



C. CHIAMULERA
Università degli Studi di Verona

Corso di
“Farmacologia”
Farmaco Cinetica

Capitolo 3 Conforti (Sorbona ed.)

+ DIAPO DI LEZIONE

FARMACOCINETICA

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

Assorbimento

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

Distribuzione

Distribuzione del farmaco dal sangue ai diversi compartimenti dell'organismo

Metabolismo o **B**iotrasformazione

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

Escresione

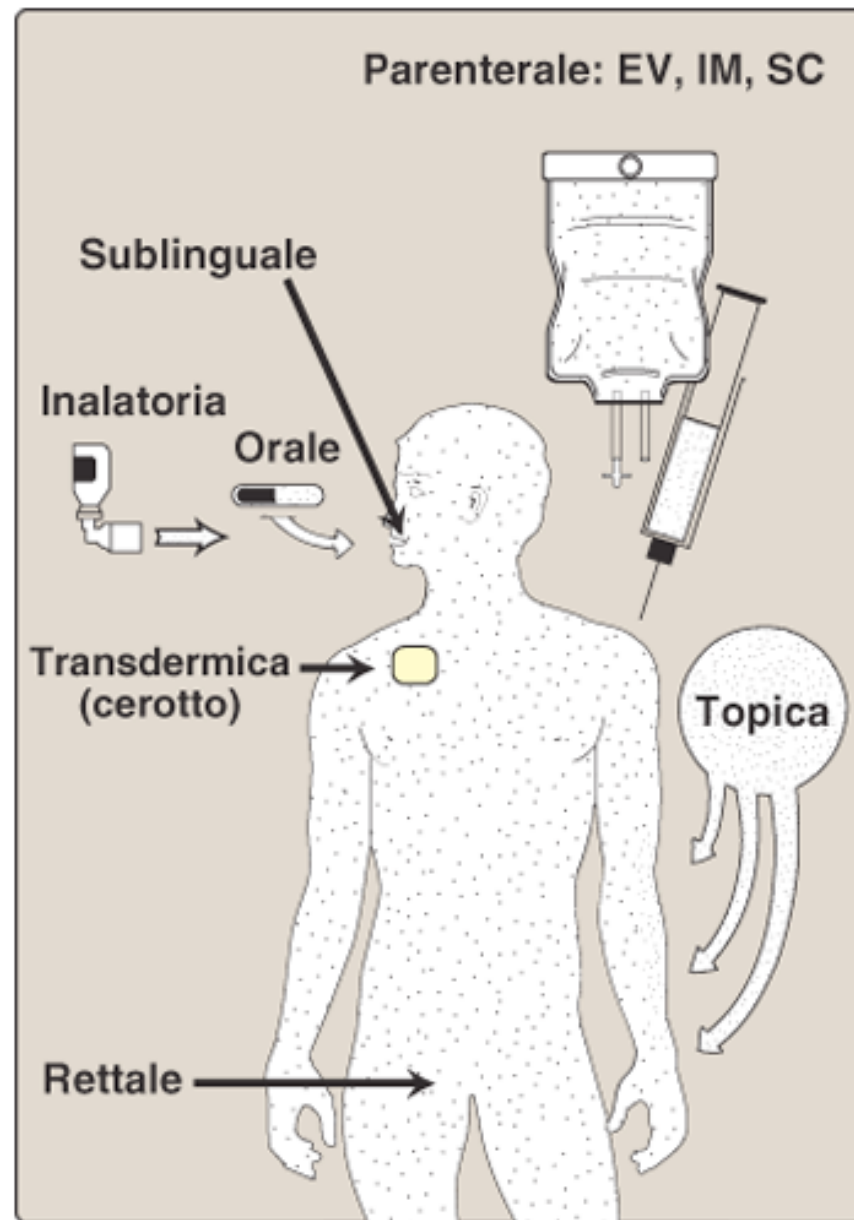
Eliminazione del farmaco dall'organismo, prevalentemente avviene ad opera del rene

ASSORBIMENTO

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

- Via di somministrazione
- Forma farmaceutica
- Liposolubilità del farmaco
- Per la via orale dal pH dell'ambiente e dalla costante di dissociazione del farmaco (pKa)

Via di somministrazione



Principali vie di somministrazione dei farmaci

Enterali

(in cui si utilizza l'apparato gastroenterico)

