

Indice

SEZIONE I Principi generali sui farmaci

1 Che cos'è la farmacologia 1

- Aspetti generali 1
- Che cos'è un farmaco? 1
- Origini e contesto storico 1
- La farmacologia nel XX e nel XXI secolo 2
 - Principi terapeutici alternativi 3
 - Avvento delle biotecnologie 4
 - La farmacologia oggi 4

2 Meccanismo di azione dei farmaci: principi generali 6

- Aspetti generali 6
- Introduzione 6
- Proteine come bersagli per il legame dei farmaci 6
 - Recettori dei farmaci 7
 - Specificità dei farmaci 7
 - Classificazione dei recettori 8
 - Interazione farmaco-recettore 8
 - Antagonismo competitivo 11
 - Agonisti parziali e concetto di efficacia 13
 - Attivazione costitutiva di recettori e agonisti inversi 15
 - Agonismo selettivo 16
 - Modulazione allosterica 17
 - Altre forme di antagonismo farmacologico 17
- Desensibilizzazione e tolleranza 19
 - Modificazioni recettoriali 19
 - Traslocazione dei recettori 20
 - Esaurimento dei mediatori 20
 - Alterazione del metabolismo dei farmaci 20
 - Adattamento fisiologico 20
- Aspetti quantitativi dell'interazione farmaco-recettore 20
 - Reazione di legame 20
 - Legame farmaco-recettore quando è presente più di un farmaco 22
- Natura dell'effetto dei farmaci 22

3 Meccanismo di azione dei farmaci: aspetti molecolari 24

- Aspetti generali 24
- Bersagli proteici dei farmaci 24
 - Recettori 24
 - Canali ionici 24
 - Enzimi 25
 - Trasportatori 25
- Recettori proteici 26
 - Tipi di recettori 26
 - Struttura molecolare dei recettori 27
 - Tipo 1: Canali ionici attivati da ligandi 28
 - Tipo 2: Recettori accoppiati alle proteine G 31
 - Tipo 3: Recettori collegati a chinasi e simili 42

- Tipo 4: Recettori nucleari 45
- Canali ionici come bersaglio dei farmaci 48
 - Selettività ionica 49
 - Proprietà di gating 49
 - Architettura molecolare dei canali ionici 50
 - Farmacologia dei canali ionici 51
- Controllo dell'espressione dei recettori 52
- Recettori e malattie 52

4 Meccanismo di azione dei farmaci: aspetti cellulari, eccitazione, contrazione e secrezione 54

- Aspetti generali 54
- Regolazione del calcio intracellulare 54
 - Meccanismi che regolano l'ingresso del calcio 54
 - Meccanismi di estrusione del calcio 57
 - Meccanismi di rilascio del calcio 57
 - Calmodulina 59
- Eccitazione 59
 - Cellula "a riposo" 59
 - Eventi elettrici e ionici alla base del potenziale d'azione 59
 - Funzioni dei canali ionici 61
- Contrazione muscolare 65
 - Muscolo scheletrico 65
 - Muscolo cardiaco 65
 - Muscolo liscio 66
- Rilascio dei mediatori chimici 68
 - Esocitosi 68
 - Meccanismi di rilascio non vescicolare 69
- Trasporto ionico epiteliale 70

5 Meccanismo di azione dei farmaci: biofarmaci e terapia genica 72

- Aspetti generali 72
- Introduzione 72
- Biofarmaci a base di proteine e peptidi 72
 - Anticorpi monoclonali 74
 - Farmacologia dei biofarmaci proteici 75
- Oligonucleotidi 77
 - Farmaci a RNA che hanno come bersaglio le proteine 78
 - Farmaci a RNA che hanno come bersaglio altri nucleotidi 79
 - Farmaci a RNA che codificano per le proteine 80
 - Varie altre specie di RNA con potenziale farmacologico 80
 - Problematiche dei biofarmaci a RNA 81
- Terapia genica 82
 - Metodi per la somministrazione dei geni (gene delivery) 82
 - Controllo dell'espressione genica 85
- Problemi di sicurezza e questioni sociali 85
- Applicazioni terapeutiche 86
- Prospettive future 86

6 Proliferazione cellulare, apoptosi, riparazione e rigenerazione 88

Aspetti generali 88

Proliferazione cellulare 88

Ciclo cellulare 88

Interazioni tra cellule, fattori di crescita e matrice extracellulare 91

Angiogenesi 92

Apoptosi e rimozione delle cellule 93

Cambiamenti morfologici nell'apoptosi 93

I protagonisti dell'apoptosi 93

Vie per l'apoptosi 94

Implicazioni fisiopatologiche 95

Riparazione e guarigione 96

Iperplasia 96

Crescita, invasione e metastasi tumorali 96

Cellule staminali e rigenerazione 96

Prospettive future 97

Meccanismi apoptotici 97

Angiogenesi e metalloproteasi 97

Regolazione del ciclo cellulare 98

7 Meccanismi cellulari: difesa dell'ospite 100

Aspetti generali 100

Introduzione 100

Risposta immunitaria innata 100

Riconoscimento del patogeno 101

Risposta immunitaria adattiva 106

Fase di induzione 106

Fase effettrice 107

Risposte sistemiche nell'infiammazione 111

Ruolo del sistema nervoso nell'infiammazione 111

Reazioni immunitarie e risposte infiammatorie indesiderate e loro conseguenze collaterali 112

