

FARMACOCINETICA

Studia i movimenti del farmaco nell'organismo. Le varie fasi della cinetica di un farmaco sono:

Assorbimento

Passaggio del farmaco dalla sede di applicazione al sangue attraverso le membrane biologiche

Distribuzione

Distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo

Metabolismo o Biotrasformazione

Modificazioni chimiche che il farmaco subisce nell'organismo, principalmente ad opera del fegato

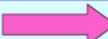
Eliminazione

Eliminazione del farmaco dall'organismo, prevalentemente avviene ad opera del rene

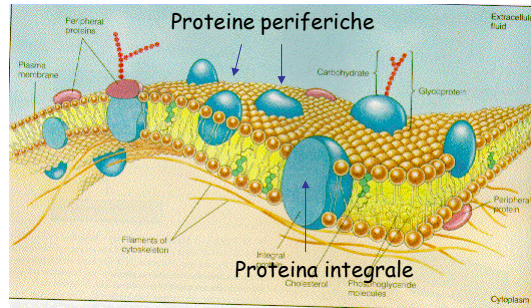
ASSORBIMENTO: visione d'insieme

Alcuni farmaci funzionano al di fuori del corpo (creme e pomate, alcuni lassativi, decontaminanti etc.) ma la maggior parte devono:

- ❖ **Entrare in circolo:** via ENTERALE - orale, sublinguale, buccale, rettale - o PARENTERALE - sc, im, iv, it
- ❖ **Attraversare barriere lipidiche:** Parete intestinale, parete dei capillari, membrane cellulari, barriera emato-encefalica.

 Per arrivare all'interno del corpo e raggiungere target cellulari i farmaci debbono attraversare membrane biologiche. L'attraversamento avviene in genere per diffusione e l'energia è fornita dalla differente concentrazione delle molecole ai due lati della membrana.

MEMBRANA CELLULARE



La membrana cellulare è costituita da un doppio strato fosfolipidico le cui teste idrofile formano le superfici interna ed esterna e le code idrofobe si uniscono al centro della membrana. Il doppio strato ha uno spessore di circa 4,5 nanometri. Le proteine, che costituiscono gli altri componenti della membrana, possono essere di due tipi. Alcune dette periferiche sono disposte su entrambe le facce della membrana, altre dette integrali penetrano nella membrana e l'attraversano completamente.

Passaggio attraverso le membrane lipidiche

La **diffusione** dipende da: SUPERFICIE ASSORBENTE, GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE, COEFFICIENTE DI DIFFUSIONE, LIPOSOLUBILITA', PESO MOLECOLARE DEL FARMACO

MODALITA' DI PASSAGGIO ATTRAVERSO LA MEMBRANA CELLULARE:

- **DIFFUSIONE ATTRAVERSO I PORI** (glomeruli 68K ; capillare 30K; NB i capillari del cervello hanno giunzioni strette).
- **TRASPORTO MEDIATO DA CARRIER** (specifico, saturabile; Fe nell'intestino; L-DOPA a livello della barriera emato-encefalica)
- **PINOCITOSI** (insulina in CNS; tossina botulinica nell'intestino)



ASSORBIMENTO

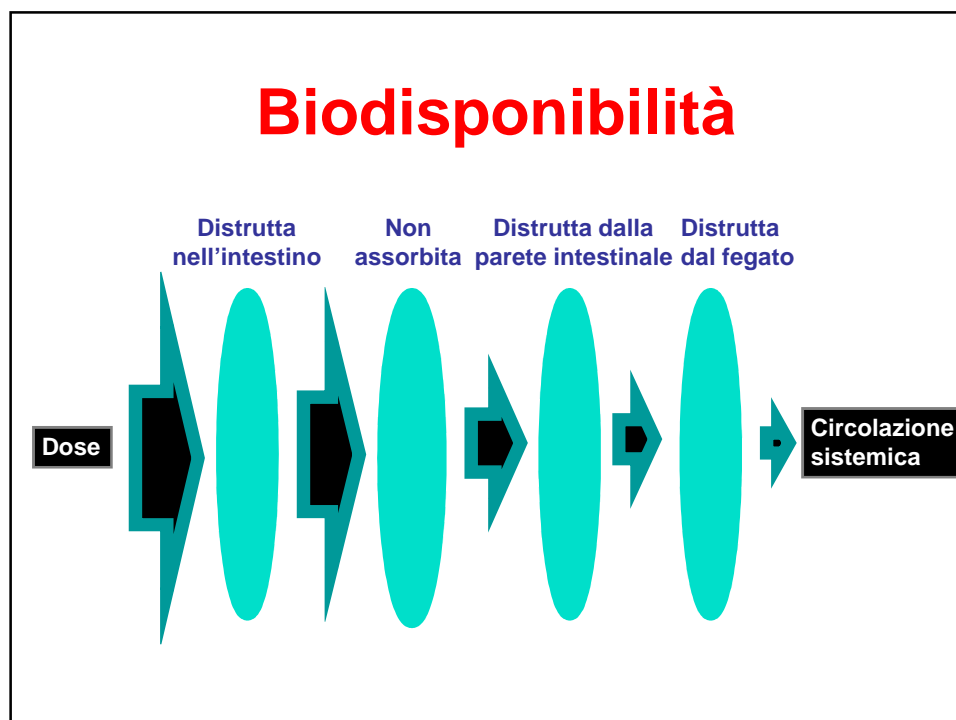
L'entità e la velocità di assorbimento di un farmaco dipendono essenzialmente dalla:

1. Via di somministrazione
2. Forma farmaceutica
3. Solubilità del farmaco a livello dei tessuti nei quali viene posto

Biodisponibilità

Rappresenta la percentuale di farmaco che è reso disponibile all'organismo

- L'iniezione intravenosa del farmaco determina una biodisponibilità del 100%
- Nelle altre vie di somministrazione la biodisponibilità può essere inferiore al 100%



Principali vie di somministrazione dei farmaci

Enterali

(in cui si utilizza l'apparato gastroenterico)

1. Orale
2. Sublinguale
3. Rettale

Principali vie di somministrazione dei farmaci

Parenterali

(diverse rispetto all'apparato gastroenterico)

1. Endovenosa
2. Intramuscolare
3. Sottocutanea
4. Intradermica
5. Inalatoria
6. Intratecale
7. Intrarteriosa

Principali vie di somministrazione dei farmaci

Topiche

1. Percutanea
2. Transmucosa

Ordine decrescente delle principali vie di somministrazione in relazione alla velocità ed entità **dell'ASSORBIMENTO**

1. Endovenosa
(non c'è la fase di assorbimento)
2. Inalatoria
3. Sublinguale
4. Sottocutanea
5. Intramuscolare
6. Intradermica
7. Rettale
8. Orale

Via Orale (per os)

Vantaggi

- Semplice
- Economica
- Ben accettata dal paziente
- Possibilità di intervenire in caso di errore
- Utile nelle terapie protratte

Via Orale (per os)

Svantaggi

- Non adatta per farmaci distrutti dall'acidità gastrica o dagli enzimi digestivi
- Possibile interazione con il cibo
- Assorbimento variabile sia come entità che velocità
- Effetto del primo passaggio epatico
- Inadatta per soggetti non cooperanti (neonati, pazienti incoscienti, ecc.) o che vomitano
- Non indicata nei casi in cui si vuole un effetto immediato

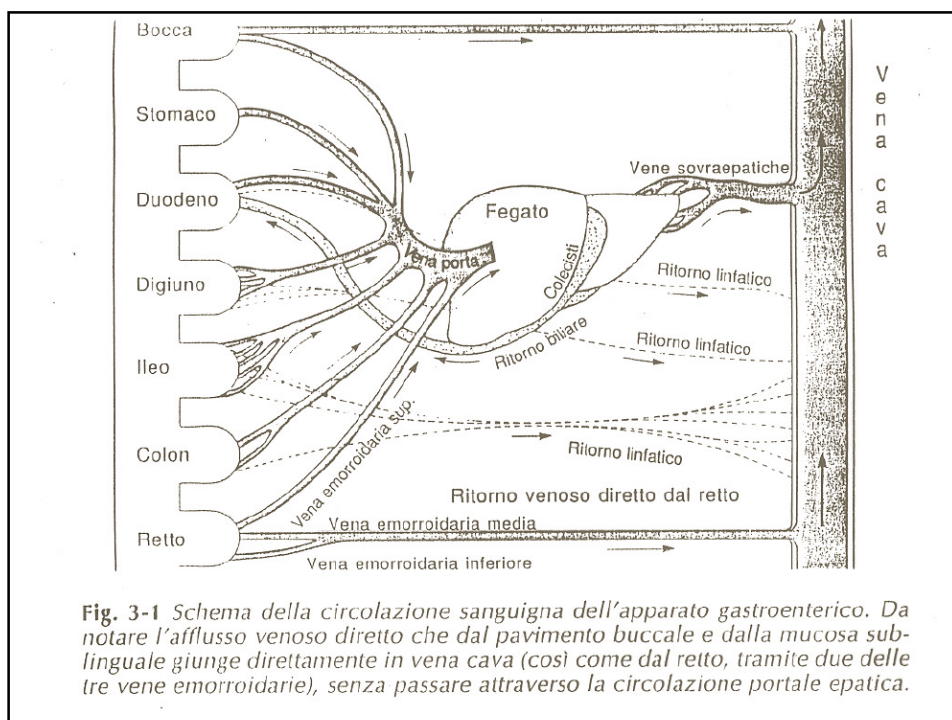


Fig. 3-1 Schema della circolazione sanguigna dell'apparato gastroenterico. Da notare l'afflusso venoso diretto che dal pavimento buccale e dalla mucosa sublinguale giunge direttamente in vena cava (così come dal retto, tramite due delle tre vene emorroidarie), senza passare attraverso la circolazione portale epatica.

