



UNIVERSITÀ DI PISA

FARMACOLOGIA SPECIALE, FARMACOLOGIA CLINICA E FARMACOVIGILANZA

MATTEO FORNAI

Anno accademico 2016/17
CdS INFORMAZIONE SCIENTIFICA SUL FARMACO
Codice 301EE
CFU 12

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
FARMACOLOGIA CLINICA E FARMACOVIGILANZA	BIO/14	LEZIONI	42	CORRADO BLANDIZZI ANTONELLO DI PAOLO
FARMACOLOGIA SPECIALE	BIO/14	LEZIONI	42	MATTEO FORNAI

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Lo studente avrà acquisito conoscenze in merito alle principali classi di farmaci correntemente impiegati nella pratica clinica e alle possibili reazioni avverse ad essi associate
Lo studente potrà inoltre acquisire conoscenze relative allo sviluppo clinico di un farmaco, alle diverse fasi della sperimentazione pre-marketing dei farmaci e alla struttura di un protocollo di sperimentazione clinica

Modalità di verifica delle conoscenze

L'accertamento delle conoscenze da parte degli studenti sarà effettuato tramite quesiti che verranno posti durante lo svolgimento delle lezioni frontali

Capacità

Lo studente sarà in grado di comprendere i meccanismi alla base dell'attività biologica dei farmaci, il profilo farmacocinetico e farmacodinamico, le dosi di impiego e le principali reazioni avverse.
Lo studente sarà in grado di applicare i principali criteri e algoritmi per l'accertamento delle relazioni di causalità tra impiego dei farmaci e sviluppo di eventi avversi
Lo studente sarà in grado di applicare le conoscenze relative alle fasi della sperimentazione clinica di un farmaco e di costruire in maniera appropriata i diversi elementi di un protocollo di sperimentazione clinica

Modalità di verifica delle capacità

Lo studente sarà chiamato a discutere e riconoscere l'esatta compilazione di una scheda di segnalazione di reazione avversa a un farmaco, nonché alla discussione di un protocollo di sperimentazione clinica di un farmaco.
Lo studente sarà chiamato a risolvere problematiche relative a possibili situazioni di impiego di farmaci in diverse condizioni patologiche con riferimento alla loro efficacia terapeutica, nonché allo sviluppo di possibili reazioni avverse o di interazioni tra farmaci.

Comportamenti

Lo studente sarà in grado di conoscere l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci
Lo studente potrà saper gestire responsabilità di conduzione di protocollo di sperimentazione clinica di un farmaco
Saranno acquisite accuratezza e precisione nello svolgere attività di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci

Modalità di verifica dei comportamenti

Lo studente dovrà essere in grado di discutere casi relativi all'appropriatezza prescrittiva di un farmaco, alla costruzione di un protocollo di sperimentazione clinica e al monitoraggio delle reazioni avverse a farmaci

Prerequisiti (conoscenze iniziali)



UNIVERSITÀ DI PISA

Lo studente dovrebbe conoscere i principi relativi alla farmacologia generale, alla biologia cellulare e molecolare, all'anatomia e fisiologia umana, nonché alla fisiopatologia delle principali malattie dell'uomo. Inoltre lo studente dovrebbe conoscere i fondamenti della biochimica, con particolare riferimento alle vie metaboliche endogene e delle sostanze xenobiotiche.

Indicazioni metodologiche

Le lezioni si svolgeranno mediante l'impiego di diapositive che lo studente potrà acquisire tramite richiesta al docente di riferimento di ciascun modulo dell'insegnamento.

Lo studente avrà inoltre la possibilità di chiedere il ricevimento al docente, previa appuntamento via email o telefono, allo scopo di ottenere ulteriori chiarimenti relativi agli argomenti svolti durante le lezioni frontali.