Risultato della risposta infiammatoria 112

8 Metodi e misurazioni quantitative in farmacologia 114

Aspetti generali 114

Saggio biologico 114

Sistemi di test biologici 114

Principi generali del dosaggio biologico 116

Modelli animali di patologia 118

Modelli farmacologici 119

Modelli animali transgenici 119

Riduzione dell'uso degli animali nella ricerca 120

Studi farmacologici nell'uomo 120

Studi clinici 120

Rischio di bias negli studi clinici randomizzati 121

Dimensione del campione 122

Misurazione del risultato clinico 123

Placebo 123

Meta-analisi 124

Considerazioni cliniche di rischi e benefici 124

9 Assorbimento e distribuzione dei farmaci 125

Aspetti generali 125

Introduzione 125

Processi fisici alla base del destino dei farmaci 125

Movimento dei farmaci attraverso le barriere cellulari 125

Legame dei farmaci alle proteine plasmatiche 131

Ripartizione nel grasso corporeo e negli altri tessuti 132

Assorbimento dei farmaci e vie di somministrazione 133

Somministrazione orale 134

Somministrazione oromucosale (sublinguale o buccale) 135

Somministrazione per via rettale 136

Applicazioni a superfici epiteliali 136

Iniezione intravitale 138

Distribuzione dei farmaci nell'organismo 138

Compartimenti dei liquidi corporei 138

Volume di distribuzione 139

Interazione tra farmaci causata da un alterato assorbimento 140

Interazione tra farmaci causata da un'alterata distribuzione 140

Sistemi particolari di rilascio dei farmaci 141

10 Metabolismo ed eliminazione dei farmaci 143

Aspetti generali 143

Introduzione 143

Metabolismo dei farmaci 143

Reazioni di Fase 1 143

Reazioni di Fase 2 146

Stereoselettività 146

Inibizione del P450 146

Induzione degli enzimi microsomiali 146

Metabolismo di primo passaggio (presistemico) 147

Metaboliti farmacologicamente attivi 147

Interazioni tra farmaci dovute a induzione o inibizione enzimatica 148

Escrezione dei farmaci e dei loro metaboliti 150

Escrezione biliare e circolo enteroepatico 150

Escrezione renale dei farmaci e dei loro metaboliti 150

Interazioni tra farmaci dovute ad alterata escrezione 151

11 Farmacocinetica 154

Aspetti generali 154

Introduzione: definizione della farmacocinetica 154

Uso della farmacocinetica 155

Scopo del capitolo 156

Eliminazione dei farmaci espressa come clearance 156

Modello a un compartimento 157

Somministrazioni ripetute 158

Effetto della variazione della velocità di assorbimento 159

Modelli cinetici più complessi 159

Modello a due compartimenti 160

Cinetiche di saturazione 161

Farmacocinetica di popolazione 162

Limiti della farmacocinetica 163

12 Variabilità individuale, farmacogenomica e "medicina personalizzata" 164

- Aspetti generali 164
- Introduzione 164
- Fattori epidemiologici e variabilità interindividuale della risposta ai farmaci 165
 - Etnia 165
 - Età 165
 - Gravidanza 166
 - Malattia 167
 - Interazioni farmacologiche 167
- Variabilità genetica nella risposta ai farmaci 168
 - Disturbi farmacocinetici correlati a un singolo gene 169
- Farmaci e test farmacogenomici clinicamente disponibili 170
 - Inserimento dei dati farmacogenetici nei flussi di lavoro clinici quotidiani 172
- Conclusioni 173

SEZIONE II Mediatori chimici

13 Trasmissione chimica e sistema nervoso autonomo 174

- Aspetti generali 174
- Cenni storici 174
- Sistema nervoso autonomo 175
 - Basi anatomiche e fisiologiche 175
 - Trasmettitori del sistema nervoso autonomo 177
- Alcuni principi generali della trasmissione chimica 179
 - Modulazione presinaptica 179
 - Modulazione postsinaptica 180
 - Trasmettitori non colinergici e non noradrenergici 181
 - Cotrasmissione 182
 - Terminazione dell'azione dei trasmettitori 183
 - Supersensibilizzazione da denervazione 185
- Meccanismi di base nella trasmissione neurochimica: siti di azione dei farmaci 185

14 Trasmissione colinergica 186

- Aspetti generali 186
- Effetti muscarinici e nicotinici dell'acetilcolina 186
- Recettori colinergici 186
- Recettori nicotinici 186
 - Recettori muscarinici 187
- Fisiologia della trasmissione colinergica 189
 - Sintesi e rilascio di acetilcolina 189
 - Eventi elettrici coinvolti nella trasmissione colinergica 191
- Effetto dei farmaci sulla trasmissione colinergica 193
 - Farmaci che agiscono sui recettori muscarinici 193
 - Farmaci che agiscono sui gangli autonomi 197
 - Farmaci che agiscono a livello presinaptico 203
 - Farmaci che potenziano la trasmissione colinergica 204
 - Altri farmaci che potenziano la trasmissione colinergica 207

15 Trasmissione noradrenergica 209

- Aspetti generali 209
- Catecolamine 209
- Classificazione dei recettori adrenergici 209
- Fisiologia della trasmissione noradrenergica 212
 - Neurone noradrenergico 212
 - Captazione e degradazione delle catecolamine 214
- Farmaci attivi sulla trasmissione noradrenergica 215
 - Farmaci che agiscono sui recettori adrenergici 215
 - Farmaci che influenzano i neuroni noradrenergici 226

