

Karen L. Whalen

Con la collaborazione di

Sarah M. Lerchenfeldt e Chris R. Giordano

Le basi della farmacologia

Quarta edizione italiana



FARMACOLOGIA ZANICHELLI

Karen L. Whalen

Con la collaborazione di

Sarah M. Lerchenfeldt e Chris R. Giordano

Le basi della farmacologia

Quarta edizione italiana

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

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

Se hai già effettuato la registrazione, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

Indice generale

Prefazione	XI	3.2	Introduzione al sistema nervoso	39	
		3.3	Trasmissione chimica intercellulare dei segnali	45	
		3.4	Trasduzione del segnale nella cellula effettrice	48	
			Applicazioni cliniche 3.1		
			La comprensione del ruolo del SNS e del SNP nelle strategie farmacologiche	48	
			In sintesi	49	
			Test di autovalutazione	49	
UNITÀ 1 - Principi di terapia farmacologica					
1	Farmacocinetica	1			
	<i>Venkata Kashyap Yellepeddi</i>				
1.1	Visione d'insieme	1			
1.2	Vie di somministrazione dei farmaci	1			
1.3	Assorbimento dei farmaci	4			
1.4	Distribuzione dei farmaci	9			
1.5	Eliminazione (clearance) dei farmaci mediante metabolismo	12			
1.6	Eliminazione dei farmaci attraverso il rene	16			
1.7	Eliminazione dei farmaci attraverso altre vie	17			
1.8	Pianificazione e ottimizzazione del dosaggio	17			
	Applicazioni cliniche 1.1				
	La glicoproteina P e la resistenza multifarmaco nei tumori	7			
	Applicazioni cliniche 1.2				
	L'overdose da codeina in neonati allattati al seno	14			
	In sintesi	22			
	Test di autovalutazione	23			
2	Interazioni farmaco-recettore e farmacodinamica	25			
	<i>Joanna Peris</i>				
2.1	Visione d'insieme	25			
2.2	Trasduzione del segnale	25			
2.3	Relazione dose-risposta	29			
2.4	Attività intrinseca	33			
2.5	Relazione dose-risposta quantale	35			
	Applicazioni cliniche 2.1				
	La down-regulation dei recettori	29			
	Applicazioni cliniche 2.2				
	Confronto tra importanza clinica della potenza e dell'efficacia di un farmaco	31			
	In sintesi	36			
	Test di autovalutazione	36			
UNITÀ 2 - Farmaci attivi sul sistema nervoso autonomo					
3	Il sistema nervoso autonomo	39			
	<i>David Skyba e Rajan Radhakrishnan</i>				
3.1	Visione d'insieme	39			
			3.2	Introduzione al sistema nervoso	39
			3.3	Trasmissione chimica intercellulare dei segnali	45
			3.4	Trasduzione del segnale nella cellula effettrice	48
				Applicazioni cliniche 3.1	
				La comprensione del ruolo del SNS e del SNP nelle strategie farmacologiche	48
				In sintesi	49
				Test di autovalutazione	49
			4	Agonisti colinergici	52
				<i>Rosemary A. Poku e Felix Amissah</i>	
			4.1	Visione d'insieme	52
			4.2	Il neurone colinergico	52
			4.3	Recettori colinergici (colinocettori)	55
			4.4	Agonisti colinergici diretti	56
			4.5	Agonisti colinergici ad azione indiretta: inibitori dell'acetilcolinesterasi (reversibili)	59
			4.6	Agonisti colinergici ad azione indiretta: anticolinesterasici (irreversibili)	61
			4.7	Tossicologia degli inibitori dell'acetilcolinesterasi	62
				Applicazioni cliniche 4.1	
				Gli inibitori della colinesterasi utilizzati nella malattia di Alzheimer	61
				In sintesi	63
				Test di autovalutazione	64
			5	Antagonisti colinergici	66
				<i>Carinda Feild, Felix Amissah e Rosemary A. Poku</i>	
			5.1	Visione d'insieme	66
			5.2	Farmaci antimuscarinici	66
			5.3	Bloccanti gangliari	72
			5.4	Bloccanti neuromuscolari	73
				Applicazioni cliniche 5.1	
				L'impiego della scopolamina nell'emesi	70
				Applicazioni cliniche 5.2	
				La terapia antimuscarinica nell'asma e nella BPCO	71
				Applicazioni cliniche 5.3	
				L'impiego degli anticolinergici nell'incontinenza urinaria	72
				Applicazioni cliniche 5.4	
				La paralisi con i bloccanti neuromuscolari	76
				In sintesi	76
				Test di autovalutazione	77
			6	Agonisti adrenergici	79
				<i>Reem Kais Jan e Rajan Radhakrishnan</i>	
			6.1	Visione d'insieme	79

6.2	Il neurone adrenergico	79	Applicazioni cliniche 8.1		
6.3	Caratteristiche degli agonisti adrenergici	84	I meccanismi di controllo della pressione arteriosa		114
6.4	Agonisti adrenergici diretti	85	Applicazioni cliniche 8.2		
6.5	Agonisti adrenergici indiretti	92	Le strategie terapeutiche per l'ipertensione		115
6.6	Agonisti adrenergici ad azione mista	93	Applicazioni cliniche 8.3		
	Applicazioni cliniche 6.1		L'emergenza ipertensiva		124
	L'impiego degli autoiniettori a base di adrenalina per l'anafilassi	87	In sintesi		125
	Applicazioni cliniche 6.2		Test di autovalutazione		125
	Gli agonisti β_3 nel trattamento della vescica iperattiva	92			
	In sintesi	96			
	Test di autovalutazione	96			
7	Antagonisti adrenergici	98			
	<i>Sandhya Jinesh e Rajan Radhakrishnan</i>				
7.1	Visione d'insieme	98	9	Diuretici	128
7.2	Bloccanti α -adrenergici	98	<i>Zachary L. Cox</i>		
7.3	Bloccanti β -adrenergici	101	9.1	Visione d'insieme	128
7.4	Farmaci che influenzano la liberazione o la ricaptazione dei neurotrasmettitori	108	9.2	Regolazione fisiologica dei liquidi e degli elettroliti da parte del rene	128
	Applicazioni cliniche 7.1		9.3	Diuretici tiazidici	131
	L'impiego degli α -bloccanti nell'iperplasia prostatica benigna	100	9.4	Diuretici dell'ansa	134
	Applicazioni cliniche 7.2		9.5	Diuretici risparmiatori di potassio	137
	Gli impieghi terapeutici dei β -bloccanti	107	9.6	Inibitori dell'anidrasa carbonica	139
	In sintesi	108	9.7	Diuretici osmotici	139
	Test di autovalutazione	109	Applicazioni cliniche 9.1		
			Il dosaggio dei diuretici dell'ansa		135
			Applicazioni cliniche 9.2		
			Gli antagonisti dell'aldosterone		138
			In sintesi		140
			Test di autovalutazione		140
			10	Farmaci per l'insufficienza cardiaca	143
			<i>Shawn David Anderson e Katherine Vogel Anderson</i>		
			10.1	Visione d'insieme	143
			10.2	Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca	144
			10.3	Inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone	148
			10.4	Inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina	150
			10.5	β -Bloccanti	151
			10.6	Diuretici	152
			10.7	Bloccanti dei canali regolati dai nucleotidi ciclici e attivati dall'iperpolarizzazione	152
			10.8	Vasodilatatori	154
			10.9	Inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio	156
			10.10	Stimolanti della guanilato ciclasasi solubile	157
			10.11	Farmaci inotropi	158
			10.12	Ordine della terapia	161
			Applicazioni cliniche 10.1		
			L'uso di sacubitril/valsartan nell'insufficienza cardiaca		151
			Applicazioni cliniche 10.2		
			L'uso degli inibitori di SGLT2 nei pazienti con insufficienza cardiaca e diabete		157
			In sintesi		162
			Test di autovalutazione		163
			11	Farmaci antiaritmici	165
			<i>Shawn David Anderson e Lisa Deacon</i>		
			11.1	Visione d'insieme	165
			11.2	Introduzione alle aritmie	165
			11.3	Farmaci antiaritmici di classe I	168
			11.4	Farmaci antiaritmici di classe II	172

UNITÀ 3 - Farmaci attivi sul sistema cardiovascolare

8	Farmaci antipertensivi	111
	<i>Benjamin Gross</i>	
8.1	Visione d'insieme	111
8.2	Eziologia dell'ipertensione	112
8.3	Meccanismi di controllo della pressione arteriosa	112
8.4	Strategie terapeutiche	114
8.5	Diuretici	116
8.6	Bloccanti dei recettori β -adrenergici	117
8.7	ACE-inibitori	118
8.8	Bloccanti recettoriali dell'angiotensina II	120
8.9	Inibitore della renina	120
8.10	Bloccanti dei canali del calcio	121
8.11	Bloccanti dei recettori α -adrenergici	122
8.12	Bloccanti dei recettori α/β -adrenergici	123
8.13	Farmaci adrenergici ad azione centrale	123
8.14	Vasodilatatori	123
8.15	Emergenze ipertensive	124
8.16	Iperensione resistente	124

11.5	Farmaci antiaritmici di classe III	173		
11.6	Farmaci antiaritmici di classe IV	174		
11.7	Altri farmaci antiaritmici	175		
	Applicazioni cliniche 11.1			
	Farmaci antiaritmici e cardiopatie strutturali	175		
	Applicazioni cliniche 11.2			
	Tossicità della digossina	176		
	In sintesi	177		
	Test di autovalutazione	177		
12	Farmaci antianginosi	179		
	<i>Kristyn M. Pardo</i>			
12.1	Visione d'insieme	179		
12.2	Tipi di angina	179		
12.3	Strategie terapeutiche	181		
12.4	Bloccanti β -adrenergici	181		
12.5	Bloccanti dei canali del calcio	183		
12.6	Nitrati organici	184		
12.7	Bloccanti dei canali del sodio	185		
	Applicazioni cliniche 12.1			
	Opzioni alla terapia farmacologia nella coronaropatia	179		
	Applicazioni cliniche 12.2			
	β -Bloccanti e ipoglicemia	183		
	Applicazioni cliniche 12.3			
	La scelta della terapia antianginosa	185		
	In sintesi	186		
	Test di autovalutazione	187		
13	Farmaci anticoagulanti e antiplastrinici	189		
	<i>Katherine Vogel Anderson e Kimberly Atkinson</i>			
13.1	Visione d'insieme	189		
13.2	Trombo ed embolo	189		
13.3	Risposta delle piastrine a un danno vasale	189		
13.4	Inibitori dell'aggregazione piastrinica	193		
13.5	Coagulazione del sangue	197		
13.6	Anticoagulanti parenterali	198		
13.7	Antagonisti della vitamina K	202		
13.8	Anticoagulanti diretti per uso orale	203		
13.9	Farmaci trombolitici	205		
13.10	Farmaci usati per trattare le emorragie	206		
	Applicazioni cliniche 13.1			
	La transizione da un inibitore P2Y ₁₂ a un altro	195		
	Applicazioni cliniche 13.2			
	La transizione dal warfarin agli inibitori diretti del fattore Xa per uso orale	205		
	In sintesi	208		
	Test di autovalutazione	208		
14	Farmaci per le iperlipidemie	211		
	<i>Christina E. DeRemer ed Eric Dietrich</i>			
14.1	Visione d'insieme	211		
14.2	Obiettivi della terapia	211		
14.3	Farmaci per l'iperlipidemia	214		
	Applicazioni cliniche 14.1			
	Considerazioni sull'impiego degli inibitori della HMG-CoA reduttasi	220		
	Applicazioni cliniche 14.2			
	Il mantenimento degli obiettivi terapeutici dei livelli di colesterolo	223		
	In sintesi	224		
	Test di autovalutazione	224		
UNITÀ 4 • Farmaci attivi sul sistema nervoso centrale				
15	Farmaci per le malattie neurodegenerative	227		
	<i>Jose A. Rey</i>			
15.1	Visione d'insieme	227		
15.2	Neurotrasmissione nel sistema nervoso centrale	227		
15.3	Potenziali sinaptici	228		
15.4	Malattie neurodegenerative	229		
15.5	Malattia di Parkinson: visione d'insieme	229		
15.6	Farmaci usati nella malattia di Parkinson	230		
15.7	Farmaci usati nella malattia di Alzheimer	237		
15.8	Farmaci usati nella sclerosi multipla	238		
15.9	Farmaci usati nella sclerosi laterale amiotrofica	240		
	Applicazioni cliniche 15.1			
	Sintomi psicotici e alterazioni del comportamento nella malattia di Parkinson	233		
	Applicazioni cliniche 15.2			
	L'uso degli inibitori dell'acetilcolinesterasi nella malattia di Alzheimer	237		
	Applicazioni cliniche 15.3			
	Il rischio di infezioni nella terapia farmacologica della sclerosi multipla	240		
	In sintesi	241		
	Test di autovalutazione	241		
16	Farmaci ansiolitici e ipnotici	243		
	<i>Jose A. Rey</i>			
16.1	Visione d'insieme	243		
16.2	Benzodiazepine	243		
16.3	Antagonista delle benzodiazepine	247		
16.4	Altri ansiolitici	248		
16.5	Barbiturici	249		
16.6	Altri ipnotici	251		
	Applicazioni cliniche 16.1			
	La gestione del disturbo d'ansia generalizzato (GAD)	249		
	Applicazioni cliniche 16.2			
	La gestione dell'insonnia	253		
	In sintesi	254		
	Test di autovalutazione	255		
17	Farmaci antidepressivi	257		
	<i>Jose A. Rey</i>			
17.1	Visione d'insieme	257		
17.2	Meccanismo d'azione degli antidepressivi	257		
17.3	Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina	257		