1. Orale
2. Sublinguale, transmucosale
3. Rettale

Principali vie di somministrazione dei farmaci

Parenterali

(diverse rispetto all'apparato gastroenterico)

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

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

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

Via Orale (per os)

Vantaggi

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

Via Orale (per os)

Svantaggi

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

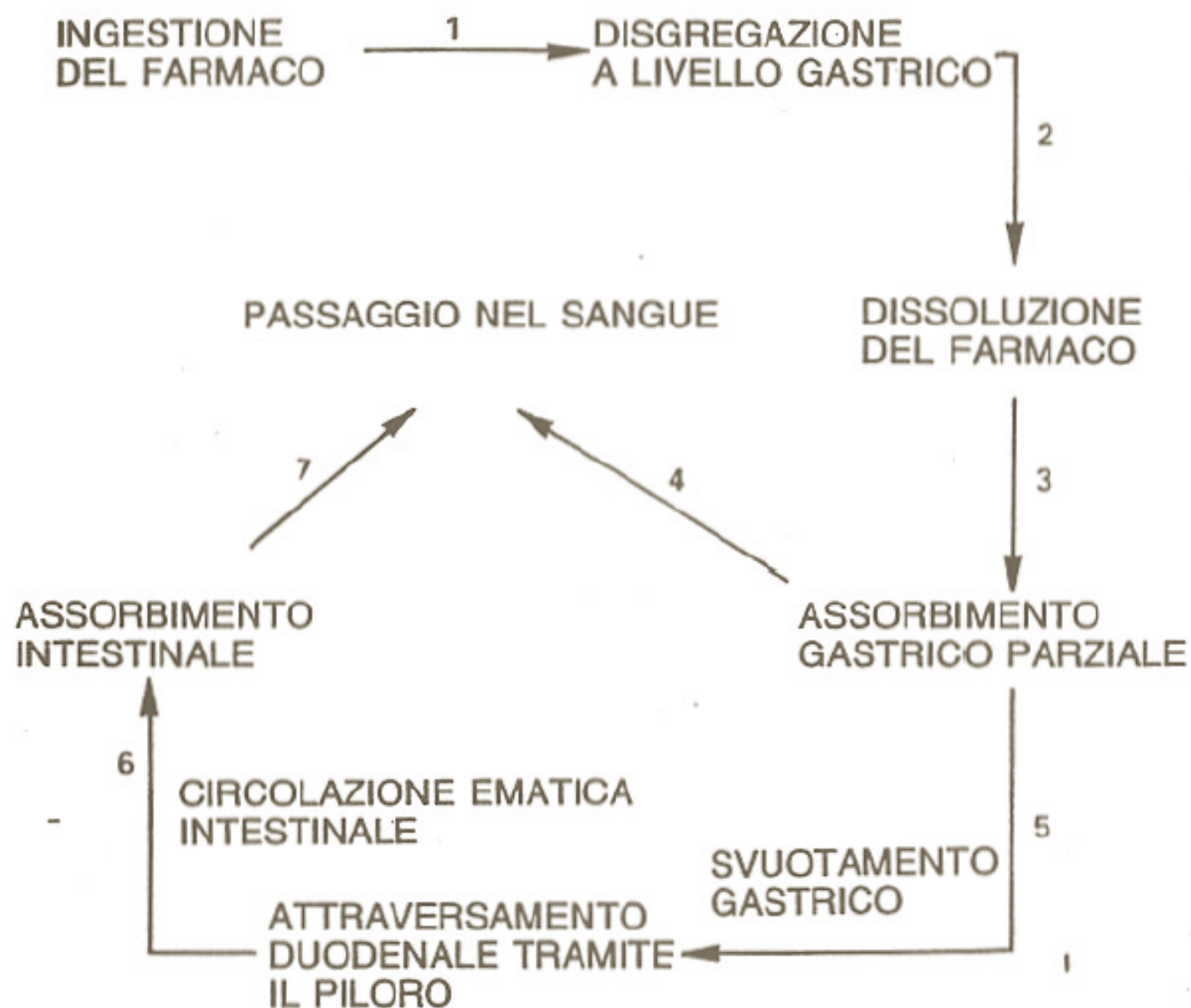
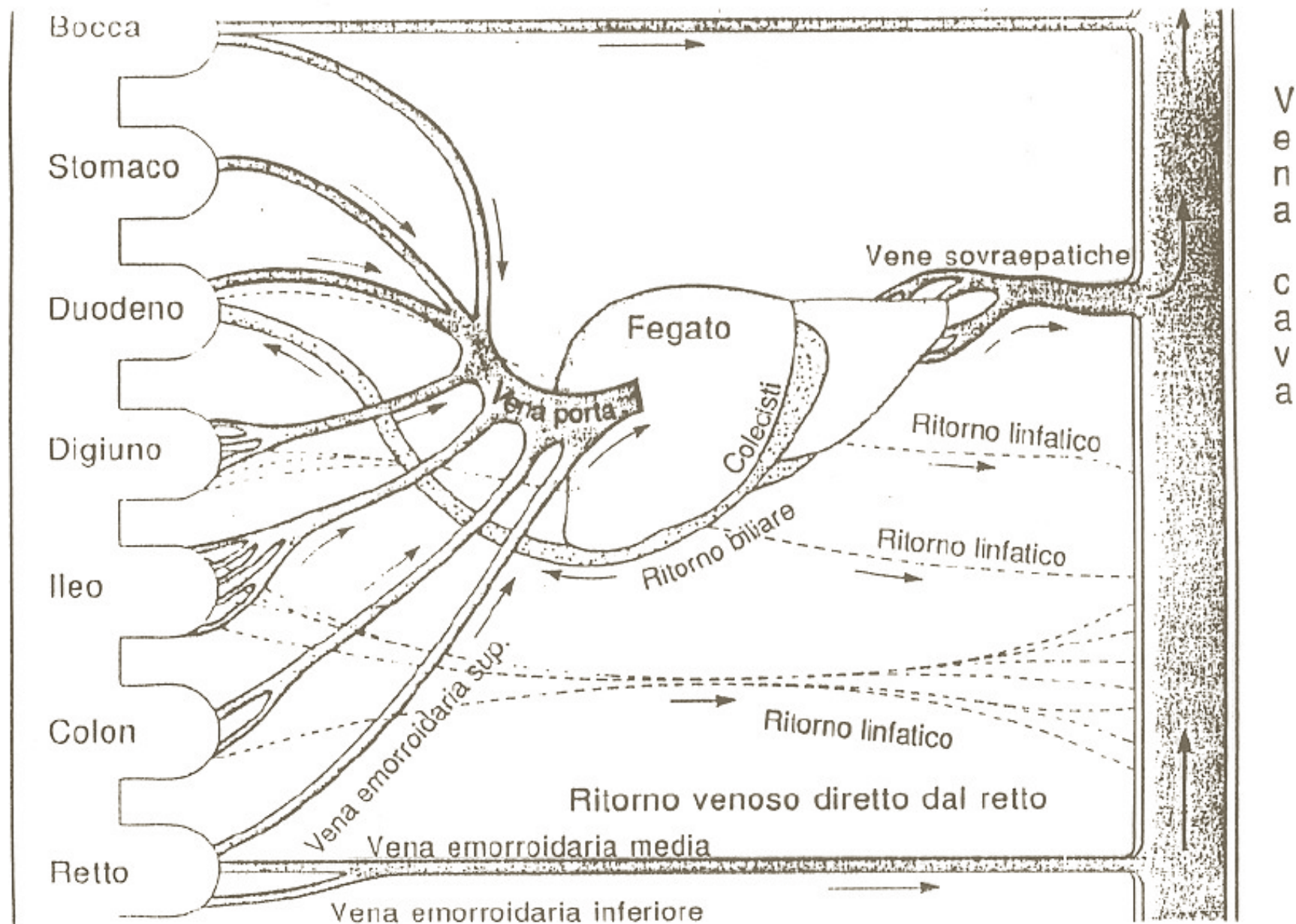