16 5-idrossitriptamina e purine 231

- Aspetti generali 231
- 5-idrossitriptamina 231
 - Distribuzione, biosintesi e degradazione 231
 - Effetti farmacologici 234
 - Farmaci che agiscono sui recettori serotoninergici 236
- Condizioni cliniche in cui la 5-HT svolge un ruolo importante 237
 - Serotonina e sindrome carcinoide 237
 - Ipertensione polmonare 237
- Purine 238
- Recettori purinergici 238
- Il sistema purinergico in salute e in malattia 240
 - Sistema cardiovascolare 240
 - Asma e infiammazione 241
 - Piastrine 241
- Purine come neurotrasmettitori 242
- Conclusioni 242

17 Ormoni locali: istamina e lipidi, peptidi e proteine 243

- Aspetti generali 243
- Introduzione 243
- Che cos'è un "mediatore"? 243
- Istamina 244
 - Sintesi e accumulo di istamina 244
 - Rilascio di istamina 244
 - Recettori dell'istamina 244
 - Azioni dell'istamina 244
- Eicosanoidi 246
 - Osservazioni generali 246
 - Struttura e biosintesi 246
 - Prostanoidi 249
- Leucotrieni 251
 - Recettori dei leucotrieni 252
 - Azioni dei leucotrieni 252
- Altri importanti derivati degli acidi grassi 253
- Fattore attivante le piastrine 254
 - Biosintesi 254
 - Azioni e ruolo nell'infiammazione 254
- Sfingosina 1-fosfato 254
 - Biosintesi e metabolismo 255
 - Recettori e azioni 256
- Mediatori proteici e peptidici 256
 - Principi generali 256
 - Tipi di mediatori: proteine e peptidi 256

Biosintesi e regolazione dei peptidi 257
 Precursori dei peptidi 258
 Diversità all'interno delle famiglie di peptidi 258
 Traffico dei peptidi e loro secrezione 258

Bradichinina 259

Origine e formazione della bradichinina 259
 Metabolismo e inattivazione della bradichinina 259
 Recettori della bradichinina 260
 Azioni e ruolo nel processo infiammatorio 260

Neuropeptidi 260

Citochine 261

Interleuchine e composti correlati 261
 Chemochine 263
 Interferoni 263
 "Tempesta di citochine" 264

Proteine e peptidi che antagonizzano il processo infiammatorio 264

Conclusioni 264

18 Cannabinoidi 266

Aspetti generali 266

Cannabinoidi di origine vegetale ("fitocannabinoidi") e loro effetti farmacologici 266

Effetti farmacologici 266
 Aspetti farmacocinetici 267
 Effetti avversi 267
 Tolleranza e dipendenza 268

Recettori dei cannabinoidi 268

Endocannabinoidi 269

Biosintesi degli endocannabinoidi 269
 Speginimento del segnale degli endocannabinoidi 270
 Meccanismi fisiologici 270
 Coinvolgimento patologico 271

Cannabinoidi sintetici 271

Applicazioni cliniche 272

19 Ossido nitrico e mediatori similari 274

Aspetti generali 274

Introduzione 274

Biosintesi dell'ossido nitrico e suo controllo 274

Degradazione e trasporto dell'ossido nitrico 277

Effetti dell'ossido nitrico 277

Aspetti biochimici e cellulari 277
 Effetti vascolari 278
 Effetti neuronali 278
 Difesa dell'ospite 278

Approcci terapeutici 278

Ossido nitrico 278
 Donatori/precursori dell'ossido nitrico 279
 Inibizione della sintesi dell'ossido nitrico 279
 Potenziamiento o sostituzione dell'ossido nitrico 279

Condizioni cliniche in cui l'ossido nitrico

ha un ruolo 279

Mediatori similari 280

SEZIONE III Farmacologia dei principali sistemi d'organo

20 Il cuore 282

Aspetti generali 282

Introduzione 282

Fisiologia della funzione cardiaca, della frequenza e del ritmo cardiaco 282

Contrazione del miocardio 286
 Consumo di ossigeno del miocardio e flusso ematico coronarico 287

Controllo del sistema autonomo sul cuore 288

Sistema simpatico 288
 Sistema parasimpatico 289

Peptidi natriuretici cardiaci 290

Malattia ischemica del miocardio 291

Angina 291
 Sindrome coronarica acuta 291

Farmaci che influenzano la funzione cardiaca 292

Farmaci antiaritmici 292
 Farmaci che agiscono sulla contrattilità miocardica 296
 Farmaci antiangina 297

21 Apparato circolatorio 303

Aspetti generali 303

Introduzione 303

Struttura e funzione dei vasi 303

Controllo del tono della muscolatura liscia vasale 304

Endotelio vasale 304
 Sistema renina-angiotensina 307

Farmaci vasoattivi 308

Farmaci vasocostrittori 308
 Farmaci vasodilatatori 309

Uso clinico dei farmaci vasodilatatori 314

Iperensione sistemica 314
 Insufficienza cardiaca 317
 Shock da vasodilatazione e stati ipotensivi 319
 Malattie vascolari periferiche 320
 Malattia di Raynaud 320
 Iperensione polmonare 321

22 Aterosclerosi e metabolismo delle lipoproteine 323

Aspetti generali 323

Introduzione 323

Aterogenesi 323

Trasporto lipoproteico 324

Dislipidemia 326

Prevenzione della malattia ateromatosa 326

Farmaci che riducono i livelli di lipidi 327

Statine: inibitori della HMG-CoA reduttasi 327
 Acido bempedoico 328
 Inibizione di PCSK9 328
 Fibrati 329