Via Orale (per os)

Ulteriori raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci per via orale

- Agitare il medicinale nel caso di preparazione liquida
- Prestare attenzione al problema delle interazioni con il cibo

Farmaci e cibo

- In generale la somministrazione di un farmaco per os lontana dai pasti comporta un assorbimento più rapido e completo.
- La somministrazione in vicinanza dei pasti può limitare i fenomeni irritativi alle mucose.
- Alcuni farmaci possono interagire con determinati alimenti, ad esempio le tetracicline (antibatterici) si legano al calcio contenuto nel latte (o formaggi) e questo impedisce il loro assorbimento.
- Per somministrazione **prima dei pasti** si intende: da 30 a 0 minuti prima del pasto
- Per somministrazione **dopo i pasti** si intende: entro 30 minuti dopo il pasto
- Per somministrazione **lontano dai pasti** si intende: 3-4 ore prima o dopo il pasto

Effetto del contenuto gastrico sull'assorbimento
Concentrazione serica di 7-cloro-6-dimetil-tetraciclina dopo una
singola dose di 300 mg assunta per via orale

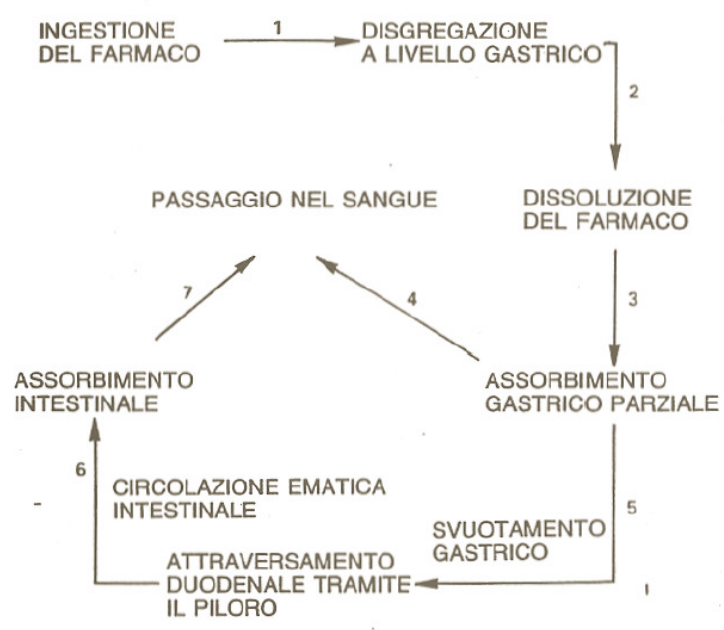
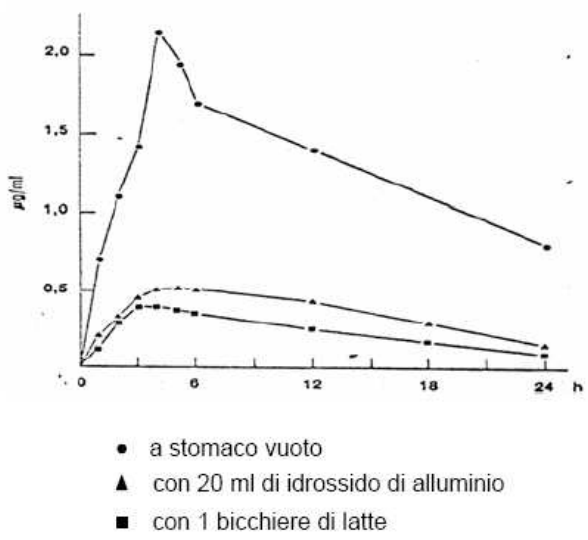


Fig. I.2 Le differenti tappe dell'assorbimento gastroenterico di un farmaco.

FORME FARMACEUTICHE PER LA VIA ORALE

- **Capsula**: contenitore gelatinoso di forma cilindrica contenente il farmaco in polvere o in granuli o (raramente) liquido. Esistono anche capsule gastroresistenti o a lento rilascio.
- **Compresa**: il farmaco polverizzato è compresso in forma di discoide frammisto a diversi eccipienti. Anche queste possono essere gastroresistenti ed a lento rilascio.
- **Confetto**: compressa con rivestimento zuccherino.
- **Pastiglia**: compressa edulcorata da sciogliere in bocca.
- **Elisir**: farmaco sciolto in acqua ed alcool con aggiunta di sostanze aromatiche.
- **Sciroppo**: farmaco sciolto in una soluzione concentrata di zucchero.
- **Sospensione**: particelle solide di farmaco disperse in un liquido.
- **Emulsioni**: piccole quantità di acqua sono disperse in olio o di olio in acqua. Le emulsioni sono usate per mascherare sapori amari o migliorare la solubilità di certi farmaci.

Via Sublinguale

Vantaggi

- Passaggio diretto (evitando il filtro epatico) nella circolazione sistemica
- Effetto rapido
- Utile per l'autosomministrazione al bisogno
- Possibilità di interrompere l'effetto sputando la compressa

Via Sublinguale

Svantaggi

- Irritazione della mucosa
- Inadatta per uso regolare e frequente
- Necessità di evitare la deglutizione

Via Rettale

Vantaggi

- Utile nel caso di vomito, paziente incosciente, bambini piccoli
- Per somministrazione di farmaci irritanti per lo stomaco
- Per azione locale (es. purganti irritativi)
- Si evita in parte il filtro epatico

Via Rettale

Svantaggi

- Materiale fecale può interferire con l'assorbimento
- Possibile irritazione locale
- Non particolarmente gradita dai pazienti

Via Rettale

Ulteriori raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci per via rettale

- Nel caso che la supposta si ammorbidisce (ad esempio perché non conservata in luogo fresco) tenerla, dentro la sua confezione sigillata, sotto acqua corrente fredda
- Utilizzare guanto monouso o copri-dito (indice per adulti, anulare per bambini) per la somministrazione
- Assicurarsi che il paziente abbia defecato
- Fare flettere la gamba superiore del paziente verso il bacino

Via Endovenosa (e.v. o i.v.)

Vantaggi

- Azione rapida: utile nelle situazioni di emergenza e per ottenere un'elevata concentrazione di farmaco nel sangue
- Precisione nel dosaggio
- Possibilità di somministrare volumi notevoli
- Possibilità di somministrare sostanze irritanti
- Utilizzabile nei pazienti incoscienti

Via Endovenosa (e.v. o i.v.)

Svantaggi

- Maggior rischio di gravi effetti avversi (flebiti, embolie, shock anafilattico, infezioni)
- Nel caso di errore (dosaggio o forma farmaceutica non idonea) non è possibile evitare gli effetti avversi provocati
- Non particolarmente gradita dai pazienti

Via Endovenosa (e.v. o i.v.)

Ulteriori raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci per via endovenosa

- Prestare attenzione alle misure di asepsi
- Non somministrare soluzioni oleose o in sospensione (pericolo di emboli)
- Verificare la limpidezza della soluzione
- Eseguire le iniezioni lentamente (attenzione ai rallentamenti di flusso. Bisogna consultare il medico in pazienti con compromissione cardiaca, renale o circolatoria).
- Evitare gli stravasi
- Nel caso di infusioni regolare e verificare la velocità del deflusso (se il gocciolamento avviene per gravità regolarlo secondo la giusta velocità di infusione per veicolare i ml prescritti. Se si usa una pompa di infusione accertarsi che il sensore delle gocce sia posizionato sopra il livello del fluido nella camera del gocciolamento ed inferiormente alla porta da cui il fluido gocciola).
- Verificare la compatibilità del farmaco con la soluzione utilizzata o tra i farmaci nel caso vengano mescolati insieme (pratica poco consigliabile)

Via Intramuscolare (i.m.)

Vantaggi

- Assorbimento rapido
- Possibilità di utilizzo nei pazienti incoscienti
- Più sicura rispetto alla via e.v.
- Adatta anche per preparati deposito (ritardo)

Via Intramuscolare (i.m.)

Svantaggi

- Provoca talora dolore nella sede d'iniezione
- Non si possono somministrare farmaci necrotizzanti

Via Intramuscolare (i.m.)

Ulteriori raccomandazioni per la somministrazione dei farmaci per via intramuscolare

- Accertarsi di non essere entrati con l'ago in vena (in particolare per le soluzioni oleose)
- Nel caso vengano somministrati due farmaci con la stessa siringa verificare la compatibilità
- Non massaggiare il sito di iniezione poiché si può aumentare il dolore anche se il massaggio facilita l'assorbimento.

Via Inalatoria

Vantaggi

- Assorbimento estremamente rapido
- Si evita il filtro epatico
- Possibilità di autosomministrazione
- Utile anche per azione locale
- Adatta per somministrazione di gas (anestetici)

Via Inalatoria

Svantaggi

- Minor controllo del dosaggio
- Necessità di apparecchiature particolare
- Possibilità di irritazione locale

Via Sottocutanea

Vantaggi

- Azione rapida
- Adatta per preparati deposito
- Possibilità di autosomministrazione

Via Sottocutanea

Svantaggi

- Non adatta per sostanze irritanti
- Assorbimento scarso in pazienti con insufficienza circolatoria periferica
- Iniezioni ripetute possono provocare lipoatrofia con conseguente scarso assorbimento

Via Percutanea

- Utilizzata generalmente per un'azione locale a livello della cute stessa o del derma, talvolta si utilizza anche per ottenere un effetto sistemico (ad esempio con i **cerotti transdermici**). Per avere o aumentare questo effetto è possibile fare delle manipolazioni: l'occlusione prolungata della superficie cutanea con plastica risulta più efficace dell'operazione di stripping con nastro adesivo (cioè l'eliminazione dello strato corneo), e la combinazione dei due metodi ha un effetto sinergico. Ciò permette di raggiungere concentrazioni di farmaco superiori a quelle misurabili dopo somministrazione orale. Bisogna considerare che la diffusione in profondità avviene a forma di cono con la base verso l'alto e perciò per avere un esteso interessamento a livello di muscolatura sottocutanea è necessario applicare sulla epidermide il farmaco in maniera estesa. L'assorbimento cutaneo di farmaci varia a seconda della zona corporea: è massima per cuoio capelluto, fronte, mandibola, ascella, scroto e minima per palmo, caviglia, arco plantare.

Via Percutanea

- Se la cute è lesionata possono essere assorbiti farmaci altrimenti non assorbibili o si può aumentare l'assorbimento.
- Forma particolare di somministrazione per via cutanea è la **ionoforesi**: cioè l'impiego di corrente elettrica continua che favorisce l'assorbimento del farmaco.

FORME FARMACEUTICHE PER LA VIA CUTANEA

- **Gel:** sostanza colloidale che si presenta sotto forma di massa semisolida gelatinosa.
- **Unguenti:** preparazioni oleose. Hanno una consistenza dura ed untuosa, sono usati in corso di lesioni secche per idratare e lubrificare la cute. Meno irritanti delle creme, non vanno usati su lesioni erose o aperte o su ulcere da stasi.
- **Creme:** emulsioni semisolide del tipo olio in acqua o acqua in olio. Si assorbono con una leggera frizione. Usate nella flogosi cronica (secca, squamosa).
- **Lozioni:** emulsioni oleose o idroalcoliche. Utili nelle affezioni infiammatorie ed essudative ma anche nella dermatosi secca. Possono risultare irritanti qualora producano una eccessiva secchezza cutanea. Vanno agitate prima dell'uso.
- **Soluzioni:** miscele omogenee di due o più sostanze, comode specialmente per il cuoio capelluto. Sono più secche delle lozioni ed in grado di disidratare maggiormente i diversi costituenti cutanei.
- **Polveri:** impiegate come agenti protettivi di zone intertriginose, solco intergluteo, ascelle, inguini, solchi sottomammari. Riducono la macerazione, l'essudazione, il grattamento, lo sfregamento ed hanno una azione adsorbente.
- **Cerotti trasdermici:** cerotti che contengono incorporati farmaci che vengono rilasciati lentamente.

