

FARMACOCINETICA

Indice

Applicazione della farmacocinetica in terapia

Una nota per i chemofobici

Il passaggio dei farmaci attraverso le membrane

Struttura della membrana

Tre vie per attraversare la membrana cellulare

Molecole polari

Ioni

Assorbimento

Fattori che influenzano l'assorbimento dei farmaci

Caratteristiche delle vie di somministrazione usate comunemente

Preparazioni farmaceutiche per somministrazione orale

Vie di somministrazione aggiuntive

Distribuzione

Flusso sanguigno verso i tessuti

Uscita dal sistema vascolare

L'entrata nelle cellule

Metabolismo

Enzimi epatici di metabolismo dei farmaci

Conseguenze terapeutiche del metabolismo dei farmaci

Considerazioni speciali sul metabolismo dei farmaci

Escrezione

Escrezione renale dei farmaci

Vie extra-renali di escrezione dei farmaci

Cinetica delle risposte farmacologiche

Livelli plasmatici dei farmaci

Cinetica della dose singola

Emivita dei farmaci

Livelli farmacologici prodotti da dosi ripetute

Il termine *farmacocinetica* deriva da due parole greche: *pharmakon* (farmaco o veleno) e *kinesis* (movimento). Come implica questa origine, la farmacocinetica è lo studio del movimento dei farmaci nel corpo. La farmacocinetica include anche il metabolismo e l'escrezione dei farmaci.

Ci sono quattro processi farmacocinetici di base: *assorbimento*, *distribuzione*, *metabolismo*, ed *escrezione* (Fig. 1). L'assorbimento è definito come il movimento di un farmaco dal suo sito di somministrazione al sangue. La distribuzione è definita come il movimento del farmaco dal sangue allo spazio interstiziale dei tessuti e da questo all'interno delle cellule. Il metabolismo (biotrasformazione) è definito come l'alterazione mediata enzimaticamente della struttura del farmaco. L'escrezione è il movimento dei farmaci e dei loro metaboliti per uscire dall'organismo. La combinazione di metabolismo ed escrezione è chiamata *eliminazione*. I quattro processi farmacocinetici, agendo di concerto, determinano la concentrazione del farmaco nei suoi siti d'azione.

APPLICAZIONE DELLA FARMACOCINETICA ALLA TERAPIA

Attraverso l'applicazione alla terapia farmacologica delle conoscenze di farmacocinetica, possiamo aiutare a massimizzare gli effetti benefici e minimizzare i danni. Bisogna ricordare che l'intensità della risposta ad un farmaco è direttamente proporzionale alla concentrazione del farmaco nel suo sito d'azione. Per massimizzare gli effetti benefici, dobbiamo ottenere concentrazioni alte abbastanza per innescare le risposte desiderate; per minimizzare i danni, dobbiamo evitare concentrazioni troppo elevate. Questo equilibrio si ottiene selezionando la via, la dose, e la posologia più appropriate. Il solo modo attraverso cui possiamo razionalmente scegliere la via, la dose, e la posologia più efficaci è considerando i fattori farmacocinetici.

Come infermiere, si hanno ampie opportunità di applicare le conoscenze di farmacocinetica nella pratica clinica. Per esempio, comprendendo le motivazioni che stanno dietro la scelta della via, dose e posologia, sarà meno probabile commettere errori di medicazione rispetto ad un infermiere che, non avendo tali conoscenze, somministra le medicazioni seguendo ciecamente gli ordini dei medici. Inoltre, i medici commettono errori. E quindi, gli infermieri avranno occasione di domandare o perfino di sfidare i medici riguardo la loro scelta della dose, della via, o della posologia di somministrazione. Per modificare la decisione di un medico, servono argomenti razionali a sostegno della propria posizione. Per possedere questi argomenti, serve la conoscenza della farmacocinetica.

Le conoscenze di farmacocinetica possono aumentare la soddisfazione nel lavoro. Il lavoro con le medicazioni è una componente significativa della pratica infermieristica. Se uno non ha conoscenze di farmacocinetica, i farmaci saranno sempre qualcosa di misterioso e, di conseguenza, saranno una sorgente potenziale di facile danno. Aiutando a demistificare la terapia farmacologica, le conoscenze di farmacocinetica possono diminuire una parte dello stress della pratica infermieristica ed aumentare la soddisfazione intellettuale e professionale.

UNA NOTA PER I CHEMOFOBICI

Prima di andare avanti, qualche anticipazione (ed incoraggiamento) a coloro che sono chemofobici (studenti che hanno paura della chimica) per la lettura di questo articolo. Poiché i farmaci sono sostanze chimiche, non è possibile discutere di farmacologia in maniera assennata senza parlare

occasionalmente di chimica. In questo articolo è presente un po' di chimica e può essere difficile da affrontare. Ma i concetti qui affrontati sono fondamentali, e poiché sono alla base di tutta la farmacologia, tutti gli studenti, anche i chemofobici, devono sforzarsi di imparare questi concetti indipendentemente dallo sforzo che ciò richiede.

La struttura chimica dei farmaci è messa in evidenza solo per illustrare ed enfatizzare alcuni concetti. Non c'è la necessità di memorizzarla, quindi bisogna semplicemente capirne la concettualità.

PASSAGGIO DEI FARMACI ATTRAVERSO LE MEMBRANE

Tutte e quattro le fasi della farmacocinetica – assorbimento, distribuzione, metabolismo, ed escrezione – coinvolgono il movimento dei farmaci. Per muoversi in tutto il corpo, i farmaci devono attraversare le membrane. I farmaci devono attraversare le membrane per entrare nel sangue dal loro sito di somministrazione. Una volta in circolo, i farmaci devono attraversare le membrane per lasciare il sistema vascolare e raggiungere il loro sito d'azione. Inoltre, i farmaci devono attraversare le membrane per sottoporsi a metabolismo ed escrezione. Quindi, i fattori che determinano il passaggio dei farmaci attraverso le membrane biologiche hanno una influenza profonda su tutti gli aspetti della farmacocinetica.

Struttura della membrana

Le membrane biologiche sono composte da strati di singole cellule. La maggior parte delle cellule che compongono molte membrane sono molto vicine le une alle altre – così vicine, infatti, che i farmaci di solito devono passare *attraverso* le cellule, piuttosto che tra di loro, per attraversare la membrana. Quindi, la capacità di un farmaco di attraversare una membrana biologica è determinata principalmente dalla sua capacità di attraversare le singole cellule. La principale barriera al passaggio attraverso una cellula è la membrana citoplasmatica (la membrana che circonda ogni cellula).

La struttura basilare della membrana cellulare è mostrata in figura 2. Come indicato, la struttura di base di una membrana consiste in un doppio strato di molecole note come *fosfolipidi*. I fosfolipidi sono semplicemente lipidi (grassi) che contengono un atomo di fosfato.

In figura 2, le molecole fosfolipidiche sono riportate come aventi una testa rotonda (la componente che contiene il fosfato) e due code (idrocarburi a catena lunga). I grossi oggetti contenuti nel contesto della membrana rappresentano molecole proteiche, che espletano molte funzioni.

Tre vie per attraversare una membrana cellulare

Le tre vie più importanti utilizzate dai farmaci per attraversare le membrane cellulari sono (1) il passaggio attraverso canali o pori, (2) il passaggio con l'aiuto di un sistema di trasporto, e (3) la diretta penetrazione della membrana stessa. Delle tre, la penetrazione diretta della membrana è la più comune.

Canali e pori

Solo pochi farmaci attraversano le membrane passando da canali o pori. I canali nelle membrane sono estremamente piccoli (circa 4 angstroms), e sono specifici per certe molecole. Di conseguenza, solo i composti più piccoli (con peso molecolare inferiore a 200) possono passare

attraverso questi canali, e solo se il canale è quello giusto. I composti con la capacità di passare le membrane attraverso canali includono ioni, come potassio e sodio.

Sistemi di trasporto

I sistemi di trasporto sono carrier che possono muovere i farmaci da un lato all'altro della membrana. Alcuni sistemi di trasporto richiedono consumo di energia; altri no. Tutti i sistemi di trasporto sono selettivi: non trasportano qualsiasi farmaco. Se un carrier trasporterà un particolare farmaco dipende dalla struttura del farmaco stesso.

I sistemi di trasporto sono un mezzo importante di passaggio dei farmaci. Per esempio, certi farmaci somministrati oralmente non potrebbero essere assorbiti a meno che non ci siano sistemi di trasporto per muoverli attraverso le membrane che separano il lume intestinale dal sangue. Un certo numero di farmaci non potrebbero raggiungere siti d'azione intracellulari senza un sistema di trasporto che li muova attraverso le membrane. L'escrezione renale di molti farmaci sarebbe estremamente lenta se non fosse per sistemi di trasporto nel rene che riescono a pompare i farmaci dal sangue al tubulo renale.

P-Glicoproteine. Per un trasportatore, conosciuto come *P-glicoproteina* o *proteina di trasporto multi-farmaco*, occorre una menzione speciale. La P-glicoproteina è una proteina transmembrana che trasporta una grande varietà di farmaci *al di fuori* delle cellule. Questo trasportatore è presente in molti siti cellulari, tra cui il fegato, il rene, la placenta, l'intestino, ed i capillari del cervello. Nel fegato, la P-glicoproteina trasporta farmaci nella bile per l'eliminazione. Nel rene, pompa i farmaci nell'urina per l'escrezione; nella placenta, riporta i farmaci nel sangue materno, riducendo così l'esposizione del feto ai farmaci. Nell'intestino, trasporta i farmaci nel lume intestinale, e consente quindi di ridurre il loro assorbimento nel sangue. E nei capillari sanguigni, pompa i farmaci nel sangue, limitando quindi l'accesso del farmaco al cervello.

Penetrazione diretta della membrana

Per la maggioranza dei farmaci, il movimento attraverso il corpo dipende dalla capacità di penetrare direttamente nelle membrane. Perché? In quanto (1) molti farmaci sono troppo grandi per passare attraverso i canali o i pori e (2) la maggioranza dei farmaci non hanno sistemi di trasporto che li aiutino ad attraversare tutte le membrane che li separano dai loro siti d'azione, metabolismo, ed escrezione.

Per penetrare direttamente nelle membrane, un farmaco deve essere *liposolubile* (lipofilo). Ricorda che le membrane sono composte principalmente di lipidi. Conseguentemente, se un farmaco deve penetrare in una membrana, deve essere in grado di dissolversi nei lipidi di cui è fatta la membrana.

Certi tipi di molecole *non* sono liposolubili e quindi non possono penetrare nelle membrane. Questo gruppo consiste di *molecole polari o ioni*.

MOLECOLE POLARI

Le molecole polari sono molecole con una distribuzione irregolare di cariche elettriche. Cioè, cariche positive e negative all'interno della molecola tendono ad adunarsi separatamente le une dalle altre. L'acqua è l'esempio classico. Come mostrato in figura 3, gli elettroni (cariche negative) nella molecola d'acqua passano più tempo in vicinanza dell'atomo di ossigeno che in vicinanza dei due atomi di idrogeno. Come risultato, l'area intorno all'atomo d'ossigeno tende ad essere carica

negativamente, mentre l'area intorno agli atomi di idrogeno tende ad essere carica positivamente. La kanamicina (fig. 3B), un antibiotico, è un esempio di farmaco polare. Il gruppo ossidrilico, che attrae elettroni, conferisce alla kanamicina la sua natura polare.

Nonostante che le molecole polari abbiano una *distribuzione* irregolare di carica, esse non hanno una carica *netta*. Molecole polari hanno un numero uguale di protoni (che porta una singola carica positiva) ed elettroni (che porta una singola carica negativa). Da ciò risulta, che le cariche positive e negative si bilanciano tra di loro esattamente, e la molecola in toto non ha né una carica positiva né una carica negativa netta. Le molecole che portano una carica netta sono chiamati *ioni*, e saranno discussi in seguito.

C'è una regola generale in chimica che dice: "il simile dissolve il simile." In accordo con questa regola, le molecole polari si dissolveranno in solventi *polari* (come l'acqua) ma non in solventi *non polari* (come l'olio). Lo zucchero da tavola dà un facile esempio. Sono sicuro che avrete osservato che lo zucchero, un composto polare, si dissolve rapidamente in acqua ma non nell'olio da insalata, burro, e altri lipidi, che sono composti non polari. Proprio come i farmaci polari sono incapaci di dissolversi nel doppio strato lipidico della membrana cellulare.