- Farmaci che inibiscono l'assorbimento di colesterolo 330
- Inibitori della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP) 330
- Oligonucleotidi antisenso 331

23 Emostasi e trombosi 332

- Aspetti generali 332
- Introduzione 332
- Coagulazione ematica 332
 - Cascata della coagulazione 332
 - Endotelio vasale nell'emostasi e nella trombosi 334
- Farmaci che agiscono sulla cascata della coagulazione 335
 - Difetti della coagulazione 335
 - Trombosi 336
- Adesione e attivazione piastrinica 341
- Farmaci antiplastrinici 343
- Fibrinolisi (trombolisi) 345
 - Farmaci fibrinolitici 345

24 Sistema ematopoietico e trattamento dell'anemia 348

- Aspetti generali 348
- Introduzione 348
- Sistema ematopoietico 348
- Tipi di anemie 350
- Agenti ematinici 350
 - Ferro 351
 - Acido folico e vitamina B₁₂ 354
- Fattori di crescita ematopoietici 355
- Anemia emolitica 359
 - Farmaci impiegati nel trattamento delle anemie emolitiche 359

25 Farmaci antinfiammatori e immunosoppressori 362

- Aspetti generali 362
- Introduzione 362
- Inibitori della ciclo-ossigenasi 362
 - Meccanismo di azione 364
 - Azioni farmacologiche 365
 - Alcuni FANS e COXIB importanti 369
- Farmaci antireumatici 372
 - Farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) 372
 - Farmaci immunosoppressori 375
- Farmaci antireumatici biologici modificanti la malattia, farmaci anti-citochine e altri prodotti biotecnologici 377
- Farmaci utilizzati nella gotta 378
- Antagonisti dell'istamina 381
- Prospettive future 382

26 La pelle 385

- Aspetti generali 385
- Introduzione 385
- Struttura della pelle 387
- Malattie comuni della pelle 388
 - Acne 388
 - Rosacea 388
 - Calvizie e irsutismo 390
 - Eczema 390
 - Prurito 390
 - Orticaria 390
 - Psoriasi 391
 - Verruche 391
 - Altre infezioni 391
 - Melanoma 392
- Farmaci che agiscono sulla pelle 392
 - Formulazione 392
- Principali farmaci utilizzati nei disturbi cutanei 393
 - Farmaci antimicrobici 393
 - Farmaci biologici 393
 - Glucocorticoidi e altri farmaci antinfiammatori 394
 - Farmaci utilizzati per controllare la crescita dei peli 394
 - Retinoidi 395
 - Analoghi della vitamina D 395
- Prodotti che agiscono attraverso altri meccanismi 396
- Conclusioni 397

27 L'occhio 398

- Aspetti generali 398
- Introduzione 398
- Considerazioni farmacocinetiche specifiche per l'occhio 398
 - Controllo autonomo del cristallino e della pupilla, e terapie farmacologiche correlate 400
- Trattamento dell'infiammazione e delle infezioni oculari 401
- Controllo della pressione intraoculare e trattamento del glaucoma 401
 - Agonisti del recettore FP delle prostaglandine 402
 - Antagonisti dei recettori β_1 -adrenergici (β -bloccanti) 402
 - Agonisti dei recettori α_2 -adrenergici 402
 - Inibitori dell'anidraasi carbonica 402
 - Inibitori della RHO chinasi 402
 - Agonisti muscarinici 402
- Vascolarizzazione dell'occhio e inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare 403

28 Sistema respiratorio 404

- Aspetti generali 404
- Fisiologia della respirazione 404
 - Controllo del respiro 404
 - Regolazione della muscolatura, dei vasi sanguigni e delle ghiandole delle vie aeree 404
- Malattie polmonari e loro trattamento 405
 - Asma bronchiale 405
 - Farmaci utilizzati per il trattamento e la prevenzione dell'asma 407
 - Asma grave e acuta (status asmaticus) 413

Emergenze da allergie 413
 Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) 413
 Bronchiectasia 414
 Fibrosi polmonare idiopatica 415
 Surfattanti 415
 Tosse 415

29 Rene e apparato urinario 417

Aspetti generali 417
Introduzione 417
Schema della funzione renale 418
Struttura e funzione del nefrone 418
 Funzione tubulare 419
 Equilibrio acido-base 423
 Regolazione del potassio 423
 Escrezione di molecole organiche 424
 Peptidi natriuretici 424
 Prostaglandine e funzione renale 424
Farmaci attivi sul rene 424
 Diuretici 424
Farmaci in grado di modificare il pH delle urine 429
Farmaci che alterano l'escrezione di molecole organiche 429
Farmaci utilizzati nell'insufficienza renale 430
 Iperfosfatemia 430
 Iperkaliemia 430
Farmaci utilizzati nei disturbi del tratto urinario 430

