposta immunitaria	776

P

Farmaci attivi sull'emopoiesi e sul sangue

SEZIONE a cura di Cinzia Dello Russo

Capitolo 51

Fattori ematopoietici

Cinzia Dello Russo, Pierluigi Navarra

51.1 Fattori ematopoietici	784
51.2 Eritropoietina	785
51.3 Altri agenti stimolanti l'eritropoiesi	790
51.4 Fattore di stimolo delle colonie granulocitarie (G-CSF)	791
51.5 Fattore di stimolo delle colonie granulocitarie-macrofagiche (GM-CSF)	794
51.6 Fattori trombopoietici	795

Q

Ormoni e antagonisti ormonali

SEZIONE a cura di Santi Mario Spampinato

Capitolo 52

Ormoni ipotalamici e ipofisari

Elena Bresciani, Vittorio Locatelli

52.1 Sistema ipotalamo-ipofisi	798
--------------------------------	-----

52.2 Breve storia degli ormoni ipotalamici e ipofisari	799
52.3 Trattazione sistematica degli ormoni ipotalamici e adenoipofisari	799
52.4 Trattazione sistematica degli ormoni della neuroipofisi	809

Capitolo 53

Tiroide e antitiroidei

Luca Chiovato, Flavia Magri

53.1 Tiroide e ormoni tiroidei	812
53.2 Ipotiroidismo e uso terapeutico degli ormoni tiroidei	813
53.3 Farmaci antitiroidei	814

Capitolo 54

Estrogeni, progestinici, contraccezione e menopausa

Vittorio Locatelli, Elena Bresciani

54.1 Estrogeni e progestinici	818
54.2 Breve storia degli estrogeni e dei progestinici	818
54.3 Trattazione dei farmaci estrogeni, progestinici e loro antagonisti	821

Capitolo 55

Ormoni surrenalici

Giuseppe Nocentini, Carlo Riccardi

55.1 Ormoni surrenalici	829
55.2 Steroidi corticosurrenalici e farmaci che ne contrastano l'azione	829
55.3 Effetti collaterali dei glucocorticoidi	839
55.4 Usi terapeutici dei glucocorticoidi	839

Capitolo 56

Ormoni e farmaci che modificano il ricambio osseo

Santi Mario Spampinato e Andrea Bedini

56.1 Rimodellamento osseo	841
56.2 Breve storia dei farmaci che modificano il metabolismo osseo	844
56.3 Trattazione sistematica dei farmaci che modificano il ricambio osseo	844
56.4 Usi terapeutici dei farmaci che modificano il ricambio osseo	850

R

Vitamine e integratori

SEZIONE a cura di Mariangela Rondanelli

Capitolo 57

Vitamine idrosolubili e liposolubili

Mariangela Rondanelli, Luigia Favalli

57.1 Vitamine idrosolubili	854
57.2 Trattazione sistematica delle vitamine idrosolubili	856

57.3 Vitamine liposolubili	865
57.4 Trattazione sistematica delle vitamine liposolubili	867

Capitolo 58

Integratori alimentari e nutraceutici

Adele Papetti

58.1 Introduzione	875
58.2 Normativa europea in materia di integratori	875
58.3 Integratori di vitamine e sali minerali	877
58.4 Integratori di altre sostanze aventi effetto nutritivo fisiologico	880
58.5 Nutraceutici	886

S **Parte speciale**

a cura di Alessia Pascale e
Emanuela Corsini

SEZIONE

Capitolo 59

Farmacologia oculare

Claudio Bucolo, Filippo Drago

59.1 Occhio e barriere oculari	890
59.2 Farmaci per la terapia del glaucoma	891
59.3 Farmaci per il trattamento della degenerazione maculare e dell'edema maculare diabetico	895

Capitolo 60

Antidoti: la farmacologia di un centro antiveleni

Carlo Alessandro Locatelli, Eleonora Buscaglia, Giulia Scaravaggi

60.1 Introduzione	897
60.2 Veleni e intossicazioni	897
60.3 Antidoti, definizione e classificazione	900
60.4 Disponibilità di antidoti sul territorio nazionale	908

Capitolo 61

Dermatologia

Emanuela Corsini, Andrea Cavani

61.1 Visione d'insieme e nuove strategie	909
61.2 Preparazioni topiche e modalità di somministrazione	909
61.3 Farmaci per le patologie infiammatorie	910
61.4 Farmaci per le infezioni superficiali (batteriche, micotiche, virali)	915
61.5 Farmaci per le patologie tumorali (melanoma e non-melanoma <i>skin cancers</i>)	917
61.6 Farmaci per i disordini della pigmentazione	918
61.7 Farmaci per l'alopecia	918
Indice analitico	921

Autori

Dr.ssa Roberta Agabio

Università degli Studi di Cagliari

Dr. Stefano Agliardi

Università degli Studi di Milano

Dr. Nicola Allegri

Fondazione Mondino - IRCCS, Pavia

Dr.ssa Elena Arzenton

Università degli Studi di Verona

Dr.ssa Monica Baiula

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Dr.ssa Annalisa Barbieri

Università degli Studi di Pavia

Prof. Andrea Bedini

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Stefano Bellosta

Università degli Studi di Milano

Dr. Achille Beretta

Medico Chirurgo, Milano

Dr. Roberto Bergamaschi

Fondazione Mondino - IRCCS, Pavia

Prof. Giovanni Biggio

Università degli Studi di Cagliari

Dr.ssa Elena Bresciani

Università degli Studi di Milano Bicocca

Prof.ssa Nicoletta Brunello

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Dr. Giacomo Matteo Bruno

Università degli Studi di Pavia

Prof.ssa Mariarosaria Bucci

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Prof. Claudio Bucolo

Università degli Studi di Catania

Dr.ssa Erica Buoso

Università degli Studi di Pavia

Dr.ssa Eleonora Buscaglia

Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB - IRCCS, Pavia

Dr.ssa Carla Caccia

Consulente scientifico

Prof.ssa Marina Camera

Università degli Studi di Milano

Prof. Sanzio Candeletti

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Achille Patrizio Caputi

Università degli Studi di Messina

Dr. Dario Cattaneo

ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

Dr. Andrea Cavani

INMP-NIHMP, Roma

Dr. Luca Chiovato

Università degli Studi di Pavia

Prof. Giuseppe Cirino

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Dr. Pier Giorgio Cojutti

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Dr. Giancarlo Colombo

Università degli Studi di Cagliari

Dr. Giorgio Lorenzo Colombo

Università degli Studi di Pavia

Dr.ssa Adriana Coppola

Istituto Clinico Beato Matteo, Vigevano

Prof. Alberto Corsini

Università degli Studi di Milano

Prof.ssa Emanuela Corsini

Università degli Studi di Milano

Prof.ssa Francesca Crema

Università degli Studi di Pavia

Prof. Dario de Biase

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Fabrizio De Ponti

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Giovambattista De Sarro

Università Magna Grecia di Catanzaro

Dr.ssa Cinzia Dello Russo

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof.ssa Sandra Donnini

Università degli Studi di Siena

Prof. Filippo Drago

Università degli Studi di Catania

Prof.ssa Emanuela Esposito

Università degli Studi di Messina

Prof.ssa Luigia Favalli

Università degli Studi di Pavia

Prof. Nicola Ferri

Università degli Studi di Padova

Dr. Milo Gatti

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Dr. Gianluca Gazzaniga

Università degli Studi di Milano

Prof. Carmine Gazzaruso

Università degli Studi di Milano

Prof. Armando Genazzani

Università degli Studi del Piemonte Orientale

Prof. Pierangelo Geppetti

Università degli Studi di Firenze

Prof. Stefano Govoni

Università degli Studi di Pavia

Prof. Massimo Grilli

Università degli Studi di Genova

Dr. Luigi Francesco Iannone

Università degli Studi di Firenze

Prof.ssa Cristina Lanni

Università degli Studi di Pavia

Prof. Roberto Leone

Università degli Studi di Verona

Dr. Carlo Alessandro Locatelli

Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB - IRCCS, Pavia

Prof. Vittorio Locatelli

Università degli Studi di Milano Bicocca

Prof.ssa Adele Lucchelli

Università degli Studi di Pavia

Dr.ssa Elisabetta Maciocco

Istituto Neuroscienze - CNR, Cagliari

Prof.ssa Flavia Magri

Università degli Studi di Pavia

Dr.ssa Giulia Mallucci

Neurocenter of Southern Switzerland,
Regional Hospital of Lugano, Switzerland

Dr.ssa Nicoletta Marchesi

Università degli Studi di Pavia

Dr. Mirco Masi

IIT - Istituto Italiano di Tecnologia, Genova

Prof. Maurizio Memo

Università degli Studi di Brescia

Dr.ssa Cristina Montrasio

ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

Prof.ssa Lucia Morbidelli

Università degli Studi di Siena

Dr.ssa Maria Cristina Mostallino

Istituto Neuroscienze - CNR, Cagliari

Prof. Pierluigi Navarra

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Prof. Enzo Nisoli

Università degli Studi di Milano

Prof. Giuseppe Nocentini

Università degli Studi di Perugia

Dr.ssa Miriam Olivola

ASST di PAVIA - SPDC, Policlinico S. Matteo

Dr.ssa Sibilla Opri

Azienda ULSS 9 Scaligera

Dr.ssa Arianna Pani

Università degli Studi di Milano

Dr.ssa Mayra Paolillo

Università degli Studi di Pavia

Prof.ssa Adele Papetti

Università degli Studi di Pavia

Prof.ssa Alessia Pascale

Università degli Studi di Pavia

Prof. Federico Pea

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Pierluigi Politi

Università degli Studi di Pavia

Prof. Marco Racchi

Università degli Studi di Pavia

Dr. Maurizio Ragni

Università degli Studi di Milano

Prof. Emanuel Raschi

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof. Carlo Riccardi

Università degli Studi di Perugia

Prof.ssa Patrizia Romualdi

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Prof.ssa Mariangela Rondanelli

Università degli Studi di Pavia

Dr. Stefano Rossetti

Rossetti Consulting, Varese

Dr.ssa Chiara Ruocco

Università degli Studi di Milano

Prof. Angelo Sala

Università degli Studi di Milano

Prof. Pierachille Santus

Università degli Studi di Milano

Prof. Francesco Scaglione

Università degli Studi di Milano

Dr.ssa Giulia Scaravaggi

Istituti Clinici Scientifici Maugeri SpA SB - IRCCS, Pavia

Dr.ssa Alice Schianchi

Università degli Studi di Milano

Prof. Santi Mario Spampinato

Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Dr. Giancarlo Tonon

Consulente Scientifico

Prof.ssa Cristina Travelli

Università degli Studi di Pavia

Prof.ssa Alessandra Valerio

Università degli Studi di Brescia

Prof. Emilio Vanoli

Università degli Studi di Pavia

Prof.ssa Marina Ziche

Università degli Studi di Siena

Hanno collaborato alla precedente edizione:

Andrea Ballerini

Farmaci antivirali

Silvia Betti

Anticoagulanti

Fiorella Casamenti

Farmaci per la malattia di Parkinson e altre malattie neurodegenerative

Giovanna Cipolla

Farmaci che modificano il contenuto in fluidi e la motilità;
Antiemetici

Rocco Ciraci

Antiprotozoari

Emilio Clementi

Farmacogenetica

Salvatore Cuzzocrea

Aterosclerosi e farmaci ipolipidemizzanti;
Insulina e antidiabetici non insulinici

Valerio De Stefano

Anticoagulanti

Igor Diemberger

Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo

Emanuela Esposito

Aterosclerosi e farmaci ipolipidemizzanti

Giulia Ferrari Toninelli

Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo

Cristina Lanni

Farmacocinetica

Valeria Lucini

Antielmintici

Mario Marchi

Principi generali della neurotrasmissione

Marta Mazzoleni

Antidoti: la farmacologia di un centro antiveleni

Elena Monti

Chemioterapia antineoplastica classica;
Terapie antitumorali: endocrina, biologica e cellulare

Francesca Pagliaccia

Farmaci antiplatestrinici

Marilou Pannacci

Antimicotici

Giancarlo Pepeu

Farmaci per la malattia di Parkinson e altre malattie neurodegenerative

Marco Racchi

Farmacocinetica

Bianca Rocca

Farmaci antiplatestrinici

Elena Rossi

Anticoagulanti

Alessandra Russo

Appropriatezza terapeutica e aderenza alla terapia

Giampaolo Tirone

Antibiotici

Gianluca Trifirò

Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo

Prefazione

Curare la riedizione di un libro di riferimento per chi si accosta allo studio universitario della Farmacologia è altrettanto impegnativo che lavorare a una prima edizione. Serve un'accurata rilettura, decidere che cosa aggiornare e che cosa lasciare invariato, quali sono le evoluzioni della disciplina che richiedono l'introduzione di nuovi capitoli e autori. Bisogna pensare come competere con le nuove abitudini a utilizzare sempre più spesso fonti di informazione volatili con velocità di ricambio dei contenuti molto rapide. Comune in molte università è anche la disponibilità delle lezioni su piattaforme di ateneo sotto forma di registrazioni e diapositive. Secondo chi scrive, un libro di riferimento è ancora il mezzo più economico (in termini di energia e tempo e, spesso, anche denaro) per costruire una preparazione strutturata e non basata su un mosaico di informazioni, certamente valido, ma che richiede una capacità di rielaborazione non sempre nelle corde di chi sta studiando per la prima volta una disciplina.

Il libro nella sua nuova edizione mantiene le caratteristiche di essere originale e tutto italiano. Gli autori sono esperti delle materie di cui scrivono, la lettura finale è stata eseguita come se lo leggesse uno studente, cercando di non lasciare parti sottintese o dubbi, più adatti a un articolo scientifico che non a un libro di testo. Tutto questo cercando di evitare la semplificazione banale degli argomenti.

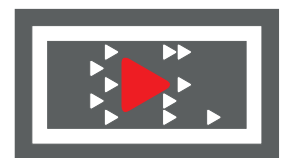
I capitoli sono anche espressione di idee e posizioni condivise dagli autori: tutta la prima sezione sulla farmacologia generale, che tratta dell'appropriatezza terapeutica, dei farmaci equivalenti, dei biosimilari, della farmacovigilanza ecc., offre a chi legge gli strumenti culturali per affrontare temi che sono attuali e dibattuti, e allo stesso tempo fa capire che gli autori hanno preso una posizione e non hanno scritto un distaccato documento accademico. Questa sezione è stata integrata con parti riguardanti i farmaci biotecnologici, la *systems pharmacology* e la farmacoeconomia, aspetti diventati strutturali per la disciplina. Alcune sezioni, come quella relativa alle malattie neurodegenerative o quella relativa ai vaccini, sono state riscritte e/o ampliate per riflettere sugli avanzamenti molto vistosi di certi campi di applicazione.

Le dimensioni del volume, in conseguenza di queste variazioni, sono aumentate, ma è stato fatto il possibile per contenere quest'aumento sempre secondo gli obiettivi che ci si era dati anche nella prima edizione: un libro di farmacologia, non un'enciclopedia su tutti i farmaci, che lo studente deve poter leggere e studiare acquisendo gli strumenti cognitivi adatti a formare un pensiero critico. Inoltre, importanti parti di testo, più adatte all'approfondimento che non allo studio, sono state pubblicate online, dove sono riportate anche la bibliografia, le linee guida alle principali patologie e i test di autovalutazione. Questi ultimi sono un altro aspetto qualificante: disegnati per ogni capitolo (su una nuova piattaforma interattiva), serviranno allo studente per valutare la propria preparazione in modo interattivo, non come semplice presentazione non cartacea di elenchi di domande.