Altre comuni sedi di somministrazione di farmaci per azione locale

- Naso (gocce, spray)
- Vagina (ovuli, candelette, irrigazioni, creme)
- Orecchio (gocce)
- Occhio (colliri, pomate, bagni oculari)

Tabella 3. Somministrazione e assorbimento dei farmaci e loro formulazione

Vie di somministrazione	Membrana	Modalità di assorbimento	Formulazione
Orale	Mucosa del tratto gastro-intestinale	Dipende dall'area della superficie di assorbimento, dal flusso sanguigno dell'area e dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco	Soluzione, sospensione, compressa, capsula
Parenterale - Endovenosa - Intramuscolare - Sottocutanea	Nessuna Endotelio dei capillari vascolari e linfatici	Diretta Rapida per soluzioni acquose; prolungata per formulazioni ritardo	Soluzione Soluzione, sospensione, impianti solidi
Inalatoria	Mucosa del tratto respiratorio, epitelio alveolare	Rapida	Aerosol
Cutanea	Epitelio cheratinizzato	Rapida, per farmaci non ionizzati e liposolubili	Unguento, crema, lozione, gel
Sublinguale	Mucosa del cavo orale	Rapida	Compressa
Rettale	Mucosa del retto	Rapida; spesso irregolare ed incompleta	Supposta, unguento
Congiuntivale	Mucosa della congiuntiva ed epitelio corneale	Rapida	Gocce, unguento
Vaginale/Uretrale	Mucosa della vagina e dell'uretra	Rapida	Pessario, candele, crema

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Orale

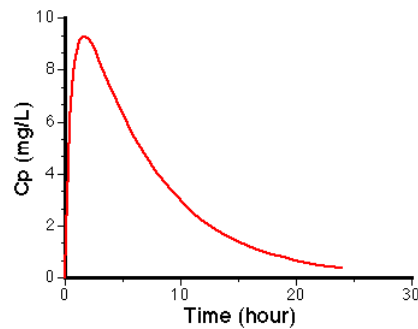
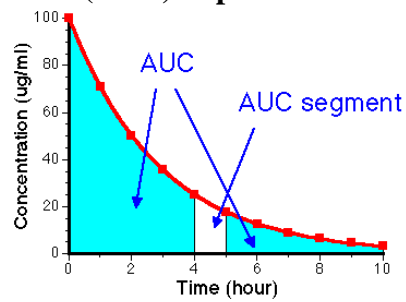
- Interferenza con il cibo
- Diarrea (aumentata peristalsi intestinale)
- Vomito
- Interazione tra farmaci
- Condizioni di malassorbimento (anziani)
- Resezioni gastriche o intestinali
- Stenosi pilorica

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Parenterale

- Edemi e ascessi (via s.c.)
- Insufficienza circolatoria periferica (i.m., s.c.)
- Shock e fuoriuscita del farmaco dalla vena (e.v.)
- Interazione tra farmaci (vasocostrittori, vasodilatatori)

- L'**entità** dell'assorbimento è la quantità di sostanza che viene effettivamente assorbita; tale quantità non può essere misurata direttamente. Un indice dell'entità è l'**area sotto la curva (AUC, Area Under the Curve)** del grafico concentrazione-tempo. L'AUC, tuttavia, dipende anche da altri parametri (velocità di eliminazione, volume di distribuzione).

Area sotto la curva (AUC) dopo somministrazione endovenosa

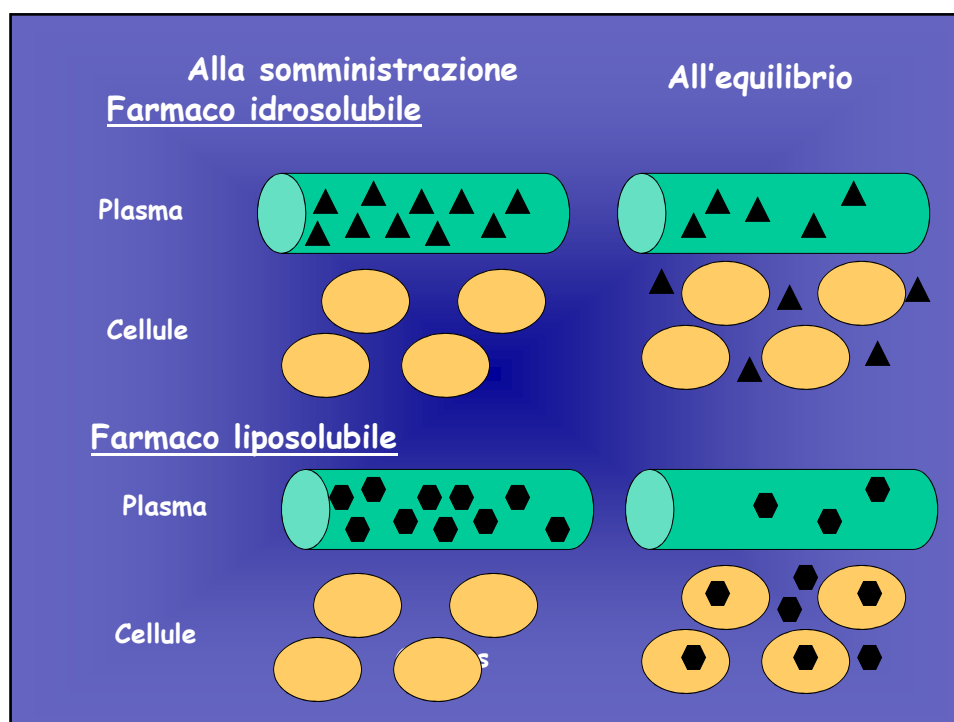
Curva
concentrazione-
tempo dopo
somministrazione
non endovenosa

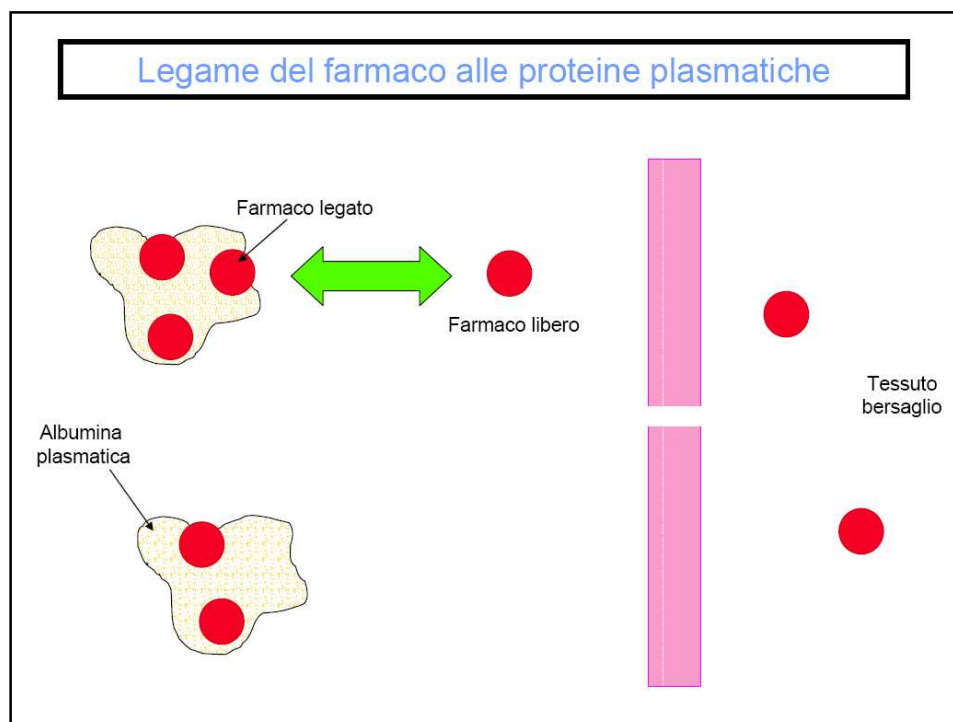
La **DISTRIBUZIONE** di un farmaco è l'insieme di eventi che determinano il trasferimento reversibile del farmaco dal sangue ai vari organi tra i quali il suo sito di azione

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

Il processo di distribuzione di un farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo è influenzato da diversi fattori:

- Caratteristiche chimico-fisiche del farmaco (in particolare la sua liposolubilità)
- Vascolarizzazione degli organi (un farmaco raggiunge più velocemente gli organi maggiormente perfusi dal sangue, quali cuore, encefalo, fegato e rene, ricevono il farmaco)
- Percentuale di farmaco legato alle proteine plasmatiche
- Presenza di particolari strutture anatomico/funzionali (barriera placentare, barriera emato-encefalica)





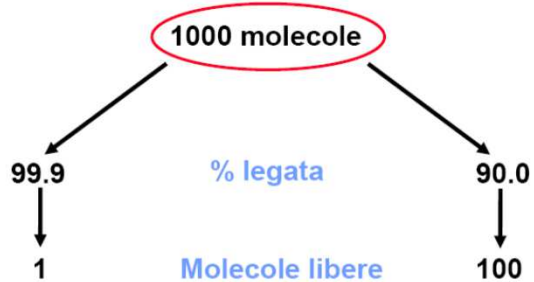
Legame alle proteine

- Soprattutto alle albumine ma anche alfa glicoproteine e lipoproteine
- Il farmaco legato non attraversa le membrane
- Equilibrio continuo tra parte libera e legata

Legame farmaco-proteine

50% legato	90% legato
Farmaco libero (5)	Farmaco libero (1)
↓ ↑	↓ ↑
Farmaco legato (5)	Farmaco legato (9)
<hr/>	
Farmaco totale (10)	Farmaco totale (10)

Alterazione del legame del farmaco alle proteine plasmatiche



Incremento di 100 volte della concentrazione di farmaco libero e attivo sul sito bersaglio

EFFICACE



TOSSICO

Siti di deposito cellulare

- I farmaci possono legarsi anche con costituenti cellulari tissutali quali proteine, fosfolipidi, nucleoproteine.
- Si possono così avere dei siti di deposito a livello di alcuni tessuti nei cui confronti un farmaco ha un particolare TROPISMO
- Esempi di tropismo:
 - Tetracicline (antibatterici) verso il tessuto osseo
 - Tiopentale (anestetico) verso il tessuto adiposo
 - Cloroquina (antimalarico) verso il fegato
 - Amiodarone (antiaritmico) verso la tiroide

Volume di distribuzione (Vd)

Attraverso il “volume di distribuzione” si può interpretare la capacità di ciascun farmaco di distribuirsi di più o di meno nell’organismo

Il Vd riflette la quantità di farmaco che rimane nel sangue dopo il suo assorbimento

- Più farmaco nel sangue minore il volume di distribuzione
- Meno farmaco nel sangue maggiore il volume di distribuzione

Formula per calcolare il volume di distribuzione

$$Vd = \frac{D}{C}$$

Vd = volume of distribuzione
 D = dose (assumendo 100% assorbimento)
 C = concentrazione farmaco nel sangue

La conoscenza del volume di distribuzione di un farmaco consente di calcolare la sua concentrazione plasmatica in base alla dose somministrata