17.4	Inibitori della ricaptazione di serotonina/noradrenalina	260	21	Oppioidi	319
17.5	Antidepressivi atipici	261		<i>Robin Moorman Li e Matthew G. Hermenau</i>	
17.6	Antidepressivi triciclici	263	21.1	Visione d'insieme	319
17.7	Inibitori della monoammino-ossidasi	265	21.2	Recettori degli oppioidi	320
17.8	Antagonisti della serotonina-dopamina	267	21.3	Agonisti oppioidi	320
17.9	Terapia della mania e del disturbo bipolare	267	21.4	Agonisti parziali e agonisti-antagonisti misti	328
	Applicazioni cliniche 17.1		21.5	Altri analgesici	330
	Elementi di valutazione per una corretta scelta del farmaco antidepressivo	267	21.6	Antagonisti	331
	In sintesi	268		Applicazioni cliniche 21.1	
	Test di autovalutazione	268		Oppioidi e sistema enzimatico del citocromo P450	326
18	Farmaci antipsicotici	271		Applicazioni cliniche 21.2	
	<i>Jose A. Rey</i>			Il dosaggio del metadone in base alle indicazioni	327
18.1	Visione d'insieme	271		Applicazioni cliniche 21.3	
18.2	Schizofrenia	271		La tolleranza crociata degli oppioidi	328
18.3	Farmaci antipsicotici	271		In sintesi	332
	Applicazioni cliniche 18.1			Test di autovalutazione	333
	Difficoltà nell'aderenza alla terapia con antipsicotici	275	22	Stimolanti del sistema nervoso centrale	335
	In sintesi	280		<i>Jose A. Rey e Carol Motycka</i>	
	Test di autovalutazione	280	22.1	Visione d'insieme	335
19	Farmaci per l'epilessia	283	22.2	Stimolanti psicomotori	335
	<i>Jeannine M. Conway e Angela K. Birnbaum</i>		22.3	Farmaci per l'obesità	342
19.1	Visione d'insieme	283		Applicazioni cliniche 22.1	
19.2	Eziologia degli attacchi epilettici	283		Le interazioni dei farmaci con il fumo di sigaretta: è colpa della nicotina?	337
19.3	Classificazione degli attacchi epilettici	284		Applicazioni cliniche 22.2	
19.4	Meccanismo d'azione dei farmaci antiepilettici	285		Il trattamento dell'obesità	344
19.5	Scelta del farmaco	285		In sintesi	345
19.6	Farmaci antiepilettici	285		Test di autovalutazione	345
19.7	Status epilettico	293	UNITÀ 5 - Farmaci attivi sul sistema endocrino		
19.8	Salute della donna ed epilessia	293	23	Ipofisi e tiroide	347
	Applicazioni cliniche 19.1			<i>Shannon A. Miller e Christina E. DeRemer</i>	
	La gestione delle interazioni farmacologiche con i farmaci antiepilettici	294	23.1	Visione d'insieme	347
	In sintesi	294	23.2	Ormoni ipotalamici e dell'ipofisi anteriore	347
	Test di autovalutazione	296	23.3	Ormoni dell'ipofisi posteriore	351
20	Anestetici	298	23.4	Ormoni tiroidei	352
	<i>Brandon M. Lopez e Chris R. Giordano</i>			Applicazioni cliniche 23.1	
20.1	Visione d'insieme	298		Trattare la carenza di ormone della crescita con la somatropina	350
20.2	Livelli di sedazione	298		Applicazioni cliniche 23.2	
20.3	Stadi dell'anestesia generale	299		La gestione dell'ipo- e dell'ipertiroidismo	355
20.4	Anestetici inalatori	300		In sintesi	356
20.5	Anestetici endovenosi	308		Test di autovalutazione	356
20.6	Bloccanti neuromuscolari	311	24	Farmaci per il diabete	358
20.7	Anestetici locali	312		<i>Karen L. Whalen e Lihui Yuar</i>	
20.8	Farmaci aggiuntivi agli anestetici	315	24.1	Visione d'insieme	358
	Applicazioni cliniche 20.1		24.2	Diabete mellito	358
	L'induzione dell'anestesia pediatrica	306	24.3	L'insulina	361
	Applicazioni cliniche 20.1		24.4	Preparazioni di insulina	362
	La nausea postoperatoria	316	24.5	Analogo sintetico dell'amilina	364
	In sintesi	317			
	Test di autovalutazione	317			

24.6	Agonisti recettoriali del peptide glucagone-simile	365	28.6	Associazioni di farmaci antimicrobici	418
24.7	Ipoglicemizzanti orali	366	28.7	Resistenza ai farmaci	418
	Applicazioni cliniche 24.1		28.8	Uso profilattico degli antibiotici	420
	La diagnosi di diabete	359	28.9	Complicanze della terapia antibiotica	420
	Applicazioni cliniche 24.2		28.10	Classificazione dei farmaci antimicrobici	421
	Bersagli glicemici nella gestione del diabete	360		Applicazioni cliniche 28.1	
	Applicazioni cliniche 24.3			L'identificazione dei geni resistenti agli antimicrobici	410
	La terapia farmacologica per il diabete di tipo 2	371		In sintesi	422
	In sintesi	373		Test di autovalutazione	422
	Test di autovalutazione	374			
25	Estrogeni, progestinici e androgeni	376	29	Inibitori della sintesi della parete cellulare	424
	<i>Karen L. Whalen e Stacy L. Miller</i>			<i>Veena Venugopalan e Barbara A. Santevecchi</i>	
25.1	Visione d'insieme	376	29.1	Visione d'insieme	424
25.2	Estrogeni	376	29.2	Penicilline	424
25.3	Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni	380	29.3	Cefalosporine	429
25.4	Progestinici	381	29.4	Altri antibiotici β -lattamici	433
25.5	Contraccettivi	383	29.5	Inibitori delle β -lattamasi	434
25.6	Androgeni	387	29.6	Vancomicina	435
	Applicazioni cliniche 25.1		29.7	Lipoglicopeptidi	436
	La diagnosi di menopausa e la gestione dei sintomi menopausali	378	29.8	Daptomicina	437
	Applicazioni cliniche 25.2		29.9	Fosfomicina	437
	La scelta di un metodo contraccettivo	386	29.10	Polimixine	439
	In sintesi	390		Applicazioni cliniche 29.1	
	Test di autovalutazione	390		Meccanismi di resistenza e scelta dei farmaci	427
26	Ormoni surrenalici	392		Applicazioni cliniche 29.2	
	<i>Shannon A. Miller e Karen L. Whalen</i>			Considerazioni per la somministrazione di antibiotici β -lattamici	432
26.1	Visione d'insieme	392		In sintesi	439
26.2	Corticosteroidi	392		Test di autovalutazione	440
	Applicazioni cliniche 26.1		30	Inibitori della sintesi proteica	442
	La sindrome di Cushing	396		<i>Lindsey M. Childs-Kean</i>	
	In sintesi	399	30.1	Visione d'insieme	442
	Test di autovalutazione	399	30.2	Tetraciline	442
27	Farmaci che influenzano il metabolismo dell'osso	401	30.3	Glicilciline	446
	<i>Karen L. Whalen</i>		30.4	Amminoglicosidi	447
27.1	Visione d'insieme	401	30.5	Macrolidi	449
27.2	Rimodellamento osseo	401	30.6	Fidaxomicina	451
27.3	Prevenzione dell'osteoporosi	402	30.7	Clindamicina	452
27.4	Trattamento dell'osteoporosi	402	30.8	Ossazolidinoni	452
	Applicazioni cliniche 27.1		30.9	Lefamulin	453
	Diagnosi e gestione dell'osteoporosi postmenopausale	406	30.10	Cloramfenicolo	454
	In sintesi	407	30.11	Quinupristin/dalfopristin	455
	Test di autovalutazione	407		Applicazioni cliniche 30.1	
				La doxiciclina per trattare la malattia di Lyme	445
				Applicazioni cliniche 30.2	
				L'attività immunomodulatoria dei macrolidi	451
				In sintesi	456
				Test di autovalutazione	456
UNITÀ 6 - FARMACI CHEMIOTERAPICI					
28	Principi di terapia antimicrobica	409	31	Chinoloni, antagonisti dell'acido folico e antisettici delle vie urinarie	458
	<i>Young S. Baek, Eric F. Egelund e Anthony M. Casapao</i>			<i>John M. Allen e Jacinda C. Abdul-Mutakabbir</i>	
28.1	Visione d'insieme	409	31.1	Fluorochinoloni	458
28.2	Scelta dei farmaci antimicrobici	409	31.2	Antagonisti dell'acido folico	462
28.3	Vie di somministrazione	415	31.3	Sulfamidici	462
28.4	Fattori determinanti del dosaggio razionale	416	31.4	Trimetoprim	465
28.5	Spettri chemioterapeutici	417	31.5	Cotrimossazolo	466

31.6	Antisettici/antimicrobici delle vie urinarie	467	35	Farmaci antineoplastici	517
	Applicazioni cliniche 31.1			<i>Kelly M. Quesnelle</i>	
	Il trattamento della cistite non complicata	469	35.1	Visione d'insieme	517
	In sintesi	469	35.2	Principi di chemioterapia antineoplastica	517
	Test di autovalutazione	469	35.3	Antimetaboliti	523
32	Farmaci antimicobatterici	472	35.4	Antibiotici antitumorali	527
	<i>Charles A. Peloquin ed Eric F. Egelund</i>		35.5	Agenti alchilanti	529
32.1	Visione d'insieme	472	35.6	Inibitori dei microtubuli	533
32.2	Chemioterapia della tubercolosi	472	35.7	Ormoni steroidei e loro antagonisti	535
32.3	Farmaci contro la lebbra	479	35.8	Inibitori della topoisomerasi	538
	Applicazioni cliniche 32.1		35.9	Anticorpi	539
	Il trattamento della tubercolosi	480	35.10	Inibitori delle chinasi	539
	Applicazioni cliniche 32.2		35.11	Immunoterapia	541
	Micobatteri non tubercolotici o tubercolosi?	480	35.12	Prodotti cellulari e di terapia genica	541
	In sintesi	480	35.13	Composti diversi	542
	Test di autovalutazione	480		Applicazioni cliniche 35.1	
33	Farmaci antimicotici	483		Tumori secondari	523
	<i>Lindsey Childs-Kean e Vidhu Kariyawasam</i>			Applicazioni cliniche 35.2	
33.1	Visione d'insieme	483		Forme di resistenza	540
33.2	Farmaci per le infezioni micotiche sottocutanee e sistemiche	483		In sintesi	544
33.3	Farmaci per le infezioni micotiche cutanee	491		Test di autovalutazione	544
	Applicazioni cliniche 33.1		36	Farmaci immunosoppressori	546
	Lo sviluppo della resistenza agli antimicotici azolici	487		<i>Maya Leiva e Jody K. Takemoto</i>	
	Applicazioni cliniche 33.2		36.1	Visione d'insieme	546
	Il prolungamento dell'intervallo QT causato dagli antimicotici azolici	489	36.2	Farmaci immunosoppressori per l'induzione e il rigetto	548
	In sintesi	494	36.3	Farmaci per mantenere l'immunosoppressione	552
	Test di autovalutazione	495	36.4	Altri farmaci immunosoppressori	557
34	Farmaci antivirali	497		Applicazioni cliniche 36.1	
	<i>Elizabeth Sherman</i>			Considerazioni sulla terapia con rituximab	551
34.1	Visione d'insieme	497		Applicazioni cliniche 36.2	
34.2	Trattamento delle infezioni da virus respiratori	497		Il monitoraggio terapeutico del farmaco per gli inibitori della calcineurina e gli inibitori di mTOR	554
34.3	Trattamento dell'epatite virale	499		Applicazioni cliniche 36.3	
34.4	Trattamento dell'epatite B	500		L'importanza di verificare la formulazione farmaceutica per la ciclosporina e il micofenolato	556
34.5	Trattamento dell'epatite C	501		In sintesi	558
34.6	Trattamento delle infezioni da herpes virus	503		Test di autovalutazione	559
34.7	Trattamento dell'infezione da HIV	507	UNITÀ 7 - Argomenti speciali in farmacologia		
34.8	NRTI utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV	507	37	Istamina e serotonina	561
34.9	NNRTI utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV	509		<i>Nancy Borja-Hart</i>	
34.10	Inibitori della proteasi utilizzati nel trattamento dell'infezione da HIV	510	37.1	Visione d'insieme	561
34.11	Inibitori dell'ingresso del virus	512	37.2	Istamina	561
34.12	Inibitori dell'integrasi	513	37.3	Antistaminici H ₁	562
34.13	Potenziatori farmacocinetici	514	37.4	Antistaminici H ₂	566
	Applicazioni cliniche 34.1		37.5	Serotonina	566
	Scegliere tra gli inibitori del trasferimento del filamento dell'integrasi	514	37.6	Farmaci utilizzati per il trattamento delle cefalee	567
	In sintesi	515		Applicazioni cliniche 37.1	
	Test di autovalutazione	515		Il trattamento della rinite allergica	563
				Applicazioni cliniche 37.2	
				Tipi di emicrania	567
				In sintesi	571
				Test di autovalutazione	571

38	Farmaci antinfiammatori, antipiretici e analgesici	573	41	Farmaci per le malattie urologiche	629
	<i>Eric Dietrich e Daniel Rubin</i>			<i>Katherine Vogel Anderson e Kimberly Atkinson</i>	
38.1	Visione d'insieme	573	41.1	Visione d'insieme	629
38.2	Prostaglandine	573	41.2	Farmaci usati per trattare la disfunzione erettile	629
38.3	Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)	576	41.3	Iperplasia prostatica benigna	633
38.4	Paracetamolo	581		Applicazioni cliniche 41.1	
38.5	Farmaci antireumatici tradizionali che modificano il decorso della malattia	583		Il trattamento del priapismo ischemico	631
38.6	Farmaci antireumatici biologici che modificano il decorso della malattia	585		In sintesi	636
38.7	Altri farmaci impiegati nell'artrite reumatoide	587		Test di autovalutazione	636
38.8	Farmaci impiegati nel trattamento della gotta	587	42	Farmaci per l'anemia	638
	Applicazioni cliniche 38.1			<i>Jamie K. Alan</i>	
	La diagnosi dell'artrite reumatoide	584	42.1	Visione d'insieme	638
	In sintesi	591	42.2	Farmaci usati per trattare l'anemia	638
	Test di autovalutazione	591	42.3	Farmaci usati per trattare la neutropenia	643
39	Farmaci per le malattie dell'apparato respiratorio	594	42.4	Farmaci usati per trattare l'anemia falciforme	643
	<i>Aksha Memon</i>			Applicazioni cliniche 42.1	
39.1	Visione d'insieme	594		La valutazione iniziale dell'anemia da carenza	639
39.2	Farmaci preferiti per trattare l'asma	594		Applicazioni cliniche 42.2	
39.3	Farmaci alternativi usati per trattare l'asma	599		Quando usare il ferro per via parenterale	640
39.4	Farmaci usati per trattare la broncopneumopatia cronica ostruttiva	601		Applicazioni cliniche 42.3	
39.5	Tecnica inalatoria	603		La valutazione dell'anemia megaloblastica	642
39.6	Farmaci usati per trattare la rinite allergica	604		In sintesi	645
39.7	Farmaci usati per trattare la tosse	605		Test di autovalutazione	645
	Applicazioni cliniche 39.1		43	Farmaci per le malattie dermatologiche	648
	Deregolazione dei recettori β_2 adrenergici e riduzione della risposta agli agonisti β_2 adrenergici	598		<i>Stacey D. Curtis e William Cary Mobley</i>	
	Applicazioni cliniche 39.2		43.1	Visione d'insieme	648
	Valutazione del paziente e scelta della terapia farmacologica nella BPCO	601	43.2	Preparazioni topiche	648
	In sintesi	607	43.3	Farmaci per l'acne	649
	Test di autovalutazione	607	43.4	Farmaci per le infezioni batteriche superficiali	652
40	Farmaci gastrointestinali e antiemetici	610	43.5	Farmaci usati nella rosacea	653
	<i>Carol Motycka e Adonice Khoury</i>		43.6	Farmaci per le alterazioni della pigmentazione	655
40.1	Visione d'insieme	610	43.7	Farmaci per la psoriasi	656
40.2	Farmaci usati per trattare le ulcere peptiche e la malattia da reflusso gastroesofageo	610	43.8	Farmaci per l'alopecia	659
40.3	Farmaci usati per controllare la nausea e il vomito indotti da chemioterapia	615		Applicazioni cliniche 43.1	
40.4	Antidiarroici	618		Il trattamento dell'acne	652
40.5	Lassativi	619		Applicazioni cliniche 43.2	
40.6	Sindrome del colon irritabile	621		Il trattamento della rosacea	655
40.7	Farmaci usati per trattare le malattie infiammatorie intestinali	622		Applicazioni cliniche 43.3	
	Applicazioni cliniche 40.1			La terapia per la psoriasi	659
	L'interazione farmaceutica tra clopidogrel e inibitori della pompa protonica	614		In sintesi	660
	Applicazioni cliniche 40.2			Test di autovalutazione	660
	Il monitoraggio terapeutico del farmaco per i farmaci biologici	625	44	Tossicologia clinica	662
	In sintesi	627		<i>Dawn R. Sollee ed Emily Jaynes Winograd</i>	
	Test di autovalutazione	627	44.1	Visione d'insieme	662
			44.2	Tattamento di emergenza del paziente avvelenato	662
			44.3	Prodotti tossici farmaceutici e occupazionali selezionati	664
			44.4	Antidoti	668
				Applicazioni cliniche 44.1	
				L'uso del naloxone nell'overdose da oppioidi	663
				In sintesi	669
				Test di autovalutazione	669