IONI

Gli ioni vengono definiti come molecole che hanno una *carica elettrica netta* (o positiva o negativa). Tranne che per molecole molto piccole, *gli ioni sono incapaci di attraversare le membrane*.

Composti ammoniacali quaternari

I composti ammoniacali quaternari sono molecole che contengono almeno un atomo d'azoto e *posseggono sempre una carica positiva*. La carica costante di questi composti risulta da un legame atipico dell'azoto. Nella maggior parte dei composti che contengono azoto, l'atomo d'azoto contiene solo tre legami chimici. Al contrario, gli atomi d'azoto dei composti ammoniacali quaternari hanno quattro legami chimici (Fig. 4). Ciò avviene in quanto il quarto legame dei composti ammoniacali quaternari possiede sempre una carica positiva. A causa di questa carica, questi composti sono incapaci di attraversare la maggior parte delle membrane.

La tubocurarina è un rappresentante dei composti ammoniacali quaternari. Nella forma purificata, la tubocurarina è impiegata come rilassante muscolare in chirurgia ed in altre procedure. Una preparazione cruda – il curaro – è usata dagli Indiani del sud America come veleno per le frecce. Quando viene impiegato per la caccia, la tubocurarina (curaro) provoca la paralisi del diaframma e di altri muscoli scheletrici, causando morte per asfissia. E' interessante che, anche se la carne proveniente da animali uccisi con il curaro è carica di veleno, può essere mangiata senza effetti dannosi. Perché? perché la tubocurarina, siccome è un composto ammoniacale quaternario, non può attraversare le membrane, e quindi non può essere assorbito dall'intestino; e fin quando rimane nel lume intestinale, il curaro non può fare danni. Come si può dedurre, quando la tubocurarina è usata clinicamente, non può essere somministrata per bocca. Invece, deve essere iniettata. Una volta in circolo, la tubocurarina ha un pronto accesso ai propri siti d'azione sulla superficie dei muscoli.

Ionizzazione dipendente dal pH

Differentemente dai composti ammoniacali quaternari, che portano sempre una carica, alcuni farmaci possono esistere sia in forma carica che in forma neutra. Molti farmaci possono essere o

acidi organici deboli o basi organiche deboli. Che un acido o una base debole siano carichi è determinato dal pH del mezzo circostante.

Un acido è definito come un composto che può rilasciare ioni idrogeno (protoni). In altre parole, *un acido è un donatore di protoni*. Una base è definita come un composto che può assumere uno ione idrogeno. Cioè, *una base è un accettore di protoni*. Quando un acido rilascia il proprio protone, che è carico positivamente, l'acido stesso diviene carico negativamente. Al contrario, quando una base accetta un protone, la base diviene carica positivamente. Queste reazioni sono mostrate in figura 5, dove è presente l'aspirina come esempio di un acido e l'amfetamina come esempio di una base. Poiché il processo di un acido che rilascia un protone o di una base che accetta un protone converte l'acido o la base in una particella carica (ione), questo processo sia per l'acido che per la base è chiamato *ionizzazione*.

L'entità del processo di ionizzazione è in parte determinato dal pH dell'ambiente circostante. Con l'applicazione delle seguenti regole:

- *Gli acidi tendono a ionizzarsi in mezzi basici (alcalini)*
- *Le basi tendono a ionizzarsi in mezzi acidi*

Per illustrare l'importanza della ionizzazione dipendente dal pH, consideriamo la ionizzazione dell'aspirina. Essendo un acido, l'aspirina tende a rilasciare il proprio protone (divenendo ionizzata) in un mezzo basico. Al contrario, l'aspirina mantiene il proprio protone e rimane neutra in un mezzo acido. Poiché le molecole d'aspirina sono non ionizzate (neutre) nello stomaco, possono essere assorbite attraverso le membrane che separano lo stomaco dal circolo sanguigno. Quando le molecole d'aspirina passano dallo stomaco nel piccolo intestino, dove l'ambiente è relativamente alcalino, esse cambiano nella loro forma ionizzata. Di conseguenza, l'assorbimento dell'aspirina dall'intestino viene impedita.

Intrappolamento di ioni (ripartizione da pH)

Poiché la ionizzazione dei farmaci è dipendente dal pH, quando il pH del fluido da un lato della membrana è diverso dal pH del fluido sull'altro lato, le molecole di farmaco tendono ad accumularsi dal lato dove il pH favorisce maggiormente la loro ionizzazione. Quindi, siccome i farmaci acidi tendono a ionizzare in un mezzo basico, ed i farmaci basici tendono a ionizzare in un mezzo acido, *quando c'è un gradiente di pH tra i due lati di una membrana,*

- *I farmaci acidi si accumuleranno dal lato alcalino.*
- *I farmaci basici si accumuleranno dal lato acido.*

Il processo per cui un farmaco si accumula dal lato di una membrana dove il pH favorisce di più la ionizzazione si chiama *intrappolamento ionico* o *ripartizione da pH*. La fig. 6 mostra le tappe dell'intrappolamento ionico usando l'aspirina come esempio.

Poiché l'intrappolamento ionico può influenzare il movimento dei farmaci attraverso il corpo, questo processo non è semplicemente di interesse accademico. Piuttosto, l'intrappolamento ionico possiede implicazioni cliniche pratiche. La conoscenza dell'intrappolamento ionico aiuta a capire l'assorbimento dei farmaci così come il movimento dei farmaci verso il sito d'azione, metabolismo ed escrezione. La comprensione dell'intrappolamento ionico può essere di uso pratico quando ci serve di influenzare attivamente il movimento di un farmaco. L'avvelenamento è l'esempio migliore: manipolando il pH urinario, possiamo usare l'intrappolamento ionico per

drenare sostanze tossiche dal sangue alle urine, accelerando quindi la loro rimozione dall'organismo.

ASSORBIMENTO

L'assorbimento è definito come *il movimento di un farmaco dal suo sito di somministrazione al sangue*. Il *ritmo* di assorbimento determina quanto *velocemente* inizieranno gli effetti. La *quantità* dell'assorbimento aiuta a determinare quanto *intensi* saranno gli effetti.

I fattori che influenzano l'assorbimento dei farmaci

Il ritmo di assorbimento dei farmaci è influenzato da proprietà fisiche e chimiche del farmaco stesso e da fattori anatomici e fisiologici del sito di assorbimento.

Ritmo di dissoluzione. Prima che un farmaco venga assorbito, deve essere dissolto. Quindi, il ritmo di dissoluzione aiuta a determinare il ritmo di assorbimento. I farmaci in una formulazione che consente una dissoluzione rapida hanno un inizio più veloce dei farmaci formulati per una dissoluzione lenta.

Area della superficie. La superficie dell'area disponibile per l'assorbimento è un determinante principale del ritmo di assorbimento. Più grande è l'area della superficie, più veloce sarà l'assorbimento. Per questa ragione, i farmaci somministrati oralmente di solito vengono assorbiti nel piccolo intestino piuttosto che nello stomaco. (ricorda che il piccolo intestino, poiché è tappezzato di microvilli, ha un'area di superficie estremamente grande, mentre l'area di superficie dello stomaco è relativamente piccola).

Flusso sanguigno. I farmaci sono assorbiti più rapidamente da siti in cui c'è un elevato flusso sanguigno. Perché? Perché il sangue che contiene il farmaco appena assorbito sarà rapidamente sostituito da sangue senza farmaco, e quindi si mantiene un grande gradiente tra la concentrazione del farmaco al di fuori del sangue e la concentrazione del farmaco nel sangue. Maggiore è il gradiente di concentrazione, più veloce sarà l'assorbimento.

Liposolubilità. Di regola, farmaci altamente liposolubili sono assorbiti più velocemente di farmaci la cui liposolubilità è bassa. Perché? Perché i farmaci liposolubili possono attraversare prontamente le membrane che li separano dal sangue, mentre non lo possono fare i farmaci che hanno una bassa liposolubilità.

Ripartizione da pH. La ripartizione da pH può influenzare l'assorbimento dei farmaci. L'assorbimento sarà aumentato quando la differenza tra il pH del plasma ed il pH del sito di somministrazione è tale che le molecole di farmaco avranno una maggiore tendenza ad essere ionizzate nel plasma.

Caratteristiche delle vie di somministrazione usate più frequentemente

Le vie di somministrazione usate più frequentemente cadono in due gruppi principali: *enterali* (attraverso il tratto gastrointestinale [GI]) e *parenterali*. La definizione letterale di *parenterale* è *fuori dal tratto GI*. Ma, nel linguaggio comune, il termine *parenterale* è usato per significare *per via iniettiva*. Le principali vie parenterali sono *endovenosa*, *sottocutanea*, e *intramuscolare*.

Per ciascuna delle principali vie di somministrazione – orale (PO), endovenosa (IV), intramuscolare (IM), e sottocutanea (subQ) – il quadro di assorbimento del farmaco (per es. il ritmo e l'entità dell'assorbimento) è unico. Di conseguenza, la via attraverso cui un farmaco è

somministrato influenzerà significativamente sia l'inizio che l'intensità degli effetti. Perché il quadro dell'assorbimento è diverso per le diverse vie. Perché le barriere da superare per l'assorbimento sono diverse per ciascuna via. Qui sotto, esamineremo le diverse barriere e la loro influenza sull'assorbimento. Inoltre, discutendo di ciascuna via, considereremo i vantaggi e gli svantaggi clinici.

Endovenosa

Barriera dell'assorbimento. Quando un farmaco è somministrato per IV, non ci sono barriere per l'assorbimento. Ricorda che assorbimento è definito come il movimento di un farmaco dal suo sito di somministrazione nel sangue. Dal momento che la somministrazione IV mette direttamente un farmaco nel sangue, tutte le barriere vengono sorpassate.

Quadro dell'assorbimento. La somministrazione endovena risulta in un "assorbimento" che è al tempo stesso istantaneo e completo. L' "assorbimento" endovenoso è istantaneo in quanto il farmaco entra nel sangue direttamente. L' "assorbimento" è completo in quanto virtualmente tutta la dose somministrata raggiunge il sangue.

Vantaggi. Inizio rapido. La somministrazione endovenosa risulta in un rapido inizio d'azione. Anche se l'inizio rapido non è sempre importante, è chiaramente di beneficio nelle emergenze.

Controllo. Poiché tutta la dose è somministrata direttamente nel sangue, abbiamo un preciso controllo sui livelli del farmaco nel sangue. Ciò è in contrasto con le altre vie principali di somministrazione, e specialmente con la via orale, con cui la quantità assorbita è meno prevedibile.

Uso di grandi volumi di liquido. La via IV è la sola via parenterale che permetta l'uso di grandi volumi di liquidi. Alcuni farmaci che richiedono la somministrazione parenterale sono scarsamente solubili in acqua, e quindi devono essere dissolti in grandi volumi. A causa delle limitazioni fisiche presentate dai tessuti molli (per es. muscolo e tessuto sottocutaneo), l'iniezione di grandi volumi in questi siti non è fattibile. Al contrario, la quantità di liquido che può essere infusa in vena, anche se limitata, è comunque relativamente grande.

Uso di farmaci irritanti. Alcuni farmaci, a causa delle loro proprietà irritanti, possono essere somministrati soltanto per via IV. Un certo numero di farmaci antitumorali, per esempio, sono chimicamente molto reattivi. Se presenti in elevate concentrazioni, questi agenti possono causare danni locali severi. Ma, quando vengono somministrati attraverso una linea IV che fluisce liberamente, questi farmaci si diluiscono velocemente nel sangue, minimizzando così il rischio di danni.

Svantaggi. Costo elevato, difficoltà, e disagio. La somministrazione endovenosa è costosa, difficile e provoca disagio. Il costo per mettere a punto la somministrazione IV può essere sostanzioso. Istituire una linea IV richiede tempo e una formazione specifica. A causa delle difficoltà coinvolte, la maggioranza dei pazienti sono incapaci di auto-somministrarsi farmaci per IV, e quindi devono dipendere da un operatore sanitario. Poiché i pazienti sono legati da fili e bottiglie, la loro mobilità è ridotta. In netto contrasto, la somministrazione orale è facile, conveniente e costa poco.