Volume di distribuzione

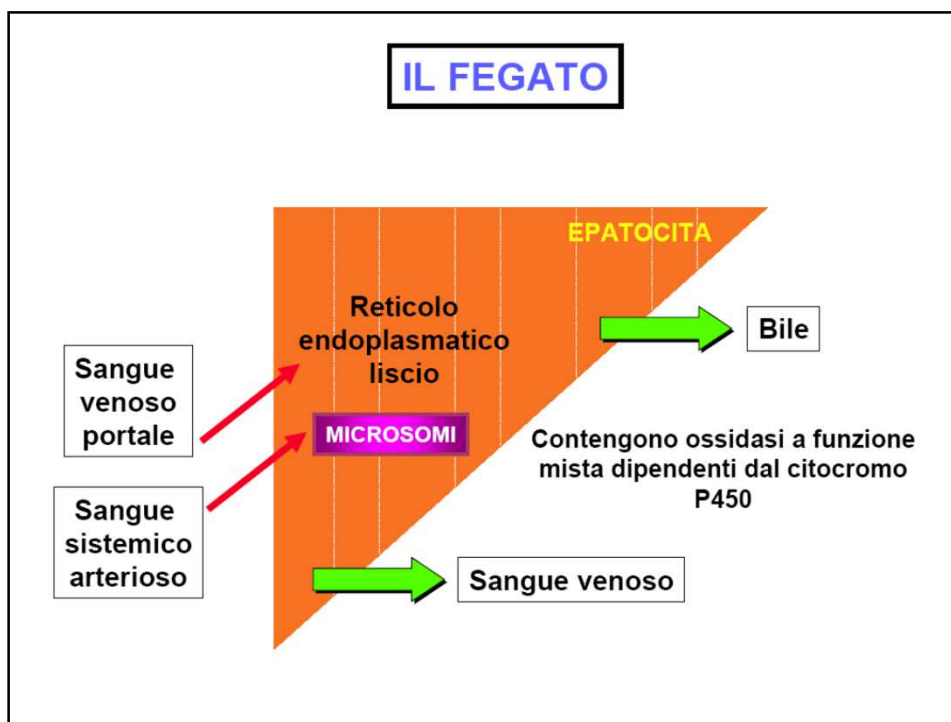
Supponiamo che il farmaco XXX dia una concentrazione plasmatica di 0,1 mg/ml dopo somministrazione di 1 g per via e.v.

$$Vd = \frac{1000 \text{ mg}}{0,1 \text{ mg/ml}} = 10000 \text{ ml} = 10 \text{ litri}$$

In genere il Vd si esprime come litri/kg peso corporeo. Se la persona dell'esempio pesa 50 kg il volume di distribuzione sarà: $Vd = 10L/50kg = 0,2 \text{ L/Kg}$

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

- Con il termine metabolismo si intendono le modificazioni chimiche che un farmaco subisce nell'organismo.
- Sede principale dei processi metabolici è il FEGATO per l'azione degli enzimi microsomiali delle cellule epatiche.
- Altre sedi di metabolizzazione di minore importanza sono il rene, il polmone, l'intestino (anche per azione della flora batterica).



METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

- Le reazioni chimiche con le quali si attua il metabolismo dei farmaci sono:

OSSIDAZIONE

RIDUZIONE

IDROLISI

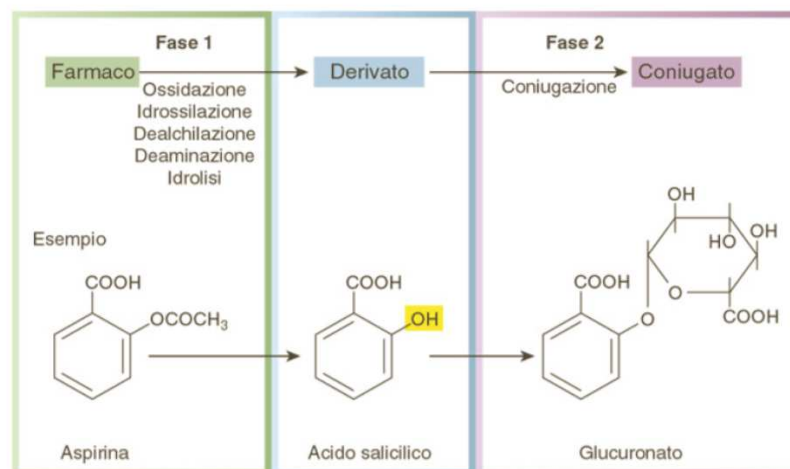
FASE I

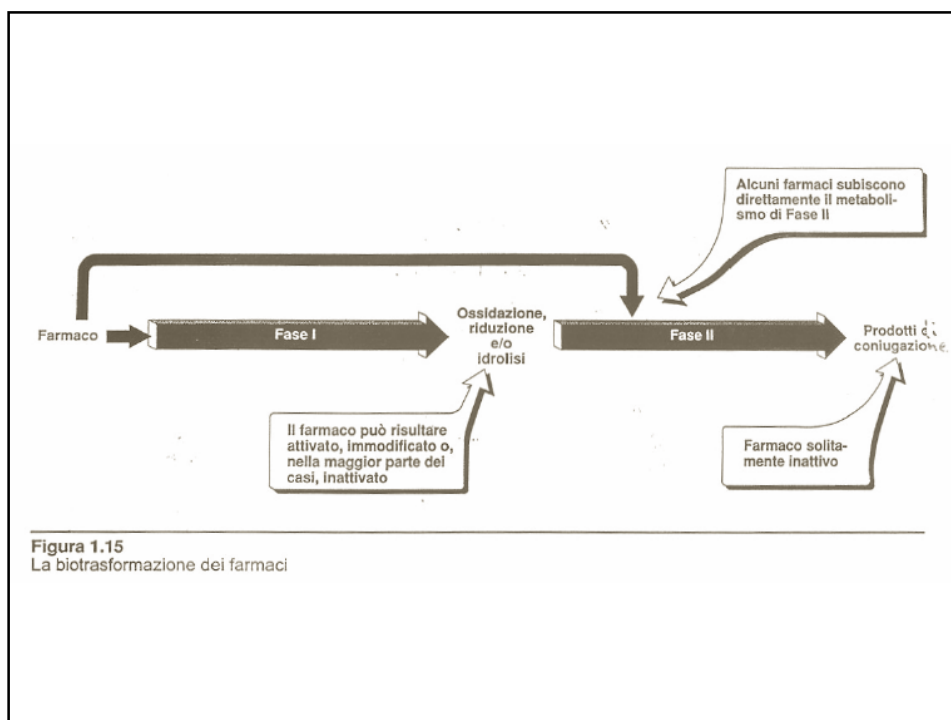
CONIUGAZIONE

FASE II

- Pazienti con patologie epatiche possono avere dei problemi di metabolizzazione di farmaci.

Le due fasi del metabolismo dei farmaci

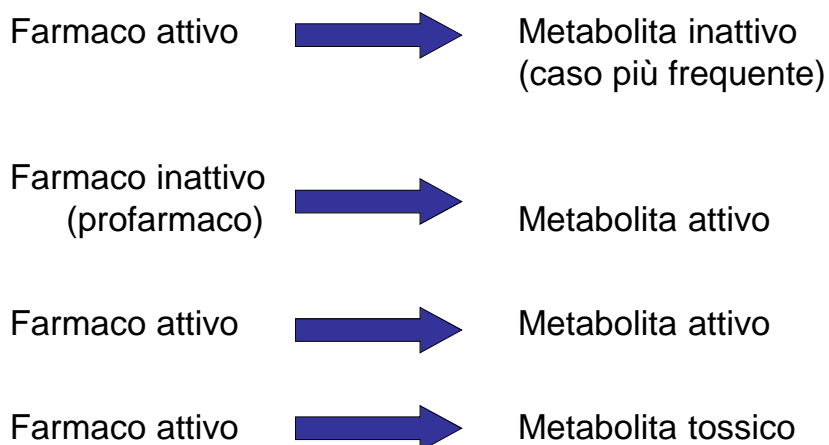




METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

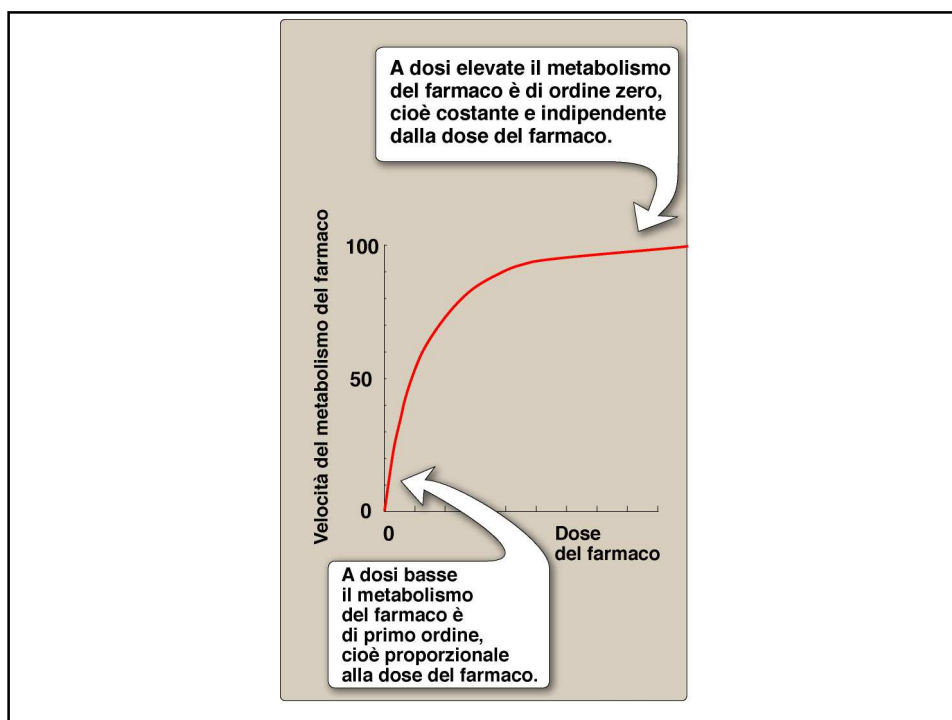
- Le caratteristiche lipofile, che promuovono il passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche e il conseguente accesso ai siti d'azione, ostacolano la loro eliminazione dall'organismo.
- La biotrasformazione dei farmaci ha un'importanza **fondamentale** per la cessazione della loro attività biologica e per l'eliminazione dall'organismo.
- **Generalmente** le reazioni di biotrasformazione danno origine a composti più polari (meno liposolubili), metaboliti inattivi che vengono più facilmente escreti dall'organismo.

LE QUATTRO POSSIBILITÀ DI BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI



ALCUNI ESEMPI DI PROFARMACI

- **LEVODOPA**
Utilizzata nel morbo di Parkinson è il precursore inerte della dopamina. La conversione metabolica (decarbossilazione) avviene nel SNC, principalmente entro i terminali presinaptici dei neuroni dopaminergici nello striato. Nella pratica clinica la levodopa viene somministrata assieme alla carbidopa o alla benserazide, inibitori periferici della decarbossilasi, per impedire che venga inattivata prima di raggiungere il SNC.
- **BACAMPICILLINA**
Estere dell'ampicillina (penicillina ad ampio spettro), viene ben assorbita per os ed è idrolizzata ad ampicillina durante l'assorbimento gastrointestinale.
- **ENALAPRIL-QUINAPRIL-FOSINOPRIL-RAMIPRIL**
ACE-inibitori che diventano attivi quando convertiti, dalle esterasi epatiche, rispettivamente a enalaprilato, quinaprilato, fosinoprilato, ramiprilato.



PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

- Polimorfismi genetici (variazioni a livello dei geni presenti in >1% popolazione)
- Stati fisiologici (età, sesso)
- Stati patologici
- Induzione o inibizione da farmaci concomitanti o fattori ambientali

SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

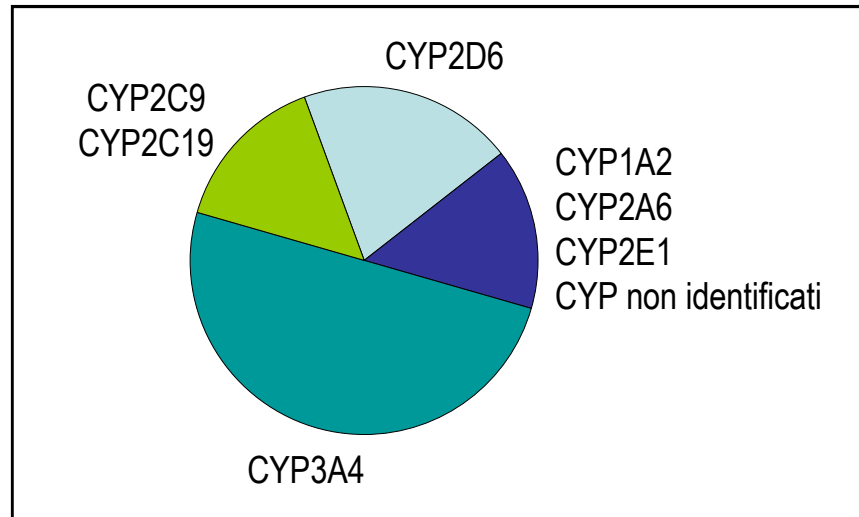
- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo eme, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico.
- La famiglia del gene P450 (CYP) si è differenziata (in miliardi di anni) garantendo il metabolismo di un numero sempre crescente di composti chimici ambientali, tossine alimentari, farmaci.
- La superfamiglia di enzimi che ne è derivata catalizza una varietà enorme di reazioni (ossidazione, riduzione) nei confronti di diversi substrati, differenti dal punto di vista chimico.
- A seconda della somiglianza nella catena di aminoacidi gli isoenzimi sono raggruppati in famiglie e subfamiglie. Il prefisso CYP è seguito da un numero che indica la famiglia, da una lettera che indica la subfamiglia e da un secondo numero indicante il singolo isoenzima

Cytochrome P450 Nomenclature, e.g. for CYP2D6

- CYP = cytochrome P450
- 2 = genetic family
- D = genetic sub-family
- 6 = specific gene

NOTE that this nomenclature is genetically based: it has NO functional implication

Percentuale dei farmaci metabolizzati da parte dei principali isoenzimi del citocromo P450



POLIMORFISMO GENETICO

CYP2D6

Debrisoquina/sparteina idrossilasi

Genotipo: sono state identificate 70 singole mutazioni, sono possibili duplicazioni del gene wild type

Fenotipo: sono stati classificati 4 fenotipi:

1: poor metabolizers 2: intermediate met. 3: Extensive met. 4: Ultrarapid met.
PM **IM** **EM** **UM**

I PM sono il 5-10% degli Europei e circa l'1% degli asiatici

I farmaci interessati sono:

SSRI
 Antidepressivi triciclici
 Codeina
 Tramadolo

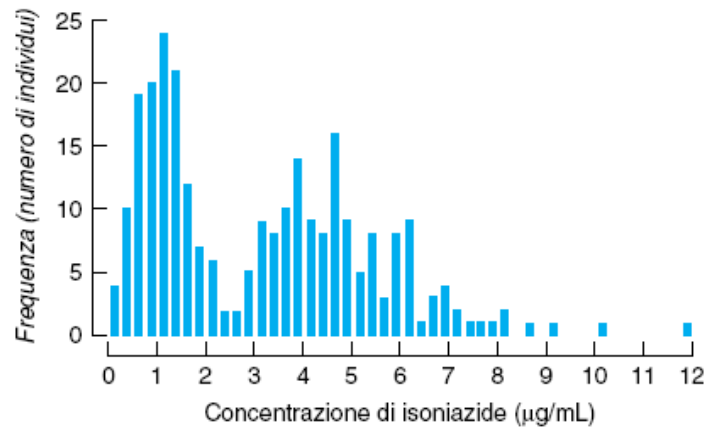
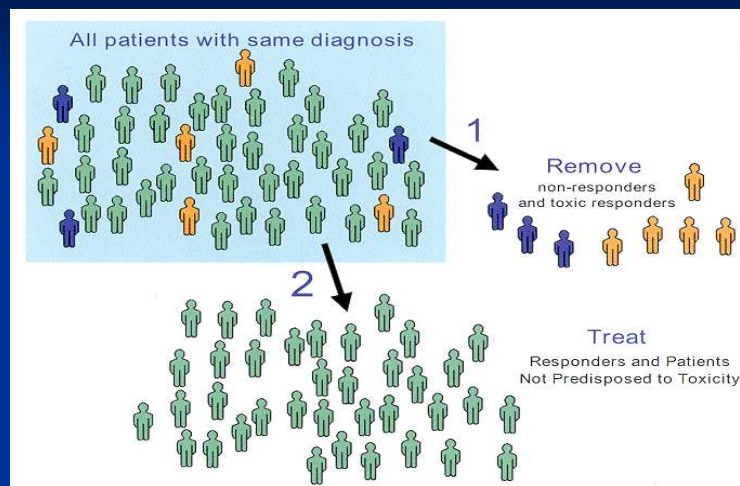


Figura 4-5. Polimorfismo genetico nel metabolismo dei farmaci. Il grafico rappresenta la distribuzione delle concentrazioni plasmatiche di isoniazide in 267 individui 6 ore dopo una dose orale di 9,8 mg/kg. La distribuzione è chiaramente bimodale. Individui con una concentrazione plasmatica maggiore di 2,5 mg/mL a 6 ore sono considerati acetilatori lenti. (Riprodotta, previo consenso, da Evans DAP, Manley KA, Mckusick VA: *Genetic control of isoniazid metabolism in man*. Br. Med. J. 1960;2: 485).

Basis and Goal of Pharmacogenetics

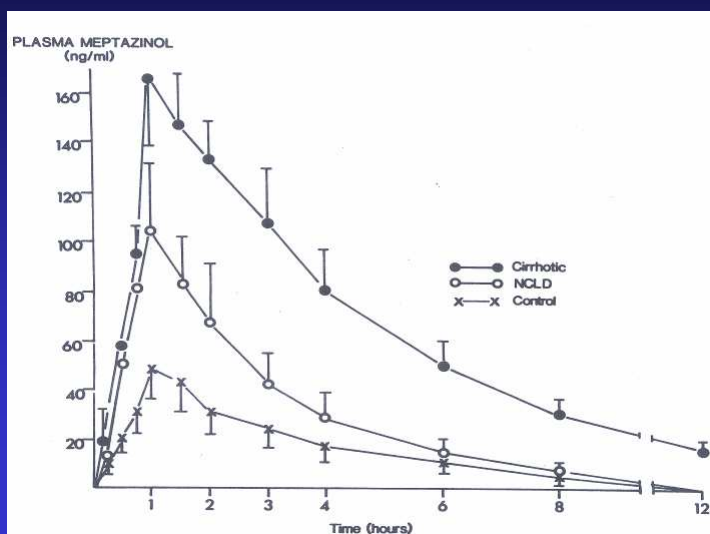


Personalised Medicines

PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

- Polimorfismi genetici (variazioni a livello dei geni presenti in >1% popolazione)
- Stati fisiologici (età, sesso)
- Stati patologici
- Induzione o inibizione da farmaci concomitanti o fattori ambientali

PLASMA CONCENTRATION-TIME CURVES OF 200 MG MEPTAZINOL IN CONTROL, NON CIRRHOTIC LIVER DISEASE (NLCD) AND CIRRHOTIC PATIENTS



Birnie et al., 1987b.

PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

- Polimorfismi genetici (variazioni a livello dei geni presenti in >1% popolazione)
- Stati fisiologici (età, sesso)
- Stati patologici
- **Induzione o inibizione da farmaci concomitanti o fattori ambientali**

INTERAZIONI TRA FARMACI

- Le interazioni tra farmaci possono verificarsi a diversi livelli influenzando la farmacocinetica o la farmacodinamica dei farmaci stessi. Le interazioni conosciute sono moltissime tuttavia quelle di rilevanza clinica maggiore (da ricordare) sono relativamente poche.
- Le interazioni più frequenti sono quelle a livello del metabolismo dei farmaci, dovute a meccanismi di induzione o inibizione enzimatica
- Alcune volte le interazioni tra farmaci possono essere sfruttate per avere un maggiore effetto terapeutico o per contrastare fenomeni di intossicazione. Nella maggioranza dei casi, tuttavia, le interazioni sono alla base della comparsa di reazioni avverse.
- I pazienti vanno educati a non aggiungere farmaci (ad esempio per autoprescrizione) alla terapia prescritta dal medico, in modo da evitare interazioni tra farmaci. Infine, l'infermiere deve porre particolare attenzione al problema delle incompatibilità farmaceutiche quando si ritiene necessario mescolare insieme più farmaci (ad esempio durante infusione e.v. lenta di liquidi).

INIBIZIONE ENZIMATICA

- I farmaci che sono substrato dello stesso enzima possono inibire reciprocamente il loro metabolismo, ma spesso non ad un livello clinicamente rilevante.
- Il meccanismo più comune di inibizione enzimatica è il legame competitivo a un citocromo P450 (CYP), tuttavia alcuni farmaci inibiscono l'attività enzimatica senza essere substrato dell'enzima.
- La potenza dell'inibizione può essere più importante del suo meccanismo. Il ketoconazolo e l'itraconazolo, ad esempio, possono inibire quasi completamente il CYP3A4 anche a concentrazioni molto basse. Anche l'eritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, ma per un motivo differente; si lega con legame covalente all'enzima e lo inattiva in modo che l'effetto persista anche dopo che il farmaco è stato eliminato.
- L'inibizione del metabolismo epatico inizia non appena nel fegato vi siano concentrazioni sufficienti dell'inibitore (in genere dopo poche ore dall'assunzione). L'effetto dell'inibizione sul metabolismo di un altro farmaco perciò è usualmente massimo nelle prime 24 ore.
- Tuttavia, nonostante che l'inibizione insorga rapidamente, la comparsa dell'effetto clinico conseguente (generalmente una reazione tossica) può essere più ritardata.
- L'inibizione enzimatica generalmente termina più rapidamente rispetto all'induzione enzimatica.