45	Farmacogenomica	672
	<i>Emily J. Cicali e Kelsey Jean Cook</i>	
45.1	Visione d'insieme	672
45.2	Farmacogenomica	672
45.3	Enzimi farmaco-metabolizzanti	674
45.4	Trasportatori del farmaco	683
45.5	Reazioni di ipersensibilità	685
45.6	Implementazione	688
	Applicazioni cliniche 45.1	
	La scelta della terapia antiptiastrinica in base ai risultati genetici	676
	Applicazioni cliniche 45.2	
	La scelta della terapia oppioide in base ai risultati genetici	680
	Applicazioni cliniche 45.3	
	L'uso della fenitoina in base ai risultati genetici	687
	In sintesi	688
	Test di autovalutazione	689

Capitoli disponibili in digitale

46	Farmaci antiprotozoari	691
	<i>Marylee V. Worley e Jonathan C. Cho</i>	
46.1	Visione d'insieme	691
46.2	Chemioterapia dell'amebiasi	691
46.3	Chemioterapia della malaria	694
46.4	Chemioterapia della babesiosi	700
46.5	Chemioterapia della tripanosomiasi	700
46.6	Chemioterapia della leishmaniosi	703
46.7	Chemioterapia della toxoplasmosi	703
46.8	Chemioterapia della giardiasi	704
	Applicazioni cliniche 46.1	
	Il trattamento della tripanosomiasi	700
	In sintesi	704
	Test di autovalutazione	704
47	Farmaci antielmintici	707
	<i>Kelli A. Kronsberg, Jonathan C. Cho e Marylee V. Worley</i>	
47.1	Visione d'insieme	707
47.2	Farmaci per la terapia delle infestazioni da nematodi	707
47.3	Farmaci per la terapia delle infestazioni da trematodi	710

47.4	Farmaci per la terapia delle infestazioni da cestodi	711
	Applicazioni cliniche 47.1	
	Sindrome da iperinfestazione e strongiloidiasi disseminata	708
	In sintesi	713
	Test di autovalutazione	713
48	Farmaci d'abuso	715
	<i>Carol Motycka e Joseph Spillane</i>	
48.1	Visione d'insieme	715
48.2	Simpaticomimetici	716
48.3	Allucinogeni	718
48.4	Marijuana	719
48.5	Etanolo e farmaci per il trattamento della dipendenza da alcol	722
48.6	Abuso di farmaci da prescrizione	724
	Applicazioni cliniche 48.1	
	Il trattamento della tossicità da stimolanti	718
	Applicazioni cliniche 48.2	
	Il trattamento dell'intossicazione acuta da etanolo	724
	In sintesi	724
	Test di autovalutazione	725

Indice analitico	I-1
-------------------------	-----

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/whalen-4ed

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** e inserire il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argentato nella prima pagina del libro.

Dal sito del libro è possibile accedere:

- alle versioni interattive dei **Test di autovalutazione** posti al termine dei capitoli;
- ai capitoli 46, 47 e 48, relativi, rispettivamente ai farmaci **antiparassitari, antielmintici e d'abuso**;
- alle istruzioni e al link per accedere alla versione **Ebook**.

Le risorse digitali protette sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. 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.

Prefazione

Questo libro tratta gli argomenti principali di Farmacologia con un percorso di studio caratterizzato da brevi paragrafi e un linguaggio semplice e intuitivo. Il testo è supportato da un elevato numero di schemi e grafici che illustrano e rendono i contenuti più facili da capire.

Gli argomenti sono organizzati in 48 capitoli raggruppati in sette unità di apprendimento:

- la prima unità è dedicata alla **farmacocinetica**;
- le unità dalla seconda alla quarta trattano i farmaci attivi su distretti corporei specifici (**sistema nervoso autonomo, sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare, sistema endocrino**);
- la sesta unità approfondisce i **chemioterapici** e include un intero capitolo dedicato agli antitumorali e uno agli immunosoppressori;
- la settima raccoglie argomenti speciali, come gli **antistaminici**, gli **antinfiammatori**, la **tossicologia clinica**, i farmaci per curare le patologie che colpiscono gli **apparati respiratorio, intestinale e urinario** e per le **malattie del sangue e dermatologiche**. In quest'ultima unità, inoltre, è stato inserito un capitolo interamente nuovo dedicato alla **Farmacogenomica** (Capitolo 45).

Il libro si completa con un'espansione digitale composta di tre capitoli, dedicati ai **farmaci antiprotozoari** (Capitolo 46), **antelmintici** (Capitolo 47) e **d'abuso** (Capitolo 48).

Tra le novità di questa nuova edizione, che mirano a rendere l'apprendimento ancora più efficace e pratico, figurano oltre 90 schede dedicate ad approfondimenti su **Applicazioni cliniche**, che mostrano come applicare i concetti teorici nella pratica medica.

Ogni capitolo contiene almeno un aggiornamento importante sui farmaci, trattati dal punto di vista della loro rilevanza nell'ambito dell'uso clinico. Più in generale, molti contenuti sono stati ampliati o aggiornati con l'introduzione di nuovi argomenti. Tra questi, il trattamento della sclerosi multipla (Capitolo 15), dell'obesità (Capitolo 22), dell'osteoporosi (Capitolo 27), la terapia genica (Capitolo 35), le nuove strategie anti-HIV e anti-COVID-19 (Capitolo 34), e i farmaci ipoglicemizzanti (Capitolo 24), quelli su base cellulare (Capitolo 35), gli immunosoppressori (Capitolo 36) e le terapie per curare la tosse (Capitolo 39).

Al fondo di ogni capitolo sono state introdotte le rubriche **In sintesi**, che riassumono i concetti chiave per punti, in modo da facilitare il ripasso e l'individuazione dei contenuti fondanti.

Infine, i capitoli terminano con un **Test di autovalutazione**, dieci domande a risposta multipla per mettere alla prova la comprensione e per individuare eventuali lacune. Per ciascuna di esse è fornita la risposta corretta corredata da un'estesa spiegazione. Rispetto all'edizione precedente, è stato rinnovato circa il 40% delle domande, con un significativo aumento di quelle progettate per l'applicazione pratica a casi clinici.

22

Stimolanti del sistema nervoso centrale

Jose A. Rey e Carol Motycka

22.1 ■ Visione d'insieme

Due gruppi di farmaci agiscono principalmente stimolando il sistema nervoso centrale (SNC), gli stimolanti psicomotori e gli allucinogeni. Gli stimolanti psicomotori causano eccitazione ed euforia, riducono la sensazione di fatica e aumentano l'attività motoria. Nel loro insieme, gli stimolanti del SNC hanno diversi usi clinici e sono potenziali farmaci di abuso, allo stesso modo dei farmaci ad attività depressiva del SNC trattati nel Capitolo 16 e degli oppioidi trattati nel Capitolo 21. Gli stimolanti del SNC sono elencati nella **Figura 22.1**. Gli allucinogeni producono profonde modificazioni dell'ideazione e dell'umore, con scarsi effetti sul tronco encefalico e sul midollo spinale. Gli allucinogeni sono approfonditi in dettaglio nel Capitolo 48.

22.2 ■ Stimolanti psicomotori

A. Metilxantine

Appartengono alla classe delle metilxantine la *teofillina*, che si trova nel tè, la *teobromina*, che si trova nel cacao e la *caffeina*. La *caffeina*, lo stimolante maggiormente consumato nel mondo, si trova in concentrazione più elevata in certe preparazioni di caffè (per esempio, nel caffè espresso), ma è presente anche nel tè, nelle bevande a base di cola, nelle bevande energetiche, nei cioccolatini e nel cacao.

1. Meccanismo d'azione. Diversi sono i meccanismi proposti per spiegare l'azione delle metilxantine; tra questi vi sono la traslocazione del calcio extracellulare, l'aumento della concentrazione di adenosina monofosfato ciclico (cAMP) e di guanosina monofosfato ciclico (cGMP), causato dall'inibizione della fosfodiesterasi, e il blocco dei recettori dell'adenosina.

2. Azioni

a. Sistema nervoso centrale. La *caffeina* contenuta in una o due tazze di caffè (100–200 mg) causa una diminuzione del senso di fatica e un aumento dell'attenzione per stimolazione della corteccia e di altre

STIMOLANTI PSICOMOTORI

Amfetamina
Armodafinil
Caffeina
Cocaina
Desmetilfenidato
Destroamfetamina
Lisdexamfetamina
Meamfetamina
Metilfenidato
Modafinil
Nicotina
Teofillina
Vareniclina

FARMACI NON STIMOLANTI PER L'ADHD

Atomoxetina
Clonidina
Guanfacina
Viloxazina

Figura 22.1 ■ Riepilogo degli stimolanti del sistema nervoso centrale (SNC) e dei farmaci non stimolanti per il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD).

aree cerebrali. L'assunzione di 1,5 g di *caffèina* (12–15 tazze di caffè) induce ansia e tremori. Il midollo spinale è stimolato solo da dosi molto alte di *caffèina* (2–5 g). La tolleranza alle proprietà stimolanti della *caffèina* si sviluppa rapidamente; l'astinenza si manifesta con sensazioni di affaticamento e sedazione.

b. Apparato cardiovascolare. Una dose elevata di *caffèina* ha effetti inotropi e cronotropi positivi sul cuore. [Nota: l'aumento della contrattilità può essere dannoso per i pazienti con angina pectoris. In altri soggetti una frequenza cardiaca accelerata può innescare extrasistoli ventricolari.]

c. Azione diuretica. La *caffèina* ha una debole azione diuretica, che fa aumentare l'eliminazione urinaria di sodio, cloruro e potassio.

d. Mucosa gastrica. Poiché tutte le metilxantine stimolano la secrezione di acido gastrico, gli individui con ulcera peptica dovrebbero evitare l'assunzione di cibi e bevande contenenti metilxantine.

3. Usi terapeutici. La *caffèina* e i suoi derivati rilassano la muscolatura liscia dei bronchioli. La *teofillina* è stata ampiamente sostituita nel trattamento dell'asma da altri agenti, come i β_2 -agonisti e i corticosteroidi (vedi Capitolo 39). La *caffèina* è anche usata in associazione con gli analgesici *paracetamolo* e *acido acetilsalicilico* per il trattamento delle cefalee sia in prodotti di prescrizione sia in prodotti da banco. La *caffèina* è spesso usata dalla gente comune per mantenere uno stato di veglia e ridurre temporaneamente la fatica.

4. Farmacocinetica. Le metilxantine sono ben assorbite dopo somministrazione orale. La *caffèina* si distribuisce in tutto l'organismo, compreso il cervello. Questi agenti attraversano la placenta e passano nel feto, e sono secreti nel latte materno. Tutte le metilxantine sono metabolizzate nel fegato, generalmente attraverso la via del citocromo P450 CYP1A2, e i loro metaboliti sono escreti nelle urine.

5. Effetti avversi. Dosi moderate di *caffèina* causano insonnia, ansia e agitazione. Perché si manifestino effetti tossici, rappresentati da vomito e convulsioni, è necessaria una dose maggiormente elevata. La dose letale, che induce aritmie cardiache, è di circa 10 g di *caffèina* (circa 100 tazze di caffè). Nei consumatori che interrompono bruscamente l'assunzione di *caffèina*, dopo averne assunti abitualmente più di 600 mg al giorno (più o meno 6 tazze di caffè al giorno), si presentano letargia, irritabilità e cefalea.

B. Nicotina

La *nicotina* è il principio attivo del tabacco. Sebbene non sia attualmente utilizzata a scopo terapeutico (tranne che nella terapia per la cessazione del fumo), la *nicotina* rimane importante perché è seconda solo alla *caffèina* tra gli stimolanti del SNC più usati, ed è seconda solo all'alcol come droga d'abuso. Insieme al catrame e al monossido di carbonio che si trovano nel fumo di sigaretta, la *nicotina* rappresenta un grave fattore di rischio per malattie polmonari e cardiovascolari e per altre malattie.

1. Meccanismo d'azione. A basse dosi la *nicotina* causa stimolazione gangliare per depolarizzazione. A dosi alte causa blocco gangliare. I recettori per la *nicotina* sono distribuiti in diverse sedi nel SNC e mediano le azioni stimolanti della molecola.

2. Azioni

a. Sistema nervoso centrale. La *nicotina* è altamente liposolubile e attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica. Il fumo di sigaretta o la somministrazione di basse dosi di *nicotina* provocano un certo grado di euforia ed eccitazione, nonché rilassamento. La *nicotina* migliora l'attenzione, l'apprendimento, la capacità di risolvere problemi e i tempi di reazione. Alte dosi di *nicotina* provocano paralisi respiratoria centrale e ipotensione di grado elevato, causata da paralisi midollare (**Figura 22.2**). La *nicotina* sopprime anche il senso di appetito.

b. Effetti periferici. Gli effetti periferici della *nicotina* sono complessi. La stimolazione dei gangli simpatici e della midollare del surrene fa aumentare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Per questo motivo l'uso del tabacco è particolarmente dannoso nei pazienti ipertesi. Molti pazienti con vasculopatia periferica accusano un peggioramento dei sintomi quando fumano. Per esempio, la vasoconstrizione indotta dalla *nicotina* può ridurre il flusso sanguigno coronarico provocando un peggioramento nei pazienti con angina. La stimolazione dei gangli parasimpatici fa anche aumentare l'attività motoria dell'intestino. A dosi più elevate, tuttavia, come conseguenza del blocco dei gangli parasimpatici indotto dalla *nicotina*, la pressione arteriosa diminuisce e l'attività della muscolatura gastrointestinale e vescicale cessa.