Vogliamo qui spendere due parole sulle linee guida: uno strumento essenziale basato sulle conoscenze emerse dalla ricerca e trasferito nella pratica clinica; le linee guida sono raccomandazioni di comportamento frutto di continua revisione e aggiornamento. Ci sembra che anche per lo studente queste possano rappresentare un importante punto di riferimento. Maggiori informazioni in proposito si possono trovare sul sito del libro o inquadrando il marker posto alla fine di questa prefazione.

Devo dire che noi curatori abbiamo visto nascere e crescere la riedizione del libro con la stessa passione messa nella prima edizione, e quindi lo abbiamo riscritto, corretto, uniformato e riletto con interesse; è un giudizio di parte, ma è un buon punto di partenza. Speriamo che questa visione sia condivisa dai lettori.

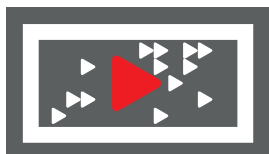
Stefano Govoni,
Santi Mario Spampinato,
Pierluigi Navarra



SEZIONE A

**Farmaci, salute
e sistema sanitario**

Introduzione alla farmacologia



Scarica **GUARDA!**
e inquadra per
vedere le risorse
digitali di questo
capitolo

I curatori, nello scrivere un breve capitolo di introduzione alla materia, hanno ritenuto che, anziché soffermarsi sulla storia della farmacologia o delle sue grandi scoperte (egregiamente descritte nella prestigiosa rivista scientifica *Pharmacological Reviews* nel 2007), fosse più utile fornire una breve introduzione orientativa per quanto riguarda definizione di farmaco, farmaci biotecnologici, *systems pharmacology*, medicina curativa e preventiva, rapporti con la medicina complementare, linee guida sulla prescrizione dei farmaci e terapie personalizzate. Questi temi sono affrontati in modo esteso nell'intera prima sezione del libro. Si tratta di temi spesso al centro di dibattiti anche pubblici, utili ad affrontare nella giusta ottica i capitoli di contenuto specifico sulle diverse classi di farmaci.

1.1 | Definizione di farmaco

Le definizioni di farmaco si possono trovare in letteratura, su molti dizionari, manuali e testi di riferimento e sui siti delle organizzazioni sanitarie. La maggior parte di esse sono sovrapponibili. Di seguito sono riportati due esempi tratti da fonti italiane ed europee.

Per la nostra *Farmacopea Ufficiale*, il *farmaco* è “ogni sostanza o composizione presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane e animali allo scopo di stabilire una diagnosi o di ripristinare, correggere o modificare funzioni organiche dell'uomo o dell'animale”.

Per avere un riferimento giuridico vale la pena di richiamare la definizione data in Italia dall'articolo 1 del DLgs 219/06, che recepisce una direttiva europea (2001/83/CE e successive modifiche) e fornisce la definizione di **prodotto medicinale**, che secondo la legge italiana è:

1. ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane;

2. ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica.

Nel resto dell'articolo 1 e nel testo di legge nel suo complesso, viene richiamato l'uso dei prodotti medicinali in medicina veterinaria e vengono ulteriormente definiti il *principio attivo*, da cui dipende l'azione curativa, e gli *eccipienti*, materiali privi di attività terapeutica che hanno lo scopo di aumentare la stabilità o l'assorbimento, o mascherare odore o sapore.

Da rilevare che, già nella definizione data dalla Comunità Economica Europea nella metà degli anni '60 (direttiva 26 gennaio 1965, n. 65), è compreso il concetto di profilassi e dell'uso per la medicina veterinaria. Quindi si cita non solo la sostanza a scopo curativo-terapeutico-diagnostico, ma anche il prodotto che viene somministrato per prevenire l'insorgenza di determinate patologie (per esempio, prima di un intervento chirurgico viene attuata una profilassi antibiotica per proteggere il nostro organismo da eventuali contaminazioni batteriche). Ulteriori definizioni riguardano il tipo di azione farmacologica, secondo la quale i farmaci si classificano in:

- **sintomatici** (agiscono sui sintomi della malattia, es. antinfluenzali);
- **causali o eziologici** (agiscono sulla causa della malattia, es. antibiotici);
- **patogenetici** (agiscono sui meccanismi della malattia, es. antipertensivi, antiaritmici);
- **sostitutivi** (ripristinano funzioni dell'organismo alterate dalla malattia, es. insulina).

Vale la pena ricordare che queste definizioni non hanno un mero valore didattico, ma costituiscono riferimenti normativi stringenti. Per esempio, la definizione di medicinale come “ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative” comporta che non sia legale pubblicizzare le proprietà curative di un prodotto non registrato come medicinale (cosa che capita spesso).

1.1.1 Farmaci biotecnologici

Molti dei farmaci descritti nei capitoli del libro appartengono al dominio delle molecole disegnate, prodotte e anche dispensate usando le biotecnologie. I farmaci così realizzati hanno permesso di ampliare le possibilità di intervento in numerose patologie e nascono grazie a un ampliamento delle conoscenze di base sui meccanismi biologici di funzionamento fisiologico e sul loro deragliamento in caso di malattia. Un solo esempio tra i molti possibili. Le maggiori conoscenze sui meccanismi di controllo dei recettori per le lipoproteine a bassa densità (LDL) hanno permesso lo sviluppo di anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK9 (proteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9). Quest'ultima si lega ai recettori LDL causandone la degradazione. Se si blocca PCSK9, il numero dei recettori per le LDL aumenta con conseguente riduzione del colesterolo LDL circolante. L'effetto è molto importante soprattutto in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (Capitolo 18). Tali conoscenze di base stanno procedendo in modo rapido e tumultuoso, dando origine a piattaforme di indagine condivise tra i ricercatori, e non è facile prevedere quale sarà la portata e la sostenibilità complessiva dei farmaci che nasceranno da questi studi, ma, a parere di chi scrive, si tratterà di un fenomeno in crescita progressiva e pervasivo.

Il numero di variabili che compaiono nello studio dei **biofarmaci** è straordinario, sia a livello molecolare sia per quanto riguarda lo sviluppo clinico, i costi, la diagnostica molecolare, la crescente personalizzazione della terapia. Andranno adeguati il disegno e la conduzione generale delle sperimentazioni cliniche, anche dal punto di vista etico (si pensi alle diverse caratterizzazioni "omiche" dei pazienti) e serviranno politiche (accademiche e industriali) di condivisione dei dati.

In questo contesto i tradizionali confini disciplinari si assottigliano, così come nella *systems pharmacology*, e ai ricercatori e agli studenti verrà sempre più spesso chiesto, pur sviluppando ognuno delle competenze personali molto specifiche, di essere aperti al contributo delle altre professionalità e di apprendere almeno il linguaggio per sviluppare un terreno di dialogo adatto alla scoperta e allo sviluppo.

1.1.2 Systems pharmacology

La *systems pharmacology* supera l'epoca della ricerca mirata a identificare esclusivamente la molecola più potente e più specifica, una sorta di bisturi chimico "magico" capace di agire in modo puntiforme e controllato sui processi biologici, e si avvale di quanto poco sopra descritto, cioè della compren-

sione della maggiore complessità biologica e delle tecnologie utilizzate per studiarla. Nella *systems pharmacology* si tiene conto del fitto dialogo che esiste a più livelli nell'organismo, ovvero delle influenze reciproche delle diverse vie di trasduzione del segnale, fino al controllo dell'espressione di geni, all'interno di una cellula, dei segnali tra cellule in un organo e dello scambio di informazioni tra organi diversi. Inoltre, la *systems pharmacology* deve tener conto della gerarchia e della scansione temporale degli eventi che determinano la risposta di un organismo alla somministrazione di un farmaco.

Questo approccio ha contribuito e portato a ripensare (e talvolta riposizionare) molecole delle quali erano state analizzate solo le caratteristiche principali secondo approcci più classici, per esempio, un agonismo/antagonismo recettoriale non rivisto alla luce delle eterogeneità delle popolazioni di recettori e più ancora dei meccanismi a valle di essi e della possibilità che elementi rilasciati da una cellula ne influenzino a cascata altre, non tanto pensando a trasmettitori/ormoni, quanto, per esempio, a microRNA, siRNA, microvescicole circolanti.

La *systems pharmacology* ha anche portato a meglio valutare le azioni di alcune sostanze a concentrazioni molto piccole e l'azione di farmaci complessi di origine naturale come i fitocomplessi o le attività degli integratori. In altro ambito, si pensi all'interesse attuale concentrato sul rapporto tra vari microbioti, a partire dal microbiota intestinale, sulla salute di molti organi, compreso il cervello.

Un altro aspetto da considerare è quello degli orologi biologici e quindi l'importanza che in alcuni casi potrebbe avere la loro sincronizzazione/desincronizzazione come bersaglio o come elemento di alterazione della risposta al farmaco.

Da un punto di vista generale, il messaggio centrale è che la ricerca sui farmaci si deve far carico della complessità dei sistemi e valutare tutte le attività rilevanti ai fini della risposta di un organismo a essi. Come nel caso dei farmaci biotecnologici, chi studia deve prepararsi a integrare molte informazioni e mantenere l'attenzione al quadro generale pur studiandone tutti i particolari.

1.2 | Medicina curativa e preventiva

Tradizionalmente la medicina viene suddivisa in curativa e preventiva. Nell'ambito della medicina preventiva si va ora facendo strada il concetto di **medicina predittiva**, una medicina personalizzata basata sulla conoscenza dell'assetto genetico dell'individuo e delle sue possibili fragilità.

La **medicina curativa** si occupa di ripristinare lo stato di salute negli individui affetti da una malattia con l'intendimento di eliminare, o almeno di limitare, la malattia stessa rendendone sopportabili i sintomi disagiati. Nella terapia farmacologica curativa alcuni farmaci hanno rappresentato le pietre miliari per il trattamento delle patologie. Basti pensare alla penicillina, il capostipite di molti antibiotici ad attività battericida, la cui produzione su larga scala ha contribuito a debellare molte malattie infettive. Essa, insieme ai vaccini e al miglioramento delle condizioni igieniche, ha liberato l'umanità dalle grandi epidemie e dalle morti causate da infezioni batteriche. Certo la storia della penicillina, dalle prime prove sulle muffe in laboratorio di Fleming (considerato il suo scopritore) alle prove su animali e poi su pazienti, all'isolamento e alla produzione su larga scala, è stata lunga, dal 1929 fino agli anni intorno al 1940, mentre la penicillina sintetica ha visto la luce soltanto alla fine del 1950. Da allora l'era degli antibiotici ha visto un proliferare di molecole che, con meccanismi d'azione e potenze diverse, agiscono nei confronti di un grande numero di batteri.

Un'altra scoperta fondamentale nella storia della farmacologia curativa è stata quella della mecloretamina, mostarda azotata che ha aperto la via alla chemioterapia antitumorale. Gli studi, iniziati in seguito all'osservazione degli effetti dei gas mostarda impiegati a scopo offensivo nella Seconda guerra mondiale, furono condotti dal famoso duo Alfred Gilman e Louis Goodman nel loro laboratorio di Yale. Essi studiarono l'effetto della mecloretamina sul linfoma nel topo, ottenendo risultati incoraggianti per avviare una sperimentazione nell'uomo: il primo paziente fu trattato nel 1942. A questo ne seguirono altri, ma i risultati furono resi noti solo alla fine della guerra, nel 1946. Alle mostarde azotate, i cosiddetti agenti alchilanti, seguirono altri farmaci antitumorali con meccanismi d'azione diversi e con possibilità di impiego in una vasta gamma di tumori, spesso in associazione farmacologica: si può affermare senza timore di smentita che alcune forme di cancro una volta considerate incurabili sono oggi curabili.

La **medicina preventiva** è rivolta a mantenere lo stato di salute. Giova qui ricordare la definizione di *salute* data dall'OMS: "la salute è uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale e non la semplice assenza di malattia o infermità". Va da sé, dunque, che uno degli scopi della medicina preventiva è quello di precorrere l'instaurarsi dello stato di malattia. L'altro è quello di promuovere lo stato di salute nel senso di consentire alle persone di esercitare un maggior controllo sulla propria sa-

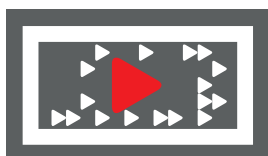
lute e di migliorarla. La prevenzione, ovviamente, si basa molto su misure di attenzione alla salute e correzione dello stile di vita (misure igieniche, alimentazione, attività fisica ecc.), ma in un certo senso si possono considerare preventivi anche i farmaci che preservano una data condizione (l'assenza di dolore durante un'operazione chirurgica) o impediscono il verificarsi di un evento, come il diffondersi di una infezione (le vaccinazioni, *vedi* oltre).

È ormai storia l'uso dell'etere etilico in chirurgia. "William Green Morton: Inventore e scopritore dell'anestesia per inalazione. Prima di Lui, sempre, chirurgia volle dire agonia. Per suo merito il dolore degli interventi chirurgici poté essere combattuto e stroncato. Con Lui e dopo di Lui, la scienza ha imparato a controllare il dolore". Questa l'iscrizione sulla tomba di Morton, scopritore dell'uso medico dell'etere etilico a metà del 1800. L'anestesia generale ha aperto una nuova era per la chirurgia, permettendo, da un lato, di eliminare dolore e sofferenza per il paziente e, dall'altro, consentendo al chirurgo di operare in assoluta serenità, senza essere costretto a limitare al minimo i tempi dell'operazione. L'indubbia utilità degli anestetici generali è affiancata dalla loro pericolosità: a causa del loro basso indice terapeutico, dall'anestesia chirurgica al coma il passo è breve, la loro somministrazione richiede pertanto personale altamente specializzato.

Nella medicina preventiva si possono distinguere la prevenzione primaria, secondaria e terziaria. La **prevenzione primaria** si attua per evitare che l'evento morboso si verifichi. È rivolta a ridurre l'**incidenza** (comparsa di nuovi casi) della malattia. Spesso la prevenzione primaria è attuata sull'intera popolazione: citiamo i vaccini, tra cui il pionieristico vaccino antivaiole di Jenner e l'antipoliomielitico nelle forme proposte da Salk (poliovirus inattivati) e da Sabin (poliovirus vivi attenuati), somministrabile per via orale. La vaccinazione di massa dei bambini ha eliminato la poliomielite dalla maggior parte dei Paesi del mondo e ne ha ridotto l'incidenza mondiale da circa 350 000 casi registrati nel 1998 a 223 nel 2012. In Italia la vaccinazione antipolio è obbligatoria dal 1966. Recentissima l'esperienza straordinaria, per i tempi, la diffusione degli interventi, l'impatto mediatico e le ricadute ancora in fase di definizione sulla organizzazione dei servizi sanitari, della vaccinazione di massa contro la pandemia da COVID-19.

La prevenzione primaria si occupa anche di correggere tutte le possibili cause patologiche (biologiche, fisiche, chimiche, sociali) che riducono lo stato di benessere.