Irreversibilità. Più importante rispetto al costo e alla convenienza, la somministrazione IV può essere *dannosa*. Una volta che il farmaco è stato iniettato, non si può tornare indietro; il

farmaco è nell'organismo e non può essere recuperato. Quindi, se la dose è eccessiva, evitare i danni può risultare impossibile.

Per minimizzare i rischi, i farmaci IV dovrebbero essere iniettati lentamente (in un minuto o anche più). Poiché tutto il sangue del corpo circola una volta circa al minuto, iniettando un farmaco in un minuto di intervallo, lo diluiamo nel più grande volume possibile di sangue. Facendo ciò, possiamo evitare concentrazioni del farmaco non necessariamente alte – o perfino dannose.

Facendo una iniezione IV lentamente abbiamo l'ulteriore vantaggio di ridurre i rischi di tossicità al sistema nervoso centrale (SNC). Quando un farmaco è iniettato nella vena antecubitale del braccio, ci vogliono circa 15 secondi perché esso raggiunga il cervello. Di conseguenza, se la dose fosse sufficiente per provocare tossicità nel SNC, i segni di tossicità possono cominciare a fare la loro comparsa 15 secondi dopo l'inizio dell'iniezione. Se l'iniezione viene fatta lentamente (per es. in un minuto), solo il 25% della dose totale sarà stata somministrata quando compaiono i segni di tossicità. Se la somministrazione viene subito interrotta, gli effetti avversi saranno molto minori di quelli che avrebbero potuto essere se fosse stata somministrata l'intera dose.

Eccesso di liquido. Quando il farmaco è somministrato in grandi volumi, ci può essere un eccesso di liquido. Questo può essere un problema significativo per pazienti con ipertensione, malattie del rene, o insufficienza cardiaca.

Infezione. Se viene somministrato un farmaco contaminato può intervenire un'infezione. Fortunatamente, il rischio di infezione oggi è molto basso rispetto a prima dell'introduzione di tecniche moderne di sterilizzazione dei farmaci intesi per uso IV.

Embolia. La somministrazione endovenosa porta con sé il rischio di embolia (ostruzione dei vasi sanguigni in un sito distante dal punto di somministrazione). L'embolia può essere causata in diversi modi. Primo, l'inserzione di un ago IV può danneggiare la parete venosa, con conseguente formazione di un trombo (aggregato); l'embolia può risultare se l'aggregato si stacca e si ferma in un altro vaso. Secondo, l'iniezione di un liquido ipotonico o ipertonico può distruggere i globuli rossi; i detriti di queste cellule possono produrre embolia.

Infine, l'iniezione di farmaci non completamente dissolti può causare embolia. Particelle di farmaco non dissolto sono come piccoli grani di sabbia, che possono fermarsi nei vasi sanguigni e bloccarli. A causa del rischio di embolia, bisognerebbe controllare le soluzioni IV prima della somministrazione per assicurarsi che il farmaco sia in soluzione. Se il liquido è torbido o contiene particelle, il farmaco non è dissolto e non deve essere somministrato.

L'importanza della lettura dell'etichetta. Non tutte le formulazioni dello stesso farmaco sono appropriate per la somministrazione IV. Quindi, è essenziale leggere l'etichetta prima di dare un farmaco IV. Due esempi illustrano l'importanza di questo avvertimento. Il primo è l'insulina. Solo una preparazione di insulina, etichettata *insulina per iniezione*, può essere somministrata IV senza pericoli. L'Insulina per iniezione è una soluzione limpida formulata per uso IV. Con un'eccezione, tutte le altre preparazioni di insulina sono *sospensioni particolate*. Queste preparazioni sono solo per somministrazione subQ. A causa della loro natura particolata, queste preparazioni potrebbero essere fatali se date IV. Leggendo l'etichetta, l'involontaria iniezione IV di insulina particolata può essere evitata.

L'epinefrina fornisce il secondo esempio del perché bisogna leggere l'etichetta prima di dare un farmaco IV. L'epinefrina, che stimola il sistema cardiovascolare, può essere iniettata

attraverso varie vie (IM, IV, subQ, intracardiaca, intraspinale). Si deve notare, però, che una soluzione preparata per l'uso attraverso una via è diversa in concentrazione rispetto ad una soluzione preparata per l'uso con un'altra via. Per esempio, mentre le soluzioni per somministrazione *sottocutanea* sono *concentrate*, le soluzioni per *endovena* sono *diluite*. Se una soluzione preparata per uso subQ è involontariamente somministrata IV, il risultato potrebbe essere *fatale*. (la somministrazione endovenosa di epinefrina concentrata potrebbe stimolare eccessivamente il cuore ed i vasi sanguigni, causando ipertensione severa, emorragia cerebrale, ictus e morte.) Il messaggio da recepire è che dare semplicemente il *farmaco giusto* non è sufficiente; devi anche essere sicuro che la formulazione e la concentrazione siano *appropriate per la via che si vuole utilizzare*.

Intramuscolare

Barriere all'assorbimento. Quando un farmaco è iniettato IM, la sola barriera all'assorbimento è la *parete capillare*. Nei letti capillari che servono i muscoli e molti altri tessuti, ci sono "grandi" spazi tra le cellule che compongono la parete capillare (fig. 7). I farmaci possono passare attraverso questi spazi con facilità, ed a loro non occorre attraversare le membrane cellulari per entrare nella circolazione sanguigna. Quindi, come per la somministrazione IV, anche la somministrazione IM non presenta barriere significative per l'assorbimento.

Quadro dell'assorbimento. I farmaci somministrati per IM possono essere assorbiti velocemente o lentamente. Il ritmo di assorbimento è largamente determinato da due fattori: (1) idrosolubilità del farmaco e (2) flusso sanguigno nel sito di iniezione. I farmaci che sono altamente idrosolubili saranno assorbiti rapidamente (dai 10 ai 30 minuti), mentre i farmaci che sono scarsamente solubili saranno assorbiti lentamente. Allo stesso modo, l'assorbimento sarà veloce da siti dove c'è un elevato flusso sanguigno, e lento da siti con flusso sanguigno basso.

Vantaggi. La via IM può essere usata per somministrazione parenterale di *farmaci scarsamente solubili*. Ricordo che i farmaci devono essere dissolti se devono essere somministrati IV. Di conseguenza, la via IV non può essere usata per composti scarsamente solubili. Al contrario, dal momento che pochi danni derivano dal depositare una sospensione di farmaco non dissolta nello spazio interstiziale di tessuto muscolare, la via IM è accettabile per farmaci la cui idrosolubilità è scarsa.

Un secondo vantaggio della via IM è che la possiamo usare per somministrare *preparazioni depot* (preparazioni da cui il farmaco è assorbito lentamente in un periodo di tempo esteso). In dipendenza della formulazione depot, gli effetti di una singola iniezione possono persistere per giorni, settimane, o addirittura mesi. Per esempio, la *benzatina penicillina G*, una preparazione depot di penicillina, può rilasciare quantità terapeuticamente efficaci di penicillina per un mese o più in seguito ad una singola iniezione IM. Al contrario, una singola iniezione IM di penicillina G stessa verrebbe assorbita ed escreta in meno di 1 giorno. L'ovvio vantaggio delle preparazioni depot è che possono ridurre enormemente il numero di iniezioni richieste per una terapia a lungo termine.

Svantaggi. Il maggiore svantaggio della somministrazione IM è il disagio. La somministrazione intramuscolare di alcune preparazioni può essere dolorosa. Inoltre, le iniezioni IM possono causare danno ai tessuti locali e forse anche danno ai nervi (se l'iniezione non è fatta correttamente). Come altre forme di somministrazione parenterale, la somministrazione IM è meno conveniente di quella orale.

Sottocutanea

La farmacocinetica della somministrazione subQ è quasi identica a quella della somministrazione IM. Come per la somministrazione IM, non ci sono barriere significative all'assorbimento: una volta che il farmaco è stato iniettato subQ, entra prontamente nel sangue passando negli spazi tra le cellule della parete capillare. Come per la somministrazione IM, il flusso sanguigno e la solubilità del farmaco sono i determinanti principali del come possa avvenire un rapido assorbimento. A causa delle similitudini tra somministrazione subQ e IM, queste vie hanno vantaggi simili (idoneità per farmaci scarsamente solubili e preparazioni depot) e simili svantaggi (disagio, potenzialmente dannosa).

Orale

L'abbreviazione PO sarà usata per somministrazione orale e significa *per os* una frase latina che significa *attraverso la bocca*.

Barriere all'assorbimento. In seguito alla somministrazione orale, i farmaci vengono assorbiti nello stomaco o nell'intestino. In ogni caso, ci sono due barriere da attraversare: (1) lo strato delle *cellule epiteliali* che rivestono il tratto GI, e (2) la *parete capillare*. Poiché la parete dei capillari che servono il tratto GI non offre una resistenza significativa all'assorbimento, la barriera principale all'assorbimento è rappresentata dall'epitelio GI. Per passare questo strato di cellule strettamente aderenti, i farmaci devono passare *attraverso* le cellule piuttosto che tra di esse. Per alcuni farmaci, l'assorbimento intestinale può essere ridotto dalla *P-glicoproteina*, un trasportatore che pompa alcuni farmaci fuori dall'epitelio intestinale verso il lume intestinale.

Quadro dell'assorbimento. A causa di molteplici fattori, il ritmo e la quantità dell'assorbimento dei farmaci dopo somministrazione orale può essere *altamente variabile*. I fattori che possono influenzare l'assorbimento includono (1) solubilità e stabilità del farmaco, (2) pH gastrico ed intestinale, (3) tempo di svuotamento gastrico, (4) cibo nello stomaco, (5) co-somministrazione di altri farmaci, e (6) speciali rivestimenti della preparazione farmacologica.

Movimento del farmaco dopo l'assorbimento. Prima di andare avanti, c'è bisogno di rivedere ciò che avviene ai farmaci (e a tutti gli altri composti) in seguito al loro assorbimento nel tratto GI. Come si vede in fig. 8, i farmaci assorbiti da qualsiasi sito del tratto GI (eccetto dalla mucosa orale e dal segmento distale del retto) devono passare attraverso il fegato (il principale sito del metabolismo dei farmaci) prima di raggiungere la circolazione generale. Per molti farmaci, questo passaggio non è movimentato: passano attraverso il fegato, entrano nella vena cava inferiore, e quindi raggiungono la circolazione generale. Altri farmaci invece vanno incontro ad un metabolismo epatico esteso. Ed altri ancora vengono secreti nella bile, e quindi rientrano nel piccolo intestino (attraverso il dotto biliare), e successivamente possono o (1) essere riassorbiti nel sangue portale, creando un ciclo conosciuto come *ricircolazione enteroepatica* (Fig. 8), o (2) uscire dal corpo con le feci.

Vantaggi. La somministrazione orale è facile, conveniente, e non costa molto. (come non cara, non intendiamo che i farmaci orali costano poco in sé, ma piuttosto che non ci sono costi nel processo di somministrazione.) A causa della sua relativa facilità, la somministrazione orale è la via preferita in caso di auto-medicazione. Nonostante l'assorbimento dei farmaci orali possa essere altamente variabile, questa via è comunque *più sicura dell'iniezione*. Con la somministrazione orale, non c'è rischio di eccesso di liquido, infezione, o embolia. Inoltre, dal momento che la somministrazione orale è potenzialmente reversibile, mentre non lo è l'iniezione,

la somministrazione orale è più sicura. Ricorda che con la somministrazione parenterale non si può tornare indietro: Una volta che il farmaco è stato iniettato, si può fare poco per prevenire l'assorbimento e gli effetti conseguenti. Perciò, quando si danno i farmaci parenterali, bisogna poi convivere con le conseguenze dei nostri errori. Al contrario, se c'è bisogno, ci sono delle misure da prendere per prevenire l'assorbimento in seguito a somministrazione orale inappropriata. Per esempio, inducendo emesi (vomito) o catarsi (svuotamento rapido del piccolo e del grande intestino) o entrambe le cose, si possono rimuovere dall'organismo i farmaci somministrati oralmente prima che ci sia tempo sufficiente per l'assorbimento. Inoltre, si possono prevenire danni per farmaci somministrati oralmente dando carbone attivo, un composto che assorbe i farmaci quando sono ancora nel tratto GI; una volta che il farmaco è assorbito dal carbone, non può essere assorbito nella circolazione sanguigna. La nostra capacità di prevenire l'assorbimento di farmaci somministrati oralmente dà ai medicinali PO un fattore di sicurezza che non è possibile avere con farmaci iniettati.

