

Appena saputo che sarei stato *editor* di questo libro, un collega più anziano mi mise in guardia dicendomi: “Stai attento. Non modificare la “bibbia” alla leggera”. Questa reputazione del *G&G* come la “bibbia della farmacologia” è un tributo agli ideali e all’opera degli autori originali, Alfred Gilman e Louis Goodman. Nel 1941, essi stabilirono i principi che hanno guidato questo libro nelle dieci edizioni precedenti e che io stesso e gli *editor* associati abbiamo continuato ad applicare per mettere in relazione la farmacologia con le scienze mediche affini, per reinterpretare le azioni e gli impieghi dei farmaci nel contesto degli importanti sviluppi della medicina e delle scienze biomediche di base, per enfatizzare l’applicazione della farmacodinamica alla terapia e per realizzare un libro utile sia agli studenti sia ai medici.

Come per tutte le edizioni a partire dalla seconda, studiosi esperti hanno scritto i singoli capitoli, alcuni dei quali sono nuovi in questa edizione. Si sono voluti enfatizzare i principi di base, aggiungendo alcuni capitoli sui trasportatori e sul metabolismo dei farmaci in cui vengono spiegati importanti interazioni farmaco-farmaco e le reazioni avverse ai farmaci. È stato anche aggiunto un capitolo sul campo emergente della farmacogenetica, focalizzando l’attenzione sullo sviluppo di terapie individuali specifiche e sulla comprensione di come il corredo genetico di un individuo determini diverse risposte ai farmaci. Un capitolo intitolato “La scienza della terapia farmacologica” descrive il modo in cui i principi di base della farmacologia vengono applicati alla cura del singolo paziente. La maggior parte degli altri capitoli è stata ampiamente rivista, mentre alcuni di essi sono stati sintetizzati o eliminati.

La realizzazione di un libro di farmacologia a più voci rappresenta una sfida per gli autori e per gli editori sotto diversi punti di vista. Tra le tentazioni manifestamente irresistibili e comprensibili relative alla stesura di un capitolo, rientrano il desiderio di coprire tutti gli argomenti, l’impulso di spiegare il meccanismo di segnale accoppiato alla proteina G e la tendenza a raccontare in dettaglio la storia del settore in cui si è particolarmente esperti, citando tutti i lavori pertinenti a partire da Claude Bernard fino a oggi. Questi elementi, associati ai continui progressi nel campo della conoscenza, producono una notevole pressione che tende a far lievitare la mole del libro. Come “antidoto”, mi sono impegnato insieme agli editori associati a eliminare ripetizioni e parti del testo non essenziali. Insieme abbiamo seguito attenta-

mente i vari collaboratori del libro grazie all’uso della comunicazione rapida via e-mail, interagendo con loro, per chiarire, condensare e riscrivere i testi, rispettando allo stesso tempo i principi degli autori originali e mantenendo la completezza per cui il libro è rinomato. Abbiamo cercato di standardizzare l’organizzazione dei capitoli; in questo modo, gli studenti potranno trovare esposte in carattere di dimensioni normali la fisiologia e la farmacologia di base in ciascun capitolo, mentre il clinico e l’esperto potranno trovare maggiori dettagli nella parte scritta con un carattere più piccolo, evidenziata da titoli facilmente riconoscibili. Inoltre, abbiamo provato a rendere più chiare tabelle e figure in modo da offrire al lettore riepiloghi dei concetti trattati e informazioni esaustive. Nonostante questa undicesima edizione sia leggermente più breve della precedente, pensiamo che sia altrettanto completa in ogni sua parte.

Molte persone meritano di essere ringraziate per aver contribuito alla preparazione di questa edizione. I professori Keith Parker (UT Southwestern) e John Lazo (Università di Pittsburgh) hanno contribuito con la loro vitalità ed esperienza in veste di *editor* associati. La Professoressa Nelda Murri (Università di Washington) ha rivisto ciascun capitolo con il suo occhio attento di farmacista. Due scrittori di Nashville hanno ricoperto ruoli essenziali: Lynne Hutchinson ha collaborato di nuovo in qualità di capo redattore, coordinando l’attività degli autori, degli *editor* e dei correttori, e, per la seconda volta, Chris Bell ha controllato l’accuratezza dei riferimenti bibliografici e ha preparato la stesura finale del manoscritto. Ciascun capitolo è stato letto da esperti del settore oltre agli autori; e gli autori ringraziano questi collaboratori.

Vogliamo inoltre esprimere la nostra gratitudine agli autori delle edizioni precedenti, che riconosceranno senza dubbio alcuni dei loro pezzi migliori. Siamo grati ai nostri editori della McGraw-Hill, Janet Foltin e James Shanahan, che hanno accompagnato il testo finale alla stampa, e alle nostre mogli, il cui sostegno e la cui pazienza rappresentano un dono oltre ogni riconoscenza.