INDUZIONE ENZIMATICA

- Un aumento dell'attività degli enzimi metabolizzanti che determina una riduzione dei livelli serici di un dato farmaco, è generalmente dovuta alla stimolazione della sintesi dell'enzima (da parte degli induttori enzimatici).
- Gli induttori enzimatici stimolano il metabolismo di altri farmaci in maniera graduale. Sebbene l'effetto dell'induzione può essere individuato anche entro i primi due giorni di terapia, generalmente occorre una settimana prima che l'effetto massimo compaia.
- Il tempo di comparsa del fenomeno dell'induzione dipende comunque anche dall'emivita del farmaco inducente. Ad esempio la rifampicina, che ha una emivita relativamente breve, induce gli enzimi più rapidamente del fenobarbitale (induttore con emivita più lunga). Al contrario l'effetto dell'induzione si protrarrà più a lungo se determinata da un induttore con emivita più lunga.

Succo di pompelmo

Interagisce con circa 25 farmaci, appartenenti a diverse categorie terapeutiche con biodisponibilità orale da intermedia (30%) a molto bassa (<5%). Interazione legata al metabolismo di primo passaggio mediato dal CYP3A4.

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo, ma non quello d'arancia dolce, aumenta la biodisponibilità dei calcio-antagonisti.

Nel caso della felodipina, che normalmente ha una biodisponibilità del 15% dopo metabolismo di primo passaggio, il succo di pompelmo produce concentrazioni di farmaco circa 3 volte più elevate della norma.

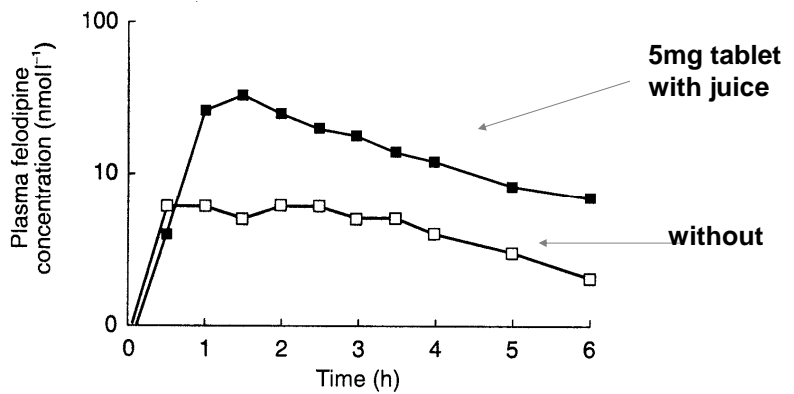
Le conseguenze nei pazienti ipertesi borderline sono un'aumentata riduzione della pressione arteriosa ed un incremento della frequenza cardiaca.

Le reazioni avverse correlate alla vasodilatazione (es. cefalea) sono di conseguenza più frequenti.

Il succo di pompelmo inibisce selettivamente, nel tratto GI, il CYP3A4.

L'interazione tra felodipina e succo di pompelmo chiarisce due importanti concetti: l'importanza dell'intestino come sede di farmacometabolismo e che l'interazione dipende dalla via di somministrazione del farmaco. (Il succo di pompelmo non interagisce con farmaci somministrati per via endovenosa).

Effect of Grapefruit Juice on Felodipine Plasma Concentration



Review- D.G. Bailey, et al.; Br J Clin Pharmacol 1998, 46:101-110

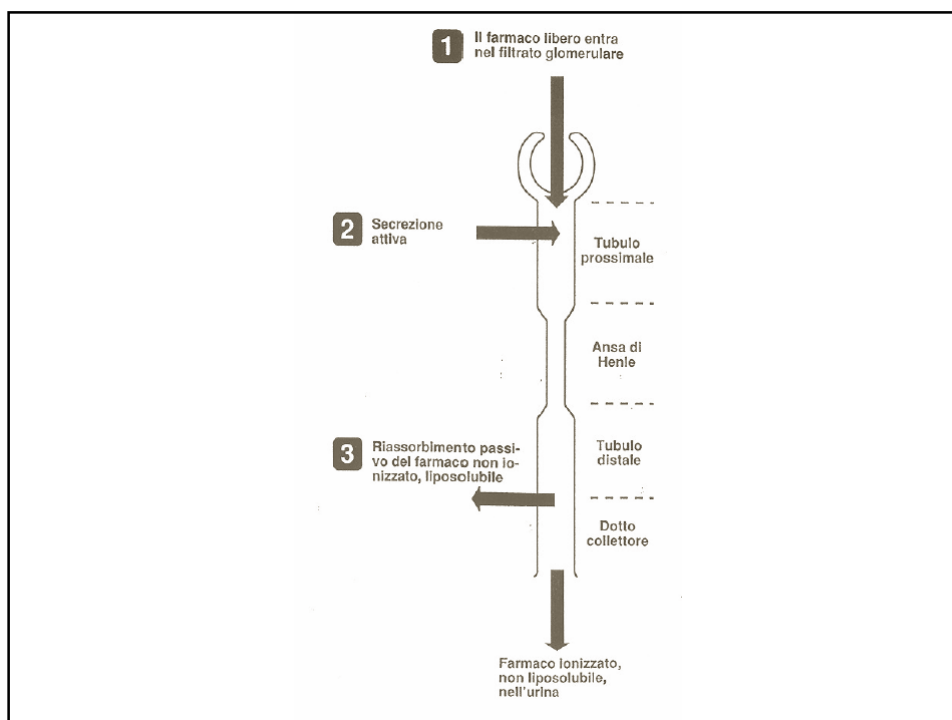
Single Dose Study



Dresser GK et al Clin Pharmacol Ther 2000; 68(1): 28-34

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

- La principale via di eliminazione dei farmaci (e dei loro metaboliti) è il **RENE**
- Altre vie di eliminazione possono essere la **VIA RESPIRATORIA**, ad esempio per i farmaci gassosi o la **VIA BILIARE** (escrezione con le feci)
- I farmaci che vengono eliminati tramite la bile possono venire in parte riassorbiti a livello intestinale: si viene così a creare il cosiddetto **CIRCOLO ENTERO-EPATICO**
- Altra via di eliminazione dei farmaci è rappresentata dal **LATTE MATERNO**. Questo fatto deve essere tenuto in considerazione quando si prescrivono farmaci a madri che allattano, per i possibili rischi di tossicità a cui si può esporre il neonato
- Fattori che possono modificare l'eliminazione dei farmaci, con possibile **ACCUMULO**, sono: presenza di patologie renali (insufficienza renale), l'età del paziente (neonati e anziani), ostacolo al deflusso biliare (per farmaci eliminati per questa via).



EMIVITA DEI FARMACI

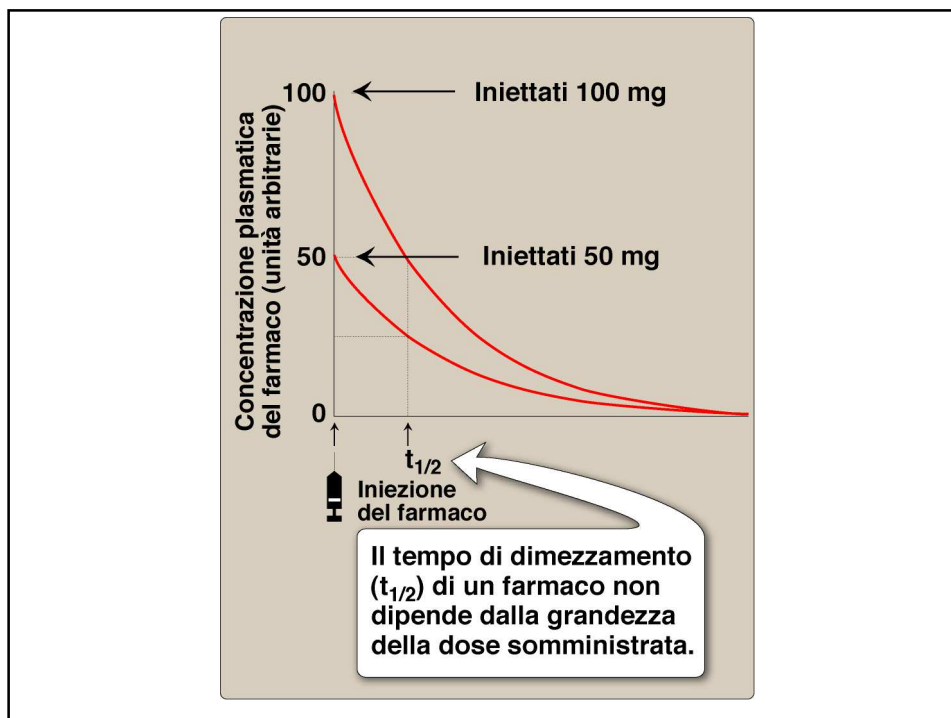
Si definisce **EMIVITA** o **tempo di dimezzamento** ($t_{1/2}$) il tempo necessario perché la concentrazione del farmaco nel plasma si dimezzi.

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e = 0.693 V_D / CL$$

Il **valore di emivita** esprime l'efficienza dei processi di eliminazione, è **indipendente dalla concentrazione del farmaco** e dipende dalla funzionalità dei sistemi di eliminazione.

I farmaci con emivita breve sono eliminati rapidamente; i farmaci con emivita lunga sono eliminati lentamente. Ogni farmaco è caratterizzato da un suo valore di emivita che può variare da pochi minuti ad una settimana.

I farmaci che hanno un V_D elevato hanno emivita lunga in quanto il farmaco che viene eliminato viene continuamente rimpiazzato da quello accumulato nei tessuti di deposito.



Emivita

N° di $t_{\frac{1}{2}}$	Frazione di farmaco rimanente
0	100%
1	50%
2	25%
3	12.5%
4	6.25%
5	3.125%
6	1.56%
7	0.78%
8	0.39%
9	0.195%
10	0.0975%

*** Sono necessarie 10 emivite per eliminare il 99,9%***

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

L'insufficienza renale può modificare sensibilmente i processi di eliminazione dei farmaci. Negli esempi sottostanti si può vedere come aumenta **l'emivita** di eliminazione (espressa in ore) di alcuni farmaci in presenza di anuria.