3. Farmacocinetica. Poiché la *nicotina* è altamente liposolubile, l'assorbimento avviene rapidamente attraverso la mucosa orale, i polmoni, la mucosa gastrointestinale e la cute. La *nicotina* attraversa la membrana placentare ed è secreta nel latte materno. Inalando fumo di tabacco, il fumatore medio assume da 1 a 2 mg di *nicotina* per sigaretta. La dose letale acuta è di 60 mg. Più del 90% della *nicotina* inalata con il fumo è assorbita. La clearance della *nicotina* prevede un metabolismo polmonare ed epatico e un'escrezione urinaria. La tolleranza agli effetti tossici della *nicotina* si sviluppa rapidamente, spesso nell'arco di qualche giorno.

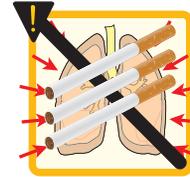
4. Effetti avversi. Gli effetti della *nicotina* sul SNC sono rappresentati da irritabilità e tremori. La *nicotina* può causare anche crampi intestinali, diarrea e aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Inoltre, il fumo di sigaretta fa aumentare la velocità del metabolismo di diversi farmaci.

Basse dosi di *nicotina*



Eccitazione e rilassamento

Alte dosi di *nicotina*



Paralisi respiratoria

Figura 22.2 ■ Azioni della *nicotina* sul sistema nervoso centrale.

Applicazioni cliniche 22.1

Le interazioni dei farmaci con il fumo di sigaretta: è colpa della *nicotina*?

Molti clinici credono che sia la *nicotina* a causare l'induzione degli enzimi metabolizzanti CYP1A2 e a dare come risultato le interazioni tra farmaci osservate con il fumo di sigaretta. In realtà, sono gli idrocarburi derivanti dall'inalazione del fumo a causare l'induzione degli enzimi e quindi la riduzione dei livelli plasmatici di certi farmaci psicotropi di uso comune, come *olanzapina*, *clozapina* e *aloperidolo*. Il fumo di sigaretta contribuisce a livelli plasmatici sub-terapeutici (vale a dire inferiori a quelli necessari ad avere un effetto terapeutico) osservati in alcuni pazienti a livello ambulatoriale. Il fumo di sigaretta può quindi essere rischioso per la perdita degli effetti antipsicotici e stabilizzanti dell'umore di questi farmaci, nonostante l'aderenza alle dosi prescritte.

Possibilità di astinenza



Insonnia



Cefalea



Irritabilità

Possibilità di dipendenza



Nicotina

Figura 22.3 ■ La nicotina ha la capacità di dare dipendenza e sindrome carenziale.

5. Sindrome da astinenza. Al pari degli altri farmaci di questa classe, la *nicotina* è una sostanza passibile di abuso; la dipendenza fisica da *nicotina* si sviluppa rapidamente e può essere grave (**Figura 22.3**). L'astinenza è caratterizzata da irritabilità, ansia, irrequietezza, difficoltà di concentrazione, cefalea e insonnia. È influenzato l'appetito e spesso si presentano problemi gastrointestinali. È stato dimostrato che i cerotti transdermici e le gomme da masticare contenenti *nicotina* riducono i sintomi di astinenza da *nicotina* e aiutano i fumatori a smettere di fumare. Per esempio, la concentrazione plasmatica di *nicotina* che si ottiene con le gomme da masticare è, tipicamente, circa la metà della concentrazione massima che si osserva dopo aver fumato (**Figura 22.4**). Altre forme di somministrazione sostitutiva di *nicotina* usate nella cessazione dal fumo comprendono inalatori, spray nasali e compresse. Il *bupropione*, un antidepressivo (vedi Capitolo 17), può ridurre il desiderio di sigarette/*nicotina*, favorire la disassuefazione al fumo e attenuare i sintomi da astinenza. Queste proprietà sono probabilmente dovute al fatto che il *bupropione* è una *keto-amfetamina* e un debole inibitore della ricaptazione di dopamina e noradrenalina.

C. Vareniclina

La *vareniclina* è un agonista parziale dei recettori colinergici nicotinici neuronali. Poiché la *vareniclina* è un agonista solo parziale, produce minori effetti euforici rispetto alla *nicotina* stessa (la *nicotina* è un agonista completo di questi recettori). La *vareniclina* è, pertanto, utile come adiuvante nel trattamento della cessazione del fumo in pazienti che presentano sintomi di astinenza da *nicotina*. I pazienti che assumono *vareniclina* devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di pensieri suicidi, incubi vividi e alterazioni dell'umore.

D. Cocaina

La *cocaina* è un farmaco ampiamente disponibile che induce facilmente dipendenza. In considerazione del suo potenziale d'abuso, negli Stati Uniti la *cocaina* fa parte delle sostanze controllate ed è stata inserita nella Tabella II (*Schedule II*) dalla U.S. Drug Enforcement Agency. Il principale meccanismo d'azione alla base degli effetti della *cocaina* è il blocco della ricaptazione delle monoammine (noradrenalina, serotonina e dopamina) a livello delle terminazioni presinaptiche. Questo blocco produce un potenziamento e un prolungamento delle azioni centrali e periferiche delle monoammine stesse. In particolare, il prolungamento degli effetti dopaminergici nel sistema cerebrale che controlla il piacere (sistema limbico) causa l'intensa euforia indotta inizialmente dalla *cocaina*. L'assunzione cronica di *cocaina* porta a deplezione di dopamina, e ciò innesca il desiderio smodato di *cocaina*, "craving" (**Figura 22.5**). Una descrizione completa della *cocaina* e dei suoi effetti è fornita nel Capitolo 48.

E. Amfetamine

L'*amfetamina* è un'ammina simpaticomimetica con effetti neurologici e clinici molto simili a quelli della *cocaina*. La *destroamfetamina* è il componente principale di questa classe di composti ed è l'isomero d della miscela racemica di *amfetamine*. La *lisdexamfetamina* è un profarmaco che è convertito a *L-lisina* e al principio attivo *destroamfetamina* attraverso l'azione idrolitica degli eritrociti. La *metamfetamina* (nota anche

come “speed”) è un derivato dell'*amfetamina* disponibile su prescrizione medica. La *3,4-metilendiossimetamfetamina* (nota anche come MDMA o ecstasy) è un derivato sintetico della *metamfetamina* dotato di proprietà sia stimolanti sia allucinogene (vedi Capitolo 48).

1. Meccanismo d'azione. Come per la *cocaina*, gli effetti dell'*amfetamina* sul SNC e sul sistema nervoso periferico sono indiretti; in entrambi i casi dipendono, cioè, da un aumento dei livelli di trasmettitori catecolaminergici negli spazi sinaptici. L'*amfetamina*, tuttavia, produce questi effetti liberando le catecolammine dai depositi intracellulari (Figura 22.6). Poiché l'*amfetamina* blocca anche la monoammino-ossidasi (MAO) ed è un debole inibitore della ricaptazione, sono presenti elevati livelli di catecolammine negli spazi sinaptici. Nonostante il diverso meccanismo d'azione, gli effetti comportamentali dell'*amfetamina* e dei suoi congeneri sono simili a quelli della *cocaina*.

2. Azioni

a. Sistema nervoso centrale. I principali effetti comportamentali dell'*amfetamina* derivano dalla sua capacità di potenziare il rilascio della dopamina e della noradrenalina. L'*amfetamina* stimola l'intero asse cerebrospinale, la corteccia, il tronco encefalico e il midollo spinale. Ciò provoca aumento dello stato di allerta, diminuzione della fatica, depressione dell'appetito e insonnia. Questi effetti di stimolazione del SNC da parte dell'*amfetamina* e dei suoi derivati hanno portato al loro utilizzo nella terapia dell'iperattività nei bambini, nel trattamento della narcolessia e dell'obesità. Ad alte dosi possono manifestarsi psicosi e convulsioni.

b. Sistema nervoso simpatico. Oltre alla sua marcata azione sul SNC, l'*amfetamina* agisce sul sistema adrenergico stimolando indirettamente i recettori attraverso la liberazione di noradrenalina.

3. Usi terapeutici. I fattori che limitano l'utilità terapeutica dell'*amfetamina* comprendono la dipendenza psicologica e fisiologica.

a. Sindrome da deficit dell'attenzione con iperattività (ADHD). Alcuni bambini sono ipercinetici e non riescono a concentrarsi in alcuna attività per più di pochi minuti. La *destroamfetamina*, la *lisdexamfetamina*, la *metamfetamina* e i *sali misti di amfetamina* possono migliorare la capacità di concentrazione e alleviare molti dei problemi comportamentali che si accompagnano a questa sindrome, oltre a ridurre l'iperinesia che questi bambini presentano. Gli stimolanti sono considerati farmaci di prima linea nel trattamento dell'ADHD. Questi farmaci hanno un potenziale d'abuso e negli Stati Uniti sono classificati come sostanze controllate secondo la Tabella II.

b. Narcolessia. La narcolessia è un disturbo del sonno relativamente raro, caratterizzato da incontrollabili attacchi di sonnolenza durante il giorno. La marcata sonnolenza può essere trattata con farmaci come i *sali misti di amfetamina*, il *metilfenidato*, il *modafinil* o l'*armodafinil* (vedi oltre).

c. Soppressione dell'appetito. La *fentermina* e il *dietilpropione* sono ammine simpaticomimetiche correlate strutturalmente con l'*amfetamina*. Questi farmaci sono usati per sopprimere l'appetito nel trattamento dell'obesità. Consultare il Paragrafo 22.3 per maggiori

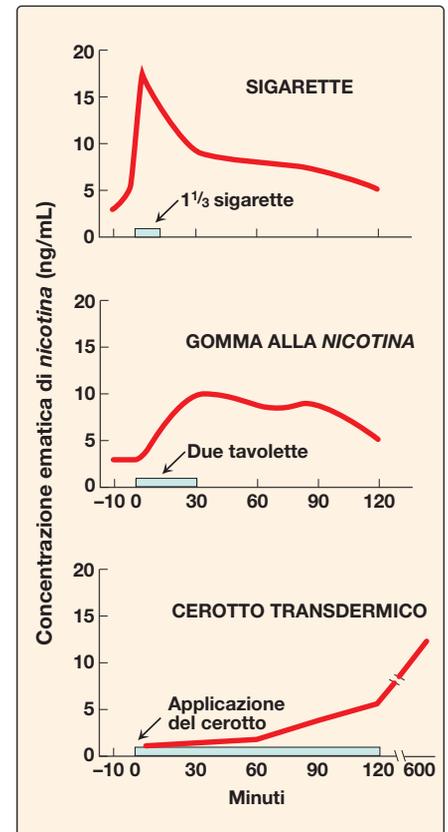
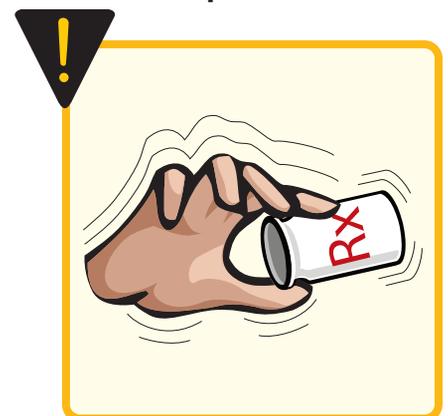


Figura 22.4 ■ Concentrazioni ematiche di nicotina in soggetti che hanno fumato sigarette, masticato gomme alla nicotina o assorbito nicotina attraverso cerotti transdermici.

Possibilità di dipendenza



Cocaina Amfetamina

Figura 22.5 ■ La *cocaina* e l'*amfetamina* hanno la capacità di dare dipendenza.

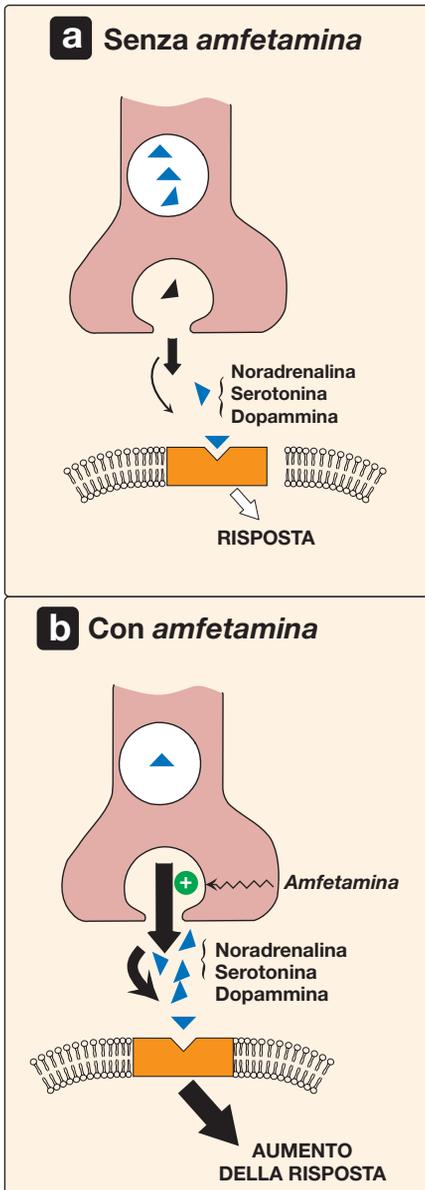


Figura 22.6 ■ Meccanismo d'azione dell'amfetamina.

informazioni su questi farmaci e altri principi attivi usati per la perdita di peso nel trattamento dell'obesità. [Nota: la *lisdexamfetamina* è approvata anche per i disturbi da alimentazione incontrollata.]

4. Farmacocinetica. L'amfetamina è completamente assorbita dal tratto gastrointestinale, metabolizzata dal fegato ed escreta nelle urine. Coloro che abusano di amfetamina spesso assumono il farmaco per iniezione endovenosa o attraverso il fumo. L'euforia causata dall'amfetamina perdura per 4–6 ore, cioè 4–8 volte più a lungo rispetto agli effetti della cocaina.