Fig. I.2 Le differenti tappe dell'assorbimento gastroenterico di un farmaco.

Schema della circolazione sanguigna dell'app. gastroenterico



BIODISPONIBILITÀ

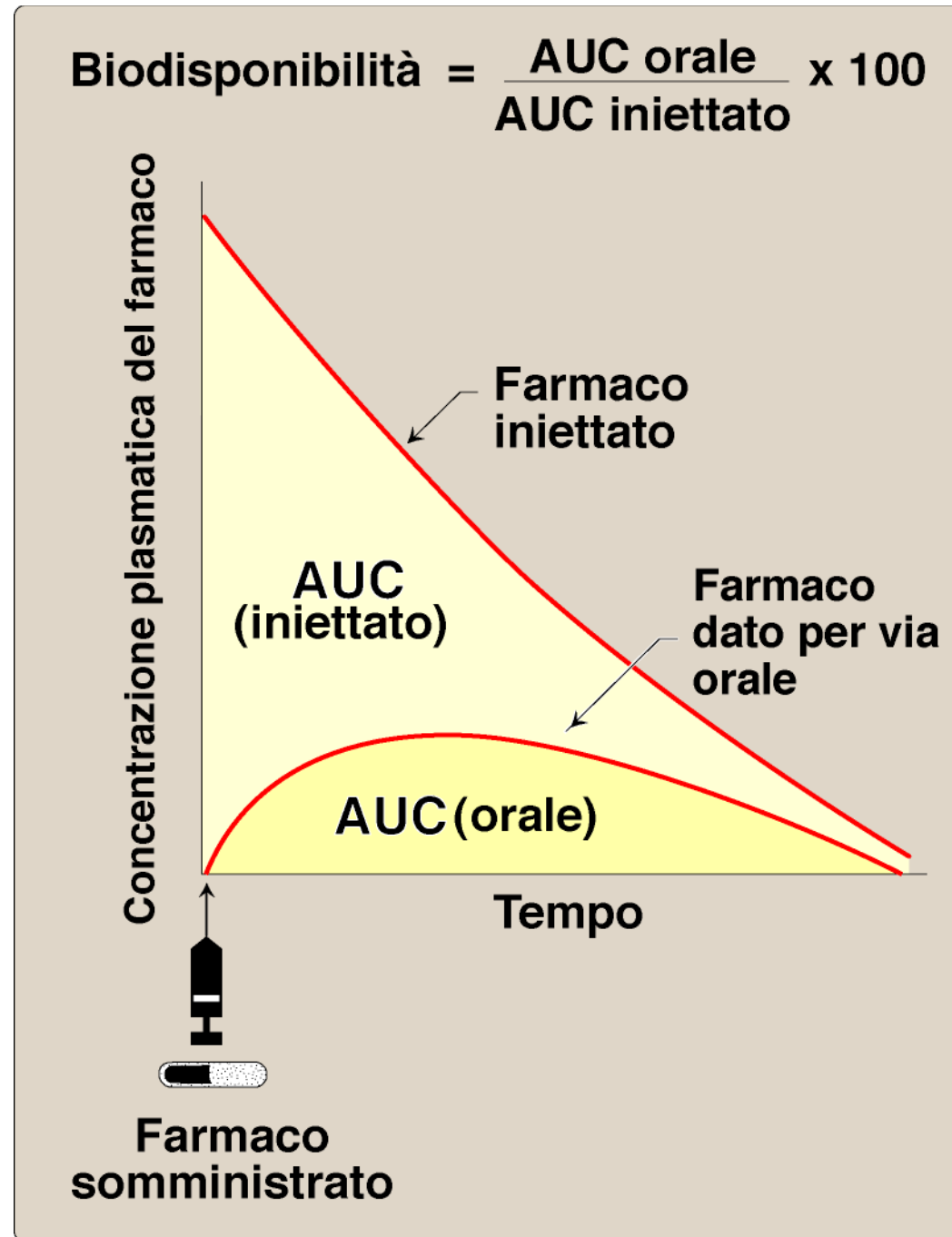
La biodisponibilità di un farmaco rappresenta la percentuale della quantità di farmaco somministrata (dose) che raggiunge la circolazione sistemica.

Ad esempio un farmaco con una biodisponibilità del 80% vuol dire che un 20% della quantità somministrata non ha raggiunto la circolazione sistemica.

Questo è legato a due processi: l'**assorbimento** (di fatto è impossibile che un farmaco somministrato per via orale venga assorbito completamente) e il **metabolismo di primo passaggio epatico** (vedi figura precedente).

Ovviamente quando un farmaco è somministrato per via endovenosa la sua biodisponibilità è del 100%.