<i>Farmaco</i>	Funzione renale	
	<i>Normale</i>	<i>Anuria</i>
Penicillina	0.5	23
Eritromicina	1.4	5.5
Cefaloridina	1.7	23
Streptomina	2.5	70
Gentamicina	2.5	35
Vancomicina	5.8	230
Digossina	30-40	87-100

EMIVITA

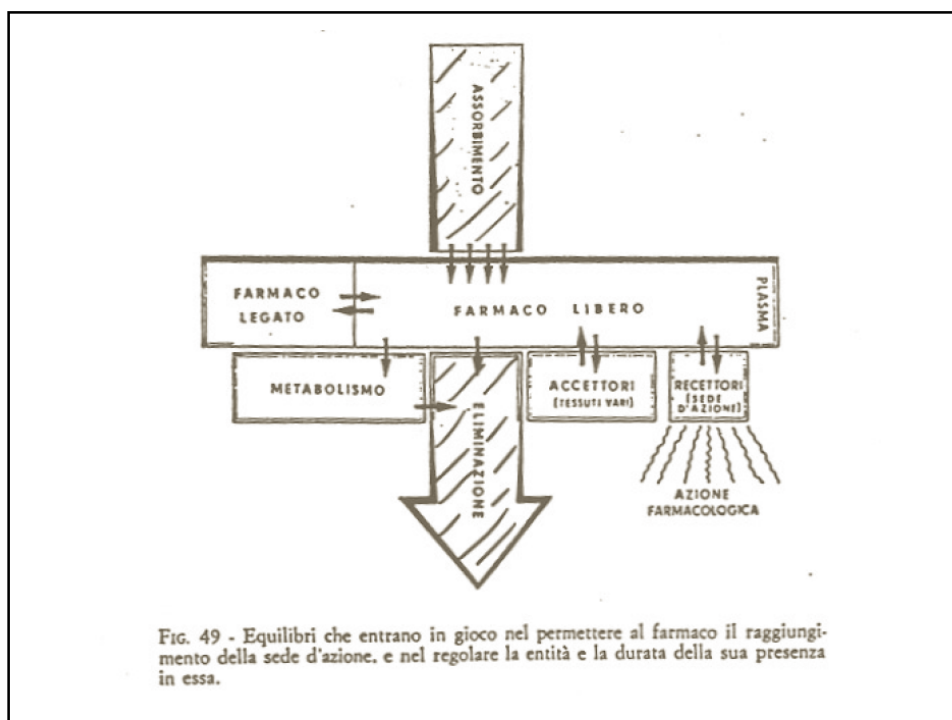
A COSA SERVE L'EMIVITA?

Somministrando un farmaco a intervalli di una emivita si ottengono minime oscillazioni della concentrazione ematica intorno a quella terapeutica (steady-state)

EMIVITA

Sono necessarie circa 5-7 emivite per raggiungere lo steady-state

Sono necessarie almeno 7 emivite per ottenere il wash-out del farmaco



DURATA D'AZIONE DEI FARMACI

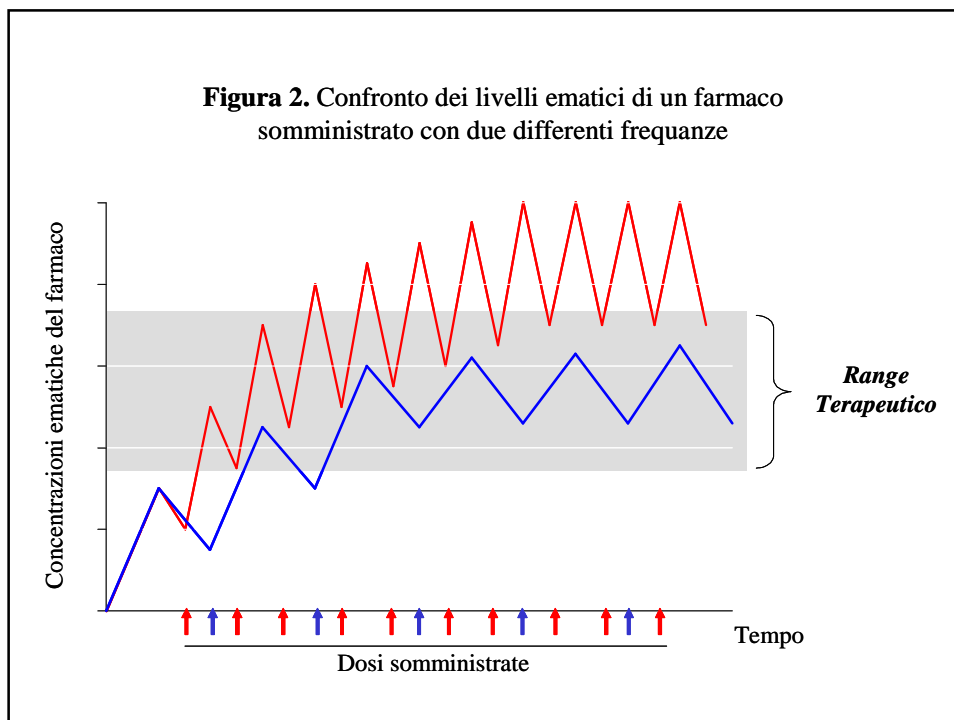
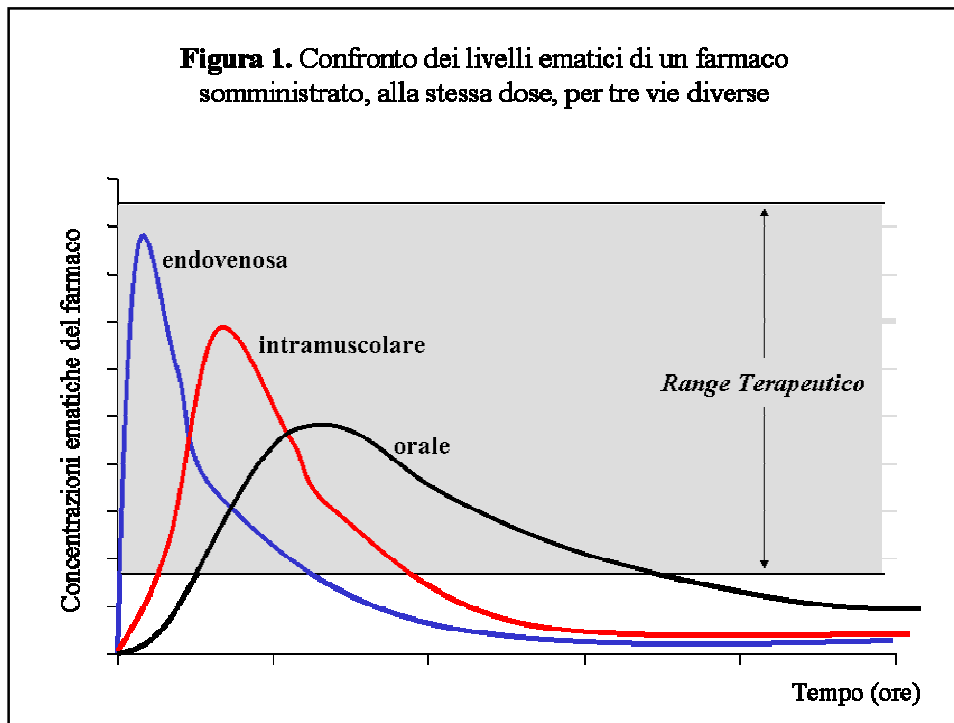
- I farmaci possono avere differenti durate d'azione (si parla di farmaci ad azione breve, talora ultrabreve, intermedia, lunga). La durata d'azione di un farmaco dipende principalmente:
 - o Dalla velocità di eliminazione
 - o Dai processi di biotrasformazione (metaboliti inattivi o attivi)
- La velocità di eliminazione dipende dalla funzionalità degli organi emuntori, dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco o dei metaboliti (in particolare l'idrosolubilità), dalla forma farmaceutica, dalla via di introduzione. Normalmente la dose non influenza la velocità di eliminazione tranne che non si somministrino dosi molto elevate, tali da saturare i processi di eliminazione.

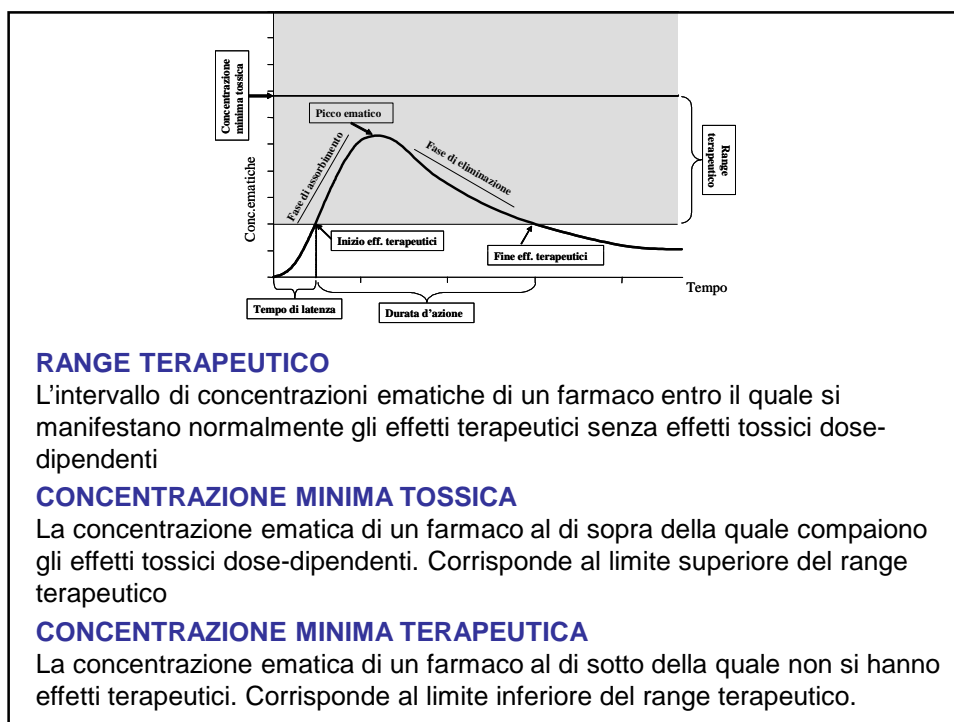
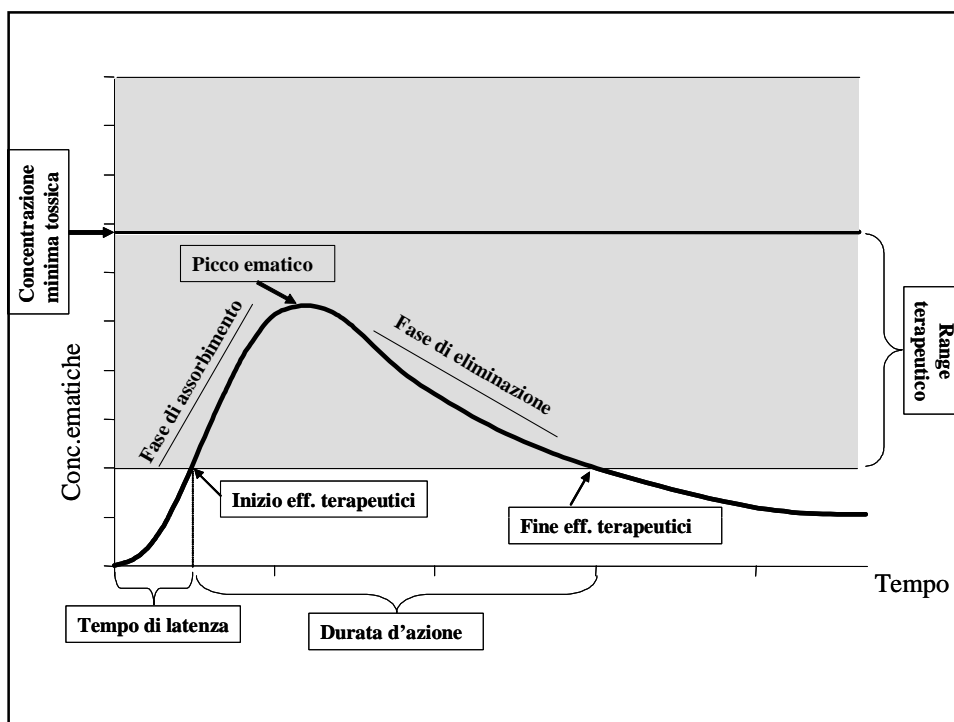
LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