5. Effetti avversi. Le amfetamine possono generare assuefazione, che conduce a dipendenza, tolleranza e un comportamento di ricerca spasmodica del farmaco. Inoltre, causano gli effetti indesiderati riportati di seguito.

a. Effetti sul sistema nervoso centrale. Gli effetti avversi dell'amfetamina comprendono insonnia, irritabilità, debolezza, capogiri, tremori e iper-reflessia (**Figura 22.7**). L'amfetamina può anche causare stato confusionale, delirio, attacchi di panico e tendenze suicidarie, specialmente nei pazienti con malattie mentali. [Nota: le benzodiazepine, come il *lorazepam*, sono spesso usate nel trattamento dell'eccitazione e della stimolazione del sistema nervoso centrale dovute a un'overdose di amfetamina.] L'uso cronico provoca uno stato di "psicosi da amfetamina" che ricorda gli episodi psicotici associati alla schizofrenia. Mentre la dipendenza psichica e quella fisica si manifestano con l'uso prolungato di amfetamina, la tolleranza agli effetti del farmaco si può sviluppare nell'arco di poche settimane. L'effetto anoressizzante dell'amfetamina è dovuto alla sua azione sul centro dell'appetito nell'ipotalamo laterale.

b. Effetti cardiovascolari. Oltre agli effetti sul SNC, l'amfetamina può causare palpitazioni, aritmie cardiache, ipertensione, dolore di tipo anginoso e collasso circolatorio. Gli effetti avversi cardiovascolari hanno contribuito alla morte cardiaca improvvisa in persone con anomalie cardiache latenti o rischi che possono non essere stati riconosciuti come tali prima dell'uso dello stimolante. Si possono presentare anche cefalea, brividi e sudorazione eccessiva.

c. Effetti sull'apparato gastrointestinale. L'amfetamina agisce sull'apparato gastrointestinale causando anoressia, nausea, vomito, crampi addominali e diarrea.

d. Controindicazioni. I pazienti con ipertensione, malattie cardiovascolari, ipertiroidismo o glaucoma non devono essere trattati con questo farmaco, che è altresì controindicato nei soggetti con anamnesi positiva per abuso di farmaci e in quelli sottoposti a terapia con inibitori delle MAO.

F. Metilfenidato

Il metilfenidato ha proprietà stimolanti del SNC simili a quelle dell'amfetamina e viene spesso utilizzato nel trattamento dell'ADHD. Il farmaco ha potenziale di abuso ed è inserito nella Tabella II delle sostanze controllate. Il suo isomero farmacologicamente attivo, il *desmetilfenidato*, usato nel trattamento dell'ADHD, è anch'esso inserito nella Tabella II.

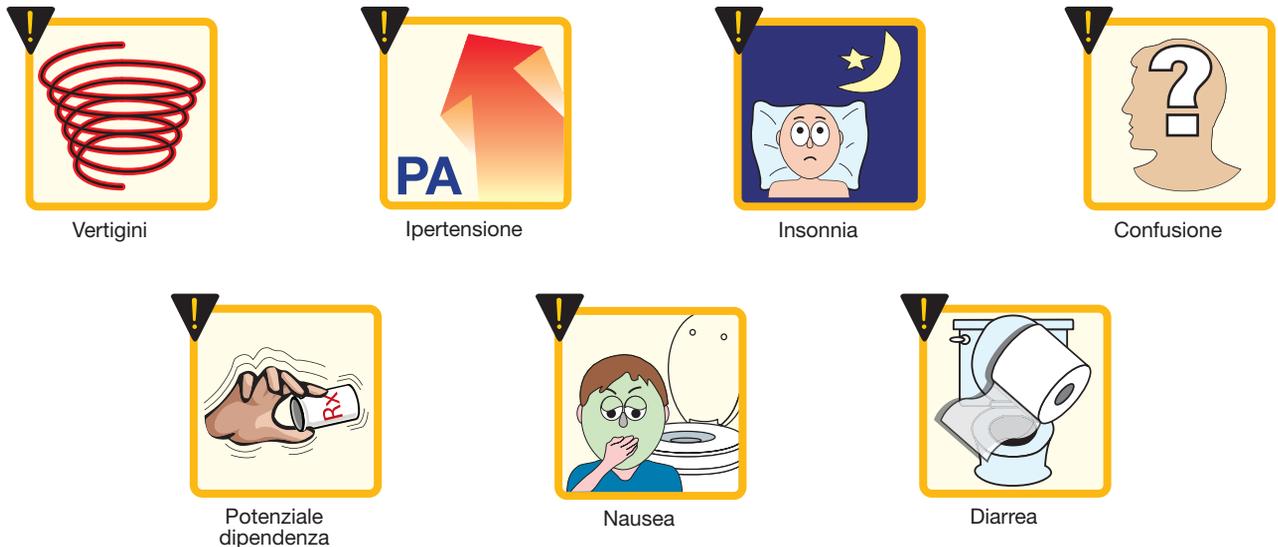


Figura 22.7 ■ Effetti avversi delle *amfetamine* e del *metilfenidato*.

- 1. Meccanismo d'azione.** I bambini con sindrome da deficit dell'attenzione (ADD) o ADHD presentano una scarsa trasmissione dopaminergica, il che suggerisce che traggano una minore gratificazione da attività considerate interessanti. Il *metilfenidato* è un inibitore del trasporto della dopamina e della noradrenalina e la sua azione potrebbe essere legata all'aumento della disponibilità di queste ammine nello spazio sinaptico. [Nota: l'*atomoxetina* e la *clonidina* sono farmaci non stimolanti approvati per il trattamento di ADHD nei bambini e negli adulti. A differenza del *metilfenidato*, che blocca di più la ricaptazione della dopamina rispetto alla ricaptazione della noradrenalina, l'*atomoxetina* è più selettiva per l'inibizione della ricaptazione di noradrenalina. La *clonidina* è un α_2 -agonista dei recettori adrenergici ad azione centrale (vedi Capitolo 6). I farmaci non stimolanti per l'ADHD non danno assuefazione e non sono sostanze controllate.]
- 2. Usi terapeutici.** Il *metilfenidato* è usato nel trattamento della sindrome da deficit dell'attenzione con iperattività. È efficace anche per il trattamento della narcolessia. Anche il *desmetilfenidato* è usato per il trattamento dell'ADHD, ma a differenza del *metilfenidato*, il *desmetilfenidato* non è indicato per la terapia in caso di narcolessia.
- 3. Farmacocinetica.** Sia il *metilfenidato* sia il *desmetilfenidato* sono rapidamente assorbiti dopo somministrazione orale. Il *metilfenidato* è disponibile in capsule a rilascio prolungato e come cerotto transdermico per una singola applicazione giornaliera. Il prodotto de-esterificato, l'acido ritalinico, è escreto nelle urine.
- 4. Effetti avversi.** Gli effetti gastrointestinali sono i più comuni e comprendono dolori addominali e nausea. Altre reazioni sono rappresentate da anoressia, insonnia, nervosismo e febbre. Gli effetti avversi cardiaci e i relativi rischi sono simili a quelli delle *amfetamine*. Nei pazienti epilettici il *metilfenidato* sembra aumentare la frequenza degli attacchi.

G. Modafinil e armodafinil

Il *modafinil* e il suo enantiomero R *armodafinil* sono considerati agenti di prima linea per il trattamento della narcolessia. Il *modafinil* promuove lo

stato di veglia, ma provoca meno effetti psicoattivi ed euforizzanti, come pure minori alterazioni dell'umore, della percezione, dell'ideazione e dei sentimenti rispetto agli altri stimolanti del SNC. Il meccanismo d'azione non è ancora stato chiarito ma potrebbe coinvolgere i sistemi adrenergico e dopamminergico. Il *modafinil* si distribuisce bene in tutto l'organismo e va incontro a metabolismo epatico e a escrezione con le urine. I principali effetti avversi sono rappresentati da cefalee, nausea e nervosismo. Il *modafinil* e l'*armodafinil* possono essere utilizzati come droga d'abuso e possono causare dipendenza fisica; sono quindi entrambi classificati come sostanze controllate. [Nota: i farmaci non stimolanti indicati per il trattamento della narcolessia e l'eccessiva sonnolenza diurna che può derivare in seguito a condizioni mediche come l'apnea da sonno sono il *soriamfetol*, un inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, e il *pitolisant*, un antagonista/agonista inverso dei recettori 3 dell'istamina.]

22.3 ■ Farmaci per l'obesità

ANORESSIZZANTI

Dietilpropione
Fentermina

AGONISTI DEL RECETTORE GLP-1

Liraglutide
Semaglutide

INIBITORI DELLA LIPASI

Orlistat

ASSOCIAZIONE DI FARMACI

Bupropione/naltrexone
Fentermina/topiramato

Figura 22.8 ■ Riepilogo dei farmaci usati per trattare l'obesità. GLP-1 = peptide glucagone-simile 1.

Il termine "obesità" viene utilizzato per individui con un indice di massa corporea (BMI) di 30 kg/m² o maggiore. L'obesità è dovuta in parte a uno sbilanciamento energetico, per cui il consumo calorico supera il suo dispendio; tuttavia, è ora ben noto che anche la genetica, il metabolismo, il comportamento, l'ambiente, la cultura e lo stato socioeconomico hanno un ruolo importante nell'obesità. Un individuo con un BMI maggiore di 30 oppure maggiore di 27 e con altre comorbidità (ipertensione e diabete) è un potenziale candidato per il trattamento farmacologico dell'obesità. I farmaci per l'obesità sono considerati efficaci se si dimostrano capaci di produrre una riduzione del peso corporeo almeno superiore al 5% rispetto al placebo (senza trattamento). Molti degli agenti disponibili per il calo ponderale sono classificati come anoressizzanti o soppressori dell'appetito. Gli anoressizzanti attualmente approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e usati più comunemente negli Stati Uniti per la perdita di peso includono *fentermina* e *dietilpropione* (noto anche come *amfepramone*). Svariati altri anoressizzanti sono utilizzati off-label per la gestione della perdita di peso, tuttavia una discussione su questi farmaci esula dallo scopo di questo capitolo. Un riepilogo dei farmaci per l'obesità è fornito nella **Figura 22.8**.

A. Anoressizzanti/Soppressori dell'appetito

La *fentermina* e il *dietilpropione* sono stimolanti del SNC usati come soppressori dell'appetito. Questi farmaci esercitano la propria azione farmacologica aumentando il rilascio di noradrenalina e dopamina dai terminali nervosi e inibendo la ricaptazione di questi neurotrasmettitori; producono quindi un maggior livello di neurotrasmettitori nel cervello. L'aumento dei segnali noradrenergici è una risposta di tipo "combatti e fuggi" dell'organismo, che a sua volta determina una diminuzione dell'appetito. Entro settimane si sviluppa tolleranza all'effetto sulla perdita di peso prodotto da questi farmaci e, tipicamente, la diminuzione di peso raggiunge un plateau. Un aumento della dose generalmente non produce ulteriore perdita di peso e di solito si consiglia l'interruzione del trattamento quando viene raggiunto il plateau. Gli anoressizzanti sono classificati come sostanze controllate a causa della possibile induzione di dipendenza e di abuso. Gli effetti avversi comunemente osservati sono bocca secca, cefalea, insonnia e stipsi. Con l'uso di questi farmaci si possono

verificare aumenti della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. Quindi, devono essere evitati in pazienti con anamnesi di ipertensione non controllata, malattie cardiovascolari, aritmie, insufficienza cardiaca o ictus. Deve essere evitato l'uso concomitante degli anoressizzanti con gli inibitori delle monoammino-ossidasi o altri simpaticomimetici.

B. Inibitori delle lipasi

L'*orlistat* è il solo inibitore della lipasi nella classe di composti antiobesità. È indicato per la perdita o il mantenimento del peso. L'*orlistat* è un estere dell'acido pentanoico che inibisce le lipasi gastriche e pancreatiche, diminuendo in tal modo il metabolismo dei grassi presenti nella dieta in molecole più piccole che possono essere assorbite. La somministrazione di *orlistat* diminuisce l'assorbimento dei lipidi di circa il 30%. La principale causa della perdita di peso è la perdita di calorie per il ridotto assorbimento di grasso. La **Figura 22.9** mostra gli effetti del trattamento con *orlistat*. L'utilità clinica del farmaco è limitata dagli effetti avversi gastrointestinali tra cui macchie oleose, flatulenza con scariche, urgenza di defecare, aumentata defecazione. Questi effetti possono essere minimizzati utilizzando una dieta a basso contenuto lipidico e con l'uso concomitante di *colestiramina*. L'*orlistat* è controindicato in gravidanza e in pazienti con sindrome cronica di malassorbimento o colestasi. Il farmaco interferisce con l'assorbimento delle vitamine liposolubili e del β -carotene. Ai pazienti deve essere consigliato di prendere un integratore multivitaminico che contenga vitamina A, D, E e K e il β -carotene. L'*orlistat* può anche interferire con l'assorbimento di altri farmaci come l'*amiodarone*, la *ciclosporina* e la *levotiroxina*; bisogna quindi monitorare la risposta clinica a questi farmaci, se viene iniziata una terapia con *orlistat*. La dose di *levotiroxina* deve essere assunta a distanza di almeno 4 ore da quella di *orlistat*.

C. Antagonisti del recettore del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1)

La *liraglutide* e la *semaglutide* sono agonisti del recettore del GLP-1 iniettabili indicati per il mantenimento del peso. Il GLP-1 è importante nella regolazione dell'appetito e dell'assunzione di cibo; la somministrazione di questi farmaci riduce il senso di fame, portando a un minore apporto calorico e alla perdita di peso. La *liraglutide* va assunta giornalmente, mentre la *semaglutide* ha una posologia settimanale. Gli agonisti del recettore GLP-1 sono anche indicati per il trattamento del diabete di tipo 2 (vedi Capitolo 24).

D. Terapia associata

L'associazione di *fentermina* e *topiramato* è stata approvata per il trattamento a lungo termine dell'obesità. Gli studi iniziali con l'anticonvulsivante *topiramato* hanno evidenziato perdita di peso nei pazienti che assumono il farmaco. A causa dell'effetto sedativo del *topiramato*, è stato aggiunto all'associazione lo stimolante *fentermina* per controbilanciare la sedazione e facilitare un'ulteriore perdita di peso tramite la soppressione dell'appetito. Se il paziente non ottiene una riduzione di peso del 5% dopo 12 settimane alla dose più alta possibile, il trattamento deve essere interrotto. È importante notare che questo trattamento non deve essere interrotto improvvisamente perché può precipitare l'insorgere di convulsioni. Il *topiramato* è stato associato a difetti di sviluppo del feto, tra cui il labbro leporino, e quindi la combinazione *fentermina/topiramato*

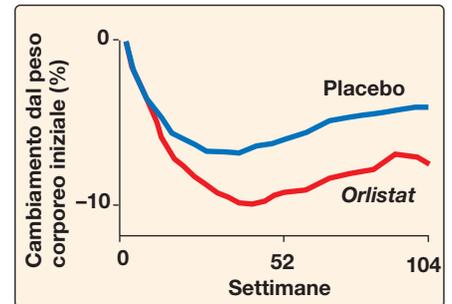


Figura 22.9 ■ Effetto dell'*orlistat* nel trattamento della perdita di peso.