30 Apparato gastrointestinale 432

Aspetti generali 432
Innervazione e ormoni del tratto gastrointestinale 432
 Controllo neuronale 432
 Controllo ormonale 432
Secrezione gastrica 432
 Regolazione della secrezione acida delle cellule parietali 433
 Azione coordinata dei fattori coinvolti nella regolazione della secrezione acida 434
 Farmaci utilizzati per inibire o neutralizzare la secrezione acida dello stomaco 435
 Trattamento delle infezioni da *Helicobacter pylori* 437
 Farmaci protettori della mucosa 437
Vomito 438
 Meccanismo di riflesso del vomito 438
 Farmaci antiemetici 438
Motilità del tratto GI 442
 Purganti 442
 Farmaci che aumentano la motilità gastrointestinale 443
 Agenti antidiarroeici 443
Farmaci per il trattamento delle malattie intestinali croniche di tipo infiammatorio 445
Farmaci attivi sul sistema biliare 446
Prospettive future 446

31 Controllo della glicemia e trattamento farmacologico del diabete mellito 448

Aspetti generali 448
Introduzione 448
Controllo della glicemia 448
Ormoni delle isole pancreatiche 450
 Insulina 450
 Glucagone 453
 Somatostatina 453
 Amilina (polipeptide amiloide delle isole) 453
 Incretine 454
Diabete mellito 454
 Farmaci utilizzati nel trattamento del diabete 455
 Trattamento del diabete mellito 461

32 Obesità 464

Aspetti generali 464
Introduzione 464
 Definizione di obesità 464
L'obesità come problema sanitario 464
Meccanismi omeostatici che controllano il bilancio energetico 465
 Ruolo della segnalazione periferica del peso corporeo 465
 Circuiti neurologici che regolano il peso corporeo e il comportamento alimentare 466
Fisiopatologia dell'obesità nell'uomo 469
 Relazione tra assunzione di cibo e obesità 469
 Esercizio fisico e obesità 469
 Fattori genetici e obesità 470
Approcci farmacologici al problema dell'obesità 470
 Inibitori dell'appetito che agiscono a livello centrale 471
 Orlistat 471
 Agonisti del recettore GLP-1 472
Prospettive future 473

33 Ipofisi e surrene 475

Aspetti generali 475
Ipofisi 475
 Ipofisi anteriore (adenoipofisi) 475
 Ormoni ipotalamici 476
 Ormoni dell'ipofisi anteriore 478
 Ipofisi posteriore 481
Corticale del surrene 482
 Glucocorticoidi 484
 Mineralcorticoidi 489
Prospettive future 490

34 Tiroide 493

Aspetti generali 493
Sintesi, accumulo e secrezione degli ormoni tiroidei 493
 Captazione dello ione ioduro plasmatico da parte delle cellule follicolari 493
 Ossidazione dello ione ioduro e iodurazione dei residui tirosinici della tireoglobulina 493
 Secrezione dell'ormone tiroideo 493
Regolazione della funzionalità tiroidea 495

- Effetti degli ormoni tiroidei 495
 - Effetti sul metabolismo 495
 - Effetti sulla crescita e lo sviluppo 496
 - Meccanismo di azione 496
- Trasporto e metabolismo degli ormoni tiroidei 496
- Anomalie delle funzioni tiroidee 496
 - Iperitiroidismo (tireotossicosi) 497
 - Gozzo semplice, non tossico 497
 - Ipotiroidismo 497
- Farmaci utilizzati nelle malattie tiroidee 497
 - Iperitiroidismo 497
 - Ipotiroidismo 499

35 Apparato riproduttivo 501

- Aspetti generali 501
- Introduzione 501
- Controllo endocrino della riproduzione 501
 - Controllo neuro-ormonale dell'apparato riproduttivo femminile 501
 - Controllo neuro-ormonale dell'apparato riproduttivo maschile 503
 - Effetti comportamentali degli ormoni sessuali 504
- Farmacologia della funzione riproduttiva 504
 - Estrogeni 504
 - Antiestrogeni 505
 - Progestinici 506
 - Terapia sostitutiva ormonale della postmenopausa (HRT) 507
 - Androgeni 507
 - Steroidi anabolizzanti 508
 - Anti-androgeni 509
 - Fattore rilasciante la gonadotropina (GnRH): agonisti e antagonisti 509
 - Gonadotropine e loro analoghi 510
- Farmaci utilizzati a scopo contraccettivo 510
 - Contraccettivi orali 510
 - Altri regimi farmacologici utilizzati a scopo contraccettivo 511
- Utero 512
 - Motilità uterina 512
 - Farmaci che stimolano la contrazione uterina 512
 - Farmaci che inibiscono la contrazione uterina 514
- Disfunzione erettile 514

36 Metabolismo osseo 517

- Aspetti generali 517
- Introduzione 517
- Struttura e composizione dell'osso 517
- Rimodellamento osseo 517
 - Azione delle cellule e delle citochine 518
 - Ricambio dei minerali ossei 519
 - Ormoni coinvolti nel metabolismo e nel rimodellamento ossei 519
- Malattie ossee 522
- Farmaci utilizzati nelle malattie ossee 522
 - Bifosfonati 523
 - Estrogeni e relativi composti 523
 - Ormone paratiroideo e suoi analoghi 524
 - Preparazioni di vitamina D 524
 - Farmaci biologici 525
 - Calcitonina 525
 - Sali di calcio 525
 - Composti calciomimetici 526

SEZIONE IV Farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (SNC)

37 Trasmissione chimica e azione dei farmaci sul SNC 527

- Aspetti generali 527
- Introduzione 527
- Trasmissione chimica nel sistema nervoso 528
- Bersagli per l'azione dei farmaci 529
- Azione dei farmaci sul SNC 530
 - Barriera ematoencefalica 532
- Classificazione dei farmaci psicotropi 534