Valutazione farmaco-economica nell'approccio di HTA



Scarica **GUARDA!**
e inquadra per
vedere le risorse
digitali di questo
capitolo

3.1 | Introduzione: *Health Technology Assessment* – HTA

Il comparto farmaceutico si differenzia dagli altri settori industriali sotto molteplici aspetti, tutti direttamente o indirettamente riconducibili alla natura dei beni prodotti e all'esistenza di una forte interdipendenza fra i diversi interessi economici e sociali dei numerosi agenti coinvolti (imprese farmaceutiche, Servizio Sanitario Nazionale, ordine dei medici e dei farmacisti, pazienti). Queste caratteristiche rendono particolarmente complessa l'analisi del settore farmaceutico; infatti, ogni valutazione sul meccanismo di funzionamento dei vari mercati deve essere formulata considerando che questi non sono completamente governati dalle leggi della domanda e dell'offerta, ma da un continuo intreccio tra l'interesse pubblico, la tutela della salute e il controllo della spesa pubblica, da un lato, e gli interessi economici dei vari operatori privati, dall'altro. Uno degli elementi che maggiormente caratterizzano il settore farmaceutico è indubbiamente questa estesa presenza dell'intervento pubblico e il conseguente impatto sia sull'offerta sia sulla domanda. Diverse sono le motivazioni di quest'intervento dell'operatore pubblico (nelle vesti di regolatore e terzo pagante), ma determinante è la valutazione del farmaco come bene essenziale o, meglio, come bene meritorio, a causa dei suoi stretti legami con la salute dell'uomo e con il benessere della collettività. La presenza dello Stato nelle duplici vesti di terzo pagante e di regolatore a tutela di un bene meritorio, differente sia dal consumatore finale sia dal soggetto che determina la domanda (medico), ha due importanti conseguenze. In prima battuta, l'esigenza di controllare la composizione della domanda, il prezzo del farmaco e quindi la spesa pubblica. In seconda battuta, la necessità di assoggettare

l'offerta a diversi vincoli nelle varie fasi di ricerca, sperimentazione, sviluppo, produzione, promozione e commercializzazione dei prodotti farmaceutici.

Nell'ambito del settore sanitario e in particolare in quello farmaceutico, le domande in genere più frequenti in carico a decisori pubblici responsabili della spesa possono essere: è più conveniente dotare gli ospedali di una certa regione di reparti dedicati alla cura di malattie infettive o puntare sul miglioramento dell'igiene ambientale nelle aziende sanitarie? Conviene utilizzare le ultime risorse a disposizione per l'acquisto di un nuovo farmaco in ambito oncologico (si pensi alle recenti CAR-T in pazienti con leucemie linfoblastiche) o per il potenziamento dei servizi sul territorio? Appare opportuno introdurre la vaccinazione obbligatoria contro il meningococco? E, se sì, a che gruppi di popolazione è conveniente estendere questa misura? Ovviamente queste scelte allocative non sono semplici da assumere. In tutti i Paesi le decisioni concernenti l'allocatione delle risorse in sanità, e in particolare nel settore farmaceutico, sono influenzate da una complessa serie di fattori di ordine storico, culturale, sociale ed economico. Fino a un'epoca relativamente recente, l'introduzione in sanità di un nuovo prodotto (si pensi a un nuovo farmaco), di una nuova apparecchiatura (la risonanza magnetica nucleare, per esempio), di una nuova procedura (l'emodialisi domiciliare in luogo di quella ambulatoriale), o di una nuova metodica (si pensi ai progressi della chirurgia robotica), in una parola l'introduzione di una nuova tecnologia sottostava esclusivamente a un giudizio di natura clinica, un giudizio cioè volto ad accertarne la sicurezza e l'efficacia. Con l'aumento del costo dei servizi sanitari in genere, e in particolare con l'incremento spesso notevolissimo dei costi comportati dall'adozione di nuove tecnologie, si è cominciato ad avvertire la necessità di affiancare al giudizio clinico anche un giudizio di natura economica. Il quesito sotteso a questo secondo tipo di giudizio consiste sostanzialmente nel chiedersi se, data la scarsità delle risorse disponibili, l'adozione di quella tecnologia sia ancora giustificata. In termini più generali, tale quesito consiste nel chiedersi come le risorse, sempre limitate, debbano

essere allocate tra finalità concorrenti per risolvere determinati problemi di salute.

In quest'ottica, l'approccio di *Health Technology Assessment* (HTA) consiste nella complessiva e sistematica valutazione multidisciplinare delle conseguenze, dirette o indirette, nel breve e lungo periodo, dell'utilizzo delle tecnologie sanitarie. Tale metodologia si propone di valutare la reale efficacia degli interventi medici, l'appropriatezza e l'efficienza con cui gli stessi sono adottati, i miglioramenti qualitativi, i benefici clinici e organizzativi a essi legati, suggerendo di conseguenza come gestirli, promuoverli o, al contrario, scoraggiarli. Un esempio di alternativa di trattamento potrebbe essere costituito dall'azione clinica in luogo, per esempio, dell'intervento chirurgico. È noto come una delle scoperte farmacologiche socialmente più rilevanti nell'ultimo quarto del secolo scorso sia rappresentata dagli H₂-antagonisti. L'avvento di questi farmaci, destinati alla cura dell'ulcera gastroduodenale, ha comportato l'abbattimento degli interventi chirurgici sull'apparato digerente, in particolare lo stomaco, dell'80-90%.

Cercando di riassumere, si può affermare che il ricorso all'HTA può essere utile per orientare le scelte tra: il compiere una determinata azione verso il non compierla (ricordiamoci che anche il "non fare nulla" costituisce un'alternativa). È questo il caso dell'acquisizione di una terapia biologica in ambito oncologico, in aggiunta o in sostituzione di quelle già in uso. O ancora, dello svolgimento di un dato programma specificamente mirato a combattere uno stato morboso ben individuato, quale uno screening di massa su certe popolazioni a rischio, o una campagna vaccinale; in quest'ultimo caso si tratta quindi di stabilire quali sono i gruppi di popolazione che, in base al rischio cui sono sottoposti, conviene sottoporre a vaccinazione. In questo senso, l'HTA incide direttamente sul processo decisionale, in quanto consente di compiere scelte di politica sanitaria *evidence-based* e previene l'erogazione di prestazioni inefficaci, inappropriate o superflue, contenendo la spesa che le stesse comporterebbero e migliorando la qualità complessiva dell'assistenza medica.

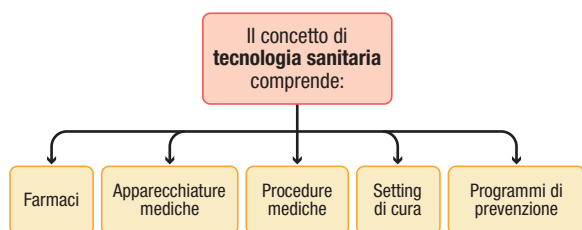


Figura 3.1 La tecnologia sanitaria.

3.1.1 Definizione di HTA: a chi serve?

L'*Health Technology Assessment*, ovvero la valutazione delle tecnologie sanitarie, è una forma di ricerca che esamina le conseguenze a breve e lungo termine dell'uso di una tecnologia sanitaria. L'HTA è quindi un processo multidisciplinare di valutazione nato con l'intento di affermarsi come strumento di supporto alle decisioni relative all'allocazione delle risorse economiche. Ciò soprattutto in considerazione del fatto che le risorse a disposizione del sistema sanitario sono limitate e non possono soddisfare l'intera domanda di salute di una popolazione che, a causa del progressivo invecchiamento e della crescente consapevolezza in merito alla disponibilità e alle potenzialità delle nuove tecnologie sanitarie, tende a esprimere in maniera crescente bisogni di salute reali o meno.

L'HTA può essere visto come uno studio analitico proteso a un approccio critico delle decisioni, volto a fornire ai *decision makers* informazioni su possibili impatti e conseguenze legati all'introduzione di una nuova tecnologia o a un significativo cambiamento di una tecnologia in uso, in modo sistematico e trasparente. In particolare, il *Technology Assessment* mette in relazione diverse alternative e le loro implicazioni a livello medico, economico, sociale, organizzativo, politico, legale ed etico. Questo processo risulta di notevole importanza in ambito sanitario, dove è fondamentale basare le scelte e le azioni da compiere su evidenze il più possibile oggettive.

La definizione di **tecnologie sanitarie**, modificata nel 1992 dallo Standing Group on Health Technology del NHS (National Health Service) del Regno Unito, indica come tecnologie sanitarie: "tutti i metodi utilizzati dagli operatori sanitari per promuovere la salute, per prevenire e trattare la malattia, per migliorare la riabilitazione e le cure a lungo termine".

Nel 2006, l'NHS ha incluso tra le *health technologies* "tutte le tecnologie utili alla promozione della salute, alla prevenzione e al trattamento delle malattie, alla migliore gestione della riabilitazione e/o delle lungodegenze. In questo senso il concetto di tecnologia sanitaria non sta a indicare soltanto i nuovi farmaci o particolari e sofisticate apparecchiature mediche, ma include anche procedure, setting di cura e programmi di prevenzione" (Figura 3.1).

Le tecnologie sanitarie si possono inoltre classificare in:

- **emergenti**, cioè in fase di studio e non ancora presenti sul mercato;
- **nuove**, a uno stadio ancora iniziale della diffusione;

- **consolidate**, già in uso nella pratica clinica;
- **obsolete**, le quali devono essere valutate per decidere se cessarne l'utilizzo in caso siano superate da una nuova tecnologia o ne sia provata l'inefficacia.

3.1.2 Caratteristiche dell'HTA: a che cosa serve?

Scopo primario dell'HTA è quello di salvaguardare e migliorare la salute della persona, nonché l'appropriatezza nell'uso di nuove tecnologie o nell'implementazione di interventi sanitari, analizzando in modo oggettivo e scientifico tutte le implicazioni correlate a tale introduzione.

Ha quindi il fine di individuare come investire al meglio le risorse economiche, conciliando il contenimento dei costi con l'efficacia, la sicurezza, l'innovazione tecnologica, le aspettative e i diritti dei cittadini.

I suoi obiettivi sono:

- la valutazione dell'efficacia delle tecnologie, ossia il loro impatto sulla salute dei pazienti;
- la razionalizzazione dell'utilizzo e dei costi.

L'HTA può applicarsi a diversi livelli del Sistema Sanitario:

- **livello macro:** serve a supportare le scelte di politica sanitaria e di carattere macroeconomico, programmatorio, epidemiologico, attraverso raccomandazioni fornite dalle autorità sanitarie centrali circa l'utilizzo e la diffusione della tecnologia;
- **livello meso:** noto anche nella letteratura internazionale come *Hospital Based HTA* (HB-HTA), usato dalle direzioni aziendali (la Regione, l'ospedale, le aziende sanitarie erogatrici) per valutare l'impatto che la tecnologia può avere sulla propria realtà organizzativa, nel breve e medio periodo. È finalizzato, in particolare, a diffondere standard assistenziali qualitativi e quantitativi e a favorire il tempestivo trasferimento del macro HTA nei processi assistenziali;
- **livello micro:** riguarda direttamente il processo decisionale nella conduzione clinica e organizzativa di dipartimenti e unità operative (il medico e/o l'operatore sanitario). La valutazione è rivolta all'opportunità di utilizzare l'innovazione tecnologica sul singolo caso.

Caratteristiche fondamentali dell'*Health Technology Assessment* sono:

- **multidisciplinarietà**, perché andando ad analizzare tutte le implicazioni dell'utilizzo o della dismissione delle tecnologie sanitarie richiede un'analisi sistemica che non può prescindere dal

coinvolgimento di diverse professionalità, così come di distinti portatori di interessi. Si esegue così una valutazione complessiva degli effetti e degli impatti connessi a una tecnologia analizzando aspetti epidemiologici, clinici, economici, organizzativi, etici, legali e sociali;

- **sistematicità**, perché esso si avvale dei metodi dell'EBM per la raccolta esaustiva, rigorosa e trasparente delle evidenze utili e necessarie a informare i processi decisionali;
- **orientamento politico**, poiché l'HTA ha l'obiettivo di supportare operativamente le scelte dei *decision makers* in un contesto di dialogo produttivo tra il mondo delle decisioni e quello della ricerca scientifica.

L'HTA si configura quindi come un ponte tra le evidenze scientifiche e le decisioni politiche: esegue ricerche al fine di fornire a un'ampia gamma di *stakeholder*, tipicamente quelli coinvolti nel finanziare, programmare, acquistare e investire in sanità, informazioni accessibili, utilizzabili, basate su evidenze scientifiche per guidare le loro decisioni riguardo all'appropriato uso delle tecnologie e l'efficiente allocazione delle risorse.

3.1.3 Struttura di un'analisi di HTA

Nella valutazione di una tecnologia sanitaria vengono analizzati diversi elementi (**Figura 3.2**).

- **Proprietà tecniche:** vengono descritte e valutate proprietà tecniche della tecnologia come caratteristiche, meccanismo d'azione, evidenze scientifiche, innovatività.
- **Efficacia della tecnologia sanitaria:** si analizzano i dati di efficacia riguardanti la tecnologia in esame riportati in revisioni sistematiche, rilevanti

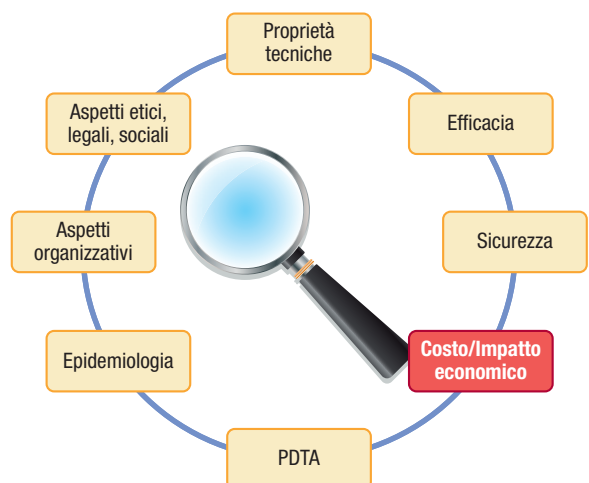
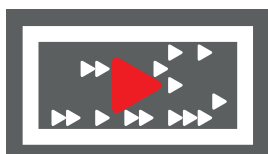


Figura 3.2 Elementi di un'analisi di HTA. PDTA, percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali.

SEZIONE **B**

**Principi generali
della farmacologia**

Systems pharmacology



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

11.1 | Campo di applicazione e nascita

11.1.1 Aspetti negletti della farmacologia classica: tempo e interazioni

Questo capitolo sulla *systems pharmacology*¹ esprime la visione personale degli autori, uno dei quali ha iniziato a lavorare prima che molti degli argomenti e dei metodi descritti nel capitolo venissero scoperti o proposti per l'uso negli studi di farmacologia. Il capitolo non riporta in dettaglio i complicati aspetti tecnici della *systems pharmacology*, ma permette al lettore di orientarsi e di apprezzarne le potenzialità. Chi scrive ha vissuto l'epoca della ricerca mirata a identificare solo la molecola che fosse più potente e più specifica, una sorta di bisturi chimico "magico" capace di agire in modo puntiforme e controllato sui processi biologici.

