



UNIVERSITÀ DI PISA

FARMACOLOGIA GENERALE

VINCENZO CALDERONE

Anno accademico 2016/17
CdS FARMACIA
Codice 031EE
CFU 9

Moduli FARMACOLOGIA GENERALE	Settore/i BIO/14	Tipo LEZIONI	Ore 73	Docente/i VINCENZO CALDERONE ALMA MARTELLI
------------------------------------	---------------------	-----------------	-----------	--

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Al termine del corso lo studente acquisirà le conoscenze fondamentali sui meccanismi d'azione dei farmaci, sulle modalità di interazione di questi sui principali target farmacologici, sui processi di assorbimento, distribuzione nell'organismo, metabolismo ed escrezione dei farmaci. Lo studente conoscerà inoltre le principali problematiche generali legate all'uso dei farmaci. Infine, lo studente avrà appreso i principali approcci metodologici e di calcolo, utili per le determinazioni qualitative e quantitative dei parametri farmacodinamici e farmacocinetici.

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Il programma di Farmacologia Generale prevede lo sviluppo di argomenti il cui apprendimento è molto agevolato per gli studenti che abbiano già maturato sufficienti conoscenze nell'ambito della Biologia Animale, della Chimica Organica, dell'Anatomia, della Biochimica e della Patologia generale e Terminologia medica, come impostato nell'organizzazione del piano di studi. E' comunque prevista la propedeuticità obbligatoria dell'esame di Fisiologia

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Introduzione alla farmacologia. Bersagli molecolari dell'azione dei farmaci e natura dell'interazione farmaco-recettore.

Risposte di tipo graduale. Interazione farmaco-recettore: teorie di Clark e di Ariens. Aspetti quali-quantitativi delle curve concentrazione-risposta. Potenza ed efficacia degli agonisti. Determinazione dell'EC50 di un agonista.

Relazione tra potenza effettiva di un agonista (EC50) e costante di dissociazione agonista-recettore (K_a). Definizione di agonista puro, agonista parziale e agonista inverso.

Antagonismo recettoriale: antagonisti competitivi reversibili e irreversibili. Determinazione della costante di dissociazione antagonista-recettore (K_b) per antagonisti reversibili, mediante il metodo di Schild.

Risposte di tipo quantale. Curve concentrazione vs frequenza: ED50, ET50, LD50. Definizione e significato dell'indice terapeutico e del margine di sicurezza.

Assorbimento dei farmaci: legge di Fick e sue implicazioni sull'assorbimento dei farmaci attraverso le possibili vie di somministrazione.

Vie enterali e parenterali di somministrazione. Il concetto di biodisponibilità: determinazione mediante il parametro di "area sotto la curva" (AUC). Distribuzione del farmaco e concetto di Volume apparente di distribuzione.

Eliminazione dei farmaci: cinetica di "ordine 0" e cinetica di "ordine 1". Concetto di costante di eliminazione K_e, relazione tra K_e e tempo di emivita. Concetto di clearance totale e sue relazioni con il volume apparente di distribuzione e la K_e. Correlazione tra clearance totale e area sotto la curva (AUC).

Determinazione della C₀ e del Volume di distribuzione dall'andamento delle concentrazioni plasmatiche di farmaco, dopo somministrazione endovenosa in bolo. Importanza della Clearance totale per la determinazione dei regimi di trattamento farmacologico in cronico (velocità di somministrazione); importanza del Volume di distribuzione per la determinazione della dose di carico (o dose di attacco).

Influenza del flusso d'organo e della frazione di estrazione sulla Clearance. Influenza della frazione di estrazione epatica sulla biodisponibilità orale dei farmaci. Alterazioni farmacocinetiche correlate alla disfunzione epatica.

Ruolo di flusso renale, velocità di filtrazione glomerulare, secrezione tubulare e riassorbimento tubulare sulla Clearance renale dei farmaci.

Alterazioni farmacocinetiche correlate all'insufficienza renale. Recettori intracellulari e sarcolemmatici. Meccanismo generale di attivazione dei recettori intracellulari.

Recettori metabotropici. Meccanismi generali dei recettori accoppiati alle proteine G. Trasduzione mediata dalle proteine G_s e G_i. Effetti intracellulari dell'AMPc.

Recettori metabotropici: Trasduzione mediata dalle proteine G_q e effetti intracellulari di IP3 e DAG. Ruolo degli elettroliti sul controllo del potenziale di membrana cellulare.