Svantaggi. Variabilità. Il maggiore svantaggio della terapia PO è che l'assorbimento può essere altamente variabile. Cioè, un farmaco somministrato al paziente A può essere assorbito rapidamente e completamente, mentre lo stesso farmaco dato al paziente B può essere assorbito lentamente ed incompletamente. La variabilità rende difficoltoso controllare la concentrazione di un farmaco al sito d'azione, e quindi rende difficile controllare l'inizio, l'intensità e la durata delle risposte.

Inattivazione. La somministrazione orale può portare all'inattivazione di alcuni farmaci. La penicillina G, per esempio, non può essere presa oralmente perché sarebbe distrutta dall'acidità gastrica. Allo stesso modo, l'insulina non può essere presa oralmente perché verrebbe distrutta dagli enzimi digestivi. Ed altri farmaci (per es. la nitroglicerina) possono andare incontro ad una inattivazione estensiva quando passano attraverso il fegato, un fenomeno noto come "effetto di primo passaggio".

Necessità del paziente. La somministrazione orale dei farmaci necessita un paziente cosciente, cooperativo. I farmaci non possono essere somministrati PO ad individui in coma o ad individui che, per qualsiasi ragione, (per es. psicosi, epilessia, ostinazione, nausea), non sono capaci o non vogliono deglutire il medicamento.

Irritazione locale. Alcune preparazioni orali causano irritazione locale del tratto GI, che può determinare disagio, nausea e vomito.

Paragone tra la somministrazione orale e la somministrazione parenterale

A causa della facilità, convenienza, e relativa sicurezza, *la somministrazione orale è generalmente preferita alla somministrazione parenterale*. Ma, ci sono delle situazioni in cui la somministrazione parenterale può essere superiore. Queste sono

- Le emergenze che richiedono un inizio d'azione rapido.
- Situazioni in cui i livelli plasmatici del farmaco devono essere strettamente controllate. (a causa dell'assorbimento variabile, la somministrazione orale non consente un controllo stretto dei livelli del farmaco.)
- Trattamento con farmaci che sarebbero distrutti dall'acidità gastrica, da enzimi digestivi, o enzimi epatici se dati oralmente (per es. insulina, penicillina G, nitroglicerina).
- Trattamento con farmaci che causerebbero severi danni locali se somministrati per bocca (per es., alcuni agenti antitumorali).

- Trattamento di un disordine sistemico con farmaci che non possono attraversare le membrane (per es. i composti ammonici quaternari).
- Il trattamento di condizioni per le quali siano desiderabili effetti prolungati di una preparazione depot.
- Trattamento di pazienti che non possono o non vogliono assumere farmaci oralmente.

Preparazioni Farmaceutiche per Somministrazione Orale

Ci sono molti tipi di formulazioni in cui un farmaco può essere messo per la somministrazione orale. Le più comuni sono tre: *pasticche*, *preparazioni rivestite entericamente*, e *preparazioni a rilascio sostenuto*.

Prima di scrivere delle formulazioni farmacologiche, sarà utile definire due termini: *equivalenza chimica* e *biodisponibilità*. Preparazioni farmacologiche sono considerate *chimicamente equivalenti* se contengono la stessa quantità dello stesso composto chimico (farmaco). Preparazioni sono considerate uguali in *biodisponibilità* se il farmaco che contengono è assorbito allo stesso ritmo e alla stessa quantità. Si dovrebbe notare che è possibile che due formulazioni dello stesso farmaco possano essere chimicamente equivalenti ma differire in biodisponibilità.

Pasticche. Una pasticca è una mistura di un farmaco più i leganti e i riempienti (eccipienti), tutti compressi insieme. Pasticche fatte da differenti produttori possono variare nel loro ritmo di disintegrazione e dissoluzione, causando ciò differenze di biodisponibilità. Di conseguenza, due pasticche che contengono la stessa quantità dello stesso farmaco possono variare nell'inizio ed intensità degli effetti.

Preparazioni rivestite entericamente. Le preparazioni rivestite consistono in un farmaco che è stato ricoperto con un materiale progettato per dissolversi nell'intestino ma non nello stomaco. I materiali usati per il rivestimento enterico includono acidi grassi, cere, e gomma lacca. Poiché le preparazioni rivestite per l'intestino rilasciano il loro contenuto nell'intestino e non nello stomaco, queste preparazioni sono impiegate per due scopi generali: (1) per proteggere i farmaci dall'acido e dalla pepsina dello stomaco e (2) per proteggere lo stomaco da farmaci che possono causare disagio gastrico.

Lo svantaggio principale delle preparazioni rivestite per l'intestino è che l'assorbimento può essere perfino più variabile che con le pasticche classiche. Poiché il tempo di svuotamento gastrico può variare da minuti fino a 12 ore, e poiché le preparazioni rivestite per l'intestino non possono essere assorbite se non lasciano lo stomaco, le variazioni nel tempo di svuotamento gastrico possono alterare il tempo di inizio. Inoltre, i rivestimenti enterici talvolta non si dissolvono, ed allora consentono alle medicazioni di passare attraverso il tratto GI senza essere assorbiti assolutamente.

Preparazioni a rilascio sostenuto. Le formulazioni a rilascio sostenuto sono capsule riempite con minuscole sfere che contengono il farmaco; le sfere sono ricoperte per dissolversi ad un ritmo variabile. Poiché alcune sfere si dissolvono più lentamente di altre, il farmaco viene rilasciato costantemente lungo tutta la giornata. Il vantaggio principale delle preparazioni a rilascio sostenuto è che permettono una riduzione del numero di dosi giornaliere. Queste formulazioni hanno anche il vantaggio aggiuntivo di produrre livelli di farmaco relativamente costanti in un periodo esteso di tempo (come quando si dà un farmaco per infusione). Lo

svantaggio maggiore delle formulazioni a rilascio sostenuto è l'alto costo ed la potenziale variabilità d'assorbimento.

Altre Vie di Somministrazione

I farmaci possono essere somministrati attraverso un certo numero di vie in aggiunta a quelle già discusse. I farmaci possono essere applicati *topicamente* per la terapia locale della cute, occhi, orecchi, naso, bocca e vagina. In pochi casi, gli agenti topici (per es. nitroglicerina, nicotina, testosterone, estrogeni) sono formulati per assorbimento *transdermico* nella circolazione sistemica. Alcuni farmaci vengono *inalati* per ottenere un effetto locale nei polmoni, soprattutto nel trattamento dell'asma. Altri agenti inalatori (per es. anestetici volatili, ossigeno) sono usati per i loro effetti sistemici. Le *supposte rettali* possono essere impiegati per i loro effetti locali o per gli effetti in tutto l'organismo. Le *supposte vaginali* possono essere impiegate per trattare disordini locali. Per la gestione di alcune condizioni, i farmaci devono essere dati per *iniezione diretta in un sito specifico* (per es., cuore, articolazioni, nervi, SNC).

DISTRIBUZIONE

La distribuzione è definita come il *movimento dei farmaci in tutto l'organismo*. La distribuzione dei farmaci è determinata da tre fattori principali: flusso sanguigno nei tessuti, la capacità di un farmaco di uscire dal sistema vascolare, e, ad un livello minore, la capacità del farmaco di penetrare all'interno delle cellule.

Flusso Sanguigno nei Tessuti

Nella prima fase della distribuzione, i farmaci sono trasportati dal sangue ai tessuti e agli organi del corpo. Il ritmo di rilascio dei farmaci ad un particolare tessuto è determinato dal flusso sanguigno in quel tessuto. Dal momento che molti tessuti sono ben perfusi, il flusso sanguigno regionale è raramente un fattore limitante nella distribuzione dei farmaci.

Ci sono due condizioni patologiche – ascessi e tumori – in cui il flusso sanguigno regionale può influenzare la terapia farmacologica. Un ascesso è una tasca infetta riempita di pus che non ha vasi sanguigni all'interno. Poiché gli ascessi non hanno rifornimento sanguigno, gli antibiotici non possono raggiungere i batteri all'interno. Quindi, Se la terapia farmacologica deve essere efficace, l'ascesso deve essere innanzitutto drenato chirurgicamente.

I tumori solidi hanno una provvista di sangue limitata. Nonostante che il flusso sanguigno nelle regioni esterne del tumore sia relativamente alto, il flusso sanguigno diventa progressivamente più basso verso il centro. Come conseguenza, non possiamo ottenere elevati livelli di sangue nella parte profonda del tumore. Il limitato flusso sanguigno è la ragione principale della resistenza dei tumori solidi alla terapia farmacologica.

Uscita dal sistema vascolare

Dopo che un farmaco è stato rilasciato in un organo o in un tessuto attraverso il sangue, il passo successivo è la fuoriuscita dal letto vascolare. Dal momento che la maggioranza dei farmaci non producono i loro effetti all'interno del sangue, la capacità di lasciare il sistema vascolare è un'importante determinante delle azioni dei farmaci. Fuoriuscire dal sistema vascolare è anche necessario perché i farmaci si sottopongano a metabolismo ed escrezione. I farmaci nel sistema vascolare lasciano il sangue dai letti capillari.

Letti capillari tipici

La maggior parte dei letti capillari non offre resistenza alla fuoriuscita dei farmaci. Perché? Perché, in molti tessuti, i farmaci possono lasciare la vascolatura semplicemente passando attraverso pori della parete capillare. Dal momento che i farmaci passano *tra* le cellule capillari piuttosto che *attraverso* di loro, il movimento verso lo spazio interstiziale non è impedito. L'uscita dei farmaci da un letto capillare tipico è mostrato in fig. 7.

La barriera emato-encefalica

Il termine *barriera emato-encefalica* (BEE) si riferisce alla particolare anatomia dei capillari nel SNC. Come si vede in fig. 9, ci sono delle *giunzioni serrate* tra le cellule che compongono la parete della maggior parte dei capillari nel SNC. Queste giunzioni sono così strette che prevengono il passaggio del farmaco. Di conseguenza, per lasciare il sangue e raggiungere i siti d'azione nel cervello, un farmaco deve essere capace di passare *attraverso* le cellule della parete capillare. Solo farmaci che sono *liposolubili* o hanno un *sistema di trasporto* possono attraversare la BEE a livelli significativi.

Evidenze recenti indicano che, oltre alle giunzioni serrate, la BEE ha un altro componente protettivo: la *P-glicoproteina*. Come notato in precedenza, la P-glicoproteina è una molecola trasportatrice che espelle una varietà di farmaci all'esterno delle cellule. Nei capillari del SNC, la P-glicoproteina espelle i farmaci nel sangue, e quindi limita il loro accesso nel cervello.

La presenza della barriera emato-encefalica è una fortuna mista. La buona notizia è che la barriera protegge il cervello dai danni di sostanze potenzialmente tossiche. La cattiva notizia è che la barriera può essere un ostacolo significativo alla terapia dei disordini del SNC. La barriera può, per esempio, impedire l'accesso agli antibiotici in caso di infezione del SNC.

La barriera emato-encefalica non è completamente sviluppata alla nascita. Di conseguenza, i neonati sono molto più sensibili dei bambini più grandi o degli adulti a medicine che agiscono sul cervello. Allo stesso modo, i neonati sono specialmente vulnerabili ai veleni del SNC.

Trasferimento placentare dei farmaci

Le membrane della placenta separano la circolazione materna dalla circolazione fetale (fig. 10). *Le membrane della placenta NON costituiscono una barriera assoluta al passaggio dei farmaci.* Gli stessi fattori che determinano il movimento dei farmaci attraverso altre membrane determinano anche il movimento dei farmaci attraverso la placenta. Quindi composti liposolubili, non ionizzati passano prontamente dalla circolazione materna al sangue del feto. Al contrario, composti che sono ionizzati, altamente polari, o legati a proteine sono largamente esclusi – in quanto farmaci che sono substrati per la P-glicoproteina, una molecola trasportatrice che può espellere una varietà di farmaci fuori dalle cellule della placenta verso il sangue materno.