Si trattava di un atteggiamento "illuministico" della ricerca non privo di valore euristico, ma certamente limitato. Due sono i principali domini che sono stati trascurati per lungo tempo nella ricerca biomedica sperimentale. Il primo dominio è quello relativo alla complessità delle vie biologiche che sono basate sul principio del passare del tempo e delle interconnessioni. Relativamente alla variabile tempo si è fatto ancora poco; basta pensare alle diverse età della vita per capire che i processi biologici e il nostro organismo si adattano al tempo che passa e cambiano la capacità di rispondere all'ambiente e alle *noxae*. Se è relativamente facile pensare di contrapporre

due periodi della vita ben definiti (es. bambino e anziano), che cosa dire della risposta dell'organismo alle malattie croniche, iniziate in età adulta (si pensi all'ipertensione), che si estendono poi per l'intero arco della vita? Ci si domanda come cambi la biologia dell'organismo nel tempo e come si interdigiti con le alterazioni prodotte dall'invecchiamento dell'uomo o della donna? Il tempo incide sulla "carne", si pensi all'osteopenia e all'evidente riduzione della massa e struttura muscolare dell'anziano; necessariamente anche i processi biologici sottesi alla patologia e al suo trattamento sono influenzati dal trascorrere del tempo, secondo una scansione che va determinata caso per caso. Nel passato, e spesso ancora oggi, questo aspetto è stato tralasciato in molti studi meccanicistici sui farmaci, perché troppo difficile da affrontare, e non sarà trattato neanche in questo capitolo; la discussione, per esempio, della relatività del tempo nei processi biologici a mano a mano che si considerano le relazioni molecolari è affascinante, ma ancora prematura e troppo tecnica per questo volume.

Il capitolo tratta piuttosto l'altro aspetto, quello della relazione tra vie di segnale (*signalling pathways*) differenti e tra reti diverse in risposta alle malattie e ai loro trattamenti, un dominio che, fatte salve le considerazioni relative al tempo, ha ricevuto dalla seconda metà degli anni '90 del secolo scorso una grande attenzione e ha iniziato ad accumulare dati, come spiegato più in dettaglio nei prossimi paragrafi. L'insieme di questi aspetti configura quindi nuovi e molto più ampi confini per gli studi di biologia che sono più rispettosi di queste due dimensioni, tempo e relazioni, neglette nel passato, e si avvicinano meglio alla realtà della vita e della storia degli organismi viventi, tanto da essere stati considerati anche in libri relativi allo studio dei rapporti tra scienze biologiche e scienze di impronta umanistica. Il salto di qualità è stato permesso anche dalle nuove tecnologie di raccolta, elaborazione e condivisione dei dati, un fenomeno che ha pervaso un po' tutte le scienze. Alcuni concetti chiave della *systems pharmacology* sono riassunti nella **Tabella 11.1**.

¹ Dato che si tratta di un argomento ancora in evoluzione, nel testo è stato fatto spesso uso del termine inglese o lo stesso è stato riportato tra parentesi per indicare a cosa si riferissero esattamente gli autori del capitolo.

Tabella 11.1 Concetti chiave nella *systems pharmacology*.**Concetti chiave**

- Costruzione di modelli matematici per simulare il comportamento nel tempo dei sistemi biologici
- Farmacologia di rete, uso dei sistemi bioinformatici e della *systems biology* per identificare le interazioni tra farmaci, genomica, proteomica e metabolomica
- Impiego della *systems pharmacology* quantitativa attraverso l'uso di modelli matematici e computazionali per predire i fenotipi indotti dai farmaci partendo dai loro bersagli molecolari
- Scoperta di nuovi farmaci sulla base della scoperta di nuovi bersagli biologici e il disegno di molecole in grado di interagire con esse
- Uso di modelli computerizzati per simulare gli studi preclinici e clinici ottimizzando i processi di sviluppo del farmaco
- Uso di modelli computerizzati per simulare gli studi sui pazienti e predire gli esiti clinici ottimizzando l'organizzazione dello studio reale
- Sviluppo di strategie regolatorie coerenti con la *systems pharmacology*

11.1.2 Definizione, significato e storia della *systems pharmacology*

Nel 1992 si è svolta in Cina la prima conferenza nazionale su studi comparativi tra la medicina tradizionale cinese e la medicina occidentale e qui è stato introdotto per la prima volta il termine di *farmacologia e medicina dei sistemi*.

La **farmacologia dei sistemi** è l'applicazione dei principi della biologia dei sistemi al campo della farmacologia. Questa disciplina cerca di capire come i farmaci influenzino il corpo umano come un unico sistema biologico complesso, ritenendo indispensabile studiare i diversi dati di ordine chimico, biologico e clinico all'interno di una logica che considera le interazioni complesse che si esplicano al momento della somministrazione di un farmaco. Invece di considerare l'effetto di un farmaco come il risultato di un'interazione specifica farmaco-proteina, la farmacologia dei sistemi considera l'effetto di un farmaco come il risultato della rete delle interazioni che il farmaco stesso può avere o a cui può dare origine.

La farmacologia dei sistemi utilizza la bioinformatica, i database e le tecniche statistiche per integrare e interpretare queste reti. Essa può essere applicata agli studi sulla sicurezza dei farmaci come complemento alla farmacoepidemiologia e agli studi sul disegno di nuovi farmaci. Studi di farmacologia che integrano grandi insiemi di dati, come l'interazione proteina-proteina e le relazioni di eventi avversi con analisi computazionali, possono migliorare la comprensione degli eventi avversi dovuti a un determinato farmaco esaminando gli

effetti dello stesso in un contesto di reti cellulari; questo approccio può essere usato anche per esplorare le interazioni tra farmaci diversi.

Concettualmente si passa da un modo di pensare volto a ridurre il numero di variabili considerate (l'"assolo" di un farmaco) all'esame dell'azione e interazione su tutti i sistemi modificati dal farmaco e dalla condizione esaminata (la "sinfonia").

11.2 | Strumenti della *systems pharmacology*

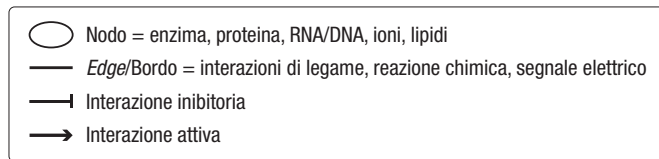
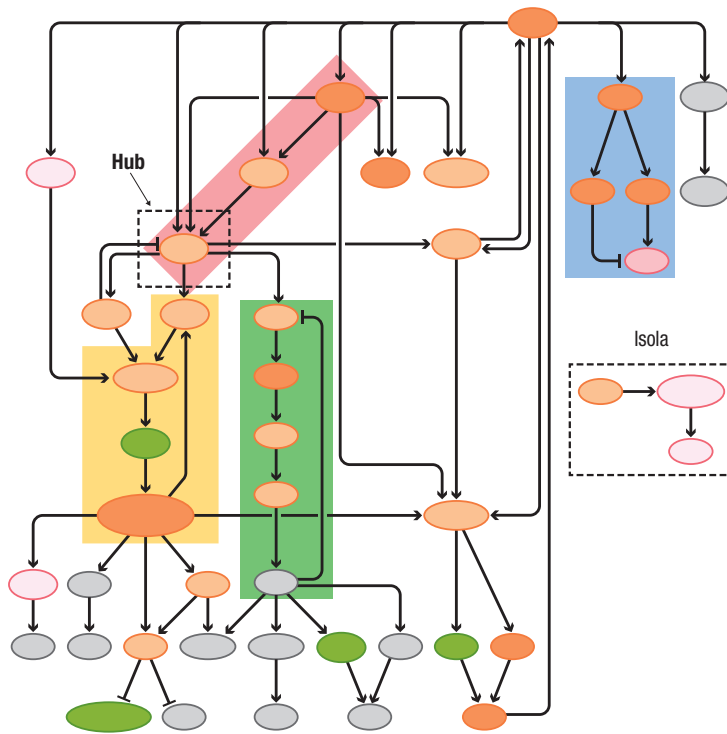
Una sfida nell'applicazione dei metodi della *systems pharmacology* nella medicina traslazionale è l'identificazione dei meccanismi complessi di trasmissione e integrazione del segnale, basati su interazioni molteplici tra piccole e grandi molecole, e coinvolti nel trattamento farmacologico di una malattia. Vi è quindi un intreccio profondo tra i dati e i processi della farmacodinamica (Capitolo 10) e la *systems pharmacology*.

Un primo e necessario passo per affrontare questa sfida è ottenere il maggior numero possibile di dati su mutazioni e variazioni genomiche, in particolare nel caso di malattie complesse in cui fattori genetici variabili e multipli governano l'assetto delle vie di segnale che, se alterate, portano a uno stato patologico.

Nelle fasi iniziali, per considerare quale bersaglio per un farmaco con una data struttura biologica, serve un esame accurato e specifico per poter valutare il coinvolgimento di più sistemi che si intersecano e individuare le diverse conseguenze, altrimenti imprevedute, legate all'attività del bersaglio biologico a cui è diretto il farmaco e anche quelle legate a tutti i bersagli sui quali può agire la molecola usata come farmaco alle concentrazioni attese nell'organismo dopo la sua somministrazione. Tali indagini sono descritte qui di seguito:

- identificare, utilizzando la letteratura e le banche dati, tutti i componenti che interagiscono con il target del farmaco di interesse e le vie/reti di segnalazione con cui questi componenti sono coinvolti;
- costruire un grafico diretto di tutti questi componenti (**Figura 11.1**), comprese tutte le interazioni dirette e quelle che portano a eventi fisiologicamente significativi (quelli che portano a un risultato importante come la trascrizione, la sopravvivenza/morte cellulare, la motilità o altri);
- identificare percorsi ridondanti e **pattern di segnalazione** (*signalling motif*) come *loop* a feedback, che possono causare amplificazione del segnale, compensazione o altri effetti nello specifico sistema di interesse;

A Rete di segnalazione



B Motivi nella rete/Pattern regolatori nella rete

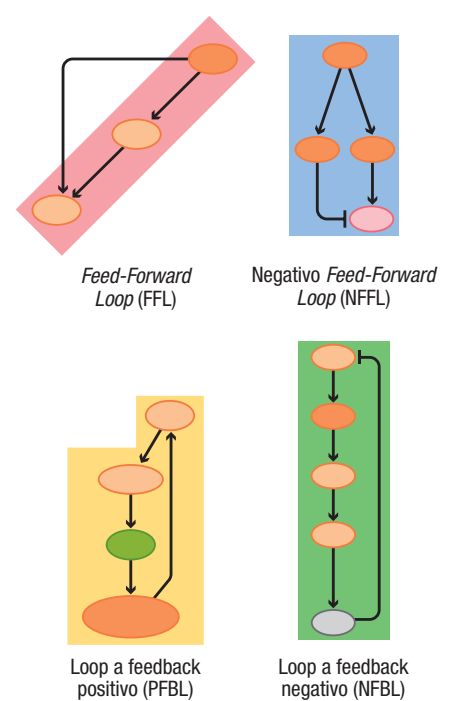


Figura 11.1 Esempio di una rete di segnalazione biologica e pattern di segnalazione. A) È rappresentato un sistema biologico ipotetico dove ogni proteina o molecola nella rete è un nodo (ovali) e ogni interazione è un bordo. La rete è direzionale e i bordi sono linee/segni, con frecce che rappresentano le interazioni positive o attivanti e linee barrate che rappresentano interazioni negative o inibitorie. I bordi possono essere più o meno spessi in base alla forza di legame tra i due nodi. **B)** I pattern regolatori all'interno della rete di segnalazione sono evidenziati da un colore o da caselle punteggiate/tratteggiate. Un *feed-forward loop* (FFL) è mostrato in rosa, un ciclo FFL negativo è mostrato in blu, un ciclo di feedback positivo è mostrato in giallo e un ciclo di feedback negativo è mostrato in verde. Un *hub* è mostrato in una casella punteggiata e un'isola è indicata in una casella tratteggiata.

- stabilire un modello *in vitro* per valutare direttamente su modelli cellulari specifici questi scenari.

La combinazione di tecniche di calcolo basate sulle reti costruite grazie ai database e agli studi incrociati con la letteratura è importante per lo studio di nuovi target farmacologici, ma sempre più la *systems pharmacology* sta guidando l'evoluzione delle terapie verso una maggiore personalizzazione delle cure che integra gli effetti delle variazioni genetiche (compresi i polimorfismi di singolo nucleotide, SNP) sul profilo di risposta espresso dall'organismo quando quel determinato bersaglio biologico è implicato dalla malattia e/o dal farmaco.

Ogni processo fisiologico ha una **rete di segnalazione** fitta e finemente regolata formata da messag-

geri quali sostanze chimiche, ioni², ormoni, recettori proteici, enzimi, fattori di trascrizione, DNA (con associati meccanismi epigenetici) e RNA sia regolatori sia codificanti proteine. L'insieme di questi elementi controlla il livello dei vari processi cellulari modulando reazioni biochimiche, segnali elettrici, trascrizione e traduzione di proteine. Tali processi cellulari possono avere cinetiche diverse, simultaneamente e/o in momenti diversi, e a vari livelli di grandezza. Pertanto, ogni funzione fisiologica e ogni differente fenotipo è la risultante della com-

² Si ricordi che i movimenti ionici attraverso le membrane avvengono tramite un gran numero di canali ionici e trasportatori e, in alcuni casi, pori; si tratta in ogni caso di strutture costituite da proteine sensibili, oltre che allo stato elettrico delle membrane e al contenuto in elettroliti del fluido extracellulare, a diversi segnali cellulari, come ormoni e trasmettitori, e a modificazioni post-traduzionali delle proteine costituenti.

SEZIONE

D

**Farmacologia e
farmacoterapia
del sistema
cardiovascolare**

nell'ambiente acquoso del plasma. Le lipoproteine hanno una diversa composizione in lipidi e proteine, quindi vengono suddivise in classi sulla base della diversa densità (**Box 18.A, Tabella 18.1**).

L'aterosclerosi è causata dall'accumulo, in particolare, di lipoproteine a bassa densità (LDL, *low-density lipoprotein*). Queste lipoproteine sono costituite da un nucleo di colesterolo libero ed esterificato, ricoperto da uno strato di fosfolipidi e da una proteina (apoB) che funge da ligando per il recettore per le LDL (LDLR). Il livello fisiologico di colesterolo LDL (LDL-C) è di circa 20–30 mg/dL (0,5–0,8 mmoli/dL) e, se i livelli si mantenessero al di sotto di questo valore, probabilmente l'aterosclerosi non si formerebbe. Malgrado negli ultimi anni le concentrazioni di LDL-C plasmatico si siano ridotte, i livelli medi prevalenti in molte società eccedono di molto il fabbisogno biologico giornaliero e sono uno dei fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo dell'aterosclerosi. Infatti, l'esposizione cumulativa nel tempo delle arterie all'azione del LDL-C rimane la principale determinante per l'inizio e la progressione della patologia aterosclerotica.