Infine, mi piacerebbe rendere omaggio al mio amico Alfred G. Gilman, in quanto ha arricchito ogni aspetto nel campo della farmacologia in qualità di docente, mentore, ricercatore, *editor* di diverse edizioni di questo libro, vincitore di un premio Nobel, titolare di una cattedra in un rinomato dipartimento di farmacologia e preside di una facoltà di medicina.

*Laurence Brunton*

SAN DIEGO CALIFORNIA

1 LUGLIO 2005

# PREFAZIONE ALLA PRIMA EDIZIONE

Tre sono gli obiettivi che hanno guidato la stesura di questo libro: la correlazione tra la farmacologia e le scienze mediche affini, la reinterpretazione dell'azione e dell'utilizzo dei farmaci basata sugli importanti progressi in medicina e il rilievo con cui vanno sottolineate le applicazioni della farmacodinamica alla terapia.

Per quanto la farmacologia possa essere considerata una scienza medica di base, essa prende liberamente a prestito, contribuendovi generosamente, argomenti e tecniche di molte discipline mediche, cliniche e precliniche. Pertanto, per una corretta presentazione della farmacologia a studenti e medici, è essenziale che le informazioni prettamente farmacologiche vengano correlate con la medicina nel suo insieme. Inoltre, la reinterpretazione dell'azione e dell'utilizzo degli agenti terapeutici di efficacia comprovata alla luce dei recenti progressi nelle discipline mediche è una funzione tanto importante per un moderno testo di farmacologia quanto la descrizione di nuovi farmaci. In molti casi queste nuove interpretazioni necessitano di un allontanamento radicale da concetti accettati ma superati riguardanti le azioni dei farmaci. Infine, come è indicato nel titolo, tutto il testo ha un'impronta di tipo clinico. Questo è d'obbligo, in quanto agli studenti di medicina va insegnata la farmacologia dal punto di vista dell'azione e dell'im-

piego dei farmaci nella prevenzione e nel trattamento delle malattie. Per uno studente, i dati farmacologici di per sé sono privi di valore, a meno che egli non sia in grado di applicare le informazioni che ne derivano alla pratica medica. Questo libro è stato scritto anche per il medico, al quale offre l'opportunità di tenersi aggiornato sugli sviluppi più recenti nella terapia e di acquisire i principi di base necessari per un impiego razionale dei farmaci nella pratica quotidiana.

È necessario un commento sui criteri seguiti per la selezione delle voci bibliografiche. È ovviamente insensato, per non dire impossibile, documentare ogni informazione inserita nel testo. È stata data, pertanto, la preferenza agli articoli con caratteristiche di rassegna, alla bibliografia relativa ai nuovi farmaci e ai contributi originali in settori controversi. Nella maggior parte dei casi sono state citate solamente le ricerche più recenti. Allo scopo di incoraggiare il libero utilizzo della bibliografia, le citazioni riguardano principalmente la letteratura disponibile in lingua inglese.

Gli Autori sono estremamente riconoscenti ai molti colleghi della Yale University School of Medicine per il loro generoso aiuto e per le critiche costruttive. In particolare, essi sono assai grati al professor Henry Gray Barbour per i costanti incoraggiamenti e suggerimenti.

*Louis S. Goodman  
Alfred Gilman*

NEW HAVEN, CONNECTICUT  
NOVEMBRE 1940

# PRESENTAZIONE DELL'EDIZIONE ITALIANA DELL'UNDICESIMA AMERICANA

L'undicesima edizione del *Goodman & Gilman* porta a un significativo turnover per quanto riguarda gli *editor*. Nella decima edizione era ancora presente, anche se solo come consulente, Alfred Goodman Gilman, affiancato agli ormai quasi tradizionali Hardman e Limbird. Questa volta scompaiono del tutto le famiglie Goodman & Gilman e si presentano *editor* nuovi e, nel complesso, non molto conosciuti. Lawrence Brunton è un farmacologo di grande prestigio nel settore del trasporto ionico e dell'attività di prostaglandine e nucleotidi ciclici, specie a livello vascolare. John Lazo è un tossicologo con forti interessi per i meccanismi perossidativi e l'attività dei farmaci antitumorali; di recente ha avviato interessanti aperture ai prodotti naturali attivi sui meccanismi di protezione cellulare. Infine, Keith Parker è un endocrinologo con interessi sia clinici sia di base e ha fornito importanti contributi alla genetica di patologie su base ormonale. Un trio, quindi, con interessi molto diversificati, che ben corrispondono alle più recenti prospettive della farmacologia.

Nella presentazione all'edizione precedente sottolineavo, in effetti, l'inaridirsi della *pipeline* dell'industria farmaceutica, con un numero sempre più ridotto di molecole innovative che emergono dalla ricerca industriale. Nel quinquennio successivo questa tendenza si è purtroppo aggravata ma, nel contempo, sono emerse nuove idee e nuove prospettive per la moderna farmacologia. In particolare, i farmaci già disponibili, grazie agli studi sempre più sofisticati a cui vengono sottoposti, acquisiscono sempre nuove indicazioni. Ne sono esempi il sildenafil, il più conosciuto anti-impotenza, indicato nel trattamento dell'ipertensione polmonare, i più noti antimalarici, utilizzati nel trattamento dell'artrite reumatoide, e la vecchia, tanto temuta talidomide, impiegata nelle sindromi mielodisplastiche.