è controindicata in gravidanza ed è necessario prendere precauzioni per evitare una gravidanza mentre si assume questa combinazione di farmaci. Un'altra terapia di associazione approvata per il trattamento cronico della perdita di peso è quella tra *bupropione* e *naltrexone*. Questa terapia di associazione funziona attraverso la regolazione del sistema mesolimbico della ricompensa. *Bupropione/naltrexone* è controindicata nei casi di ipertensione non controllata. Le caratteristiche di maggior rilievo dei farmaci per l'obesità sono presentate nella **Figura 22.10**.

Applicazioni cliniche 22.2

Il trattamento dell'obesità

L'obesità è una patologia che colpisce circa un terzo della popolazione statunitense, il 10% della popolazione italiana e sta diventando un problema crescente in tutto il mondo. L'obesità, infatti, è responsabile di numerose comorbidità, tra cui ipertensione, diabete, coronaropatie e depressione. Il trattamento deve essere un approccio multifattoriale e deve comprendere cambiamenti dello stile di vita del paziente per quanto riguarda dieta ed esercizio fisico, una terapia comportamentale e l'uso di farmaci quando necessario. La terapia farmacologica per il trattamento dell'obesità deve essere presa in considerazione quando la dieta e l'esercizio fisico non hanno portato risultati. Poiché i farmaci per il trattamento dell'obesità sono associati a rischi significativi, vengono raccomandati solo per quei pazienti che hanno un indice di massa corporea superiore a 30 kg/m² o maggiore di 27 kg/m² con altre comorbidità come ipertensione e diabete. I principi attivi per l'obesità forniscono i maggiori vantaggi quando sono utilizzati insieme a una terapia comportamentale e cambiamenti duraturi dello stile di vita del paziente.

FARMACO	BERSAGLIO	MECCANISMO D'AZIONE	FARMACOCINETICA	EFFETTI AVVERSI
Bupropione + naltrexone	Bupropione: SNC – stimolazione dei neuroni POMC Naltrexone: SNC – blocco autoinibitorio del feedback del sistema ipotalamico della melanocortina	L'associazione regola il sistema mesolimbico di gratificazione e determina la soppressione dell'appetito	Bupropione: metabolismo nel fegato; inibitore di CYP2D6 Naltrexone: escrezione attraverso i reni	Nausea, cefalea, bocca secca, vertigine, stipsi, idee suicide
Liraglutide Semaglutide	Agonista del recettore del GLP-1	Rallenta lo svuotamento gastrico e aumenta la sazietà	Metabolizzati come le grandi proteine; nessun organo specifico di eliminazione	Nausea, vomito, pancreatite, ipoglicemia, colecistite acuta, aumentata frequenza cardiaca, idee suicide
Orlistat	Sistema GI – inibisce le lipasi gastriche e pancreatiche	Diminuisce l'assorbimento dei grassi di circa il 30%, diminuendo l'apporto calorico globale	Assorbimento sistemico minimo	Sintomi GI come macchie oleose, flatulenza, urgenza di defecare, aumentata defecazione
Fentermina	SNC – aumenta il rilascio della noradrenalina e della dopamina e inibisce la ricaptazione	Soppressione dell'appetito	Escrezione renale	Bocca secca, cefalea, insonnia, stipsi; possibile aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna
Dietilpropione	SNC – aumenta il rilascio della noradrenalina e della dopamina e inibisce la ricaptazione	Soppressione dell'appetito	Escrezione principalmente renale	Bocca secca, cefalea, insonnia, stipsi; possibile aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna
Fentermina + topiramato	Fentermina: SNC – aumenta il rilascio della noradrenalina e della dopamina e inibisce la ricaptazione Topiramato: CNS – aumento del GABA	Soppressione dell'appetito e aumento della sazietà	Escrezione principalmente renale e limitato metabolismo epatico	Parestesie, alterazioni del gusto, vertigini, insonnia, bocca secca, stipsi; controindicato in gravidanza

Figura 22.10 ■ Caratteristiche dei farmaci antiobesità. SNC = sistema nervoso centrale; GABA = acido γ -aminobutirrico; GI = gastrointestinale; GLP = peptide glucagone-simile; POMC = proopiomelanocortina.

In sintesi

- Gli stimolanti del SNC, chiamati anche **psicostimolanti**, sono trattamenti efficaci per ADD/ADHD, narcolessia, obesità e per i disturbi da alimentazione incontrollata.
- La maggior parte degli stimolanti del SNC disponibili ha come principale meccanismo d'azione l'**inibizione della ricaptazione presinaptica della dopamina o della noradrenalina**.
- Gli psicostimolanti hanno un elevato potenziale di **rischio di abuso e dipendenza**. Molti farmaci di cui si fa abuso comunemente, come la *nicotina*, la *caffeina* e la *cocaina*, sono stimolanti del SNC; anche gli psicostimolanti di prescrizione hanno un rischio elevato di abuso.
- *Caffeina* e *nicotina* rimangono due delle sostanze di cui si fa maggior abuso nella società, rispettivamente per la loro facilità di accesso e per le qualità assuefacenti.
- Gli individui che ricevono stimolanti del SNC dietro prescrizione devono essere sottoposti a valutazione medica prima dell'inizio della terapia, a causa del rischio elevato che questi farmaci peggiorino condizioni mediche comuni come l'ipertensione e le cardiopatie.
- Molti psicostimolanti utilizzati attualmente per il **trattamento dell'ADHD** sono stati usati per via orale per molti anni. La maggior parte dei nuovi trattamenti per questa patologia si concentra sullo sviluppo di formulazioni innovative, come agenti transdermici od orali a rilascio prolungato in sospensioni liquide o compresse disintegranti.
- Gli stimolanti del SNC come *amfetamina*, *destroamfetamina*, *metilfenidato* e *desmetilfenidato* sono considerati **agenti di prima linea per il trattamento dell'ADHD**, uniti a interventi comportamentali.
- Gli stimolanti del SNC *modafinil* e *armodafinil* sono considerati una terapia di prima linea per la gestione della **narcolessia**, mentre le *amfetamine* e il *metilfenidato* sono riservati ai casi più gravi.
- Per un trattamento ottimale, i farmaci per l'**obesità** devono essere usati insieme a **cambiamenti dello stile di vita** del paziente e alla terapia comportamentale.
- I farmaci per il trattamento dell'obesità includono *fentermina*, *diethylpropione*, *orlistat*, *liraglutide*, *semaglutide* e terapie di associazione come *fentermina/topiramato* e *bupropione/naltrexone*.
- L'uso di *fentermina* o combinazioni contenenti *fentermina* va evitato in pazienti con ipertensione non controllata, poiché il loro uso può aumentare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.
- *Orlistat* è associato a molti effetti avversi gastrointestinali (per esempio perdite oleose, flatulenza con scariche e urgenza a defecare) che ne limitano l'uso clinico.

Test di autovalutazione

Scegli la risposta corretta

- 1 Nei pazienti con quale delle seguenti patologie possono essere usate le amfetamine?
 - A. Malattie cardiovascolari.
 - B. Ipertensione.
 - C. Iperteroidismo.
 - D. Obesità.
- 2 Un bambino di 10 anni viene inviato a un neurologo pediatrico per una valutazione a causa dello scarso rendimento e dell'incapacità di prestare attenzione a scuola. Egli è anche molto litigioso con gli altri bambini. È stata fatta la diagnosi di ADHD con impulsività e irritabilità. Qual è il farmaco più appropriato per il trattamento della ADHD?
 - A. Clonidina.
 - B. Mirtazapina.
 - C. Destroamfetamina.
 - D. Aloperidolo.
- 3 Una bambina di 6 anni con sintomi prevalenti di deficit dell'attenzione, ma non comportamenti iperattivi, necessita di un trattamento alternativo per risolvere i problemi scolastici e familiari dovuti al suo ADD. Non ha superato prove adeguate con formulazioni di amfetamine e metilfenidato. Quale delle seguenti è un'opzione di trattamento adeguata in questo momento?
 - A. Armodafinil.
 - B. Atomoxetina.
 - C. Lisdexamfetamina.
 - D. Desmetilfenidato.
- 4 Quale dei seguenti eventi è un effetto avverso comune delle amfetamine?
 - A. Bradicardia.
 - B. Sonnolenza.
 - C. Stipsi.
 - D. Ipertensione.
- 5 Quale dei seguenti farmaci è considerato un trattamento di prima linea per la narcolessia?
 - A. Galantamina.
 - B. Atomoxetina.
 - C. Temazepam.
 - D. Modafinil.
- 6 Un uomo di 35 anni vuole smettere di fumare. In tentativi precedenti ha provato gomme alla nicotina, cerotti alla nicotina e il metodo detto "cold turkey" (cessazione improvvisa e senza supporto farmacologico). Non ha avuto alcun successo in nessuno di questi tentativi e ha ripreso a fumare entro 4–6 settimane. Quale farmaco può essere utile per aiutarlo nei suoi tentativi di smettere di fumare?
 - A. Vareniclina.
 - B. Destroamfetamina.
 - C. Lorazepam.
 - D. Metilfenidato.
- 7 Quale dei seguenti farmaci per la gestione dell'ADHD ha il più basso rischio di abuso o dipendenza?
 - A. Viloxazina.
 - B. Destroamfetamina.
 - C. Desmetilfenidato.
 - D. Metamfetamina.

- 8** A un paziente che pesa 85 kg e ha un indice di massa corporea di 40 kg/m² vengono diagnosticati un disturbo da alimentazione incontrollata e l'obesità che richiedono un trattamento. Quale dei seguenti farmaci è il più appropriato per il paziente?
- A.** Fluoxetina.
 - B.** Lisdexamfetamina.
 - C.** Fentermina.
 - D.** Soppressori dell'appetito da banco contenenti caffeina.
- 9** Un giovane medico ha dubbi nel prescrivere orlistat a pazienti adolescenti. Molti dei suoi pazienti adolescenti interrompono il farmaco durante il primo mese di trattamento. Quale effetto collaterale è la ragione più probabile per cui i pazienti adolescenti interrompono l'assunzione di orlistat?
- A.** Ipoglicemia.
 - B.** Idee suicidarie.
 - C.** Sonnolenza.
 - D.** Urgenza a defecare.
- 10** Una donna di 38 anni con una storia di ipertensione non controllata chiede informazioni sulle opzioni di trattamento per la perdita di peso. Quale farmaco non deve essere prescritto a questa paziente?
- A.** Fentermina.
 - B.** Orlistat.
 - C.** Liraglutide.
 - D.** Semaglutide.

Risposte corrette

- 1 D** L'uso dell'amfetamina nel trattamento dell'obesità deve essere attentamente monitorato. Alcuni analoghi dell'amfetamina come la fentermina sono approvati per il trattamento dell'obesità. Le altre condizioni sono in realtà controindicazioni quando si considera l'uso di amfetamine.
- 2 C** La destroamfetamina è il solo farmaco stimolante della lista che è approvato per l'ADHD. I sintomi di aggressività possono migliorare con l'aloiperidolo e l'iperattività può migliorare con la clonidina, ma questi farmaci non migliorano la prestazione scolastica del paziente e i problemi di base.
- 3 B** L'atomoxetina è considerato un agente di seconda linea appropriato per i pazienti che non hanno avuto effetti da amfetamine e metilfenidato. Non ci si aspetta che gli isomeri di questi rispettivi gruppi di stimolanti abbiano un'efficacia superiore rispetto alle miscele racemiche. L'armodafinil è usato per la narcolessia.
- 4 D** L'ipertensione è un possibile effetto avverso che necessita attenzione, specialmente in soggetti con fattori di rischio per un aumento della pressione sanguigna. Le amfetamine producono tachicardia (non bradicardia), insonnia (non sonnolenza) e diarrea (non stipsi).
- 5 D** Il modafinil è il solo farmaco della lista approvato per la narcolessia. Il temazepam è indicato per l'insonnia, la galantamina per la malattia di Alzheimer e l'atomoxetina per l'ADHD.
- 6 A** La vareniclina è approvata come opzione di trattamento aggiuntivo della dipendenza nicotina. Può attenuare i sintomi carenziali dovuti alla cessazione del fumo, ma necessita un monitoraggio per i possibili mutamenti nello stato psichiatrico, comprese le ideazioni suicidarie. L'uso della destroamfetamina, del lorazepam e del metilfenidato comporta il rischio di indurre dipendenza da un'altra sostanza con potenziale di abuso.
- 7 A** La viloxazina è il solo farmaco elencato che non è una sostanza controllata e non ha il rischio di abuso che hanno la destroamfetamina, il dexmetilfenidato o la metamfetamina.
- 8 B** La lisdexamfetamina è l'unico farmaco approvato per il trattamento del disturbo da alimentazione incontrollata. Altre formulazioni di destroamfetamina o amfetamina sono state usate storicamente per la perdita di peso nel trattamento dell'obesità, anche se nessuna di esse è attualmente approvata per tale uso. La fluoxetina può causare una perdita iniziale di peso che in genere non perdura ed è approvata per la gestione della bulimia, che è un tipo diverso di disturbo alimentare. La fentermina è approvata per la sola gestione dell'obesità, ma non del disturbo da alimentazione incontrollata. I prodotti contenenti caffeina disponibili da banco (vale a dire senza prescrizione) hanno pochi dati di efficacia nel supportare la perdita di peso e non sono indicati per il disturbo da alimentazione incontrollata.
- 9 D** L'urgenza a defecare è un effetto collaterale comune con orlistat, assieme a molti altri problemi gastrointestinali. Per gli adolescenti questi effetti collaterali possono essere imbarazzanti e difficili da gestire. È importante dare consigli ai pazienti su questi effetti collaterali gastrointestinali prodotti da orlistat e raccomandare una dieta a basso contenuto lipidico, come pure l'utilizzo di colestiramina per controbilanciare gli effetti nel momento in cui diventassero fastidiosi. Gli altri effetti collaterali presenti nella lista sono stati osservati con altri farmaci antiobesità, ma non con orlistat.
- 10 A** La fentermina deve essere evitata nei pazienti con ipertensione non controllata, poiché i suoi effetti stimolanti possono aumentare la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. Gli altri farmaci non hanno controindicazioni per l'ipertensione.

45

Farmacogenomica

Emily J. Cicali e Kelsey Jean Cook

45.1 ■ Visione d'insieme

La medicina genomica descrive il modo in cui i geni influenzano la salute. La medicina di precisione, nota anche come medicina personalizzata, è una vasta area di studio che ha lo scopo di adattare la cura alla singola persona. La farmacogenomica è un settore in crescita all'interno della medicina di precisione che esamina l'impatto della variazione genetica sulla risposta ai farmaci. Comprendendo meglio i fattori che influenzano la risposta ai vari farmaci, tra cui la genetica, la terapia farmacologica può essere maggiormente personalizzata per il singolo paziente.