La parete delle arterie ha una struttura trilaminare con tre strati concentrici di cellule interconnesse tra loro che agiscono come una singola unità funzionale, garantendo l'integrità e la funzionalità del vaso. Lo strato più esterno (*avventizia*) contiene terminazioni nervose, mastociti e i *vasa vasorum*, microvasi che forniscono nutrimento allo strato esterno della media. La *tunica media* è costituita da cellule muscolari lisce (CML) quiescenti e da una struttura ben organizzata di matrice extracellulare. La placca aterosclerotica si forma nell'*intima*, la tunica più interna della parete delle arterie costituita esclusivamente da cellule endoteliali. Un'alterazione del monostato endoteliale, che funge da interfaccia non adesiva tra il sangue e l'intima, avviene precocemente durante la formazione della placca aterosclerotica (**aterogenesi**). Il consumo di una dieta ricca in lipidi può attivare l'endotelio inducendo l'espressione di molecole di adesione. L'endotelio attivato perde anche le sue caratteristiche di barriera protettiva e permette l'infiltrazione nella parete arteriosa delle LDL che vengono trattenute all'interno dell'intima dalle macromolecole della matrice extracellulare, in parti-

BOX 18.A LIPOPROTEINE

Le lipoproteine sono delle macromolecole contenenti lipidi e proteine e permettono il trasporto del colesterolo nell'ambiente acquoso del plasma. I componenti lipidici sono: colesterolo libero, colesterolo esterificato, trigliceridi (TG) e fosfolipidi. La componente proteica è costituita dalle apoproteine, che conferiscono una stabilità strutturale, oltre che fungere da ligandi per i recettori delle lipoproteine o da cofattori per alcuni processi enzimatici che modulano il metabolismo lipoproteico. Diverse mutazioni delle lipoproteine o dei loro recettori possono accelerare il processo aterosclerotico e quindi sono la causa di alcune forme di dislipidemia familiare.

La componente lipidica (colesterolo e acidi grassi derivanti dai TG) proveniente dalla dieta viene utilizzata dalle cellule intestinali per sintetizzare i **chilomicroni**. Il colesterolo viene assorbito grazie alla sua interazione con il trasportatore NPC1L1, presente sul lato luminale delle cellule dell'orletto a spazzola intestinale, e viene esterificato dall'enzima ACAT2. I TG vengono trasferiti grazie all'azione dell'enzima MTP (la proteina di trasporto microsomiale) al sito ove è presente l'apoB-48 (sintetizzata anch'essa dall'intestino) e il macrocomplesso lipoproteico viene rilasciato nella circolazione sanguigna attraverso il dotto toracico. I chilomicroni, grazie all'interazione con l'apoC-II, vengono poi parzialmente metabolizzati a livello dei capillari dalla lipasi lipoproteica (LPL) nel tessuto adiposo e nella muscolatura scheletrica e cardiaca, liberando acidi grassi e trasformandosi in *remnants*. I *remnants*, grazie all'apoE si legano ai proteoglicani presenti negli epatociti, ove la lipasi epatica (HL) idrolizza ulteriormente i TG, e poi al recettore delle LDL (LDLR) e alla proteina associata al LDLR (LRP).

Le **VLDL** vengono sintetizzate a livello epatico e contengono TG prodotti nel fegato e diverse apoproteine, in particolare apoB-100 (Tabella 18.1), e vengono rilasciate in circolo, dove sono catabolizzate dalla LPL andando a formare le **IDL**. Quest'ultime possono essere rimosse dalla circolazione grazie all'interazione delle apoB-100 e apoE con i recettori epatici LDLR e LRP; oppure, per azione delle LPL e HL (lipasi epatica) che rimuovono altri TG, vengono trasformate in LDL.

Le **LDL** trasportano circa il 60% del colesterolo plasmatico (LDL-C) e la loro rimozione dalla circolazione avviene per interazione dell'apoB-100 con gli LDLR, presenti in particolare sugli epatociti, ma anche in tutte le altre cellule del nostro corpo.

Le **HDL** sembrano avere un ruolo protettivo, dato che partecipano al trasporto inverso del colesterolo, il processo con cui il colesterolo cellulare in eccesso viene prelevato e trasportato al fegato per essere eliminato. Il colesterolo libero viene prima veicolato dal trasportatore ABCA1 verso la superficie cellulare e, combinandosi con l'apoA-I, va a formare le pre- β 1 HDL. In seguito, l'enzima circolante LCAT esterifica il colesterolo creando le HDL2; circa il 65% di questo viene poi scambiato, tramite l'azione dell'enzima CETP, con i TG presenti nelle VLDL. I TG presenti sulle HDL2 sono poi idrolizzati nel fegato dalla HL a dare particelle sferiche più piccole (HDL3), che rientrano in circolo e partecipano al trasporto inverso del colesterolo.

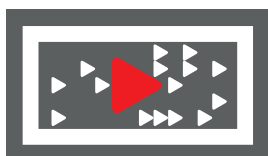
La **Lp(a)** è una LDL che presenta, legata covalentemente alla apoB-100, una seconda apo(a) strutturalmente correlata con il plasminogeno (ma priva di una attività catalitica) e sembra avere un effetto proaterogeno, in particolare con livelli plasmatici superiori ai 30 mg/dL.

SEZIONE

E

**Metabolismo
energetico,
pancreas endocrino e
sindrome metabolica**

Controllo energetico e alimentare



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

23.1 | La nuova scienza del metabolismo

Nel 2020, i Centri per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (CDC) statunitensi hanno definito l'obesità una malattia cronica che colpisce milioni di persone e la cui prevalenza complessiva negli Stati Uniti nel periodo compreso tra il 2017 e il 2018 è stata del 42,5%. Lo sviluppo del diabete di tipo 2 è una complicanza dell'obesità che determina una maggiore mortalità, principalmente a causa di una più elevata incidenza di cancro, malattie cardiovascolari e malattie renali. Tali conseguenze dell'obesità hanno un maggiore impatto su alcuni gruppi (in particolare afroamericani, ispanici e nativi americani) rispetto ad altri, con notevoli disparità nell'assistenza sanitaria.

La fisiopatologia dell'obesità è complessa e multifattoriale; l'espansione degli adipociti determina uno stato infiammatorio cronico – a livello sia locale sia sistemico – che, insieme al segnale lipotossico dell'insulina, alla glucotossicità, all'insulino-resistenza, allo stress ossidativo e alla disregolazione dell'appetito, può causare danni irreversibili ai tessuti. Causa principale dell'aumento di peso è, comunque, lo squilibrio energetico, con l'assunzione di energia dal cibo (kcal/die) che supera il dispendio energetico totale (kcal/die). Cause sociali della pandemia globale di obesità rimangono al centro del dibattito (www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight).

In generale, si ritiene che l'aumento dell'incidenza dell'obesità in tutte le popolazioni del mondo sia dovuto all'attuale stile di vita occidentale, caratterizzato da livelli di attività fisica e da una dieta che si discostano sostanzialmente dalle condizioni in cui la fisiologia del metabolismo si è evoluta nella nostra specie. Alcuni propongono che le moderne

comodità e la meccanizzazione comportino una diminuzione dell'attività fisica e del dispendio energetico nelle società industrializzate. Altri ipotizzano che i cambiamenti nella dieta e nell'apporto energetico siano i responsabili, citando l'aumento relativamente recente del consumo di cibi a elevata densità energetica, in particolare gli alimenti processati ad alto contenuto di fruttosio e zuccheri semplici, che possono ridurre il dispendio energetico e aumentare la fame e l'accumulo di grasso (adiposità).

Determinare quali aspetti dello stile di vita occidentale siano effettivamente pericolosi per la nostra specie e comportino il rischio maggiore di obesità è complicato dai dati contrastanti e limitati ottenuti sulla dieta e sul metabolismo nelle popolazioni non occidentali. Per esempio, mentre le diete occidentali sono certamente più ricche di zuccheri ed energeticamente più dense di quelle più "tradizionali" e dei cibi che si trovano in natura, molti gruppi di cacciatori-raccoglitori consumano stagionalmente gran parte delle loro calorie giornaliere sotto forma di miele, con elevate concentrazioni di glucosio e fruttosio. Allo stesso modo, mentre sono stati riportati alti livelli di attività fisica in alcune popolazioni dedite all'agricoltura di sussistenza, una recente metanalisi su 98 popolazioni diverse in tutto il mondo non ha trovato alcun effetto dello sviluppo socioeconomico, un indice approssimativo di meccanizzazione e dieta, sul dispendio energetico giornaliero o sul livello di attività giornaliera. In particolare, sono rare le misurazioni dirette del metabolismo per tali società di cacciatori-raccoglitori, la cui dieta e il cui stile di vita costituiscono i migliori modelli per lo studio dell'evoluzione umana.

Recentemente, però, il dispendio energetico giornaliero e il livello di attività fisica sono stati studiati con il metodo dell'acqua doppiamente marcata (metodo di riferimento per gli studi sul metabolismo) e dispositivi portatili negli Hadza, una popolazione di cacciatori-raccoglitori che vive in un ambiente di savana-bosco nel nord della Tanzania. Il loro stile di vita tradizionale è stato ampiamente documentato e, sebbene nessuna popolazio-

ne vivente sia un modello perfetto del passato della nostra specie, tale stile di vita è simile, per molti aspetti, a quello dei nostri antenati del Pleistocene. Gli Hadza cacciano e raccolgono con archi, piccole asce e bastoni con cui scavano il terreno, senza l'ausilio di strumenti o attrezzature moderne (es. senza veicoli o armi). Come in molte altre società di raccoglitori-cacciatori, esiste una divisione delle attività giornaliere legata al sesso: mentre gli uomini cacciano selvaggina e procurano miele, le donne raccolgono alimenti vegetali. Gli uomini percorrono mediamente 18 km al giorno, di più delle donne che ne percorrono mediamente 8. Oltre il 95% delle loro calorie proviene da alimenti selvatici, tra cui tuberi, bacche, selvaggina di piccola e grande taglia, frutti di baobab e miele. Come prevedibile, il livello di attività fisica è maggiore tra gli Hadza rispetto agli occidentali. Ciononostante, il dispendio energetico medio giornaliero dei raccoglitori-cacciatori non è diverso da quello degli occidentali quando normalizzato per la massa corporea. Anche il costo metabolico della camminata e del riposo è simile tra i gruppi Hadza e gli occidentali. Questi risultati mettono in discussione gli attuali modelli di obesità che si basano sull'assunzione che lo stile di vita occidentale comporti una riduzione del dispendio energetico; suggeriscono, invece, che l'interazione tra la fisiologia del metabolismo, l'attività fisica e l'ambiente sia molto più complessa di quanto normalmente pensiamo. Essi rimarcano il fatto che l'attività fisica, pur essenziale per la salute, costituisce solo una componente di un complesso sistema di controllo metabolico che risponde dinamicamente al continuo variare della disponibilità (ambiente) e del consumo (organismo) di energia. Risulta, dunque, che la spesa energetica totale nell'uomo sia un parametro relativamente stabile e finemente regolato nelle diverse popolazioni, più un prodotto del nostro patrimonio genetico che dei soli stili di vita. In questa luce, è interessante ricordare che la specie umana possiede una spesa energetica giornaliera totale molto più elevata degli altri primati a parità di peso; questa le consente di sviluppare un cervello molto più grande ed energeticamente dispendioso, e di accumulare una maggiore quantità di grasso, che permette una più elevata attività riproduttiva e una prolungata sopravvivenza anche in condizioni di carenze nutritive. L'attività fisica, dunque, non riduce il peso nella persona con obesità, ma ne previene l'aumento nel soggetto sano, migliorando il funzionamento di molte componenti del nostro organismo, con riduzione del rischio e dell'incidenza delle malattie croniche non infettive. Un aspetto onnipresente nelle società contemporanee è il comportamento sedentario, definito

come attività a bassa intensità in posizione seduta, reclinata o supina. Le principali agenzie di salute pubblica, tra cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), hanno riconosciuto la forte associazione tra il comportamento sedentario e le ricadute in termini di malattia, in particolare delle malattie cardiovascolari.

D'altra parte, usando un ampio database sulla spesa energetica degli adulti statunitensi ed europei, determinata con il metodo dell'acqua doppiamente marcata (The International Atomic Energy Agency, *Doubly Labelled Water Database*) – un metodo che si basa sul metabolismo del carbonio e valuta la quantità di diossido di carbonio prodotto dal soggetto in un certo intervallo di tempo, determinando la quantità di deuterio e ossigeno-18 presenti in campioni di fluidi corporei (saliva, urina o sangue) –, si è potuto scoprire molto recentemente che in entrambi i sessi la spesa energetica totale (TEE) normalizzata rispetto alla composizione corporea e all'età è diminuita a partire dalla fine degli anni '80, mentre il dispendio energetico legato all'attività fisica, contrariamente a quanto sempre sostenuto, è aumentato nello stesso periodo. In particolare, l'osservazione inaspettata è che la spesa metabolica di base normalizzata (cioè il metabolismo basale), nei maschi più che nelle femmine, si è ridotta significativamente. Tali sorprendenti risultati sono stati confermati in un diverso dataset riferito a 163 *studies* che coprono più di 100 anni di misure. Gli autori concludono che l'aumento di obesità negli Stati Uniti e in Europa non sarebbe tanto legato alla diminuzione dell'attività fisica quanto a una riduzione del metabolismo basale. Tale riduzione, che non sarebbe stata tenuta finora nella giusta considerazione, potrebbe avere molteplici cause ancora da identificare.

23.2 | Controllo alimentare

Ne consegue che il controllo del consumo di cibi a elevata densità energetica può giocare un ruolo molto importante, sia nella prevenzione sia nella terapia dell'obesità e delle malattie correlate. Dunque, è essenziale riassumere brevemente le conoscenze sui sistemi omeostatici (circuiti cerebrali e organi periferici) coinvolti in tale controllo.

23.2.1 Circuiti nervosi e controllo di fame e sazietà

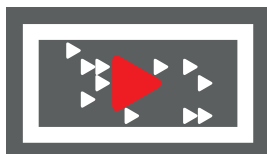
Le nuove metodologie sperimentali delle neuroscienze, come l'optogenetica e la stimolazione chemiogenetica, non solo permettono di identificare e stimolare specifici gruppi neuronali, ma anche di identificare i neuroni coinvolti nei circuiti cere-

SEZIONE

G

**Farmaci usati
in psichiatria e
in neurologia**

Farmaci per la sclerosi multipla



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

32.1 | Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è la più frequente malattia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) e rappresenta la prima causa di disabilità neurologica nel giovane adulto dopo gli eventi traumatici. Tipicamente, la malattia esordisce tra i 20 e i 40 anni, con una prevalenza almeno doppia nel sesso femminile. È una malattia multifattoriale che si sviluppa in seguito a una complessa interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali (sia infettivi sia non infettivi), che determinano un alterato funzionamento del sistema immunitario (**Box 32.A**).

I sintomi della SM sono eterogenei e si associano a un danno alla mielina nella sostanza bianca del SNC, nonostante siano sempre più consistenti i dati che supportano un coinvolgimento anche della sostanza grigia nella patogenesi della malattia

(**Box 32.B**). Clinicamente, i sintomi più frequenti riguardano le funzioni somatosensoriali, motorie, visive, della coordinazione, sfinteriche e cognitive. I sintomi neurologici della SM possono essere “negativi”, con perdita più o meno grave di una funzione (es. calo del visus, ipostenia/plegia, ipoestesia/anestesia, perdita del controllo sfinterico), dovuti essenzialmente al blocco di conduzione nervosa conseguente alla perdita del supporto mielinico, oppure “positivi” (es. sintomatologia algica, parestesie), dovuti alla generazione di un impulso nervoso in sede ectopica rispetto al sito di demielinizzazione e a scariche massive sincrone negli assoni demielinizzanti.