Programma (contenuti dell'insegnamento)

MODULO DI FARMACOLOGIA SPECIALE

FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

- Introduzione alla farmacologia del sistema nervoso autonomo
- Farmaci attivi sul sistema colinergico: generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori muscarinici (M1-M5) e nicotinici (N1, gangliari; N2, muscolari), farmaci agonisti e antagonisti dei recettori muscarinici e nicotinici, farmaci colinomimetici indiretti (inibitori dell'acetilcolinesterasi). Principali impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- Farmaci attivi sul sistema noradrenergico: generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori adrenergici alfa e beta, effetti farmacologici di adrenalina e noradrenalina, farmaci agonisti e antagonisti dei recettori adrenergici alfa-1, alfa-2, beta-1 e beta-2. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci attivi sul sistema istaminergico: generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori istaminergici (H1, H2, H3 e H4), farmaci antagonisti dei recettori H1 di vecchia (etanolamine, alchilamine, piperidine, piperazine) e nuova generazione (terfenadina, mequitazina, astemizolo, loratadina, fexofenadina, desloratadina), antagonisti dei recettori H2 (cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina). Impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- Farmaci attivi sul sistema serotoninergico: generalità, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori serotoninergici (5-HT), farmaci agonisti e antagonisti dei principali recettori serotoninergici (agonisti 5-HT1, agonisti 5HT2, antagonisti 5-HT3, agonisti 5-HT4). Impieghi terapeutici. Effetti avversi.

FARMACI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

- Introduzione alla farmacologia del sistema nervoso centrale: mediatori e neuromodulatori.
- Ansiolitici e ipnotici: generalità. Recettori GABAergici (GABA-A e GABA-B). Farmaci modulatori allosterici dei recettori GABA-A (benzodiazepine, barbiturici, nuovi ipnotici). Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci antipsicotici: generalità. Fenotiazine, butirrofenoni, benzamidi, neurolettici atipici. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci antidepressivi e stabilizzanti dell'umore: generalità. Principali mediatori e sistemi recettoriali coinvolti nella fisiopatologia della depressione. Farmaci inibitori delle monoaminoossidasi (MAO), antidepressivi triciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI), nuovi antidepressivi. Lito. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci antiepilettici: generalità. Farmaci impiegati per il trattamento delle crisi parziali e generalizzate. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci impiegati nel trattamento del morbo di Parkinson: generalità. L-DOPA e dopamino-agonisti, inibitori della DOPA-decarbossilasi, inibitori delle MAO e delle COMT, amantadina, inibitori delle colinesterasi. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci analgesici oppioidi: endorfine, encefaline e dinorfine, classificazione, distribuzione tissutale e funzioni dei recettori oppioidi (m, k, d), farmaci agonisti e antagonisti oppioidi dei recettori oppioidi, meccanismi alla base degli effetti analgesici degli agonisti oppioidi. Impieghi terapeutici. Effetti avversi

FARMACI ANESTETICI LOCALI E GENERALI

- Anestetici locali. Meccanismo d'azione, classificazione (amidi: lidocaina, mepivacaina, bupivacaina; esteri: benzocaina, procaina, tetracaina), relazione struttura-attività, associazione con simpaticomimetici vasocostrittori (adrenalina), impieghi clinici, effetti avversi
- Anestetici generali. Generalità, classificazione, meccanismi d'azione e principali effetti avversi

FARMACOLOGIA CARDIOVASCOLARE E RENALE

- Farmaci ad azione stimolante la contrattilità del miocardio (inotropi positivi): digitagici, inibitori delle fosfodiesterasi, agonisti dei recettori beta-adrenergici. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci calcio antagonisti: generalità. Verapamil, diltiazem, diidropiridine di prima e seconda generazione. Impieghi terapeutici ed effetti avversi.
- Farmaci antiaritmici: generalità. Classificazione. beta-bloccanti, anestetici locali, calcio-antagonisti. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci nitrovasodilatatori: nitroglicerina, isosorbide mononitrato e dinitrato, sodio nitroprussiato. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci diuretici: generalità. Diuretici osmotici, inibitori dell'anidrasi carbonica, tiazidici, diuretici dell'ansa, diuretici aldosteronici e risparmiatori di potassio. Associazioni. Impieghi terapeutici. Effetti avversi.
- Farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina: inibitori dell'enzima di conversione (ACE-inibitori), antagonisti dei recettori dell'angiotensina (Sartani).
- Farmaci antiaggreganti piastrinici e anticoagulanti: Meccanismi dell'aggregazione piastrinica e della coagulazione; inibitori



UNIVERSITÀ DI PISA

dell'aggregazione piastrinica; anticoagulanti orali; anticoagulanti iniettabili (eparina ad alto e basso peso molecolare); meccanismi d'azione, principali impieghi clinici; principali effetti avversi.