I farmaci che hanno la capacità di attraversare la placenta possono causare danni severi. Alcuni composti possono causare difetti alla nascita, che vanno dal basso peso alla nascita a ritardo mentale fino a malformazioni grossolane. (ricorda l'esperienza del talidomide.) Se una donna incinta è una utilizzatrice abituale di oppioidi (per es. eroina), suo(a) figlio(a) nascerà tossico-dipendente, e quindi necessiterà di un trattamento con un sostituto dell'eroina per prevenire l'astinenza. L'uso di depressori del respiro (anestetici ed analgesici) durante il parto possono deprimere la respirazione del neonato. Quindi, i bambini esposti a depressori della respirazione devono essere monitorati fino alla normalizzazione del respiro.

Legame alle proteine

I farmaci possono formare legami reversibili con diverse proteine dell'organismo. Di tutte le proteine a cui i farmaci si possono legare, l'*albumina plasmatica* è la più importante, in quanto è la proteina plasmatica più abbondante. Come altre proteine, l'albumina è una grande molecola, con un peso molecolare di 69.000. A causa delle sue dimensioni, *l'albumina rimane sempre all'interno del letto circolatorio*: l'albumina è troppo grande per essere spremuta attraverso i pori della parete capillare, e non esiste nessun sistema di trasporto attraverso cui possa fuoriuscire.

La figura 11 mostra il legame delle molecole di farmaco all'albumina. Bisogna notare che le molecole di farmaco sono molto più piccole dell'albumina. (la massa molecolare di un farmaco medio va da circa 300 a 500 in paragone a 69.000 dell'albumina.) Come è indicato dalla freccia a due punte, il legame tra l'albumina e i farmaci è *reversibile*. Di conseguenza, un farmaco può esistere o *legato* o *non legato* (libero).

Per i farmaci che hanno la capacità di legarsi all'albumina plasmatica, solo alcune molecole saranno legate in un determinato momento. La percentuale di molecole di farmaco che sono legate è determinata dalla forza di attrazione tra l'albumina e il farmaco. Per esempio, l'attrazione tra l'albumina e il warfarin (un anticoagulante) è forte, e ciò causa il legame di quasi tutte (99%) le molecole di warfarin nel plasma, con soltanto l'1% del farmaco che rimane libero. Per la gentamicina (un antibiotico), il rapporto tra il farmaco legato e quello libero è molto diverso; dal momento che l'attrazione tra gentamicina e albumina è relativamente debole, meno del 10% di molecole di gentamicina nel plasma sono legate, con quindi il 90% del farmaco rimasto libero.

Una conseguenza importante del legame alle proteine è la restrizione della distribuzione del farmaco. Poiché l'albumina è troppo grande per lasciare la circolazione, anche le molecole di farmaco che sono legate all'albumina non possono lasciarla (fig. 11B). Di conseguenza, le molecole legate non possono raggiungere i siti d'azione, metabolismo ed escrezione.

Oltre a restringere la distribuzione dei farmaci, il legame con le proteine può essere una sorgente di interazioni farmacologiche. Come suggerisce la fig. 11, ciascuna molecola di albumina possiede solo pochi siti per il legame con le molecole di farmaco. A causa di questa limitazione, i farmaci capaci di legare l'albumina competeranno tra di loro per i siti di legame. Di conseguenza, un farmaco può scalzare un altro dall'albumina, e ciò porta ad un aumento della concentrazione di farmaco libero. Aumentando il livello di farmaco libero, la competizione per il legame può aumentare l'intensità delle risposte farmacologiche, e da ciò può risultarne tossicità.

Penetrazione nelle cellule

Alcuni farmaci devono entrare nelle cellule per raggiungere i siti d'azione, e praticamente tutti i farmaci devono penetrare all'interno delle cellule per andare incontro a metabolismo ed escrezione. I fattori che determinano la capacità di un farmaco di attraversare la membrana cellulare sono gli stessi fattori che determinano il passaggio del farmaco attraverso tutte le altre membrane, cioè, la liposolubilità, la presenza di sistemi di trasporto, o entrambi.

Molti farmaci producono i loro effetti legandosi ai propri recettori localizzati sulla superficie esterna della membrana cellulare. Ovviamente, questi farmaci non necessitano di attraversare la membrana cellulare per agire.

METABOLISMO

Il metabolismo dei farmaci, chiamato anche *biotrasformazione*, è definito come *l'alterazione enzimatica della struttura del farmaco*. La maggior parte del metabolismo avviene nel fegato.

Enzimi del metabolismo epatico dei farmaci

La maggior parte del metabolismo che avviene nel fegato è catalizzato dal *sistema enzimatico microsomiale epatico*, noto anche come *sistema P450*. Il termine *P450* si riferisce al *citocromo P450*, un componente chiave di questo sistema.

E' importante notare che il citocromo P450 non è una entità molecolare singola, ma piuttosto un gruppo di 12 famiglie di enzimi strettamente correlate. Tre famiglie del citocromo P450 (CYP) – designate CYP1, CYP2 e CYP3 – metabolizzano i farmaci. Le altre nove famiglie metabolizzano composti endogeni (per es., steroidi, acidi grassi). Ciascuna delle tre famiglie P450 che metabolizzano i farmaci sono formate loro stesse da molteplici isoforme, ciascuna delle quali metabolizza solo certi farmaci. Per identificare le isoforme individuali di citocromo P450, usiamo nomi come CYP1A2, CYP2D6, e CYP3A4, che indicano membri specifici delle famiglie CYP1, CYP2, e CYP3, rispettivamente.

Gli enzimi microsomiali epatici sono capaci di catalizzare un'ampia varietà di reazioni usando i farmaci come substrati (fig. 12). Il metabolismo dei farmaci non porta sempre alla rottura dei farmaci in molecole più piccole; il metabolismo può anche portare alla sintesi di una molecola più grande del farmaco di origine.

Conseguenze Terapeutiche del Metabolismo dei Farmaci

Il metabolismo dei farmaci ha sei possibili conseguenze di significato terapeutico:

- Accelerata escrezione renale dei farmaci
- Inattivazione dei farmaci
- Aumentata azione terapeutica
- Attivazione di "pro farmaci"
- Aumentata tossicità
- Diminuita tossicità

Accelerata escrezione renale dei farmaci. La conseguenza più importante del metabolismo dei farmaci è la promozione della escrezione renale dei farmaci. Il rene, che è il principale organo per l'escrezione dei farmaci, è incapace di espellere farmaci che sono altamente liposolubili. Convertendo farmaci liposolubili in composti più polari (meno liposolubili), il metabolismo dei farmaci rende possibile al rene di eliminare molti di essi. Per alcuni farmaci altamente liposolubili (per es. tiopentale), l'escrezione renale completa richiederebbe anni se non fosse per la loro conversione in composti più polari attraverso gli enzimi che metabolizzano i farmaci.

Inattivazione dei farmaci. Il metabolismo dei farmaci può convertire composti farmacologicamente attivi a forme inattive. Questo processo è illustrato dalla conversione della procaina (un anestetico locale) in acido *para*-amminobenzoico (PABA), un metabolita inattivo.

Aumentata azione terapeutica. Il metabolismo può aumentare l'efficacia di alcuni farmaci. Questo concetto è illustrato dallo conversione della codeina a morfina. L'attività analgesica della morfina è così più grande di quella della codeina che la formazione della morfina è responsabile virtualmente per tutto il sollievo dal dolore che avviene dopo somministrazione di codeina.

Attivazione di profarmaci. Un *profarmaco* è un composto che è farmacologicamente inattivo alla somministrazione e quindi va incontro alla conversione nella sua forma attiva all'interno dell'organismo. L'attivazione di un profarmaco è illustrata dalla conversione metabolica del prazepam in desmetildiazepam (il prazepam è un parente stretto del diazepam, un farmaco familiare con il nome di Valium).

Aumentata o diminuita tossicità. Convertendo i farmaci in forme inattive, il metabolismo può diminuire la tossicità. Al contrario, il metabolismo può aumentare il potenziale dannoso convertendo composti relativamente sicuri in forme che sono tossiche. L'aumentata tossicità è illustrata dalla conversione del paracetamolo (tachipirina ed altri) nel suo metabolita epatotossico. E' questo prodotto del metabolismo, e non il paracetamolo in sé, che causa danni quando il paracetamolo è preso in eccesso di dose.

Considerazioni specifiche sul metabolismo dei farmaci

Molti fattori possono influenzare il ritmo di metabolizzazione dei farmaci. Questi devono essere presi in considerazione nella terapia farmacologica.

Età. La capacità di metabolizzazione dei farmaci nei bambini piccoli è limitata. Il fegato non sviluppa la sua completa capacità di metabolizzare i farmaci fino ad 1 anno dopo la nascita. Prima della maturazione epatica, i bambini sono particolarmente sensibili ai farmaci, e devono essere prese precauzioni per evitare danni.

Induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci. Alcuni farmaci agiscono sul fegato per aumentare il ritmo del metabolismo dei farmaci. Per esempio, quando il fenobarbital è somministrato per molti giorni, può raddoppiare la capacità metabolizzante del fegato. Il fenobarbital aumenta il metabolismo in quanto stimola il fegato a sintetizzare enzimi che metabolizzano i farmaci. Questo processo di stimolo della sintesi enzimatica è noto come *induzione*.

L'induzione degli enzimi che metabolizzano i farmaci può avere due conseguenze terapeutiche. Primo, stimolando il fegato a produrre più enzimi che metabolizzano i farmaci, un farmaco può aumentare il ritmo del suo stesso metabolismo, e quindi necessita un aumento della propria dose per mantenere l'effetto terapeutico. Secondo, l'induzione di enzimi che metabolizzano i farmaci può accelerare il metabolismo di altri farmaci usati in concomitanza, e ciò porta alla necessità di aumentare il loro dosaggio.

Effetto di primo passaggio. Il termine *effetto di primo passaggio* si riferisce alla rapida inattivazione epatica di alcuni farmaci orali. Come abbiamo già scritto, quando i farmaci orali sono assorbiti nel tratto GI, vengono trasportati direttamente nel fegato attraverso la vena porta epatica. Se la capacità del fegato di metabolizzare un farmaco è estremamente alta, il farmaco può essere completamente inattivato al suo primo passaggio attraverso il fegato. Come conseguenza, può non esserci alcun effetto terapeutico. Per aggirare l'effetto di primo passaggio, un farmaco che può andare incontro ad un rapido metabolismo epatico spesso è somministrato per via parenterale. Ciò consente al farmaco di sorpassare temporaneamente il fegato, e quindi di raggiungere livelli terapeutici di concentrazione plasmatica.

La nitroglicerina è il classico esempio di farmaco che va incontro ad un metabolismo epatico così rapido che è praticamente senza effetto se somministrato per via orale. Invece, quando viene somministrato per via sublinguale (sotto la lingua), la nitroglicerina è molto attiva. La somministrazione sublinguale è molto efficace perché consente alla nitroglicerina di essere

assorbita direttamente nella circolazione sistemica. Una volta nella circolazione, il farmaco viene trasportato al proprio sito d'azione prima del passaggio attraverso il fegato. Quindi, l'azione terapeutica può essere esercitata prima che il farmaco venga esposto agli enzimi epatici.

Stato nutritivo. Gli enzimi epatici che metabolizzano i farmaci necessitano di un certo numero di cofattori per poter funzionare. Nel paziente malnutrito, questi cofattori possono essere carenti, e ciò può portare ad un malfunzionamento del metabolismo.

Competizione tra farmaci. Quando due farmaci vengono metabolizzati dalle stesse vie metaboliche, possono competere tra di loro per il metabolismo, e quindi diminuire il ritmo di metabolizzazione di uno o di entrambi gli agenti. Se il metabolismo si deprime sufficientemente, un farmaco si può accumulare a livelli tossici.