Nella sua forma più comune, quella cioè denominata **remittente-ricidivante** (SM-RR), la SM si presenta con ricorrenza di attacchi che all’inizio tendono a regredire, ma che, con il passare del tempo, esitano in un accumulo di danno e conseguente disabilità. Il decorso dopo circa 10–20 anni di malattia (in storia naturale, quindi senza alcun trattamento) tende generalmente alla progressione, cioè all’accumulo irreversibile della disabilità neurologica senza ricadute (tale forma è denominata **SM secondariamente progressiva**, SM-SP).

BOX 32.A

PATOGENESI DELLA SCLEROSI MULTIPLA: IPOTESI

Il primo evento patogenetico nella SM è l’attivazione di linfociti T CD4⁺, reattivi nei confronti di alcune componenti della mielina, a livello linfonodale. Tali cellule raggiungono successivamente il SNC grazie all’espressione sulla loro superficie di molecole d’adesione, che riconoscono precisi determinanti a livello della barriera ematoencefalica (BEE). In particolare, dapprima una glicoproteina presente a livello linfocitario (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*) riconoscerebbe P-selectina, una proteina espressa sulle cellule endoteliali. Tale legame non è in grado di fissare tenacemente i linfociti all’endotelio, ma li rallenta, determinando un movimento di *rolling* sulle cellule endoteliali. Solo il legame tra l’integrina 4- α (VLA-4, *very late antigen 4*), presente sui linfociti, e la molecola di adesione vascolare (VCAM-1, *vascular adhesion molecule 1*), a livello endoteliale, ancora saldamente i linfociti all’endotelio e permette loro un movimento paracellulare tra le cellule endoteliali, con diapedesi e superamento del-

la BEE. Questo processo di diapedesi interessa prima lo spazio subaracnoideo e, in un secondo momento, quello perivascolare a livello cerebrale. La successiva riattivazione dei linfociti T CD4⁺ avverrebbe a livello subaracnoideo.

Nel SNC avviene il riconoscimento da parte dei linfociti degli autoantigeni mielinici, presentati da macrofagi e microglia. L’innesco della risposta autoimmunitaria comporta un aumento della permeabilità della BEE, con il conseguente richiamo di nuove cellule infiammatorie dalla periferia, mediato da chemochine quali CCL5 (*chemokine ligand 5*) e MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1*). Ciò determina un “allargamento” del processo infiammatorio, con il coinvolgimento di vari tipi cellulari, tra cui linfociti T CD8⁺ citotossici, linfociti B, macrofagi, microglia e astrociti. Il danno mielinico sarebbe provocato da svariati mediatori citotossici, quali TNF α (*tumor necrosis factor* α), radicali liberi dell’ossigeno e monossido d’azoto, proteasi, complemento e anticorpi specifici per antigeni mielinici.

BOX 32.B ANATOMIA PATOLOGICA DELLA SCLEROSI MULTIPLA

È possibile identificare 4 principali processi chiave alla base della formazione delle lesioni tipiche (placca) della SM: 1) l'infiammazione, a patogenesi complessa, che viene ritenuta una delle cause principali dell'insorgenza delle lesioni; 2) la demielinizzazione, il tratto fondamentale della patologia, in cui la mielina, il rivestimento esterno dell'assone neuronale, viene degradato e fagocitato principalmente dai macrofagi; 3) la perdita assonale e il danno neuronale; 4) la gliosi, con attivazione e proliferazione astrocitaria.

Macroscopicamente, la placca ha forma irregolare ma ben circoscritta, talora depressa, di colore grigiastro, aspetto vitreo e consistenza maggiore rispetto alla sostanza bianca che la circonda (da qui il nome di *sclerosi*). Le placche possono estendersi a tutta la sostanza bianca e anche alle strutture della sostanza grigia, poiché anch'esse sono attraversate dalle fibre mieliniche. Le dimensioni delle placche possono variare di molti ordini di grandezza, da microscopiche fino a lesioni estese, costituite da placche confluenti che coinvolgono gran parte del centro semiovale.

Le sedi più frequentemente interessate sono: i nervi ottici, il chiasma ottico, le sezioni periventricolari, il tronco cerebrale, il cervelletto e il midollo spinale.

Microscopicamente, si possono distinguere placche attive e placche inattive. A livello della **placca attiva**,

si evidenzia una progressiva distruzione della mielina, con presenza d'infiltrati di linfociti, monociti e macrofagi, pieni di residui necrotici e lipidi, PAS-positivi (la reazione PAS consente di colorare in rosso magenta componenti tissutali caratterizzati dalla presenza di gruppi glicolici o amminoidrossilici adiacenti), distribuiti a livello perivascolare, soprattutto ai margini della lesione. Al suo interno, vi è una certa conservazione degli assoni e una riduzione degli oligodendrociti.

Quando il processo infiammatorio va incontro allo spegnimento, le cellule infiammatorie scompaiono a livello della **placca**, che diventa, quindi, **inattiva**. Al centro di quest'ultima, si nota che la mielina è scarsa o assente, gli oligodendrociti sono ridotti, mentre gli astrociti sono proliferanti e vi è gliosi. Nelle placche più vecchie, gli assoni, oltre a essere pressoché privi di rivestimento mielinico, sono anche ridotti dal punto di vista numerico.

Esiste poi un terzo tipo di placca, detta **placca ombra**, a livello della quale non esiste un confine netto tra sostanza bianca normale e patologica. Qui si possono notare assoni rivestiti da una guaina mielinica molto sottile, localizzati soprattutto verso l'esterno della lesione. Tale reperto è considerato come un tentativo di rimielinizzazione da parte degli oligodendrociti superstiti.

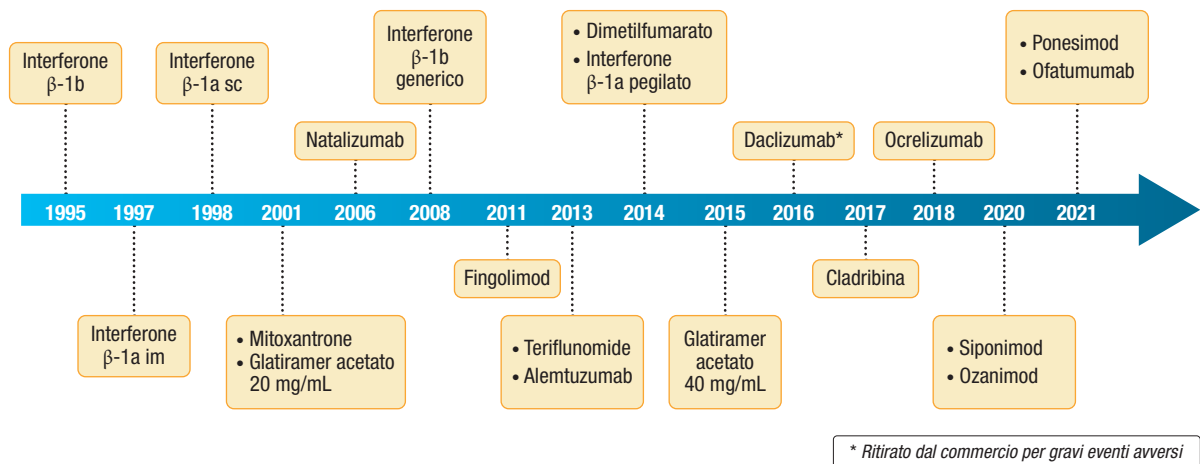


Figura 32.1 Disease modifying therapies (DMT) per la sclerosi multipla approvate da EMA (Agenzia Europea dei Medicinali) nel corso degli anni a partire dal 1995.

Esistono tuttavia delle rare varianti (che riguardano circa il 5% dei pazienti) che si manifestano con un decorso cronico progressivo *ab initio*, dette perciò **SM primariamente progressive** (SM-PP).

Il decorso della SM è imprevedibile e la malattia può manifestarsi con una gravità che varia da forme “benigne”, le quali non determinano significativa disabilità neppure dopo decenni di malattia, ad altre estremamente aggressive e rapidamente evolutive sin dall'esordio.

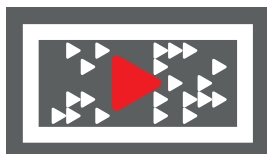
Le terapie attualmente disponibili per i pazienti affetti da SM sono molteplici e hanno obiettivi diversi: antinfiammatori steroidei per il trattamento delle esacerbazioni acute (ricadute), farmaci sintomatici per la gestione dei sintomi residui e le terapie “modificanti il decorso” (DMT, *disease modifying therapies*), cioè terapie che agiscono su uno o più dei processi patogenetici fondamentali riducendo il rischio di ricadute di malattia e/o di progressione della disabilità neurologica (**Figura 32.1**).

SEZIONE



Infiammazione e antinfiammatori

Sistema immunitario e infiammazione



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

La risposta infiammatoria e il sistema immunitario sono strettamente interconnessi. L'infiammazione rappresenta una risposta fisiologica complessa a un danno tissutale o a un'infezione, ed è caratterizzata da peculiari segni distintivi riconosciuti già dagli antichi Romani, quali rossore (*rubor*), calore (*calor*), gonfiore (*tumor*), dolore (*dolor*) e perdita di funzione (*functio laesa*). Il sistema immunitario comprende cellule e fattori solubili, come anticorpi e proteine del complemento, che mediano la risposta infiammatoria. Questi componenti sono in grado di eliminare gli stimoli infiammatori e di iniziare il processo di memoria immunologica.

Una normale risposta infiammatoria è rappresentata da un processo acuto che si risolve a seguito della rimozione dello stimolo proinfiammatorio. Patologie che vanno a modificare la risposta infiammatoria e le funzioni del sistema immunitario possono determinare una risposta aberrante e prolungata nel tempo con progressiva distruzione del tessuto interessato (infiammazione cronica), sia a causa di una reazione inappropriata (come nel caso delle allergie), sia a causa della mancata rimozione dello stimolo patogeno (es. nei trapianti d'organo o nelle patologie autoimmuni).

Le strategie farmacologiche sviluppate per contrastare questo tipo di patologie si basano sulla riduzione della produzione di mediatori dell'infiammazione, come nel caso dei farmaci antinfiammatori non steroidei (Capitolo 38) e sulla regolazione delle funzioni delle cellule del sistema immunitario, come i farmaci immunomodulatori o quelli immunosoppressori (Capitolo 50).

37.1 | Immunità

Il sistema immunitario è il sistema deputato alla difesa del nostro organismo dagli agenti lesivi. Le componenti del sistema immunitario si distinguono in **immunità innata** (o immunità naturale o immunità aspecifica) e **immunità specifica** (o immunità acquisita). Le due tipologie di immunità si distinguono per specificità, memoria immunitaria e componenti (**Tabella 37.1**).

Specificità È la capacità di riconoscere determinate porzioni di un antigene, dette *epitopi* o *determinanti*. Le componenti dell'immunità innata non sono dirette verso specifici determinanti antigenici. Al contrario, le componenti dell'immunità specifica sono rivolte specificatamente verso determinati epitopi per cui sono state selezionate (sensibilizzate).

Memoria immunitaria È la capacità del sistema immunitario di potenziare la risposta durante successive esposizioni allo stesso antigene. Le componenti dell'immunità innata non sono in grado di sviluppare una memoria immunitaria.

Tabella 37.1 Caratteristiche di immunità innata e immunità specifica.

Caratteristiche	Immunità innata	Immunità specifica
Specificità	Riconoscimento aspecifico degli antigeni	Risposta specifica verso determinanti antigenici
Capacità di sviluppare memoria	No	Sì
Risposta a contatti successivi	Immutata	Più efficace
Cellule	Neutrofili, macrofagi, cellule natural killer, cellule dendritiche, mastociti, eosinofili, basofili, cellule endoteliali	Linfociti B e linfociti T
Proteine plasmatiche	Sistema del complemento, recettori	Anticorpi

Risposta a esposizioni successive Le componenti dell'immunità specifica potenziano la loro risposta a mano a mano che vengono a contatto con lo stesso antigene, rispondendo in maniera più rapida e potente durante le esposizioni successive, grazie proprio alla loro capacità di sviluppare una memoria immunitaria.

Componenti Immunità innata e immunità specifica sono caratterizzate da ben definite componenti e cellule, che verranno trattate nei paragrafi 37.1.1 e 37.1.2.

Non reattività ad antigeni self Sia le cellule dell'immunità innata sia quelle dell'immunità specifica non si attivano in presenza di antigeni propri dell'individuo (antigeni self). Questa capacità di non reagire al self viene definita **tolleranza immunitaria**. Difetti nei meccanismi che selezionano negativamente le cellule del nostro sistema immunitario, che hanno perso la capacità di non reagire agli antigeni self, possono indurre lo sviluppo di patologie autoimmuni.

37.1.1 Cellule e componenti dell'immunità innata

L'immunità innata è la prima immunità che interviene a protezione del nostro organismo. Le difese che appartengono all'immunità innata sono presenti da subito e non necessitano di essere attivate o di un precedente contatto con l'antigene per poter agire.

Recettori dell'immunità innata

I recettori dell'immunità innata permettono il riconoscimento sia di componenti molecolari prodotte dai microrganismi (profili molecolari associati ai patogeni, **PAMP**), sia di molecole endogene rilasciate o prodotte da cellule danneggiate (profili molecolari associati al danno, **DAMP**). PAMP e DAMP vengono riconosciuti grazie all'utilizzo di recettori, che possono essere sia proteine circolanti (proteine solubili, recettori plasmatici in grado di identificare gli antigeni extracellulari), sia molecole transmembrana (espresse da specifiche cellule del nostro organismo), sia recettori citosolici. I recettori cellulari sono presenti principalmente sulle cellule epiteliali, dendritiche e sui fagociti (neutrofili e macrofagi). Il recettore dell'immunità innata più conosciuto è il **TLR** (*toll like receptor*), appartenente a una famiglia di recettori presenti sulla membrana plasmatica e su quella degli endosomi. Questi recettori permettono il riconoscimento di alcune componenti caratteristiche di diverse classi di microrganismi,

come il lipopolisaccaride di membrana (**LPS**, lipopolisaccaride: componente della parete dei batteri Gram negativi), la flagellina (proteina dei flagelli di alcuni batteri) e l'RNA a doppia elica (tipico del genoma di alcuni virus).

Un esempio di recettori citosolici è rappresentato dai recettori *NOD-like*. Tali proteine sono in grado di riconoscere DAMP e PAMP presenti a livello citoplasmatico.

Barriere epiteliali e fisiche

La prima linea di difesa del nostro organismo contro gli antigeni esterni (virus, batteri, parassiti, allergeni) è costituita dalle barriere fisiologiche. Basti pensare alla cute (o tegumento), alle mucose degli organi interni, al pH gastrico, ma anche alle componenti chimiche della saliva e delle lacrime. La cute e le mucose sono ricoperte, per esempio, di cellule epiteliali che bloccano l'ingresso dei patogeni all'interno del nostro organismo. La presenza di ciglia a livello bronchiale o la peristalsi intestinale costituiscono anch'esse un sistema di difesa del nostro organismo e potenziano la capacità di impedire l'ingresso di microrganismi all'interno del nostro organismo.

Sistema del complemento

Il sistema del complemento (o "cascata del complemento") è composto da circa 20 proteine plasmatiche, le cui principali sono numerate da C1 a C9. Queste proteine si ritrovano in circolo in forma inattiva e necessitano di essere attivate per poter svolgere la loro funzione.