Calcolo della BIODISPONIBILITÀ



Via Sublinguale

Vantaggi

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

Via Sublinguale

Svantaggi

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

Via Rettale

Vantaggi

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

Via Rettale

Svantaggi

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

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

Vantaggi

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

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

Svantaggi

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

Via Intramuscolare (i.m.)

Vantaggi

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

Via Intramuscolare (i.m.)

Svantaggi

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

Via Inalatoria

Vantaggi

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

Via Inalatoria

Svantaggi

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

Via Sottocutanea

Vantaggi

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

Via Sottocutanea

Svantaggi

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

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Orale

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

Farmaci e cibo

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

FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE L'ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Via Parenterale

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

DISTRIBUZIONE DEI FARMACI NELL'ORGANISMO

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

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

SITUAZIONI CHE OSTACOLANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

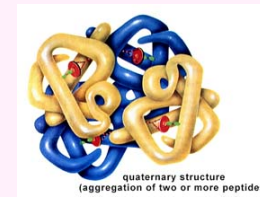
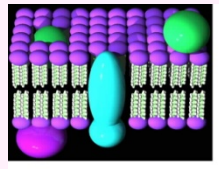


basso

spessa

piccola

grande

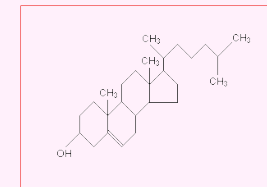
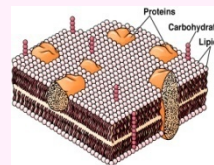