In aggiunta, la più moderna informatica consente oggi di raccogliere immense quantità di dati sui trattamenti a breve o a lungo termine con farmaci più nuovi o meno nuovi. Nascono quindi le "post-marketing surveillances" che mettono in luce, per esempio, l'aumento di rischio vascolare degli antagonisti COX-2 (anche se, più di recente, si è osservato che anche i vecchi antiinfiammatori non selettivi, con meccanismo forse non molto diverso, possono determinare un analogo aumento del rischio, in particolare coronarico).

Gli studi su larga scala, con la partecipazione di decine di migliaia di pazienti, consentono anche di chiarire alcuni aspetti pratici di terapia. Si veda il caso della scelta degli antipertensivi: pur con dati contrastanti, da un lato sembra venire in luce un'efficacia analoga dei vecchi diuretici nei confronti dei prodotti più nuovi, mentre dall'altro si evidenzia-

no i vantaggi della terapia con calcio-antagonisti rispetto a quella con  $\beta$ -bloccanti.

La considerazione finale è che la conoscenza approfondita del farmaco, tipica di quello che io chiamo il "farmacologo di professione", fa la differenza. L'ampio accesso del non farmacologo alle informazioni sul farmaco, fornite a larghe mani dall'industria, tende a creare un medico "osservatore di effetti", che va in crisi non appena agli effetti "tutti favorevoli" si associa qualche evento inatteso, talora drammatico. Il *Goodman & Gilman* non consente questo genere di comportamenti o deduzioni. La stesura del testo è sempre rigorosa, non offre voli di fantasia o interpretazioni che non siano coerenti con quanto è accertato. Pur con questi limiti, la lettura è sempre gradevole e, nell'edizione italiana, è stata cura mia e dei professori Fabio Celotti, Giancarlo Folco, Guido Franceschini, Stefano Govoni e Angelo Sala il renderla sempre più vicina alle esigenze del lettore "non professionista", consentendogli quindi di trarre il massimo di informazioni da una valanga di dati sperimentali e clinici che potrebbero creare sconforto.

Anche per questa edizione il dottor Alessandro Filippi, responsabile dell'area cardiovascolare per la Società Italiana di Medicina Generale, con l'aiuto delle dottoresse Donatella Besutti e Alessandra Polliani, ha preparato un'appendice dedicata alla realtà italiana, specie per quanto riguarda i farmaci oggetto di prescrizione obbligatoria. È curioso che il *Goodman & Gilman* offra la versione prescrittiva americana (di nessun rilievo pratico per noi, ma comunque con annotazioni culturali assai interessanti) assieme alle ultime norme sulla realtà italiana. Si tratta di note, linee guida e tante altre iniziative che sembrano tutte convergere sulla non sempre facile interazione medico-malato.

Nella precedente edizione Alfred Goodman Gilman si augurava un futuro nel quale gli ospedali fossero solo centri traumatologici e i farmaci consentissero di prevenire gli handicap e di ridurre la morte precoce. Qualcosa del genere sta avvenendo nell'area del cancro, dove i nuovi anticorpi monoclonali umanizzati, di ottima tollerabilità pur con costi molto elevati, consentono di prolungare la sopravvivenza senza le sofferenze tipiche della chemioterapia più classica. Tuttavia, vi è ancora molta strada da fare e il progresso non è stato pari alle attese per patologie come la malattia di Alzheimer, il diabete e, probabilmente, l'eccesso ponderale, ormai un'epidemia non solo del mondo occidentale, che porterà entro pochi decenni il numero dei diabetici a 300 milioni, con tutte le conseguenze vascolari e non vascolari di questa patologia e il porsi sempre più impellente di problematiche farmaco-economiche.

Conclude il *Goodman & Gilman* una lista molto aggiornata di oltre 300 molecole in commercio, con le caratteristiche cinetiche, i dosaggi ecc. Rispetto a precedenti edizioni sono più numerose le note a piè pagina, non solo di tipo farmacocinetico. L'interesse dell'opinione pubblica si focalizza sempre più sulle caratteristiche di rischio-beneficio dei farmaci e di recente è comparsa sulla stampa finanziaria l'iniziativa di una giovanissima ricercatrice (poco più che ventenne, senza training farmacologico) che ha messo

a punto un curioso sistema per determinare il rischio di tossicità dei farmaci, con un prelievo di sangue dal dito e la misurazione di una serie di variabili con un sistema *online* assai sofisticato. Il farmacologo ormai anziano plaude a queste iniziative imprenditoriali coraggiose, ma non può non rilevare che la dottrina è ancora e solo quella di un testo come il *Goodman & Gilman*. La garanzia dell'affidabilità delle risposte assicurerà anche all'undicesima edizione il meritato successo.

Cesare R. Sirtori