Il sistema del complemento può essere attivato mediante tre vie (**Figura 37.1**), che convergono tutte a livello dell'attivazione di una C3 a opera di una C3 convertasi:

1. via classica;
2. via delle lectine;
3. via alternativa.

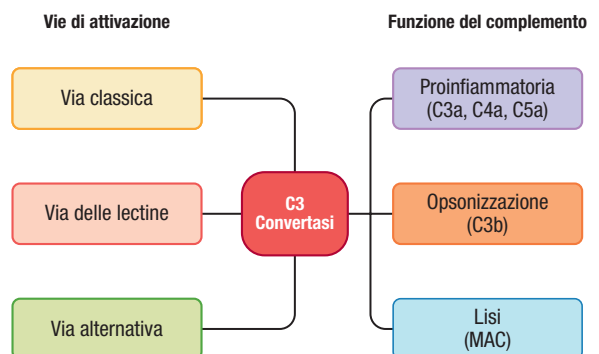
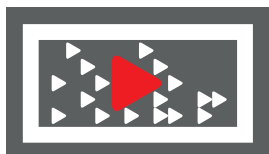


Figura 37.1 Vie di attivazione e funzioni del complemento. Abbreviazione: MAC, complesso di attacco alla membrana.

SEZIONE M

**Farmacoterapia
delle infezioni e
delle infestazioni**

Farmaci antivirali



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

47.1 | Breve storia dei farmaci antivirali

Lo sviluppo dei farmaci antivirali è stato aiutato dal miglioramento delle tecniche di design farmacologico implementate negli ultimi decenni, le quali hanno permesso di aumentare la specificità dei trattamenti senza interferire eccessivamente con l'attività della cellula eucariote nella quale il virus prolifera. Il primo passo, valso il premio Nobel per Elion e Hitchings nel 1988, è stato lo sviluppo dell'analogo nucleosidico chiamato **aciclovir**. Un maggiore impulso nella ricerca farmacologica antivirale si è avuto nella seconda metà degli anni '80, con il diffondersi del virus dell'HIV. Questo fenomeno di per sé negativo ha portato al riaccendersi della ricerca infettivologica in tutti i suoi campi, per via delle infezioni opportunistiche che si sviluppano in soggetti con AIDS. Ormai sono in commercio molti farmaci in grado di arginare il progredire dell'infezione e negli ultimi anni il focus si sta spostando sulla prevenzione di possibili epidemie virali emergenti e sul controllo della patologia epatica causata da HCV.

Gli studi preclinici e clinici di nuovi agenti antinfettivi sono in continuo fermento anche in questi anni, visto il diffondersi di nuove epidemie virali facilitate dalla globalizzazione, quali la SARS, l'avaria e il più recente isolamento di nuovi ceppi di coronavirus e virus influenzali. Non sono da sottovalutare anche le continue tensioni generate da possibili rischi di utilizzo di agenti virali come possibili armi bioterroristiche, con possibili effetti devastanti, se non controllati adeguatamente nel loro utilizzo a livello laboratoristico. L'entusiasmo portato dalle scoperte in campo genetico-molecolare fa ben sperare per il futuro di questa classe di farmaci, anche se l'evoluzione costante e rapida dei virus costituisce per i ricercatori una sfida tutt'altro che conclusa.

47.2 | Caratteristiche del virus: ciclo e bersagli molecolari

Per trattare più estesamente le terapie antivirali ora utilizzate in clinica, bisogna prima avere una conoscenza di base di cosa sia un virus e come sia la sua costituzione biologico-molecolare.

I virus sono microrganismi che usano le loro piccole risorse contenute nel patrimonio genetico a base di DNA o RNA a singolo o doppio filamento per riprodursi, facendo leva sulle ben più grandi risorse delle cellule che li ospitano. Esistono infatti virus che infettano batteri, piante e funghi, oltre a quelli che hanno come bersaglio prediletto il regno animale.

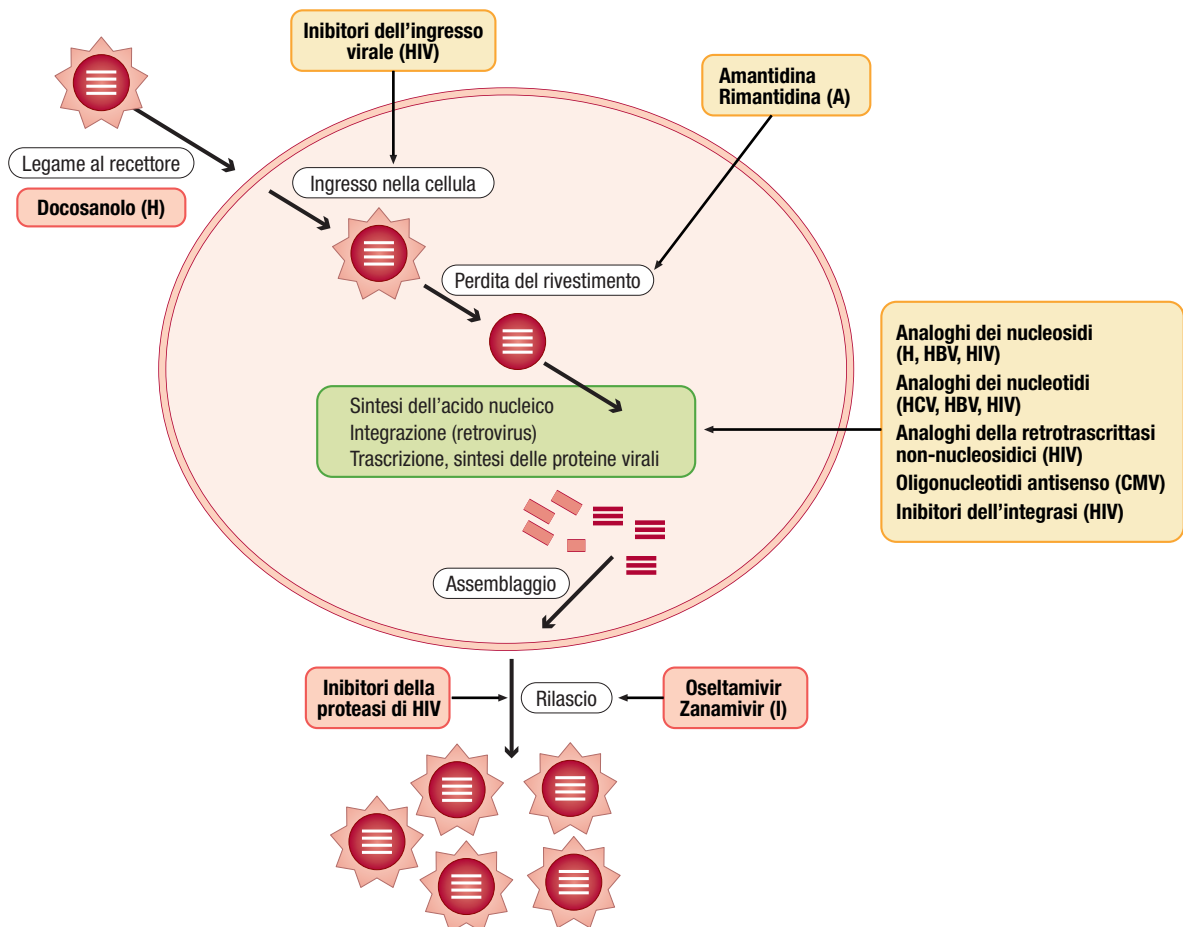
Per poter entrare nella cellula sono dotati di un involucro esterno associato a glicoproteine interagenti coi loro rispettivi recettori cellulari. Alcuni non hanno l'involucro lipidico derivato dalla cellula ospite, ma si diffondono direttamente protetti dal solo capsido: una struttura ben organizzata di natura proteica che protegge le preziose informazioni interne del virus. Una volta infettato il loro bersaglio, i virus rilasciano il contenuto interno, che solitamente comprende proteine necessarie per la replicazione, quali polimerasi, elicasi e attivatori della trascrizione. L'obiettivo del virus, una volta entrato nella cellula bersaglio, è quello di utilizzare le risorse energetiche dell'ospite per poter proliferare e diffondere in cellule adiacenti. Per fare questo è necessario che il virus si "ricomponga" nelle sue componenti, richiudendo il materiale genetico e le proteine indispensabili all'interno dell'involucro capsidico.

Tutti i passaggi del ciclo d'infezione virale sono potenziali bersagli farmacologici (**Tabella 47.1** e **Figura 47.1**).

Trattare dettagliatamente tutti i virus patogeni per l'uomo non è compito di questo libro; perciò per semplificare l'argomento considereremo soltanto i virus per i quali si hanno farmaci di corrente utilizzo clinico o le migliori molecole sperimentali che potrebbero entrare in commercio nei prossimi anni.

Tabella 47.1 Fasi del ciclo virale e classi di farmaci a esse correlate.

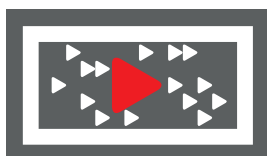
Fase del ciclo virale	Classe di farmaci inibitori
Ingresso cellulare	-
Attacco alle membrane	Recettori <i>decoy</i> solubili, anticorpi anti-recettore, inibitori della fusione
Penetrazione	-
<i>Uncoating</i> virale	Stabilizzanti del capsido, inibitori dei canali ionici
Rilascio del genoma virale	-
Trascrizione del genoma virale	Inibitori di DNA polimerasi, RNA polimerasi o della trascrittasi inversa
Trascrizione dell'mRNA virale	Inibitori delle trascrittasi, elicasi, primasi e integrasi
Replicazione	-
Trasduzione di proteine virali	Interferoni, oligonucleotidi antisenso e ribozimi
Proteine regolatorie precoci	Inibitori delle proteine regolatorie
Proteine regolatorie tardive	-
Modificazioni post-traduzionali	-
Taglio proteolitico	Inibitori delle proteasi
Miristilazione, glicosilazione	-
Assemblaggio dei virioni	Interferoni, inibitori delle proteine di assemblaggio
Rilascio	Inibitori della neuraminidasi, anticorpi antivirali, linfociti citotossici
Lisi cellulare	-

**Figura 47.1** Possibili siti d'azione dei farmaci antivirali. Abbreviazioni: A, influenza A; CMV, citomegalovirus; H, herpes virus; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; I, influenza A o B.

SEZIONE N

Chemioterapia antitumorale

Chemioterapia antineoplastica classica



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

48.1 | Storia e principi generali

La chemioterapia è la branca della farmacologia che studia e cerca di sviluppare farmaci con capacità di agire in modalità selettiva su diverse patologie infettive e tumorali.

In particolare è quell'insieme dottrinale e metodologico volto alla ricerca di sostanze chimiche artificiali e naturali dotate di tossicità selettiva nei confronti di eucarioti o procarioti responsabili di infezioni, infestazioni, neoplasie o disordini immunologici. In dettaglio la chemioterapia si suddivide in:

- **chemioterapia antimicrobica:** studia i farmaci aventi come bersaglio microrganismi patogeni o cellule da essi infettate (es. antibiotici, antivirali);
- **chemioterapia antineoplastica:** si occupa di sviluppare farmaci aventi come bersaglio farmacologico le cellule neoplastiche.

Un tumore indica una massa di tessuto che cresce in eccesso e in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali.

I tumori vengono spesso classificati in base a diverse caratteristiche:

- secondo il **tipo istologico** originario delle cellule proliferanti: principalmente in tumori epiteliali, mesenchimali, delle cellule del sangue o del tessuto nervoso;
- secondo l'**aggressività** e il **decorso clinico** previsto: in tumori benigni (non cancerosi) e tumori maligni (cancerosi, o cancro);
- secondo la **stadiazione tumorale**, o classificazione TNM, per quanto riguarda i tumori maligni.

La classificazione TNM (dall'inglese: *Tumor* – *Nodes* – *Metastasis*) è un metodo standardizzato tramite il quale è possibile definire le caratteristiche di una patologia cancerosa. La classificazione TNM

non deve esser confusa con il grado del tumore che, invece, indica il grado di differenziazione cellulare, cioè quanto le cellule e il tessuto tumorale risultano alterati rispetto a una condizione sana.

La classificazione TNM valuta tre parametri fondamentali, definiti dalle stesse lettere che ne compongono il nome, che sono i parametri anatomici:

- **T:** dimensione del tumore solido primario e grado d'infiltrazione nei tessuti circostanti. Questo parametro misura la grandezza del tumore e può andare da 0, tumore non presente, a 1 per i tumori più piccoli, fino a 4 per quelli più grandi (T0, T1, T2, T3 e T4). TX indica che non è stato possibile effettuare la misurazione.
- **N:** assenza o presenza di metastasi o coinvolgimento dei linfonodi regionali. Le cellule tumorali possono migrare attraverso il sistema di drenaggio linfatico che circonda la sede primaria del cancro e infiltrare il linfonodo, tendenzialmente quello più vicino alla massa primaria, detto **linfonodo sentinella**. Se N è pari a 0, allora non c'è stata alcuna infiltrazione; viceversa, maggiore è il numero associato alla lettera N, maggiore sarà il numero di linfonodi regionali coinvolti (es. N1, N2); NX indica che non è stato possibile valutare il coinvolgimento linfonodale.
- **M:** assenza o presenza di metastasi lontane dalla sede del tumore primario. Se pari a 0, non ci sono metastasi in altre sedi; viceversa 1 indica la presenza di metastasi. MX indica che non è stato possibile effettuare la valutazione.

Una volta che questi parametri sono stati delineati, è possibile raggrupparli in un **sistema di classificazione generale** che utilizza numeri romani (I-IV), per cui un numero maggiore rispecchia una gravità crescente della malattia. Questo sistema è utilizzato per raggruppare pazienti che presentano una prognosi simile. In particolare:

- **stadio 0:** indica la presenza di un carcinoma che non ha infiltrato i tessuti circostanti, ma che può evolvere in cancro. Le probabilità di guarigione in questo caso si avvicinano al 100%;
- **stadio I:** è già indice di presenza di cancro, solitamente localizzato solo nell'organo di origine;

- **stadio II:** prevede un maggiore coinvolgimento dei linfonodi regionali, ma assieme allo stadio I ha solitamente una prognosi favorevole;
- **stadio III:** è associato a un coinvolgimento sempre più ampio dei linfonodi regionali, dunque la prognosi è incerta;
- **stadio IV:** prevede la presenza di metastasi in siti lontani dall'originario ed è considerato uno stadio di malattia avanzato. Per questo, la prognosi è spesso sfavorevole e la terapia non può essere curativa ma palliativa, cioè volta ad aumentare l'aspettativa di vita del paziente e tutelarne la qualità della vita.

Pertanto, per esempio, un tumore T1N0M0 ha una prognosi significativamente migliore di un tumore T3N3M1. Questo sistema di stadiazione TNM è applicabile a una grande varietà di neoplasie che presentano masse tumorali solide, esclusi dunque linfomi, mielomi, tumori ematologici e casi pediatrici particolari.

Il **grado di aggressività** del tumore, o grado di differenziazione cellulare della neoplasia (*grading*), è indicato con G e va da 1 a 4. Il **grado 1** (G1, tumore ben differenziato) si riferisce a neoplasie con cellule tumorali che hanno, all'esame microscopico, aspetto lievemente differente rispetto alle cellule normali dello stesso tessuto. Il **grado 2** (G2, tumore moderatamente differenziato) è quello intermedio, mentre il **grado 3** (G3, tumore scarsamente differenziato) si riferisce a cellule tumorali con aspetto altamente difforme da quelle dello stesso tessuto normale; infine, il **grado 4** (G4, indifferenziato) si riferisce a cellule che hanno perso totalmente le caratteristiche del tessuto d'origine (anaplasia).