**coefficiente
ripartizione**

**spessore
barriera**

**superficie
barriera**

**Dimensione
molecola**



alto

sottile

ampia

piccola

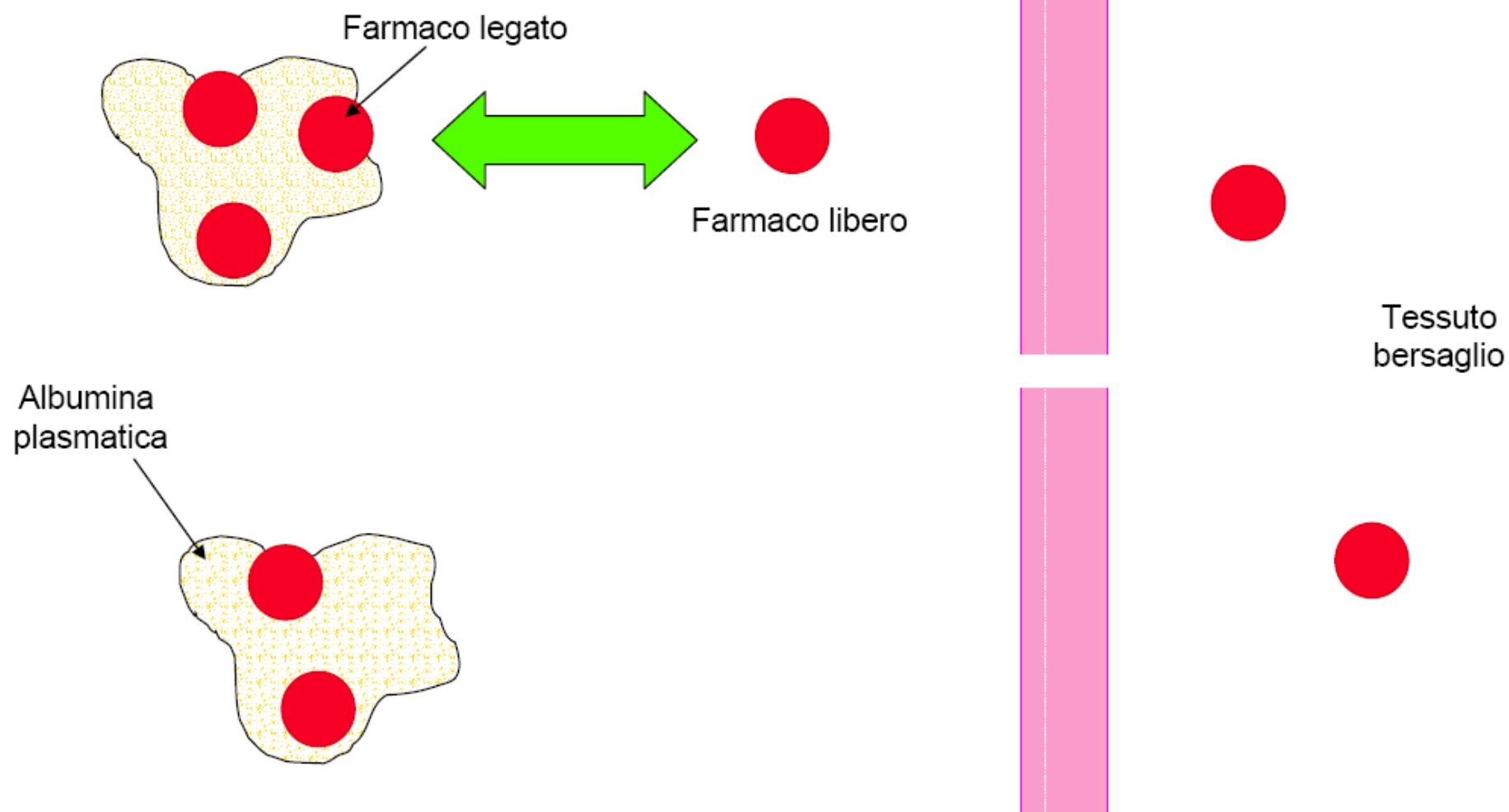


SITUAZIONI CHE FACILITANO LA DIFFUSIONE DEI FARMACI

Legame alle proteine

- Soprattutto alle albumine
- Il farmaco legato non attraversa le membrane
- Equilibrio continuo tra parte libera e legata

Legame del farmaco alle proteine plasmatiche



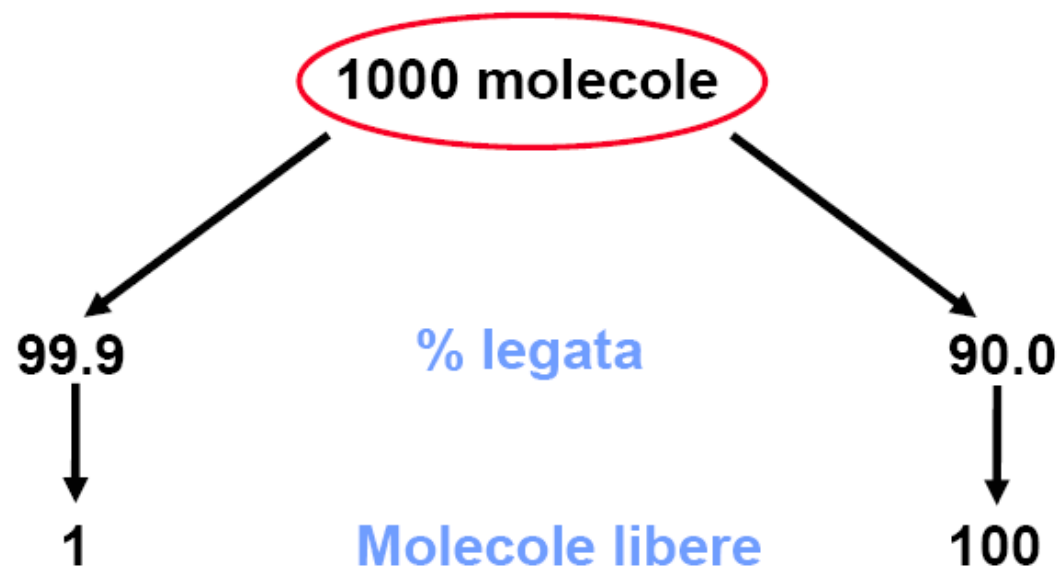
Legame farmaco-proteine

50% legato	90% legato
Farmaco libero (5) ↓ ↑	Farmaco libero (1) ↓ ↑
Farmaco legato (5)	Farmaco legato (9)
Farmaco totale (10)	Farmaco totale (10)

Fattori che modificano il legame farmaco-proteico

- Ogni modificazione del tasso di proteine plasmatiche:
 - Insufficienza epatica
 - Insufficienza renale
 - Enteropatie
 - Parassitosi
 - Ustioni
- Se aumenta la quota libera:
 - Aumento dell'effetto
 - Aumento della velocità di eliminazione