ESCREZIONE

L'escrezione dei farmaci è definita come la *rimozione dei farmaci dall'organismo*. I farmaci ed i loro metaboliti possono uscire dall'organismo con le urine, bile, sudore, saliva, latte materno, e aria espirata. L'organo più importante per l'escrezione dei farmaci è il rene.

Escrezione renale dei farmaci

I reni sono responsabili della maggior parte della escrezione dei farmaci. Quando i reni sono sani, servono a limitare la durata d'azione di molti farmaci. Al contrario, quando c'è insufficienza renale, sia la durata che l'intensità delle risposte farmacologiche possono aumentare.

Fasi nella escrezione renale dei farmaci

L'escrezione urinaria è il risultato netto di tre processi: (1) filtrazione glomerulare, (2) riassorbimento tubulare passivo, e (3) secrezione tubulare attiva (fig. 13)

Filtrazione glomerulare. L'escrezione renale comincia nel glomerulo del tubulo renale. Il glomerulo consiste di una rete di capillari circondata dalla capsula di Bowman; piccoli pori perforano la parete capillare. Quando il sangue fluisce attraverso i capillari glomerulari, liquido e piccole molecole – tra cui i farmaci – passano attraverso i pori della parete capillare. Questo processo, chiamato filtrazione glomerulare, sposta i farmaci dal sangue glomerulare all'urina tubulare. Cellule del sangue e grandi molecole (per es. le proteine) sono troppo voluminose per passare attraverso i pori capillari e perciò non vengono filtrati. Poiché le molecole grandi non vengono filtrate, i farmaci legati all'albumina rimangono nel sangue.

Riassorbimento passivo tubulare. Come mostrato in fig 13, i vasi che portano il sangue nel glomerulo decorrono in prossimità del tubulo renale quando fuoriescono dal glomerulo. In questo tratto, la concentrazione dei farmaci nel sangue è più bassa della concentrazione dei farmaci nel tubulo. Questo gradiente di concentrazione agisce come forza trainante per far ritornare i farmaci dal lume del tubulo al sangue. Poiché i farmaci liposolubili possono attraversare prontamente le membrane che compongono le pareti tubulari e vascolari, *i farmaci che sono liposolubili vanno incontro a riassorbimento passivo dal tubulo verso il sangue*. Al contrario, i farmaci che non sono liposolubili (ioni e composti polari) rimangono nell'urina e vengono escreti.

Secrezione attiva tubulare. Nei tubuli renali ci sono sistemi di trasporto attivo che pompano i farmaci dal sangue all'urina tubulare. I tubuli hanno due classi principali di pompe, una per gli acidi organici ed una per le basi organiche. Inoltre, le cellule tubulari contengono la P-

glicoproteina, che può pompare una varietà di farmaci nelle urine. Queste pompe hanno una capacità relativamente elevata e giocano un ruolo significativo nell'escrezione di alcuni composti.

Fattori che modificano l'escrezione renale dei farmaci

Ionizzazione dipendente dal pH. Il fenomeno della ionizzazione dipendente dal pH può essere usata per accelerare l'escrezione renale dei farmaci. Bisogna ricordare che il riassorbimento passivo tubulare è limitato ai composti liposolubili. Poiché gli ioni non sono liposolubili, i farmaci che sono ionizzati al pH dell'urina tubulare rimarranno nel tubulo e verranno escreti. Di conseguenza, manipolando il pH urinario in modo da promuovere la ionizzazione di un farmaco, possiamo diminuire il riassorbimento passivo nel sangue e quindi affrettare l'eliminazione del farmaco. Questo principio è stato impiegato per promuovere l'escrezione di veleni così come di medicazioni prese in dosi tossiche.

Il trattamento dell'avvelenamento da aspirina fornisce un esempio di come la manipolazione del pH urinario può tradursi in un vantaggio terapeutico. Quando i bambini sono stati esposti a dosi tossiche di aspirina, possono essere trattati, in parte, dando un agente che innalza il pH urinario (rendendo le urine più basiche). Dal momento che l'aspirina è un farmaco acido, e che tende a ionizzare in un mezzo basico, l'innalzamento del pH urinario causa un aumento del numero delle molecole d'aspirina ionizzate. Di conseguenza, una quantità minore di farmaco è passivamente riassorbita e quindi più farmaco è escreto.

Competizione per il trasporto attivo tubulare. La competizione tra farmaci per il trasporto attivo tubulare può ritardare l'escrezione renale, prolungando gli effetti. I sistemi di trasporto attivo dei tubuli renali possono essere immaginati come delle porte girevoli guidate da un motorino che trasportano i farmaci dal plasma nei tubuli renali. Queste "porte girevoli" possono trasportare solo un numero limitato di molecole di farmaco nell'unità di tempo. Quindi, se sono presenti troppe molecole di farmaco, alcune devono attendere il proprio turno. A causa della competizione, se somministriamo due farmaci contemporaneamente, e se entrambi usano lo stesso sistema di trasporto, l'escrezione di ciascun farmaco sarà ritardato dalla presenza dell'altro.

La competizione per il trasporto è stata impiegata clinicamente per prolungare gli effetti dei farmaci che normalmente vanno incontro ad una rapida escrezione renale. Per esempio, se somministrata da sola, la penicillina è rapidamente eliminata dal sangue per trasporto attivo tubulare. L'escrezione della penicillina può essere ritardata dalla concomitante somministrazione di probenecid, un agente che è rimosso dal sangue dallo stesso sistema di trasporto tubulare che pompa la penicillina. Quindi se una grande dose di probenecid viene somministrata, l'escrezione renale di penicillina è ritardata mentre il sistema di trasporto è occupato nel trasporto di probenecid. Ritardando l'escrezione di penicillina, il probenecid ne prolunga l'effetto antibatterico.

Età. I reni dei neonati non sono completamente sviluppati. Fino a che i reni non raggiungono la piena funzionalità (pochi mesi dopo la nascita), i bambini hanno una capacità limitata di eliminare i farmaci. Ciò deve essere tenuto in considerazione nella medicazione di un bambino piccolo.

Vie non renali di escrezione dei farmaci

Nella maggior parte dei casi, l'escrezione dei farmaci attraverso vie non renali ha un significato clinico minimo. Ma, in certe situazioni, l'escrezione extra-renale può avere importanti conseguenze terapeutiche e tossicologiche.

Latte materno

I farmaci assunti da donne che allattano possono essere eliminati nel latte. Di conseguenza, i poppanti possono essere esposti a questi farmaci. I fattori che influenzano la comparsa dei farmaci nel latte materno sono gli stessi che determinano il passaggio dei farmaci attraverso le membrane. Quindi, i farmaci liposolubili subiranno un passaggio rapido nel latte materno, mentre i farmaci polari, ionizzati, o legati alle proteine non vi entreranno in quantità significativa. Poiché i bambini possono essere danneggiati dai composti escreti con il latte materno, si raccomanda che le donne in allattamento evitino tutti i farmaci. Se una donna deve assumere un medicamento, si dovrebbe consultare con il medico per assicurarsi che il farmaco non raggiunga concentrazioni nel latte che siano elevate abbastanza da danneggiare il suo bambino.

Altre vie extra-renali di escrezione

La *bile* è una via importante di escrezione per alcuni farmaci. Si ricorda che la bile è secreta nel piccolo intestino e quindi lascia l'organismo con le feci. In alcuni casi, i farmaci arrivano nell'intestino con la bile e possono andare incontro a riassorbimento ritornando nel sangue portale. Questo riassorbimento, chiamato *ricircolazione enteroepatica*, può sostanzialmente prolungare il soggiorno del farmaco nell'organismo (Fig. 8).

I *polmoni* sono la via principale attraverso cui gli anestetici volatili vengono escreti.

Piccole quantità di farmaci possono comparire nel *sudore* e nella *saliva*. Queste vie hanno un significato terapeutico e tossicologico piccolo.

CINETICA DELLE RISPOSTE FARMACOLOGICHE

Per raggiungere l'obiettivo terapeutico, bisogna controllare la cinetica delle risposte farmacologiche. Bisogna regolare il tempo di inizio di una risposta farmacologica, il tempo di maggiore intensità, ed il tempo in cui la risposta termina. Poiché i quattro processi farmacocinetici – assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione – determinano quanto farmaco sarà nel proprio sito d'azione ad un determinato tempo, questi processi sono i determinanti principali della cinetica delle risposte farmacologiche. Avendo discusso i singoli processi che contribuiscono a determinare la cinetica d'azione del farmaco, possiamo discutere la cinetica in sé.

Livelli plasmatici di farmaco

Nella maggioranza dei casi, la cinetica dell'azione farmacologica è legata con una relazione diretta alla concentrazione dei farmaci nel sangue. Quindi è importante capire alcuni concetti correlati alla concentrazione plasmatica dei farmaci.

Significato clinico dei livelli plasmatici dei farmaci

I clinici monitorano frequentemente i livelli plasmatici dei farmaci nello sforzo di regolare le risposte farmacologiche. Quando le misurazioni indicano che i livelli di farmaco sono inappropriate, questi livelli possono essere modificati verso l'alto o verso il basso cambiando il dosaggio, il tempo di somministrazione, o entrambe le cose.

La pratica di regolare i livelli plasmatici di farmaco per controllare le risposte farmacologiche potrebbe sembrare un tantino strana, dal momento che (1) le risposte farmacologiche sono correlate alle concentrazioni plasmatiche nel *sito d'azione* e che (2) il sito d'azione della maggioranza dei farmaci non è il sangue. Sorge quindi la domanda, "Perché

modificare i livelli plasmatici di un farmaco quando ciò che importa realmente è la concentrazione del farmaco nel sito d'azione?" La risposta comincia con l'osservazione seguente: Più spesso del contrario, c'è una impossibilità pratica a misurare le concentrazioni di farmaco nel sito d'azione. Per esempio, quando un paziente con epilessia prende fenitoina (un agente antiepilettico), non possiamo routinariamente prendere campioni all'interno del cranio per vedere se i livelli di medicamento nel cervello sono adeguati per il controllo dell'attacco. Fortunatamente, nel caso della fenitoina e di molti altri farmaci, non è necessario misurare le concentrazioni del farmaco nel proprio sito d'azione per avere una base oggettiva nell'aggiustare il dosaggio. L'esperienza dimostra che, *c'è una correlazione diretta tra le risposte terapeutiche e tossiche con la quantità di farmaco presente nel plasma*. Perciò, nonostante non si possa di solito misurare la concentrazione di farmaco nel sito d'azione, possiamo determinare la concentrazione plasmatica del farmaco che, di volta in volta, è altamente predittiva delle risposte terapeutiche e tossiche. Quindi, la dose giusta è comunemente ritenuta quella che determina un livello plasmatico specifico del farmaco.

Due definiti livelli plasmatici di farmaco

Due livelli plasmatici di farmaco sono specialmente importanti: (1) la concentrazione minima efficace e (2) la concentrazione tossica (Fig. 14).

Concentrazione minima efficace. La concentrazione minima efficace (MEC) è definita come *Il livello plasmatico di farmaco al di sotto del quale non avvengono gli effetti terapeutici*. Quindi, per essere di beneficio, un farmaco deve essere presente in concentrazioni uguali o superiori alla MEC.

Concentrazione tossica. La tossicità avviene quando i livelli plasmatici di farmaco diventano troppo elevati. Il livello plasmatico in cui incominciano gli effetti tossici è denominato la *concentrazione tossica*. Le dosi devono essere tenute basse abbastanza da non raggiungere la concentrazione tossica.

Intervallo terapeutico

Come indicato in fig. 14, c'è un intervallo nei livelli plasmatici del farmaco, che cadono tra la MEC e la concentrazione tossica, e che è chiamato *intervallo terapeutico*. Quando i livelli plasmatici sono all'interno dell'intervallo terapeutico, c'è abbastanza farmaco per produrre le risposte terapeutiche ma non così tanto da avere tossicità. *L'obiettivo del dosaggio farmacologico è di mantenere i livelli plasmatici di farmaco all'interno dell'intervallo terapeutico*.