- Farmaci impiegati nelle dislipidemie: statine (lovastatina, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina). Inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo (Ezetimibe). Fibrati (clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil). Resine a scambio ionico (colestiramina). Inibitori delle lipasi intestinali (Orlistat). Acido nicotinico. Meccanismi d'azione, impieghi terapeutici, effetti avversi.

FARMACI DELL'APPARATO GASTROINTESTINALE

- Farmaci antiacidi, antisecretivi e protettivi della mucosa gastrica: Sali inorganici (idrossido di alluminio e di magnesio, bicarbonati, magaldrato). Inibitori di pompa protonica (omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo), meccanismo d'azione, principali impieghi terapeutici, principali effetti avversi. Farmaci protettivi della mucosa gastrica (sucralfato, misoprostolo, alginato). Meccanismo d'azione
- Farmaci procinetici, lassativi, antidiarroidi: meccanismi neuromuscolari di regolazione della peristalsi intestinale. Farmaci attivi sui recettori della dopamina (domperidone, levosulpiride, metoclopramide) e della serotonina (prucalopride). Lassativi osmotici (purganti salini, carboidrati, polialcoli), formanti massa (fibre, colloidali, resine), stimolanti la motilità e/o secrezione (derivati del difenilmetano, antrachinonici). Nuovi farmaci stimolanti la secrezione e la motilità del colon (linaclotide, lubiprostone). Meccanismi d'azione, impieghi terapeutici, effetti avversi. Farmaci antidiarroidi (oppioidi, adsorbenti intestinali, antibiotici ad azione locale).
- Farmaci impiegati nell'osteoporosi: meccanismo d'azione, impieghi terapeutici e reazioni avverse di vitamina D, calcio, bifosfonati (I e II generazione), estrogeni e modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (raloxifene), calcitonina.
- Farmaci miorilassanti: organizzazione anatomico-funzionale del sistema motorio. Bloccanti neuromuscolari (curarici, succinilcolina). Miorilassanti ad azione centrale: benzodiazepine, tiocolchicoside, ciclobenzaprina, agonisti alfa-2 adrenergici (tizanidina). Miorilassanti ad azione diretta (dantrolene). Meccanismi d'azione, principali impieghi terapeutici, effetti avversi.
- Farmaci anti-infiammatori steroidei: Cenni su recettori degli ormoni steroidei e funzioni mediate dagli ormoni glucocorticoidi; meccanismo d'azione; impieghi clinici; principali reazioni avverse.
- Farmaci anti-infiammatori non steroidei: Cenni su ciclo-ossigenasi e funzioni mediate dai prostanoidei; classificazione: inibitori selettivi e non-selettivi di COX-1 e COX-2; meccanismo d'azione; impieghi clinici; principali effetti avversi.
- Farmaci antiasmatici e broncodilatatori: Aspetti generali della regolazione del tono broncomotore (sistema adrenergico, colinergico, NANC). Glucocorticoidi, Beta-2-agonisti, anticolinergici, teofillinici, cromoni, antileucotrieni.
- Farmaci anti-diabetici: Cenni sulla regolazione del metabolismo glucidico. Insuline. Antidiabetici orali (sulfaniluree, biguanidi, gliazidi, inibitori delle alfa-glucosidasi intestinali, tiazolidindionici); meccanismi d'azione; impieghi clinici; principali effetti avversi.