45.2 ■ Farmacogenomica

Le prescrizioni di farmaci attualmente si basano su un approccio "universale". Tuttavia, lo stesso farmaco somministrato alla stessa dose può portare a un'ampia gamma di risposte in pazienti diversi (Figura 45.1). La farmacogenomica ha l'obiettivo di fornire una previsione migliore di come una persona può rispondere a un farmaco sulla base del proprio corredo genetico. Il CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) ha identificato oltre 250 farmaci con implicazioni farmacogenomiche e ha valutato che oltre 40 di questi medicinali ricadono nel punteggio massimo (livello A) per essere candidati a una variazione della prescrizione in base al genoma.

A. Definizioni

Gli alleli sono forme varianti dei geni, per esempio *B* per il colore degli occhi castano o *b* per gli occhi blu (Figura 45.2). Nella farmacogenomica, gli alleli sono generalmente indicati aggiungendo un asterisco (per esempio *4) per segnalare una variazione genetica in modo conciso. Il nome di un particolare allele genico affiancato da un asterisco può rappresentare un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) o un gruppo di variazioni ereditato come aplotipo. Se non è stata identificata una variazione genica come default si indica *1. Il genotipo è l'insieme dei geni propri di un individuo, come *BB*, *Bb* o *bb* per il colore degli occhi. In farmacogenomica, il termine genotipo è spesso usato per indicare un singolo gene

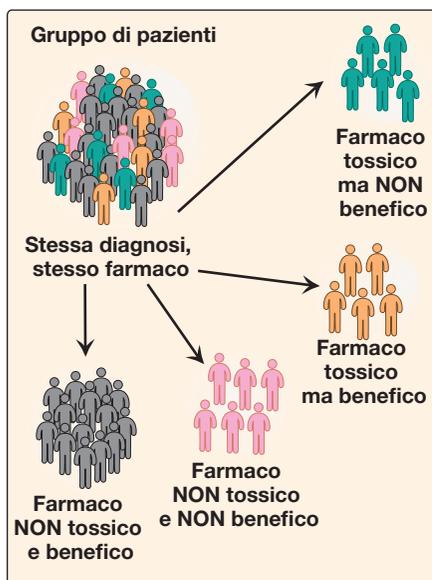


Figura 45.1 ■ Definizione di farmacogenomica. In un approccio unico per tutti, alcuni individui rispondono come atteso, mentre altri vanno incontro a tossicità e/o inefficacia. La farmacogenomica tenta di prevedere la risposta e mitigare gli effetti indesiderati mediante aggiustamenti della dose o alternative.

(per esempio *1/*4). Un fenotipo è un tratto osservabile, come gli occhi castani o gli occhi blu (Figura 45.2). La farmacogenomica usa i dati del genotipo per predire il fenotipo. La traduzione da genotipo a fenotipo implica la valutazione dei singoli alleli del genotipo e il corrispondente stato funzionale. Lo stato funzionale è assegnato in base al livello di sintesi proteica associato all'allele: funzione aumentata, normale, ridotta, nessuna, sconosciuta o incerta. La combinazione di alleli è usata per prevedere il fenotipo complessivo in base a traduzioni standard (Figura 45.3). Le classificazioni dei fenotipi usate nella farmacogenomica variano in base al tipo di proteina. I fenotipi per gli enzimi che metabolizzano i farmaci descrivono il livello di attività complessivo dell'enzima come stato del metabolizzatore, che può essere classificato come scarso, intermedio, normale, rapido o ultrarapido (Figura 45.4). I fenotipi per i trasportatori dei farmaci descrivono il livello di funzionalità proteica e sono categorizzati come funzionalità scarsa/bassa, intermedia o normale. In alcuni casi, il fenotipo è indicato come positivo o negativo per riflettere la presenza o l'assenza della variante in questione (per esempio, i geni che sono associati a reazioni di ipersensibilità).

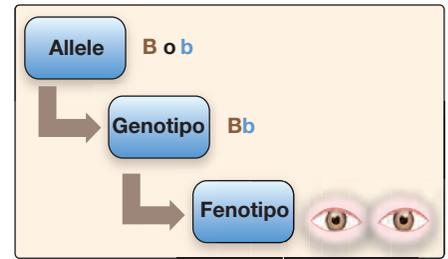


Figura 45.2 ■ Terminologia genetica. Ogni individuo ha due alleli, uno derivato da ciascun genitore, che costituiscono il genotipo per un particolare gene. Il fenotipo è l'espressione esteriore, o tratto osservabile, del genotipo.

B. Risorse di farmacogenomica

È disponibile una varietà di risorse farmacogenomiche che forniscono informazioni su questo settore in rapida evoluzione. Il CPIC pubblica linee guida cliniche basate sull'evidenza scientifica e sottoposte a *peer review* per varie coppie gene-farmaco. Le linee guida forniscono raccomandazioni classificate per l'uso dei medicinali nei pazienti quando sono disponibili dati di test farmacogenetici, tuttavia non danno indicazioni su chi e quando effettuare i test. Il CPIC crea anche risorse per implementare

STATO FUNZIONALE DEGLI ALLELI E TRADUZIONI NEI FENOTIPI			
	FENOTIPO	LIVELLO DI ATTIVITÀ COMPLESSIVO	COMBINAZIONI DI ALLELI
FENOTIPI DELL'ENZIMA DI METABOLIZZAZIONE DEL FARMACO	Metabolizzatore scarso	Da poca a nessuna attività enzimatica	Combinazione di alleli privi di funzionalità e/o con funzionalità ridotta
	Metabolizzatore intermedio	Ridotta attività enzimatica (tra metabolizzatore scarso e normale)	Combinazione di alleli con funzionalità normale, ridotta e/o non funzionali
	Metabolizzatore normale	Attività funzionale enzimatica completa	Combinazione di alleli con funzionalità normale e ridotta
	Metabolizzatore rapido	Maggiore attività enzimatica (tra metabolizzatore normale e ultrarapido)	Combinazione di alleli con funzionalità normale e aumentata
	Metabolizzatore ultrarapido	Attività enzimatica significativamente aumentata (più del metabolizzatore rapido)	Combinazione di due alleli con funzionalità aumentata o più di due alleli con funzionalità normale
	FENOTIPI DEL TRASPORTATORE DEL FARMACO	Funzionalità scarsa	Funzionalità del trasportatore scarsa o nulla
Funzionalità ridotta		Funzionalità del trasportatore ridotta (tra normale e scarsa)	Combinazione di alleli con funzionalità normale, ridotta e/o non funzionali
Funzionalità normale		Funzionalità del trasportatore completa	Combinazione di alleli con funzionalità normale e ridotta
Funzionalità aumentata		Combinazione di alleli con funzionalità aumentata (rispetto al normale)	Uno o più alleli con funzionalità aumentata

Figura 45.3 ■ Traduzione dei fenotipi degli enzimi di metabolizzazione del farmaco e dei trasportatori del farmaco.

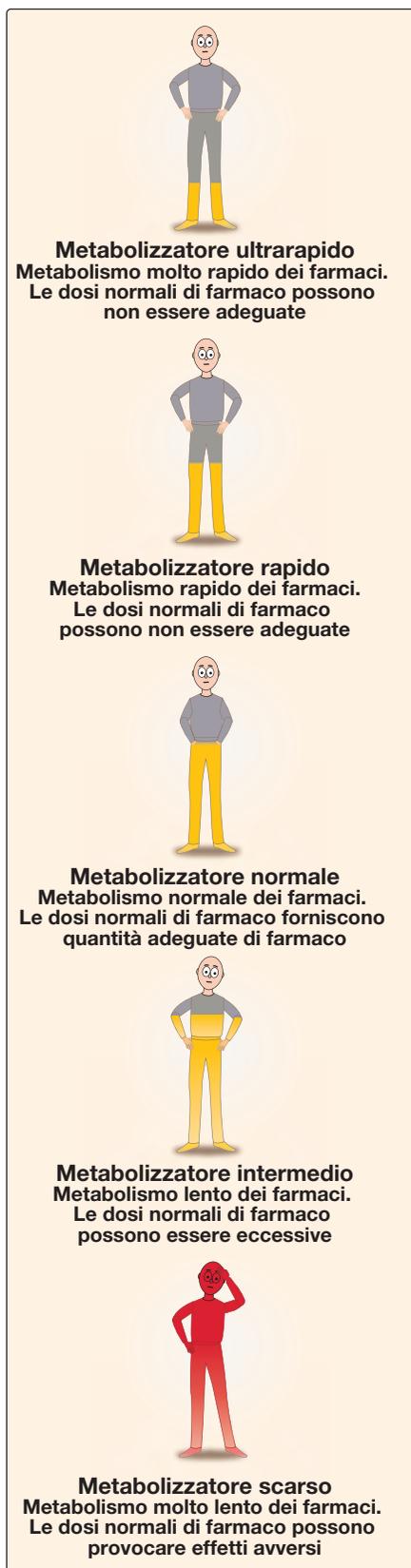


Figura 45.4 ■ Fenotipi dell'enzima di metabolizzazione del farmaco. Il grado di attività enzimatica provoca la presenza di livelli diversi di farmaco nell'organismo, come rappresentato dalla quantità di colore in ciascuna figura.

la farmacogenomica nella pratica clinica, come algoritmi di supporto alle decisioni cliniche. PharmGKB è un archivio di informazioni interattivo, disponibile pubblicamente, che fornisce informazioni sull'impatto delle variazioni genetiche sulla risposta ai farmaci. Contiene varie categorie di informazioni, tra cui quelle per la prescrizione, schemi che delineano le vie metaboliche, l'etichettatura dei farmaci, annotazioni cliniche e di varianti. Il gruppo di lavoro sulla farmacogenomica dell'AMP (*Association for Molecular Pathology*) pubblica raccomandazioni sulle variazioni da includere nei pannelli di test farmacogenomici. Le linee guida specifiche per i geni dell'AMP dividono in categorie gli alleli per un gene specifico, come "deve includere" (Categoria 1) o "opzionale" (Categoria 2) per l'esame dei genotipi sulla base di fattori come la funzionalità dell'allele, la frequenza di popolazione e la disponibilità di materiali di riferimento. Questo sistema diviso in categorie intende promuovere la standardizzazione dei test tra laboratori diversi. Oltre alle informazioni farmacogenomiche incluse nelle etichette di alcuni farmaci, l'FDA (*Food and Drug Administration*) americana fornisce una "Tabella di associazioni di farmacogenetica" che categorizza le coppie gene-farmaco in tre sezioni: 1) associazioni farmacogenetiche per le quali i dati supportano raccomandazioni di gestione terapeutica; 2) associazioni farmacogenomiche per le quali i dati indicano un potenziale impatto sulla sicurezza o la risposta; 3) associazioni farmacogenetiche per le quali i dati dimostrano un potenziale impatto solo sulle proprietà farmacocinetiche.

45.3 ■ Enzimi farmaco-metabolizzanti

Gli enzimi farmaco-metabolizzanti (DME, *Drug-Metabolizing Enzymes*) sono raggruppati in gruppi diversi di proteine che metabolizzano un'ampia varietà di sostanze chimiche xenobiotiche (farmaci, inquinanti, sostanze chimiche endogene). Il loro ruolo principale è trasformare i composti in sostanze più idrofile e polari per aumentarne l'eliminazione dall'organismo. Questa operazione porta generalmente a metaboliti inattivi dal punto di vista farmacologico, ma talvolta conduce alla formazione di metaboliti con attività farmacologica, come nel caso dei profarmaci. I DME possono essere influenzati dal polimorfismo genetico nei geni che codificano per la loro creazione. Questa variazione genetica può produrre differenze nel livello di attività enzimatica, che varia da attività scarsa o nulla (metabolizzatore scarso) a un aumento dell'attività (metabolizzatore rapido o ultrarapido). Le differenze di attività dei DME possono influenzare in modo significativo l'eliminazione del farmaco o la sua attivazione e, in ultima analisi, la sua efficacia e sicurezza. La famiglia di enzimi del citocromo P450 (CYP) è responsabile del metabolismo dei farmaci di uso più comune. Pertanto, la maggior parte degli enzimi farmaco-metabolizzanti inclusi nelle linee guida del CPIC sono enzimi del CYP450. L'impatto globale della variazione genetica sui DME nella risposta ai farmaci dipende dal livello di attività enzimatica e dal ruolo dei DME nella scissione o attivazione di un farmaco specifico (**Figura 45.5**). I possibili fenotipi per gli enzimi farmaco-metabolizzanti sono metabolizzatore scarso (PM), metabolizzatore intermedio (IM), metabolizzatore normale (NM), metabolizzatore rapido (RM) e metabolizzatore ultrarapido (UM).

A. CYP2C19

L'enzima CYP2C19 metabolizza circa il 10% dei farmaci, tra cui *clopidogrel*, certi inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e gli inibi-

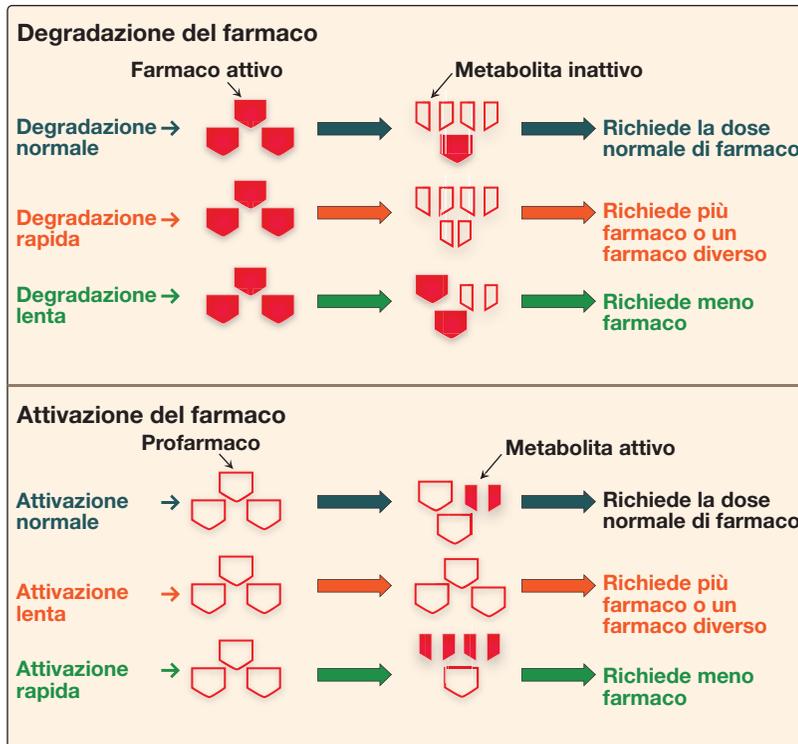


Figura 45.5 ■ Impatto degli enzimi di metabolizzazione del farmaco sulla risposta farmaceutica in base al fenotipo specifico e al ruolo dell'enzima nel metabolismo del farmaco.

tori della pompa protonica. Attualmente ci sono 38 alleli “con asterisco” identificati per CYP2C19, tre dei quali sono classificati dall'AMP come varianti di Categoria 1 (“si devono testare”). Gli alleli di Categoria 1 per il CYP2C19 includono due alleli privi di funzionalità, *2 e *3, e un allele a funzionalità aumentata, *17. Se queste varianti non sono identificate, si presume che l'individuo abbia alleli con funzionalità normale, *1. I fenotipi per CYP2C19 sono definiti in base alla specifica combinazione di alleli in un individuo, come descritto nella Figura 45.3. CYP2C19 racchiude tutti e cinque i gruppi di fenotipi e un genotipo di esempio per ciascun gruppo di fenotipi del CYP2C19 è riportato nella **Figura 45.6**. La frequenza dell'allele *2 è più alta nella popolazione asiatica (27%) rispetto alle popolazioni caucasica (15%) o nera americana (18%). Di conseguenza, le popolazioni asiatiche hanno una maggiore frequenza di metabolizzatori intermedi e scarsi. Per contro, l'allele *17 è più frequente nei caucasici (22%) e comporta una maggiore frequenza di metabolizzatori rapidi o ultrarapidi.