38 Aminoacidi come neurotrasmettitori 535

- Aspetti generali 535
- Aminoacidi eccitatori 535
 - Aminoacidi eccitatori come trasmettitori del SNC 535
 - Metabolismo e rilascio degli aminoacidi 535
- Glutammato 536
 - Sottotipi recettoriali per il glutammato 536
 - Plasticità sinaptica e potenziamento sinaptico a lungo termine 541
 - Farmaci che agiscono sui recettori per il glutammato 543
- Acido γ -aminobutirrico 544
 - Sintesi, accumulo e funzione 544
 - Recettori del GABA: struttura e farmacologia 545
 - Farmaci che agiscono sui recettori per il GABA 545
- Glicina 547
- Conclusioni 549

39 Altri neurotrasmettitori e modulatori 550

- Aspetti generali 550
- Introduzione 550
- Noradrenalina 550
 - Vie noradrenergiche nel SNC 550
 - Aspetti funzionali 550
- Dopamina 552
 - Vie dopaminergiche nel SNC 552
 - Recettori dopaminergici 553
 - Aspetti funzionali 553
- Serotonina 555
 - Vie serotoninergiche nel SNC 556
 - Recettori della serotonina nel SNC 556
 - Aspetti funzionali 557
 - Farmaci utilizzati in ambito clinico 557
 - Acetilcolina 558
 - Vie colinergiche nel SNC 558
 - Recettori per l'acetilcolina 559
 - Aspetti funzionali 559
- Purine 560
- Istamina 560
- Altri mediatori del SNC 561
 - Melatonina 561
 - Ossido nitrico 561
 - Mediatori lipidici 562
- Conclusioni 564

40 Malattie neurodegenerative 566

- Aspetti generali 566
- Misfolding e aggregazione proteica nelle malattie croniche neurodegenerative 566
- Meccanismi di morte neuronale 567
 - Eccitotossicità 568
 - Apoptosi 570
 - Stress ossidativo 570
- Danno ischemico cerebrale 571
 - Fisiopatologia 571
 - Approcci terapeutici 571
- Demenza 572
 - Patogenesi della malattia di Alzheimer 572
 - Patogenesi della demenza a corpi di Lewy 574
 - Approcci terapeutici alla demenza 575
- Malattia di Parkinson 576
 - Caratteristiche della malattia di Parkinson 576
 - Patogenesi della malattia di Parkinson 577
 - Trattamento farmacologico della malattia di Parkinson 578
- Tremore essenziale 581
- Malattia di Huntington 582
- Sclerosi laterale amiotrofica 582
- Atrofia muscolare spinale 583
- Sclerosi multipla 583

41 Anestetici generali 586

- Aspetti generali 586
- Introduzione 586
- Meccanismo di azione degli anestetici 586
 - Solubilità lipidica 587
 - Effetti sui canali ionici 587
 - Effetti sul sistema nervoso 588
 - Effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema respiratorio 589
- Anestetici endovenosi 589
 - Propofol 590
 - Tiopentale 590
 - Etomidato 591
 - Altri anestetici endovenosi 591
- Anestetici inalatori 592
 - Aspetti farmacocinetici 592
- Singoli anestetici inalatori 595
 - Isoflurano, desflurano, sevoflurano, enflurano e alotano 596
 - Protossido di azoto 596
- Sedazione e anestesia bilanciata 597

42 Farmaci per il trattamento delle cefalee 598

- Aspetti generali 598
- Cefalea 598
- Tipologie di cefalea 598
 - Emicrania 598
 - Cefalea di tipo tensivo 600
 - Cefalalgie autonome del trigemino 600
 - Cefalee primarie di varia eziologia 600
- Terapia farmacologica delle cefalee 601
 - Farmaci attivi sul sistema 5-HT 601
 - Farmaci ad azione sul sistema CGRP 603
 - Farmaci antinfiammatori 603

- Farmaci ad azione centrale 604
- Farmaci cardiovascolari 604
- Altri trattamenti farmacologici 604
- Altri trattamenti non farmacologici 604
- Conclusioni 604

43 Farmaci analgesici 606

- Aspetti generali 606
- Introduzione 606
- Meccanismi neurali del dolore 606
 - Modulazione della via nocicettiva 607
 - Mediatori chimici della via nocicettiva 610
- Farmaci analgesici 613
 - Farmaci oppioidi 613
 - Paracetamolo 623
- Dolore cronico 623
 - Trattamento del dolore cronico secondario 623
 - Trattamento del dolore cronico primario 625
 - Altri farmaci utilizzati nel trattamento del dolore 625

44 Anestetici locali e altri farmaci che agiscono sui canali del sodio 627

- Aspetti generali 627
- Anestetici locali 627
 - Cenni storici 627
 - Aspetti chimici 627
 - Meccanismo di azione 627
 - Effetti indesiderati 629
 - Aspetti farmacocinetici 631
 - Nuovi approcci terapeutici 632
- Altri farmaci che agiscono sui canali del sodio 633
 - Tetrodotossina e saxitossina 633
 - Principi attivi che agiscono sulle proprietà di cancello dei canali del sodio 633