MODULO DI FARMACOLOGIA CLINICA

1. Introduzione alla farmacologia clinica. Tempi e risorse necessari per lo sviluppo dei farmaci. Cenni ai tipi e alle fasi degli studi clinici, cecità.
2. Arruolamento dei pazienti: criteri di inclusione ed esclusione, randomizzazione, dimensione del campione. Definizione di obiettivi ed endpoints degli studi.
3. Studi di coorte e studi caso-controllo. Studi RCT e meta-analisi. Studi clinici di FASE 0: finalità e caratteristiche distintive (impiego di biomarcatori, numerosità dei pazienti, escalation di dose, endpoint per la valutazione dei risultati dello studio).
4. Studi di fase 0: aspetti etici della sperimentazione. Sperimentazione clinica di fase I: definizione, caratteristiche principali, obiettivi. Volontari sani e pazienti. Unità Clinica di fase I.
5. Studi clinici di fase I: modalità e criteri per la scelta delle dosi. Dose massima tollerata e tossicità dose limitante. Studi clinici di fase II: caratteristiche principali e obiettivi. Fase IIA e fase IIB.
6. Studi clinici di fase III. Caratteristiche principali: finalità, disegno, arruolamento. Autorizzazione all'immissione in commercio.
7. Studi clinici di Fase IV. Caratteristiche principali, finalità, arruolamento dei pazienti e disegno degli studi. Esempi.
8. Farmaci generici e studi clinici di bioequivalenza (BE). Definizione di generico (WHO, EMA, AIFA). AUC, biodisponibilità e BE. Equivalenti farmaceutici, alternative farmaceutiche ed equivalenti terapeutici. Quando sono necessari studi di BE e quando no. Caratteristiche degli studi di BE: disegno, volontari sani, endpoint farmacocinetici. Esempi.
9. Sperimentazione clinica: riferimenti legislativi. Decreto Balduzzi. Osservatorio per la sperimentazione clinica (SC). CTA form. Processo di richiesta di SC: autorità competente (AC) e comitati etici (CE). Definizione, composizione e funzioni dei CE. Accenni alla documentazione per il parere unico.
10. Il protocollo di sperimentazione clinica: principali caratteristiche ed esempi

MODULO DI FARMACOVIGILANZA

Principi generali e obiettivi della farmacovigilanza; definizioni: eventi avversi, effetti avversi, reazioni avverse, effetti collaterali, etc.; classificazione delle reazioni avverse (atteso-inatteso, gravità, intensità, meccanismo); relazione di causalità tra farmaco ed evento avverso (principali criteri e algoritmi); meccanismi delle ADR: tossicità, idiosincrasia; meccanismi delle ADR: allergia, malattie iatrogene; farmacogenetica delle reazioni avverse ai farmaci; farmaci OTC; farmacovigilanza in Italia: la scheda di segnalazione, reti di farmacovigilanza, farmacovigilanza in popolazioni speciali: bambini, anziani, gravidanza; statine: reazioni avverse muscolari, epatiche e neuropsichiatriche; vaccino vigilanza; interazioni tra farmaci, allungamento QTc da farmaci; nimesulide: tossicità epatica dei farmaci; osteonecrosi da bifosfonati; reazioni cutanee da farmaci; FANS/COXIB; reazioni ematologiche da farmaci; reazioni psichiatriche da farmaci; principi di Farmacoepidemiologia (valutazione della tossicità di un farmaco nelle fasi di sviluppo clinico e post-marketing, segnalazione spontanea, studi di coorte e caso controllo, rischio relativo ed odds ratio, studi PEM, studi di disproporzione).



UNIVERSITÀ DI PISA

Bibliografia e materiale didattico

Farmacologia speciale:

Farmacologia, Rang-Dale-Ritter-Flower-Henderson, Editore Elsevier-Masson, VI Edizione, 2012

Farmacologia Clinica:

BACCHIERI ANTONELLA, DELLA CIOPPA GIOVANNI - FONDAMENTI DI RICERCA CLINICA - Springer Italia, 2004, 1a edizione (ISBN: 9788847002111)

Farmacovigilanza:

Reazioni avverse ai farmaci - sospetto e diagnosi (autori Caputi AP, De Ponti F, Pagliaro L) editore raffaello Cortina di Milano. In alternativa un secondo testo, in Inglese, è Pharmacovigilance (Autori: Ron Mann, Elizabeth Andrews) edito da Wiley

Modalità d'esame

Modulo di farmacologia speciale: la prova d'esame è orale e consiste in due domande relative agli argomenti descritti nel programma

Farmacologia Clinica: la prova d'esame è orale e consiste in alcune domande relative agli argomenti descritti nel programma

Farmacovigilanza: la prova d'esame è orale e consiste nel commentare una scheda di segnalazione di reazione avversa ad un farmaco, un'altro quesito relativo a uno o più campi inclusi nella scheda di segnalazione e un'ulteriore quesito generale sul programma d'esame.

Ultimo aggiornamento 14/11/2016 17:27