L'ampiezza dell'intervallo terapeutico è il determinante maggiore della facilità con cui un farmaco può essere usato in modo sicuro. I farmaci che hanno un intervallo terapeutico stretto sono difficili da somministrare in modo sicuro. Al contrario, i farmaci che hanno un intervallo terapeutico ampio possono essere somministrati in modo sicuro con una relativa facilità. Il paracetamolo, per esempio, ha un intervallo terapeutico relativamente ampio: La concentrazione tossica è circa 30 volte più grande della MEC. A causa di questo intervallo terapeutico ampio, non serve che il dosaggio sia altamente preciso; un ampio intervallo di dosi può essere impiegato per produrre livelli plasmatici al di sopra della MEC ed al di sotto della concentrazione tossica. Al contrario, il litio (usato per i disturbi bipolari – disturbo maniaco-depressivi -) ha un intervallo terapeutico veramente stretto: La concentrazione tossica è solo 3 volte più grande della MEC. Poiché la tossicità può risultare da livelli di litio che non sono molto più grandi rispetto a quelli che servono per produrre gli effetti terapeutici, il dosaggio di litio deve essere determinato

accuratamente. Se il litio avesse avuto un intervallo terapeutico più ampio, sarebbe molto più facile usare quel farmaco.

Comprendere il concetto di intervallo terapeutico può facilitare la cura del paziente. Poiché i farmaci con un intervallo terapeutico stretto sono più pericolosi dei farmaci con un intervallo terapeutico ampio, è più probabile che i pazienti che prendono farmaci con un intervallo terapeutico stretto possano richiedere interventi per complicazioni correlate ai farmaci. L'infermiere che sa questo può concentrare la propria attenzione su questi pazienti. Al contrario, l'infermiere che non possiede alcuna base per predire quale farmaco più probabilmente può produrre tossicità non ha alcuna base per indirizzare la propria attenzione, e quindi è obbligato a monitorare tutti i pazienti con la stessa diligenza – un processo che è sia stressante che inefficiente.

Comunque, per paura che si possa avere una impressione sbagliata, il citato suggerimento non dovrebbe essere interpretato come licenza per essere negligente sui pazienti che prendono farmaci con un intervallo terapeutico ampio. Perfino questi farmaci possono causare dei danni. Quindi, nonostante che i pazienti che ricevono farmaci con un intervallo terapeutico stretto debbano essere monitorati più strettamente, il buon senso ci dice che i pazienti che ricevono farmaci più sicuri non devono essere trascurati.

Cinetica da dose singola

La fig. 14 mostra come i livelli plasmatici di farmaco cambiano dopo una dose singola di un medicamento orale. I livelli del farmaco aumentano in parallelo con l'assorbimento della medicina. I livelli del farmaco quindi diminuiscono in parallelo alla eliminazione del farmaco dall'organismo ad opera di metabolismo ed escrezione.

Poiché le risposte non avvengono fino a che i livelli plasmatici del farmaco non raggiungono la MEC, c'è un periodo di latenza tra la somministrazione del farmaco e l'inizio degli effetti. L'entità di questo ritardo è dato dal tasso di assorbimento.

La durata degli effetti è determinata largamente dalla combinazione di metabolismo ed escrezione. Fino a che i livelli plasmatici rimangono al di sopra della MEC, le risposte terapeutiche saranno mantenute; quando i livelli cadranno al di sotto della MEC, le risposte cesseranno. Dal momento che metabolismo ed escrezione sono i processi maggiormente responsabili della caduta dei livelli plasmatici di farmaco, questi processi sono i determinanti principali della persistenza degli effetti farmacologici.

Emivita del farmaco

Prima di procedere con i concetti che riguardano i dosaggi multipli, occorre discutere il concetto di emivita. Quando un paziente cessa la assunzione di un farmaco, la combinazione di metabolismo ed escrezione causeranno il declino quantitativo del farmaco nell'organismo. L'emivita di un farmaco è un indice della rapidità di questo declino.

L'emivita del farmaco è definita come *il tempo necessario perché la quantità del farmaco nell'organismo diminuisca del 50%*. Pochi farmaci hanno un'emivita estremamente breve – nell'ordine dei minuti. Al contrario, l'emivita di alcuni farmaci è maggiore di 1 settimana. I farmaci con una emivita breve lasciano l'organismo rapidamente. I farmaci con una lunga emivita lo lasciano lentamente.

Bisogna notare che, nella nostra definizione di emivita, una *percentuale*, e non una *quantità*, di farmaco viene persa durante una emivita. Ciò significa, che l'emivita non specifica, per esempio, se 2 gr. o 18 mg lasceranno l'organismo in un determinato periodo di tempo. Piuttosto, l'emivita ci dice che, indipendentemente da quale sia la quantità del farmaco nell'organismo, la metà (50%) scomparirà durante un determinato periodo di tempo (l'emivita). La reale quantità di farmaco persa durante una emivita dipende solo da quanto farmaco è presente: Più farmaco c'è nell'organismo, maggiore sarà la quantità di esso persa durante una emivita.

Il concetto di emivita si comprende meglio attraverso un esempio. La morfina ce ne fornisce uno buono. L'emivita della morfina è di circa 3 ore. Per definizione, ciò significa che i depositi di morfina nell'organismo diminuiranno del 50% ogni 3 ore – indipendentemente da quanta morfina sia presente nell'organismo. Se ci sono 50 mg di morfina nell'organismo, 25 mg (il 50%) verranno perse in 3 ore; se ci sono solo 2 mg di morfina nell'organismo, solo 1 mg (il 50%) verrà perso in 3 ore. Si noti che, in entrambi i casi, i livelli di morfina calano del 50% nell'intervallo di una emivita. Ma, la reale *quantità* persa è più grande quando i depositi totali del farmaco nell'organismo sono più elevati.

L'emivita di un farmaco determina l'intervallo del dosaggio (cioè, il tempo di separazione tra una dose e l'altra). Per farmaci con emivita breve, l'intervallo di dosaggio deve essere corrispondentemente breve; se venisse usato un intervallo di dosaggio lungo, tra due dosaggi i livelli di farmaco cadrebbero al di sotto della MEC, e si perderebbe l'effetto terapeutico. Al contrario, se un farmaco ha un'emivita lunga, un tempo lungo può intercorrere tra la somministrazione di due dosi senza perdita di effetto.

Livelli di farmaco prodotti da dosi ripetute

Dosi multiple portano ad accumulo di farmaci. Quando un paziente prende una dose singola di farmaco, i livelli plasmatici semplicemente salgono e poi scendono. Al contrario, quando un paziente prende dosi ripetute di un farmaco, il processo è più complesso e risulta in accumulo del farmaco.

Il processo attraverso il quale vengono raggiunti i livelli plateau di farmaco

La somministrazione di dosi ripetute di farmaco determineranno un suo aumento nell'organismo fino al raggiungimento del *plateau* (livello stazionario). Cosa causa il raggiungimento del plateau da parte del farmaco? Per cominciare, secondo il buon senso, se viene somministrata una seconda dose di farmaco prima che venga eliminata tutta la dose precedente, i depositi totali di quel farmaco saranno più elevati dopo la seconda dose che dopo la dose iniziale. Se vengono somministrate dosi successive, i livelli di farmaco saliranno ancora. Il farmaco continuerà ad accumularsi fino a che non sarà raggiunto uno stato in cui la quantità di farmaco eliminato tra le dosi non eguagli la quantità somministrata. *Quando la quantità di farmaco eliminato tra le dosi eguaglia la dose somministrata, i livelli medi di farmaco rimarranno costanti e sarà stato raggiunto il plateau.*

Il processo tramite cui molteplici dosi producono un plateau è illustrato in fig. 15. Il farmaco, in questo caso, è un agente ipotetico con l'emivita esattamente di 1 giorno. La posologia consiste di una dose di 2 gr somministrata una volta al giorno. Ammettiamo che l'assorbimento avvenga istantaneamente. In seguito alla somministrazione della prima dose di 2 gr (giorno 1), i depositi totali nell'organismo andranno da 0 a 2 gr. In una emivita (1 giorno), i depositi

nell'organismo caleranno del 50% - da 2 gr a 1 gr. All'inizio del secondo giorno, viene data la seconda dose da 2 gr, e ciò fa aumentare i depositi da 1 a 3 gr. Nel giro del giorno successivo (una emivita), i depositi scendono di nuovo del 50%, e vanno da 3 gr a 1,5 gr. Quando viene data la terza dose, i depositi andranno da 1,5 a 3,5 gr. Nel giro della successiva emivita, i depositi scendono del 50% fino a 1,75 gr. Quando viene data la quarta dose, i livelli di farmaco salgono a 3,75 gr e, tra le dosi, i livelli scendono di nuovo del 50%, questa volta fino a circa 1,9 gr. Quando viene data la quinta dose (all'inizio del giorno 5), i livelli di farmaco salgono fino a circa 3,9 gr. Questo processo di accumulo continua fino a che i depositi dell'organismo raggiungono 4 gr. Quando i depositi totali di farmaco nell'organismo sono di 4 gr, 2 gr saranno persi ogni giorno (in una emivita). Dal momento che ogni giorno viene somministrata una dose di 2 gr, quando i depositi nell'organismo raggiungono i 4 gr, la quantità persa tra le dosi eguaglia la dose somministrata. A questo punto, semplicemente i depositi nell'organismo si alterneranno tra 4 e 2 gr; i depositi medi nell'organismo saranno stabili, e sarà stato raggiunto il plateau. Si noti che il motivo per cui il plateau viene alla fine raggiunto è perché la quantità reale di farmaco perso tra le somministrazioni diventa ogni giorno più grande. Cioè, nonostante che il 50% dei depositi totali dell'organismo è perso ogni giorno, la *quantità* in grammi diventa progressivamente più grande in quanto i depositi totali dell'organismo diventano più grandi giorno dopo giorno. Il plateau viene raggiunto quando la quantità persa tra le somministrazioni diventa uguale alla quantità somministrata.

Tempo per il plateau

Quando un farmaco viene somministrato ripetutamente alla stessa dose, *il plateau sarà raggiunto in circa quattro emivite*. Per l'agente ipotetico considerato in fig. 15, i depositi totali dell'organismo si avvicinano al loro picco in prossimità del giorno 5, o circa 4 giorni pieni dopo l'inizio del trattamento. Poiché l'emivita di questo farmaco è 1 giorno, raggiungere il plateau in 4 giorni è equivalente a raggiungere il plateau in quattro emivite.

Fino a quando il dosaggio rimane costante, il tempo richiesto per raggiungere il plateau è indipendente dalle dimensioni del dosaggio. Mettendola in un altro modo, il tempo richiesto per raggiungere il plateau quando vengono date grandi dosi ripetute di un particolare farmaco è identico al tempo richiesto per raggiungere il plateau quando si danno piccole dosi ripetute dello stesso farmaco. Riferendosi al farmaco in fig. 15, sono state necessarie solo quattro emivite (4 giorni) per raggiungere il plateau con una dose di 2 gr somministrata giornalmente, così come sarebbero state necessarie solo quattro emivite per raggiungere il plateau se la dose fosse stata di 4 gr somministrata giornalmente. E' vero che l'*altezza* del plateau sarebbe stata più grande con una dose di 4 gr, ma il tempo necessario per raggiungerlo non sarebbe stato cambiato dall'aumento del dosaggio. Per confermare questa affermazione, basta sostituire nell'esercizio precedente i 2 gr di dose con una dose di 4 gr e vedere quando il plateau viene raggiunto.

Tecniche per ridurre le fluttuazioni nei livelli di farmaco

Come si può vedere in fig. 15, quando un farmaco è somministrato ripetutamente, il suo livello fluttuerà tra le somministrazioni. Il livello più elevato è chiamato la *concentrazione di picco*, ed il livello più basso la *concentrazione di depressione*. Quanto sia alto il picco e quanto sia bassa la depressione dipende dall'intervallo terapeutico del farmaco: I picchi devono essere mantenuti al di sotto della concentrazione tossica, e le depressioni devono essere mantenute al di sopra della MEC. Se non c'è molta differenza tra la concentrazione tossica e la MEC, le fluttuazioni devono essere minimizzate.