45 Farmaci ansiolitici e ipnotici 634

- Aspetti generali 634
- Natura dell'ansia e suo trattamento 634
- Valutazione dell'attività ansiolitica 635
 - Modelli animali d'ansia 635
 - Quantificare l'ansia negli esseri umani 635
- Farmaci utilizzati nel trattamento dell'ansia 637
- Effetto ansiolitico ritardato dei farmaci che agiscono attraverso meccanismi serotoninergici 638
 - Benzodiazepine e farmaci correlati 638
 - Gabapentinoidi 642
 - Altri farmaci con potenziale attività ansiolitica 643
- Farmaci utilizzati nel trattamento dell'insonnia (ipnotici) 643
 - Induzione del sonno da parte delle benzodiazepine 644

46 Farmaci antiepilettici 646

- Aspetti generali 646
- Introduzione 646
- Natura dell'epilessia 646
 - Tipi di epilessia 646
 - Meccanismi neuronali e modelli animali di epilessia 648

Farmaci antiepilettici 649

- Carbamazepina 653
- Fenitoina 653
- Valproato 654
- Etosuccimide 655
- Fenobarbital 655
- Benzodiazepine 655
- Farmaci antiepilettici più recenti 655
- Nuovi farmaci 657
- Altri usi dei farmaci antiepilettici 657
- Farmaci antiepilettici e gravidanza 657

Spasmi muscolari e miorilassanti 658

47 Farmaci antipsicotici 659

Aspetti generali 659

Introduzione 659

Natura della schizofrenia 659

- Eziologia e patogenesi della schizofrenia 660

Farmaci antipsicotici 663

- Classificazione dei farmaci antipsicotici 663
- Efficacia clinica nel trattamento della schizofrenia 663
- Altri usi dei farmaci antipsicotici 664
- Proprietà farmacologiche 667
- Effetti indesiderati 669
- Aspetti farmacocinetici 671

Prospettive future 671

48 Farmaci antidepressivi 673

Aspetti generali 673

Natura della depressione 673

Teorie della depressione 674

- Teoria monoaminergica 675
- Meccanismi neuroendocrini 675
- Effetti neurotrofici e neuroplasticità 675
- Ipotesi neuropsicologica 676

Farmaci antidepressivi 678

- Classi di farmaci antidepressivi 678
- Valutazione dei farmaci antidepressivi 682
- Meccanismo di azione dei farmaci antidepressivi convenzionali 683
- Inibitori della ricaptazione delle monoamine 685
- Antidepressivi antagonisti dei recettori 689
- Inibitori delle monoamino ossidasi 690
- Agonisti della melatonina 691
- Antidepressivi a rapida azione 691
- Altri approcci antidepressivi 692

Efficacia clinica dei trattamenti antidepressivi 692

Farmaci antidepressivi futuri 693

Terapie di stimolazione cerebrale 693

Trattamento farmacologico del disturbo bipolare 694

- Litio 694
- Farmaci antiepilettici 695
- Antipsicotici di seconda generazione 696

49 Farmaci ad azione psicoattiva 697

Aspetti generali 697

Introduzione 697

Stimolanti psicomotori 697

- Amfetamine 697

Metilfenidato 700

Modafinil 700

Cocaina 701

MDMA 702

Catinoni 703

Metilxantine 703

Nicotina 704

Effetti farmacologici della nicotina 704

Aspetti farmacocinetici 706

Dipendenza e tolleranza 706

Effetti dannosi del fumo di tabacco 707

Altri effetti del fumo di tabacco 708

Sostanze che migliorano le funzioni cognitive 708

Psichedelici 709

- Dietilamide dell'acido lisergico, psilocibina e mescalina 709

Altri farmaci psichedelici 710

Farmaci dissociativi 711

Ketamina 711

Depressori 711

Etanolo 711

Effetti farmacologici dell'etanolo 711

Aspetti farmacocinetici 714

Tolleranza e dipendenza fisica 717

Agonisti sintetici dei recettori cannabinoidi (SCRA) 717

50 Farmacologia delle sostanze d'abuso e delle dipendenze 719

Aspetti generali 719

Uso di sostanze 719

- Assunzione di sostanze 719
- Danni provocati dalle sostanze di abuso 720
- Dipendenza da sostanze 720
- Tolleranza 723
- Approcci farmacologici nel trattamento della dipendenza da sostanze 724

Riduzione del danno 725

SEZIONE V Farmaci per il trattamento di infezioni e tumori

51 Principi di chemioterapia antimicrobica 727

Aspetti generali 727

Background 727

Basi molecolari della chemioterapia 727

Batteri 727

Reazioni biochimiche come bersagli potenziali 728

Strutture cellulari come bersagli potenziali 733

Resistenza ai farmaci antibatterici 735

Diffusione della resistenza agli antibiotici 735

Meccanismi biochimici di resistenza agli antibiotici 738

Situazione attuale della resistenza agli antibiotici nei batteri 739

Resistenza ad altri antimicrobici 740

52 Farmaci antibatterici 742

Aspetti generali 742

Introduzione 742

Colorazione di GRAM e sua rilevanza ai fini dell'azione farmacologica 742

Agenti antimicrobici che interferiscono con la sintesi o con l'azione del folato 743

Sulfamidici 743

Trimetoprim 745

Antibiotici β -lattamici e altri agenti che interferiscono con la sintesi della parete o della membrana batterica 745

Penicilline 745

Cefalosporine e cefamicine 748

Altri antibiotici β -lattamici 748

Inibitori di β -lattamasi 749

Altri antibiotici che inibiscono la sintesi del peptidoglicano nella parete cellulare batterica 751