In base al **comportamento biologico** i tumori si possono classificare (**Tabella 48.1**) in:

- **tumori benigni:** sono costituiti da cellule che, pur moltiplicandosi, mantengono in parte le loro caratteristiche morfologiche e funzionali. Hanno

uno sviluppo "espansivo", perché le cellule benigne crescono formando una massa che comprime i tessuti vicini, ma senza distruggerli. Alcuni esempi sono il nevo, il fibroma e il polipo;

- **tumori maligni:** sono costituiti da cellule che crescono e si dividono senza controllo e non rispettano più le loro funzioni originali; esse appaiono morfologicamente e funzionalmente diverse dalle corrispondenti normali, per questo si definiscono tumori indifferenziati. I tessuti vicini vengono invariabilmente infiltrati e distrutti dalle cellule tumorali che si sostituiscono a quelle normali, fenomeno questo caratteristico della malignità e noto col termine **invasività neoplastica**. Sono esempi di tumore maligno gli adenocarcinomi, il melanoma e il fibrosarcoma.

L'atipia morfologica, che è tanto maggiore quanto più indifferenziato è il tumore, si manifesta con mancanza di uniformità nella forma e nelle dimensioni delle cellule (polimorfismo) e degli organi cellulari, in particolare del nucleo, che è frequentemente ipercromico e in fase mitotica. I tessuti vicini al tumore maligno vengono invariabilmente infiltrati e distrutti dalle cellule tumorali che si sostituiscono a quelle normali, fenomeno caratteristico della malignità e noto col termine di *invasività neoplastica*.

48.1.1 Cenni storici

Le prime descrizioni del cancro risalgono al 400 a.C., ai *papiri di Ebers e di Smith*, nei quali sono descritti consigli su incisioni, medicinali, trattamenti magici, ma anche chirurgici per il trattamento di tumori. Poco dopo, nel 377 a.C., il termine "carcinoma", derivato dal greco *karkinos* (granchio), fu usato per la prima volta da Ippocrate.

Sarà solo nel II secolo d.C. che i medici dell'epoca romana identificheranno i vari tipi di tumore, tra i quali Galeno di Pergamo (129-200 d.C.) introdusse

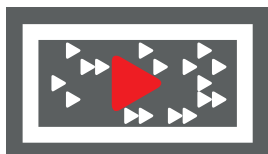
Tabella 48.1 Caratteristiche dei tumori benigni e maligni.

	Tumori benigni	Tumori maligni
Caratteristiche strutturali	Tumore localizzato: il tessuto neoplastico presenta cellule simili a quelle del tessuto di origine; conserva in gran parte le caratteristiche morfologiche e funzionali del tessuto di origine	Tumore diffuso: il tessuto neoplastico presenta cellule molto diverse da quelle del tessuto di origine, perde ogni caratteristica morfologica e funzionale del tessuto di origine
Crescita	Lenta, espansiva: il tumore cresce lentamente, si espande comprimendo i tessuti ma non si infiltra, è ben delimitato	Veloce, infiltrativa: il tumore non ha confini ben determinati, cresce progressivamente di volume, si infiltra nei tessuti e nei vasi circostanti
Metastasi	No	Frequente
Recidive	Poco probabili, se operati in modo radicale	Molto probabili, anche dopo intervento e/o chemioterapia

SEZIONE **R**

**Vitamine e
integratori**

Integratori alimentari e nutraceutici



Scarica **GUARDA!** e inquadra per vedere le risorse digitali di questo capitolo

58.1 | Introduzione

Mantenere un buono stato di salute è oggi una priorità; solo un corretto stile di vita e una dieta equilibrata possono contribuire a ridurre il rischio di insorgenza di malattie. Gli integratori alimentari sono un valido ausilio nel migliorare la qualità della vita e supportare il benessere delle persone, se assunti correttamente, e rappresentano anche un approccio per contenere i costi legati alla gestione delle malattie croniche correlate soprattutto all'invecchiamento. Secondo il Centro Studi Integratori & Salute, che è parte di Unione Italiana Food, nell'ultimo decennio il valore del mercato degli integratori alimentari generati dal canale farmacia è quasi raddoppiato, superando nel 2021 i tre miliardi di euro, confermando che esso rappresenta oltre i tre quarti del valore totale del mercato di questi prodotti. Nei primi sette mesi del 2022 è stato registrato un ulteriore incremento, superiore all'8%, che è stato stimato da Area Studi Mediobanca come crescita annuale fino al 2027; l'Italia detiene oltre un quarto del mercato degli integratori in Europa. Il consumatore troppo spesso in passato ha assunto integratori senza consapevolezza, non conoscendo esattamente ciò di cui necessitava e non essendo neanche correttamente informato riguardo a eventuali interazioni con la terapia farmacologica in atto; oggi, fortunatamente, la situazione sembra migliorata: chi acquista integratori è sempre più attento ai consigli e alle indicazioni forniti da esperti del settore, come evidente dal fatto che il 45% delle persone si rivolge al farmacista e il 36% al medico di medicina territoriale o specialista.

I prodotti oggi in commercio sono moltissimi e la loro qualità e sicurezza di impiego viene garantita da Integratori & Salute, associazione nata dalla fusione di FederSalus e Integratori Italia a inizio 2022, con lo scopo di supportare le aziende del settore,

tutelando al tempo stesso la salute del consumatore. Infatti, l'associazione ha promosso l'adozione di linee guida per l'intera filiera produttiva, dalla progettazione di un integratore alla sua fabbricazione e controllo, alla commercializzazione del prodotto finito, promuovendo il documento *Buone pratiche di fabbricazione nella produzione di integratori alimentari*, prassi di riferimento UNI, ricordando sempre che gli integratori non possono avere le stesse prassi di produzione del farmaco.

58.2 | Normativa europea in materia di integratori

Secondo la direttiva 2002/46/CE del 10 giugno 2002, art. 2, un integratore alimentare, o supplemento, o complemento alimentare, è "un prodotto alimentare destinato a integrare la normale dieta che costituisce una fonte concentrata di sostanze nutritive o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare ma non in via esclusiva amminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti sia pluricomposti, in forme predosate". La direttiva 2002/46/CE (recepita in Italia con il Decreto legislativo 169/2004), pur avendo come scopo il riavvicinamento e l'armonizzazione delle legislazioni in materia degli Stati membri, in realtà non contempla l'intero panorama del settore perché stabilisce solo norme specifiche per l'utilizzo di sali minerali e vitamine nella formulazione di integratori. Tale direttiva doveva costituire un punto di partenza per poi definire, in un secondo momento, norme specifiche riguardanti l'uso di altri nutrienti e sostanze aventi effetto nutritivo fisiologico quali ingredienti di un integratore.

Gli integratori vengono commercializzati in forme di dosaggio che prevedono il consumo di quantitativi unitari piccoli, quali compresse, capsule, bustine (quindi polveri), fiale, flacoidi e flaconi contagocce (contenenti liquidi o liquido più polvere da ricostituire al momento dell'uso) e più recentemente anche gel sublinguali. Altra fondamentale caratteristica è quella che li identifica come prodotti destinati all'intera popolazione, che quindi non devono rispondere a esigenze nutrizionali o fisiologiche di

una particolare fascia di soggetti. Inoltre, a essi non può essere attribuita alcuna proprietà curativa o di prevenzione di malattie e non può essere trasmesso alcun messaggio che sottintenda che una dieta equilibrata e variata non può far fronte all'apporto di quantità sufficienti di sostanze nutritive.

La produzione e il confezionamento degli integratori possono avvenire solo in stabilimenti (che non possono essere gli stessi della produzione di farmaci) precedentemente autorizzati dalle Regioni, dopo verifica dei requisiti previsti dalla normativa alimentare vigente e della disponibilità di un laboratorio accreditato per il controllo dei prodotti finiti. Il Ministero della Salute può effettuare ispezioni in qualunque momento e sospendere o revocare l'autorizzazione qualora vengano meno i requisiti richiesti. Sul portale del Ministero sono aggiornati periodicamente gli elenchi delle aziende autorizzate. Occorre inoltre che vengano messe in atto procedure di controllo sulle condizioni operative dello stabilimento, come le buone pratiche di fabbricazione e le buone pratiche igieniche, e che vengano adottate opportune procedure di sicurezza durante la produzione dell'integratore, basate sul sistema HACCP.

58.2.1 Etichettatura, immissione in commercio e pubblicità

L'etichetta degli integratori alimentari riveste grande importanza in quanto deve fornire tutte le informazioni necessarie affinché il consumatore possa fare una scelta ponderata. Secondo la normativa europea in vigore, oltre alla categoria o indicazione relativa alla natura della sostanza (nutritiva o altra sostanza) che caratterizza l'integratore, deve sempre essere riportata la dose raccomandata di assunzione giornaliera unitamente all'avvertenza di non eccedere tale dose. Inoltre, deve sempre essere indicato che l'uso dell'integratore non è da intendersi come sostituto di una dieta variata e occorre sempre sottolineare che le indicazioni non devono far pensare che il consumo del prodotto sia privo di rischi o di effetti indesiderati (questo nel caso degli integratori a effetto nutritivo fisiologico e soprattutto di quelli a base erboristica). Infine, deve sempre comparire che il prodotto deve essere tenuto fuori dalla portata dei bambini di età inferiore ai 3 anni ed eventuali precauzioni d'uso per le donne in gravidanza e allattamento e, qualora sussistano, precauzioni d'uso in concomitanza con terapie farmacologiche. Gli ingredienti devono essere tutti riportati in ordine decrescente in termini di quantità.

L'immissione in commercio avviene attraverso la procedura di notifica che di fatto garantisce che il prodotto sia sicuro per il consumatore in quan-

to conforme alla normativa in vigore e che ci sia la corretta informazione riguardo al suo utilizzo. Tale procedura, ai sensi dell'art. 10 della direttiva 2002/46/CE, consiste nell'invio elettronico (dal 2 luglio 2018) prima dell'immissione in commercio della copia dell'etichetta alle Autorità competenti, quindi, in Italia, al Ministero della Salute. Se emergono rilievi da parte delle Autorità in merito, per esempio, ai metodi di analisi utilizzati per attestare la purezza degli ingredienti, oppure all'adeguatezza della dose consigliata o anche al razionale alla base della formulazione del prodotto e quindi sui componenti, entro 90 giorni dalla data di notifica possono essere chieste documentazioni aggiuntive o apporto di modifiche. In tal caso, l'azienda, nella persona dell'OSA (Operatore del Settore Alimentare) responsabile della commercializzazione, entro 30 giorni dalla comunicazione deve apportare le modifiche richieste. Al contrario, in caso di silenzio-assenso conseguente alla notifica elettronica, condizione che si verifica quando viene valutata positivamente la notifica, il prodotto viene inserito nel registro degli integratori consultabile sul sito del Ministero della Salute. La notifica elettronica deve essere fatta per ogni integratore utilizzando il sistema "Alimenti soggetti a notifica".

In materia di pubblicità, questa non deve essere ingannevole e non deve dare adito anche solo alla possibilità che l'integratore possa prevenire o curare patologie. Esistono poi divieti specifici per alcune categorie di integratori che saranno considerati di seguito. Inoltre, non è consentito citare la procedura di notifica e a essa non si può fare riferimento neanche in etichetta.

58.2.2 Indicazioni nutrizionali e sulla salute

Le aziende produttrici possono riportare in etichetta dell'integratore o su qualunque tipo di materiale pubblicitario indicazioni riguardanti proprietà nutrizionali o effetti sulla salute solo se preventivamente autorizzate a livello europeo in ottemperanza al regolamento "Claims" (Indicazioni) (CE) 1924/2006. Questo regolamento, che armonizza le disposizioni degli Stati membri, è nato per assicurare al consumatore indicazioni comprensibili (frasi, simboli, immagini o qualunque tipo di rappresentazione figurativa), veritiere e affidabili che lo tutelino nella scelta di un qualunque prodotto alimentare, inclusi gli integratori, e che in nessun modo possano mettere in dubbio l'adeguatezza dell'apporto nutrizionale derivante dalla dieta. Le indicazioni si possono classificare in nutrizionali e salutistiche.

Le **indicazioni nutrizionali** affermano, suggeriscono o sottintendono che l'alimento ha particolari

Farmacologia

Seconda edizione

A cura di
**Stefano Govoni, Santi Mario Spampinato,
Pierluigi Navarra, Alberto Corsini,
Emanuela Corsini, Fabrizio De Ponti,
Cinzia Dello Russo, Armando Genazzani,
Alessia Pascale, Marco Racchi,
Mariangela Rondanelli, Francesco Scaglione**



Risorse online

A questo indirizzo si può accedere al sito di complemento al libro
online.universita.zanichelli.it/govoni2e



Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'Ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.



Guarda!

Le risorse digitali direttamente sullo smartphone.

ZTE Esercizi interattivi

Il sistema di esercizi interattivi per studenti e docenti, con classe virtuale.



Per l'accesso registrarsi su
my.zanichelli.it

e abilitare le risorse.

Maggiori informazioni nelle pagine iniziali del libro.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Ampiamente aggiornata e integrata, la seconda edizione di *Farmacologia*, a cura di Stefano Govoni *et al.*, mantiene le caratteristiche fondative che hanno caratterizzato l'edizione precedente.

I tratti salienti dell'opera sono:

- l'aderenza ai programmi di studio dei corsi di Farmacologia, assicurata da una compagine autoriale costituita da docenti provenienti da una ventina di sedi universitarie;
- la capacità di far emergere la relazione tra farmacologia, salute e sistema sanitario, con le intricate implicazioni che ne derivano (farmacoeconomia, farmacovigilanza, farmaci generici e biosimilari, medicinali da banco);
- il risalto dato ad argomenti di carattere generale imprescindibili nella concezione moderna di medicina preventiva, curativa e di precisione, un ambito nel quale la farmacologia gioca un ruolo cruciale (basti pensare, per esempio, alla *systems pharmacology* o alla farmacogenetica);
- un'attenzione particolare allo sviluppo di nuovi farmaci e di farmaci biotecnologici;
- un approccio multifocale agli argomenti, che contribuisce a restituire un quadro completo dell'informazione.

L'opera è organizzata in 61 capitoli raccolti in 17 sezioni; le prime due sono di carattere generale, mentre le altre affrontano argomenti specialistici secondo la classica ripartizione per patologie e sistemi. Chiudono il libro alcuni capitoli dedicati a temi particolari, quali i farmaci in ambito oculistico, dermatologico, e alla farmacologia di un centro antiveleni.

Al testo si affiancano importanti risorse digitali:

- approfondimenti
- batterie di test di autovalutazione
- bibliografia
- linee guida, nazionali e internazionali.

La realtà aumentata (tramite l'app **Guarda!**) permette l'accesso alle risorse digitali direttamente da smartphone.

Il libro è disponibile anche in formato Ebook.

GOVONI*FARMACOLOGIA 2ED (CEA LUMKQ)

ISBN 978-88-08-62045-3



9 788808 620453

5 6 7 8 9 0 1 2 3 (64J)