Tre tecniche possono essere impiegate per ridurre le fluttuazioni dei livelli di farmaco. Una tecnica consiste nel *somministrare i farmaci per infusione continua*. Con questa procedura, i livelli plasmatici possono essere mantenuti quasi costanti. Un'altra è la *somministrazione di una preparazione depot (ritardo)*, che rilascia il farmaco lentamente e costantemente. La terza è la *riduzione sia delle dimensioni di ciascuna dose che dell'intervallo tra le dosi* (mantenendo la dose totale giornaliera costante). Per esempio, piuttosto che dare il farmaco della fig. 15 in dosi da 2 gr una volta ogni 24 ore, si potrebbe dare questo farmaco alla dose di 1 gr ogni 12 ore. Con questa posologia alterata, la dose totale giornaliera rimarrebbe inalterata, così come i depositi totali dell'organismo al plateau. Ma, invece di fluttuare con un intervallo di 2 gr tra le somministrazioni, i livelli fluttuerebbero in un intervallo di 1 gr.

Dosi di carico e dosi di mantenimento

Come discusso precedentemente, se si somministra un farmaco in dosi ripetute di *dimensioni uguali*, un intervallo equivalente a circa quattro emivite è necessario per raggiungere il plateau. Per farmaci con emivita lunga, raggiungere il plateau può richiedere giorni o addirittura settimane. Quando il plateau deve essere raggiunto più rapidamente, può essere somministrata una dose iniziale più grande. Questa dose iniziale più grande è chiamata *dose di carico*. Quando si sono ottenuti alti livelli di farmaco con una dose di carico, il plateau può essere mantenuto dando dosi più piccole. Queste dosi più piccole sono chiamate *dosi di mantenimento*.

La rivendicazione che l'uso di una dose di carico abbrevierà il tempo per il plateau può apparire in contraddizione con un'affermazione precedente, che dice che il tempo per raggiungere il plateau non è influenzato dalle dimensioni della dose. Però, non c'è alcuna contraddizione. Per qualsiasi dosaggio *specifico*, ci vorranno circa quattro emivite per raggiungere il plateau. Quando è somministrata una dose di carico seguita dalle dosi di mantenimento, non abbiamo raggiunto il plateau per la *dose di carico*. Piuttosto, abbiamo semplicemente usato la dose di carico per produrre rapidamente un livello di farmaco equivalente al livello di plateau per una dose più piccola. Se desideriamo raggiungere il plateau per la dose di carico, saremmo obbligati o a somministrare dosi ripetute equivalenti alla dose di carico per un periodo di quattro emivite o somministrare una dose anche più grande dell'originale dose di carico.

Declino dal plateau

Quando la somministrazione del farmaco viene interrotta, la maggior parte (94%) del farmaco nell'organismo sarà eliminata in un intervallo uguale a circa quattro emivite. Questa affermazione può essere validata da un semplice calcolo. Consideriamo un paziente che ha finito di prendere morfina. Inoltre, assumiamo che, nel momento dell'interruzione delle somministrazioni, il deposito totale di morfina nell'organismo era di 40 mg. In una emivita dopo l'interruzione della somministrazione, i depositi di morfina diminuiranno del 50% - fino a 20 mg. Durante la seconda emivita, i depositi diminuiranno ancora del 50%, andando da 20 a 10 mg. Durante la terza emivita, il livello scenderà ancora del 50% - da 10 a 5 mg. Durante la quarta emivita, il livello diminuirà ancora del 50% - da 5 a 2,5 mg. Quindi, in un periodo di quattro emivite, i depositi totali di morfina nell'organismo scenderanno da un livello iniziale di 40 mg fino a 2,5 mg, un declino totale del 94%. La maggior parte del farmaco nell'organismo sarà eliminato in quattro emivite.

Il tempo necessario perché il farmaco lasci l'organismo è importante quando si sviluppa tossicità. Consideriamo l'eliminazione di digitossina (un farmaco che si usava per l'insufficienza cardiaca). La digitossina, come si evince dal suo stesso nome, è un farmaco potenzialmente pericoloso con un intervallo terapeutico stretto. Inoltre, l'emivita della digitossina è prolungata –

circa 7 giorni. Quali saranno le conseguenze di un'overdose di digitossina? I livelli tossici del farmaco rimarranno nell'organismo per un tempo lungo: Dal momento che la digitossina ha un'emivita di 7 giorni, e dal momento che sono necessarie quattro emivite per eliminare la maggior parte del farmaco dall'organismo, ci potrebbero volere settimane perché i depositi cadano a livelli di sicurezza. Durante il periodo in cui ci saranno livelli eccessivi nell'organismo, ci vorranno sforzi significativi per mantenere in vita il paziente. Se la digitossina avesse un'emivita più breve, i depositi nell'organismo scenderebbero più rapidamente, e quindi la gestione dell'overdose sarebbe meno difficoltosa. (A causa della sua lunga emivita e del suo potenziale tossico, la digitossina è stata sostituita con la digossina, un farmaco con azioni identiche ma con emivita molto più breve.)

E' importante notare che il concetto di emivita non si applica all'eliminazione di tutti i farmaci. Alcuni agenti, soprattutto l'etanolo (alcohol), lasciano l'organismo ad un *tasso costante*, indipendentemente dalla quantità presente.

PUNTI CHIAVE

- La farmacocinetica consiste in quattro processi basilari: assorbimento, distribuzione, metabolismo, ed escrezione.
- I processi della farmacocinetica determinano la concentrazione di un farmaco nei suoi siti d'azione, e quindi determinano l'intensità e la cinetica delle risposte.
- Per muoversi all'interno dell'organismo, i farmaci devono attraversare le membrane, o (1) passando attraverso i pori, o (2) andando incontro ad un trasporto, o (3) penetrando direttamente attraverso le membrane.
- La P-glicoproteina – presente nei capillari di fegato, rene, placenta, intestino, e cervello – può trasportare una varietà di farmaci *al di fuori* delle cellule.
- Per attraversare le membrane, la maggioranza dei farmaci si devono dissolvere direttamente nel doppio strato lipidico della membrana. Quindi, i farmaci liposolubili possono attraversare le membrane facilmente, mentre non lo possono fare i farmaci polari o ionizzati.
- I farmaci acidi si ionizzano in un mezzo basico (alcalino), mentre i farmaci basici si ionizzano in un mezzo acido.
- L'assorbimento è definito come il movimento di un farmaco dal proprio sito di somministrazione al sangue.
- L'assorbimento è aumentato da una rapida dissoluzione del farmaco, dall'alta liposolubilità del farmaco, da una grande superficie di assorbimento, e da un flusso elevato di sangue nel sito di somministrazione.
- La somministrazione endovenosa presenta diversi vantaggi: inizio rapido, un controllo preciso della quantità di farmaco che penetra nel sangue, è adattabile all'uso di grandi volumi di liquido, e utilizzabile con farmaci irritanti.
- La somministrazione endovenosa ha anche diversi svantaggi: alto costo; è difficoltosa; è disagiata; è pericolosa a causa della sua irreversibilità; ed a causa del potenziale di sovraccarico, infezioni, ed embolia.
- La somministrazione intramuscolare presenta due vantaggi: è adatta per farmaci insolubili e per preparazioni depot.
- La somministrazione intramuscolare ha due svantaggi: è scomoda e potenzialmente fastidiosa.
- La somministrazione sottocutanea ha gli stessi vantaggi e svantaggi della somministrazione IM.

- La somministrazione orale ha il vantaggio di essere semplice, comoda, economica, e sicura.
- I principali svantaggi della somministrazione orale sono l'alta variabilità e la possibile inattivazione da parte dell'acidità gastrica, degli enzimi digestivi, e degli enzimi epatici (a causa del fatto che i farmaci orali devono attraversare il fegato prima di raggiungere la circolazione generale).
- Le formulazioni orali ricoperte per l'intestino sono disegnate per rilasciare il loro contenuto nel piccolo intestino – e non nello stomaco.
- Le formulazioni orali a rilascio prolungato sono disegnate per rilasciare il loro contenuto lentamente, consentendo perciò degli intervalli più lunghi tra due somministrazioni.
- La distribuzione è definita come il movimento dei farmaci all'interno dell'organismo.
- In molti tessuti, i farmaci possono lasciare facilmente la vascolatura dagli spazi tra le cellule che costituiscono la parete capillare.
- Il termine *barriera emato-encefalica* si riferisce alla presenza di giunzioni serrate tra le cellule che costituiscono la parete dei capillari nel SNC. A causa di questa barriera, i farmaci devono passare attraverso le cellule della parete capillare (piuttosto che tra di loro) per raggiungere il SNC.
- Le membrane della placenta non costituiscono una barriera assoluta al passaggio dei farmaci. Gli stessi fattori che determinano il movimento dei farmaci attraverso tutte le altre membrane determinano il movimento dei farmaci attraverso la placenta.
- Molti farmaci si legano reversibilmente all'albumina plasmatica. Mentre sono legati all'albumina, i farmaci non possono abbandonare il sistema vascolare.
- Il metabolismo dei farmaci (biotrasformazione) è definita come l'alterazione enzimatica della struttura dei farmaci.
- La maggior parte del metabolismo dei farmaci avviene nel fegato ed è catalizzato dal sistema enzimatico del citocromo P450.
- La conseguenza più importante del metabolismo dei farmaci è la promozione della loro escrezione renale (attraverso la conversione di farmaci liposolubili in forme maggiormente polari).
- Altra conseguenza del metabolismo dei farmaci è la conversione dei farmaci a forme meno attive (o inattive), la conversione a forme più attive, la conversione dei profarmaci nelle loro forme attive, e la conversione dei farmaci a forme più tossiche o meno tossiche.
- Alcuni farmaci possono indurre (stimolare) la sintesi di enzimi epatici di metabolizzazione dei farmaci, e possono quindi accelerare il loro stesso metabolismo, ed il metabolismo di altri farmaci.
- Il termine *effetto di primo passaggio* si riferisce alla rapida inattivazione di alcuni farmaci orali nel momento del passaggio nel fegato subito dopo il loro assorbimento.
- La maggior parte dei farmaci vengono escreti dai reni.
- L'escrezione renale dei farmaci avviene attraverso tre passaggi: filtrazione glomerulare, riassorbimento tubulare passivo, e secrezione tubulare attiva.
- I farmaci altamente liposolubili vanno incontro ad un massivo riassorbimento tubulare passivo e ritornano nel sangue, e quindi non possono essere escreti dai reni (fino a che non siano convertiti a forme più polari nel fegato).
- I farmaci possono essere escreti nel latte materno, determinando quindi un pericolo per i poppanti.
- Per la maggior parte dei farmaci c'è una correlazione diretta tra il livello di farmaco nel plasma e l'intensità degli effetti terapeutici e tossici.
- La concentrazione efficace minima (MEC) è definita come il livello plasmatico del farmaco al di sotto del quale non ci sono gli effetti terapeutici.

- L'intervallo terapeutico di un farmaco si pone tra la MEC e la concentrazione tossica.
- I farmaci con un intervallo terapeutico ampio sono relativamente facili da usare in modo sicuro, mentre è difficile usare in modo sicuro farmaci con un intervallo terapeutico stretto.
- L'emivita di un farmaco è definita come il tempo necessario perché la quantità di farmaco nell'organismo declini del 50%.
- I farmaci che hanno emivita breve devono essere somministrati più frequentemente dei farmaci che hanno emivita lunga.
- Quando i farmaci sono somministrati ripetutamente, il loro livello salirà gradualmente fino a raggiungere un tetto (Plateau) stazionario.
- Il tempo necessario per raggiungere il plateau è equivalente a circa quattro emivite.
- Il tempo necessario per raggiungere il plateau è indipendente dalle dimensioni delle dosi, anche se l'altezza del plateau sarà maggiore con dosi più grandi.
- Se i livelli plasmatici di farmaco fluttuano troppo tra le somministrazioni, le fluttuazioni possono essere ridotte (1) dando dosi più piccole ad intervalli più brevi (mantenendo la stessa dose giornaliera totale), (2) usando l'infusione continua, o (3) usando una preparazione depot (ritardo).
- Per un farmaco con una emivita lunga, può essere necessario usare una dose di carico per raggiungere il plateau più rapidamente.
- Quando viene interrotta la somministrazione di un farmaco, la maggioranza (94%) del farmaco verrà eliminato dall'organismo in quattro emivite.