Agenti antimicrobici che interferiscono con la sintesi proteica dei batteri 751

Tetracicline 751

Aminoglicosidi 753

Macrolidi 754

Ossazolidinoni 754

Acido fusidico 755

Streptogramine 755

Clindamicina 755

Agenti antimicrobici che inibiscono la topoisomerasi 756

Fluorochinoloni 756

Miscellanea di agenti antibatterici meno comuni 757

Agenti antimicobatterici 757

Farmaci utilizzati nel trattamento della tubercolosi 758

Farmaci utilizzati nel trattamento della lebbra 760

Prospettive future 761

53 Farmaci antivirali 763

Aspetti generali 763

Informazioni di base sui virus 763

Descrizione schematica della struttura dei virus 763

Ciclo di vita dei virus 763

Meccanismi della replicazione virale 764

Interazione ospite-virus 766

Difese dell'ospite contro i virus 766

Strategie virali per sfuggire alle difese dell'ospite 766

HIV e AIDS 767

Meccanismo d'insorgenza della malattia 767

Progressione dell'infezione 770

COVID-19 771

Farmaci antivirali 772

Inibitori della DNA polimerasi 772

Inibitori della trascrittasi inversa 773

Inibitori della trascrittasi inversa di tipo non-nucleosidico 774

Inibitori delle proteasi 774

Inibitori delle integrasi 775

Inibitori della neuraminidasi e inibitori del disassemblaggio dell'involucro virale 775

Farmaci con altri meccanismi di azione 775

Biofarmaci antivirali 776

Altri agenti 776

Terapia combinata per l'infezione da HIV 776

Farmacoterapia del COVID-19 778

Prospettive future 778

54 Farmaci antifungini 781

Aspetti generali 781

Funghi e infezioni fungine 781

Farmaci utilizzati nel trattamento delle infezioni fungine 782

Antibiotici antifungini 782

Farmaci antifungini sintetici 784

Prospettive future 785

55 Farmaci antiprotozoari 787

Aspetti generali 787

Introduzione 787

Interazioni ospite-parassita 787

Malaria e farmaci antimalarici 787

Ciclo vitale del parassita della malaria 788

Farmaci antimalarici 791

Nuovi potenziali farmaci antimalarici 797

Amebiasi e farmaci amebicidi 798

Tripanosomiasi e farmaci antitripanosoma 799

Altre infezioni protozoarie e farmaci utilizzati per il loro trattamento 800

Leishmaniosi 800

Trichomoniasi 800

Giardiasi 800

Toxoplasmosi 800

Pneumocistosi 801

Prospettive future 801

56 Farmaci antelmintici 803

Aspetti generali 803

Infezioni da elminti 803

Farmaci antelmintici 806

Benzimidazoli 806

Praziquantel 806

Piperazina 807

Dietilcarbamazina 807

Niclosamide 808

Levamisolo 808

Ivermectina 808

Resistenza ai farmaci antelmintici 808

Vaccini e altre strategie innovative 809

57 Farmaci antitumorali 811

Aspetti generali 811

Introduzione 811

Patogenesi del cancro 812

Genesi di una cellula tumorale 812

Caratteristiche tipiche delle cellule tumorali 812

Principi generali dei farmaci antitumorali citotossici 814

Farmaci antitumorali 816

Agenti alchilanti e composti correlati 816

Antimetaboliti 822

Antibiotici citotossici 824

Antimitotici 824

Inibitori di topoisomerasi 825
 Inibitori della ribonucleotide reductasi 825
 Ormoni 826
 Antagonisti ormonali 826
 Anticorpi monoclonali 827
 Inibitori delle proteine chinasi 831
 Agenti differenzianti 835
 Modulatori della degradazione proteica 837
 Altri farmaci antitumorali 838
 Resistenza ai farmaci antitumorali 840
 Terapie di associazione 841
 Controllo dell'emesi e della mielodepressione 841
 Prospettive future 841

SEZIONE VI Aspetti specifici di farmacologia medica

58 Reazioni avverse ai farmaci e meccanismi di tossicità 844

Aspetti generali 844
 Introduzione 844
 Classificazione delle reazioni avverse ai farmaci 845
 Reazioni avverse legate al meccanismo d'azione principale dei farmaci 845
 Reazioni avverse non legate al meccanismo d'azione principale dei farmaci 845
 Tossicità da farmaci 845
 Studi di tossicità 845
 Meccanismi generali di danno e morte cellulare indotti da tossine 846

Mutagenesi e valutazione del potenziale genotossico 848
 Reazioni immunologiche ai farmaci 853
 Meccanismi immunologici 853
 Quadri clinici della risposta allergica ai farmaci 853

59 Farmaci "lifestyle" e farmaci nello sport 856

Aspetti generali 856
 Che cosa sono i farmaci lifestyle? 856
 Classificazione dei farmaci lifestyle 856
 Potenzianti cognitivi 858
 Farmaci e sessualità 859
 Farmaci nello sport 860
 Steroidi anabolizzanti 860
 Farmaci che aumentano l'apporto di ossigeno ai muscoli 862
 Questioni regolatorie, sociali ed etiche 863
 Conclusioni 863

60 Scoperta e sviluppo dei farmaci 865

Aspetti generali 865
 Scoperta del farmaco: contesto storico 865
 Fasi dello sviluppo di un farmaco 866
 Scoperta del farmaco 868
 Sviluppo preclinico 870
 Sviluppo clinico 871
 Biofarmaci 872
 Aspetti commerciali 872
 Riposizionamento terapeutico 873
 Farmaci generici 873
 Prospettive future 873
 Conclusioni 875