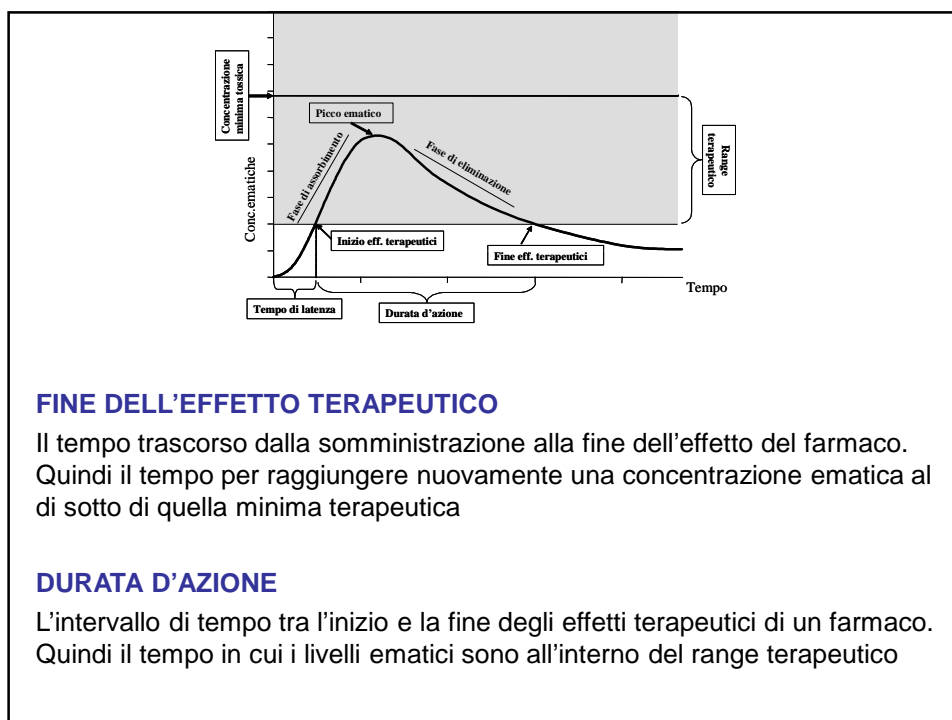
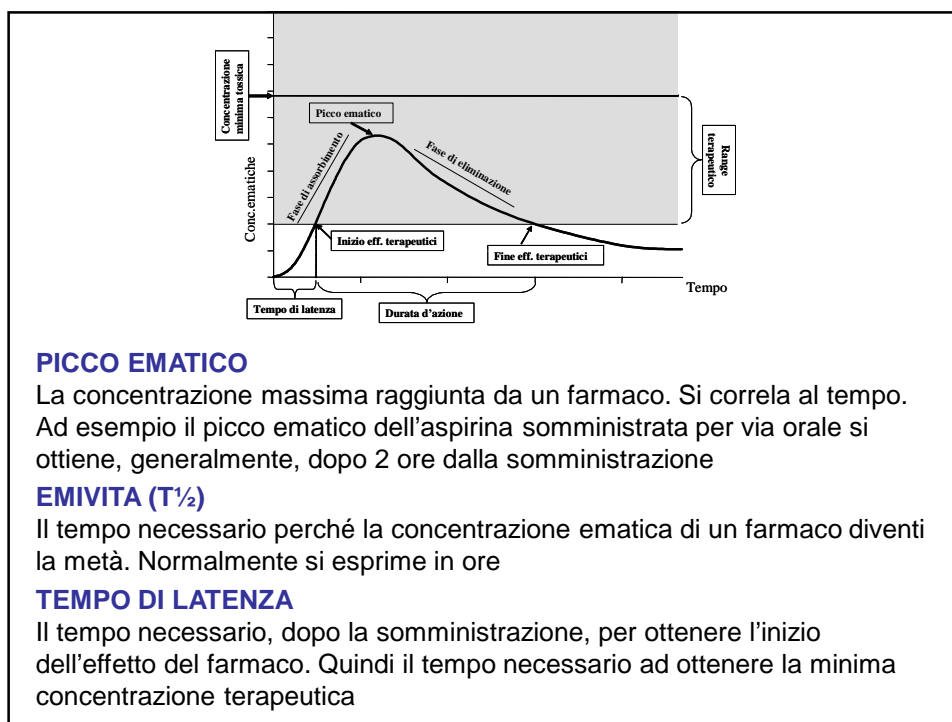
- Rappresentano la quantità di farmaco attivo contenuta nel sangue nel tempo.
- Esiste una corrispondenza tra i livelli ematici di un farmaco e la quantità di farmaco che raggiunge la sede d'azione. In altre parole vi è corrispondenza tra i livelli ematici e l'effetto farmacologico. Ad esempio il massimo effetto di un farmaco si avrà nel momento in cui è massima la concentrazione del farmaco nel sangue.

LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

- I livelli ematici di un farmaco dipendono da diversi fattori, quali:
 - la via di somministrazione
 - la quantità e velocità dell'assorbimento
 - la velocità di eliminazione
 - la modalità di somministrazione (unica o ripetuta, nel secondo caso ha rilievo l'intervallo di tempo tra le somministrazioni)
 - la quantità di farmaco somministrata (DOSE)







INDICE TERAPEUTICO

- L'indice terapeutico di un farmaco è rappresentato dal numero derivante dal rapporto tra la dose tossica e la dose terapeutica.
- Ad esempio per un farmaco che ha una dose tossica di 10 grammi ed una dose terapeutica di 2 grammi:

$$\text{Indice terapeutico: } \frac{\text{Dose tossica}}{\text{Dose terapeutica}} = \frac{10}{2} = 5$$

- Risulta evidente che quanto più l'indice terapeutico di un farmaco è basso (vicino all'unità) tanto più ristretto è il margine di sicurezza nel dosaggio del farmaco.

INDICE TERAPEUTICO

- L'indice terapeutico non rappresenta la valutazione di un farmaco dal punto di vista dell'efficacia e/o della tollerabilità ma ci indica soltanto la vicinanza o meno della dose tossica rispetto a quella terapeutica.
- Farmaci con un basso indice terapeutico (ad esempio antiepilettici, teofillina, aminoglicosidi, antitumorali, warfarin) devono essere monitorati. Il monitoraggio si può effettuare direttamente, cioè prelevando dei campioni di sangue e determinando la quantità di farmaco presente, o indirettamente attraverso dei parametri di laboratorio, ad esempio per il warfarin o altri anticoagulanti misurando il tempo di coagulazione del sangue. In base ai risultati ottenuti si aggiusta la dose da somministrare.

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

- La valutazione clinica di un farmaco è un processo complesso non esprimibile con un semplice rapporto tra dose tossica e dose terapeutica (**indice terapeutico**). Si tratta, infatti, di esprimere un giudizio valutando da una parte i benefici che si ottengono e dall'altra i rischi che si corrono utilizzando il farmaco (**rapporto beneficio/rischio**).
- Per stabilire un corretto rapporto beneficio/rischio per un farmaco è necessario conoscere i benefici che si ottengono (quindi conoscere i dati sulla sua efficacia clinica) e i rischi derivanti dal suo uso (quindi conoscere i suoi effetti avversi).
- Bisogna tenere presente che il rapporto beneficio/rischio di un farmaco può essere diverso a seconda del paziente e/o della patologia da trattare. Quindi in certe situazioni un farmaco, che ha in generale un rapporto beneficio/rischio favorevole (cioè i benefici superano i rischi), potrebbe avere un rapporto sfavorevole (i rischi superano i benefici).

DOSAGGIO: DEFINIZIONI

DOSE

Quantità di farmaco somministrata per produrre un determinato effetto terapeutico

POSOLOGIA

Dose, tempi e modalità di somministrazione di un farmaco

Esempio di posologia:

Rocefin 500 mg due volte al giorno per via i.m. per 7 giorni

DOSE MASSIMA

La massima quantità di farmaco tollerata, senza cioè che si verifichino effetti tossici

DOSE GIORNALIERA

La quantità di farmaco somministrata nelle 24 ore

FATTORI DA CONSIDERARE NELLA DETERMINAZIONE DELLA DOSE

- Modalità di somministrazione
- Peso (per farmaci ad alto rischio con basso indice terapeutico meglio utilizzare la superficie corporea)
- Età
- Patologie concomitanti
- Gravidanza
- Contemporanea somministrazione con altri farmaci che interagiscono

CALCOLO DELLA DOSE NEL BAMBINO

Formula di Bolognini per i lattanti (< 1 anno):

$$\text{Dose} = \frac{1}{20 - \text{età in mesi}} \times \text{dose per adulti}$$

Ad esempio se si deve somministrare un farmaco, la cui dose nell'adulto è di 500 mg, ad un bambino di 10 mesi:

$$\text{Dose} = \frac{1}{20 - 10} \times 500 \text{ mg} = 50 \text{ mg}$$

Formula di Clark:

$$\text{Dose} = \frac{\text{Peso in kg}}{70} \times \text{dose per adulti}$$

o per farmaci con basso indice terapeutico

$$\text{Dose} = \frac{\text{Superficie corporea (mq)}}{1,8} \times \text{dose per adulti}$$

Formula di Young

$$\text{Dose} = \frac{\text{Età in anni}}{\text{Età} + 12} \times \text{dose per adulti}$$

MISURE DI CAPACITA'

- Microlitro (μl): millesima parte del millilitro
- Millilitro (ml): millesima parte del litro
- Centilitro (cl): centesima parte del litro
- Decilitro (dl): decima parte del litro
- Litro (L)

Esempi: $400 \mu\text{l} = 0,4 \text{ ml}$; $2 \text{ ml} = 2000 \mu\text{l}$; $500 \text{ ml} = 0,5 \text{ L}$;
 $50 \text{ cl} = 0,5 \text{ L}$; $10 \text{ dl} = 1 \text{ L}$

MISURE DI VOLUME

- Millimetro cubo (mm^3): millesima parte del centimetro cubo
- Centimetro cubo (cm^3): millesima parte del decimetro cubo
- Decimetro cubo (dm^3): millesima parte del metro cubo (m^3)

MISURE DI VOLUME

- $1 \text{ mm}^3 = 1 \mu\text{l}$
- $1 \text{ cm}^3 (\text{cc}) = 1 \text{ ml}$
- $1 \text{ dm}^3 = 1 \text{ L}$

SOLUZIONI DEI FARMACI

- Soluzione al 5% = 5 grammi di farmaco in 100 ml
- Soluzione al 2% = 2 grammi di farmaco in 100 ml
- Soluzione al 9 per mille = 9 grammi in 1000 ml (1 L)

questi sono esempi di concentrazioni peso/volume, nel caso di pomate o unguenti le concentrazioni sono peso/peso ad esempio pomata al 5% = 5 grammi di farmaco in 100 g di pomata