FENOTIPI DEGLI ENZIMI DI METABOLIZZAZIONE DEI FARMACI	GENOTIPI DI ESEMPIO		
	CYP2C19	CYP2D6	CYP2C9
Metabolizzatore scarso	*2/*2	4/*4	*3/*3
Metabolizzatore intermedio	*1/*3	*1/*4	*1/*2
Metabolizzatore normale	*1/*1	*1/*1	*1/*1
Metabolizzatore rapido	*1/*17	–	–
Metabolizzatore ultrarapido	*17/*17	*1/*2x2	–

Figura 45.6 ■ Genotipi e fenotipi esemplificativi degli enzimi di metabolizzazione del farmaco. CYP = citocromo P450.

1. Clopidogrel. Il *clopidogrel* è un profarmaco tienopiridinico che richiede una biotrasformazione in due fasi per produrre il metabolita attivo. Quest'ultimo è responsabile dell'effetto antiplastrinico del *clopidogrel*, mediato attraverso gli effetti antagonizzanti presso il recettore P2Y₁₂ sulle piastrine. Il CYP2C19 è il DME principale coinvolto in entrambe le fasi, mentre svariati altri contribuiscono a un grado minore. Gli individui che sono metabolizzatori intermedi o scarsi del CYP2C19 presentano livelli ridotti del metabolita attivo di *clopidogrel* e una maggiore aggregazione piastrinica durante il trattamento rispetto ai metabolizzatori normali. Una corposa quantità di dati scientifici lega il genotipo di CYP2C19 agli esiti clinici tra i pazienti con sindrome coronarica acuta trattata con *clopidogrel*, in particolare in quelli che hanno subito un intervento coronarico percutaneo. Nello specifico, gli individui con una ridotta attività dell'enzima CYP2C19 (IM e PM) hanno un maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari importanti rispetto ai pazienti con un'attività normale dell'enzima. Pertanto, le linee guida CPIC raccomandano un farmaco antiplastrinico alternativo in questi pazienti, come *prasugrel* o *ticagrelor*, se non presentano controindicazioni. Questa raccomandazione è forte per i metabolizzatori scarsi e moderata per i metabolizzatori intermedi. Inoltre, l'etichetta della confezione include un'avvertenza per cui i metabolizzatori scarsi di CYP2C19 sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari ed è necessario prendere in considerazione un trattamento alternativo. Gli individui che non recano l'allele *17 (RM e UM) hanno una maggiore attività di CYP2C19 e alcuni studi hanno riportato una maggiore inibizione piastrinica e un rischio potenzialmente maggiore di sanguinamento. Tuttavia, l'evidenza emergente ha mostrato che il rischio di sanguinamento per i metabolizzatori rapidi e ultrarapidi che assumono *clopidogrel* è minore che con gli antagonisti del recettore P2Y₁₂ più potenti (*prasugrel*, *ticagrelor*). Pertanto, la CPIC raccomanda di usare *clopidogrel* a dosi standard (raccomandazione forte) per i metabolizzatori rapidi e ultrarapidi di CYP2C19.

Applicazioni cliniche 45.1

La scelta della terapia antiplastrinica in base ai risultati genetici

Un uomo di 62 anni è stato dimesso dall'ospedale 3 settimane fa, a seguito di un infarto del miocardio da elevazione del segmento ST trattato con intervento coronarico percutaneo. Oggi si presenta da un cardiologo ambulatoriale per il controllo. La sua anamnesi medica passata include un ictus, diabete e ipertensione; i farmaci che prende attualmente sono *ticagrelor*, *acido acetilsalicilico*, *lisinopril*, *metoprololo* e *metformina*. Il cardiologo valuta se è appropriato scalare la terapia antiplastrinica passando da *ticagrelor* a *clopidogrel*. Sono disponibili i risultati genetici per il CYP2C19, che mostrano un genotipo *2/*17. Questa combinazione di genotipi è di un allele privo di funzionalità (*2) e un allele con funzionalità aumentata (*17). L'evidenza mostra che *17 non supera la mancanza di attività fornita da *2, per cui questo genotipo è classificato come metabolizzatore intermedio (IM). Pertanto, in questo paziente va evitato il *clopidogrel* se possono essere fornite alternative senza controindicazioni. *Prasugrel* non è appropriato a causa dell'anamnesi di ictus, ma è appropriato continuare con *ticagrelor*. Pertanto, in questo momento la terapia non deve essere modificata.

2. Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. *Citalopram*, *escitalopram* e *sertralina* sono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) che sono metabolizzati dal CYP2C19 (Figura 45.7). Sono somministrati come farmaci farmacologicamente attivi e subiscono in seguito un metabolismo a metaboliti meno attivi o inattivi da parte di

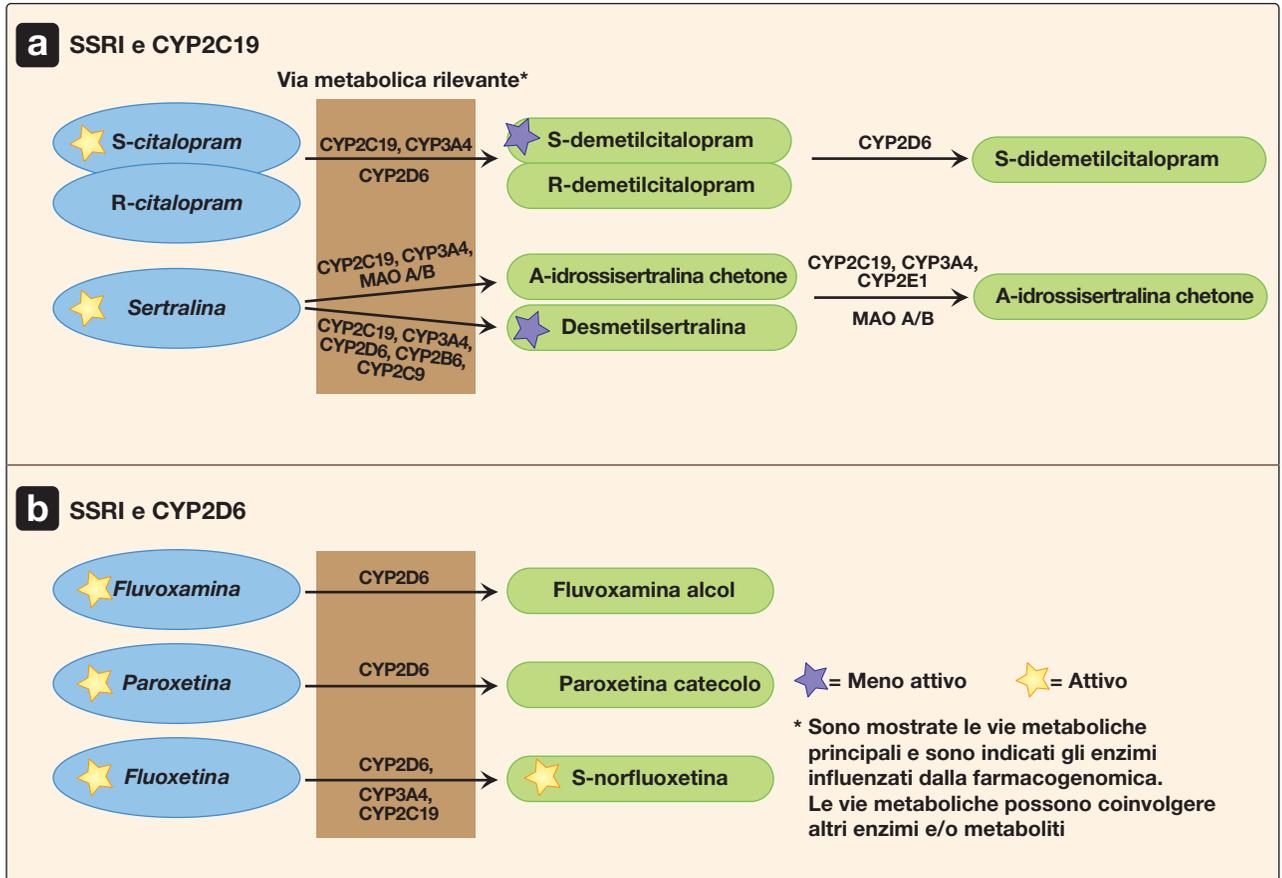


Figura 45.7 ■ Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono metabolizzati principalmente (enzima in grassetto) da CYP2C19 (a) o CYP2D6 (b) e trasformati da farmaco attivo a metabolita meno attivo o inattivo. MAO = monoammino ossidasi.

svariati DME, con il CYP2C19 che contribuisce in misura maggiore. Il *citalopram* è una miscela racemica di enantiomeri R e S. L'enantiomero S è farmacologicamente attivo ed è commercializzato come *escitalopram*. I SSRI sono usati per trattare la depressione e i disturbi d'ansia (vedi Capitoli 16 e 17). Le variazioni del CYP2C19 possono mettere i pazienti a rischio di esiti terapeutici scarsi, poiché la farmacocinetica di questi SSRI viene influenzata direttamente dal genotipo. Se viene utilizzato il genotipo, è possibile ridurre il rischio di esiti scarsi.

I metabolizzatori ultrarapidi di CYP2C19 possono avere concentrazioni di farmaco significativamente più basse per *citalopram* ed *escitalopram* rispetto ai metabolizzatori normali. La maggiore attività di CYP2C19 ha come risultato un farmaco meno attivo e mette l'individuo a rischio di insuccesso farmacoterapeutico. Le linee guida CPIC raccomandano un SSRI alternativo non metabolizzato da CYP2C19 per i metabolizzatori rapidi e ultrarapidi. Una riduzione dell'attività enzimatica, come osservata nei metabolizzatori intermedi e scarsi, provoca concentrazioni rispettivamente leggermente e molto elevate di farmaco attivo per questi SSRI. La maggiore concentrazione di farmaco attivo nei metabolizzatori scarsi può aumentare il rischio di effetti avversi e anche in questo caso le linee guida del CPIC raccomandano un SSRI alternativo. Le linee guida raccomandano inoltre di diminuire del 50% la dose di partenza di *citalopram/escitalopram* nei metabolizzatori scarsi. L'etichetta di *citalopram* riporta una dose massima raccomandata di 20 mg nei metabolizzatori scarsi di CYP2C19 per evitare il rischio di prolungamento del QT_c .

Karen L. Whalen

con la collaborazione di Sarah M. Lerchenfeldt e Chris R. Giordano

Le basi della farmacologia

Quarta edizione italiana



Inquadra e scopri
i contenuti

Grazie alla chiarezza del testo e alla corposa componente iconografica, *Le basi della farmacologia* si è dimostrato negli anni un testo di grande efficacia per lo studio dei principi fondamentali della materia. La quarta edizione italiana mantiene le caratteristiche distintive dell'opera, aiutando chi studia a padroneggiare i principali argomenti di rilevanza farmacologica e clinica attraverso paragrafi brevi, una scrittura lineare, schemi, grafici e immagini a colori di elevato valore didattico, riferite sia ai meccanismi d'azione dei farmaci sia agli aspetti fisiopatologici, clinici e di tollerabilità.

Gli argomenti sono articolati in 48 capitoli, raggruppati in sette unità di apprendimento: la prima è dedicata alla farmacocinetica; le unità dalla seconda alla quarta trattano i farmaci attivi su alcuni distretti corporei specifici (sistema nervoso autonomo, sistema nervoso centrale, sistema cardiovascolare, sistema endocrino); la sesta approfondisce i farmaci chemioterapici e include un capitolo sugli antitumorali e uno sugli immunosoppressori; la settima raccoglie argomenti speciali (tra cui gli antistaminici,

gli antinfiammatori, la tossicologia clinica, i farmaci per curare le patologie degli apparati respiratorio, intestinale e urinario e per le malattie del sangue e dermatologiche), e contiene un capitolo interamente nuovo di farmacogenomica (cap. 45). Gli ultimi tre capitoli, disponibili online, sono incentrati sui farmaci antiprotozoari (cap. 46), antielmintici (cap. 47) e d'abuso (cap. 48).

Le novità di questa edizione comprendono l'introduzione o l'ampliamento di argomenti quali il trattamento della sclerosi multipla, dell'obesità e dell'osteoporosi, la terapia genica, le strategie anti-HIV e anti-COVID-19, i farmaci ipoglicemizzanti, quelli su base cellulare, gli immunosoppressori e le terapie per curare la tosse. Inoltre, più di 90 schede di **Applicazioni cliniche** mostrano come calare la teoria nella pratica medica, verso la quale è fortemente orientata l'opera.

Alla fine di ogni capitolo viene proposto un riassunto per punti, **In sintesi**, che aiuta a fissare i concetti, e un **Test di autovalutazione**, formato da dieci domande a risposta multipla, con risposte commentate.

Karen L. Whalen è professoressa clinica presso il Department of Pharmacotherapy and Translational Research del College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, Florida.

Sarah M. Lerchenfeldt è professoressa associata presso il Department of Foundational Medical Studies del William Beaumont School of Medicine, Oakland University, Rochester, Michigan.

Chris R. Giordano è professore di anestesiologia presso il College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida.

Le risorse digitali

universita.zanichelli.it/whalen-4ed

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro.

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con Ebook

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

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.

Original English edition published by



WHALEN*BASI FARMACOLOGIA 4ED LUMK

ISBN 978-88-08-99953-5



9 788808 999535

6 7 8 9 0 1 2 3 4 (60J)