Controllo del passaggio di elettroliti attraverso le membrane: recettori ionotropici, canali ionici, pompe ATPasiche, trasportatori di simporto e di antiporto.

Metabolismo dei farmaci: significato, finalità e concetti generali. Il citocromo P-450: nomenclatura e meccanismo di ossidazione degli



UNIVERSITÀ DI PISA

xenobiotici.

Reazioni di fase 1 o di funzionalizzazione: Tipi di reazione e metaboliti derivanti dalle ossidazioni mediate da enzimi microsomiali e non microsomiali. Tipi di reazione e metaboliti derivanti dalle riduzioni. Tipi di reazione e metaboliti derivanti dalle idrolisi. Reazioni di fase 2 o di coniugazione: formazione di solfati, reazioni acetiltransferasiche, coniugazioni con glutatione e con acido glucuronico.

Meccanismi farmacodinamici e farmacocinetici di tolleranza. Dipendenza da farmaci. Effetti avversi di tipo A (effetti farmacologici) e di tipo B (allergie e idiosincrasie).

Meccanismi farmacocinetici e farmacodinamici responsabili delle interazioni interazioni farmaco-farmaco e farmaco-alimento.

Il sistema nervoso vegetativo. Meccanismi e target farmacologici nella neurotrasmissione colinergica. Recettori muscarinici e nicotinici.

Organizzazione, funzione e distribuzione del sistema parasimpatico. Meccanismo d'azione e principali usi terapeutici dei farmaci parasimpaticomimetici diretti (metacolina, carbacolo, betanecolo, arecolina, pilocarpina, muscarina). Meccanismo d'azione e principali usi terapeutici dei farmaci parasimpaticomimetici indiretti, inibitori dell'acetilcolinesterasi (edrofonio, fisostigmina, neostigmina, ecotiopato).

Antagonismo sui recettori colinergici. Farmaci parasimpaticolitici: profilo farmacologico, effetti e cenni di farmacoterapia degli antagonisti dei recettori muscarinici (atropina, scopolamina, tiotropio, ecc.). Antagonisti del recettore nicotinico neuronale: profilo farmacologico, effetti e cenni di farmacoterapia dei ganglioplegici (trimetafano). Antagonisti del recettore nicotinico muscolare: profilo farmacologico, effetti e cenni di farmacoterapia dei curarici benzil-isocholinici (tubocurarina e analoghi), aminosteroidici (pancuronio e analoghi) e depolarizzanti (succinilcolina e decametonio).

Neurotrasmissione catecolaminergica: principali vie dopaminergiche e noradrenergiche centrali. Il sistema simpatico: recettori, organizzazione e ruolo. Agenti simpaticomimetici indiretti: meccanismo d'azione ed effetti di cocaina ed amfetamine. Farmacologia ed effetti degli agonisti dei recettori adrenergici alfa1 (metoxamina), alfa2 (clonidina e guanabenz), dei recettori beta (dobutamina, isoprenalina) e selettivi beta2 (salbutamolo e analoghi).

Farmaci simpaticolitici. Meccanismo d'azione ed effetti di reserpina e metirosina. Antagonismo dei recettori adrenergici: antagonisti alfa (fenossibenzamina, fentolamina, tolazolina), antagonisti alfa1-selettivi (prazosina e analoghi), betabloccanti non selettivi (propranololo, timololo, pindololo) e beta1-selettivi (acebutololo, atenololo, metoprololo). Il cammino del farmaco: dalla sperimentazione preclinica alle fasi di studio clinico pre- e post-marketing.

La cascata dell'acido arachidonico: enzimi coinvolti e ruolo patofisiologico dei prostanoidi e dei leucotrieni. Modulazione farmacologica della via cicloossigenasica e della via lipoossigenasica.

I gastrasmittori endogeni: fisiopatologia e farmacologia di ossido d'azoto, monossido di carbonio e solfuro d'idrogeno.

Bibliografia e materiale didattico

"Farmacologia Generale e Molecolare"; Clementi, Fumagalli. Ed. UTET

"Farmacologia Generale e Clinica"; Katzung, Masters, Trevor. Ed. Piccin

Modalità d'esame

Fino a Maggio 2017: Esame orale

NOTA: A partire dalla sessione di Giugno 2017, l'esame di Farmacologia Generale si articolerà in una prova scritta ed una prova orale. Saranno ammessi alla prova orale solo coloro che avranno raggiunto la sufficienza nella prova scritta.

Ultimo aggiornamento 14/11/2016 17:27