Alterazione del legame del farmaco alle proteine plasmatiche

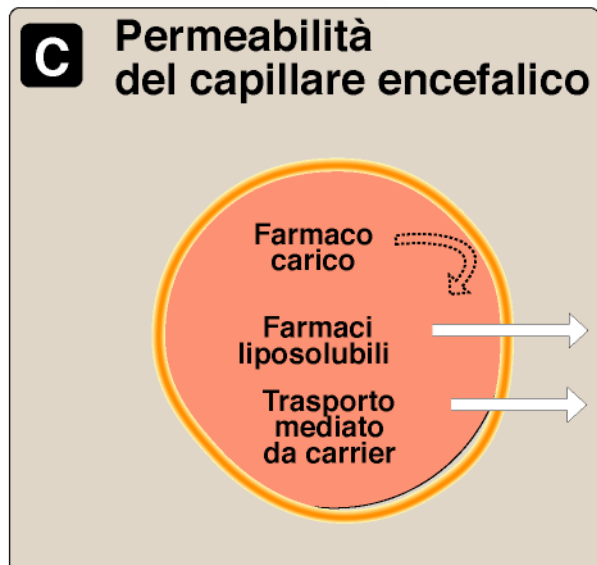
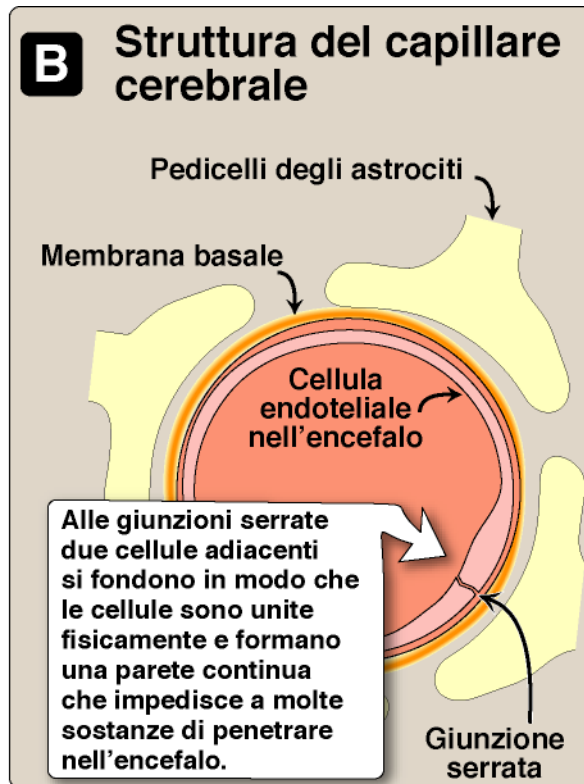
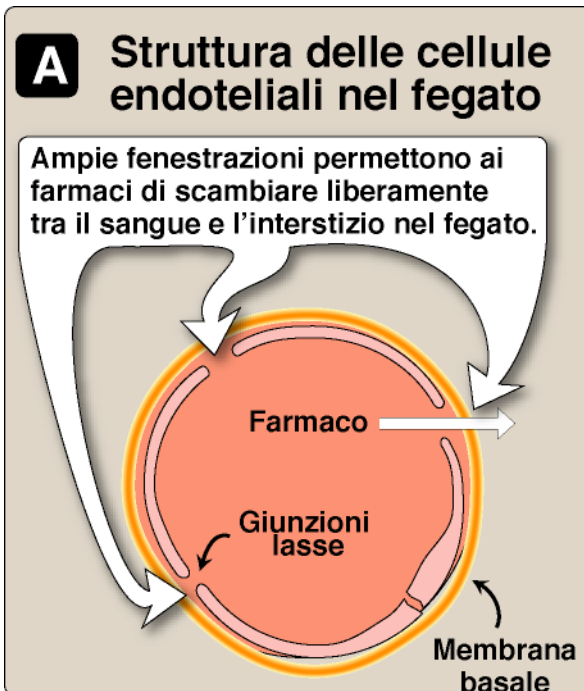


Incremento di 100 volte della concentrazione di farmaco libero e attivo sul sito bersaglio

EFFICACE



TOSSICO



BARRIERA EMATOENCEFALICA

BARRIERA PLACENTARE

Il termine “barriera placentare” potrebbe far pensare che i farmaci attraversano difficilmente la placenta, in realtà a parte poche eccezioni tutti i farmaci passano la placenta e così prima l’embrione e poi il feto sono esposti ai farmaci e ai loro effetti.



LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

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

LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

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

Figura 1. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato, alla stessa dose, per tre vie diverse

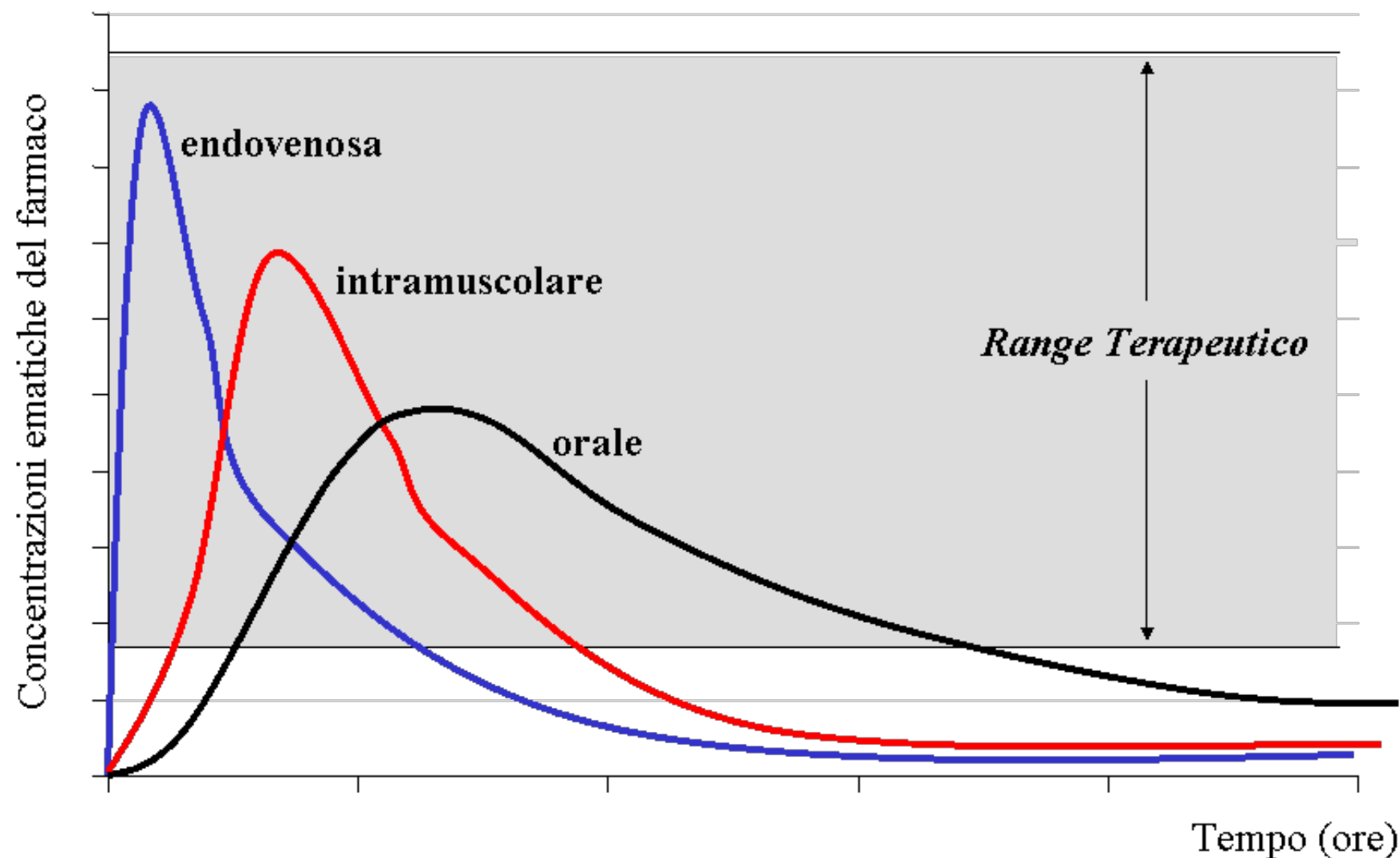
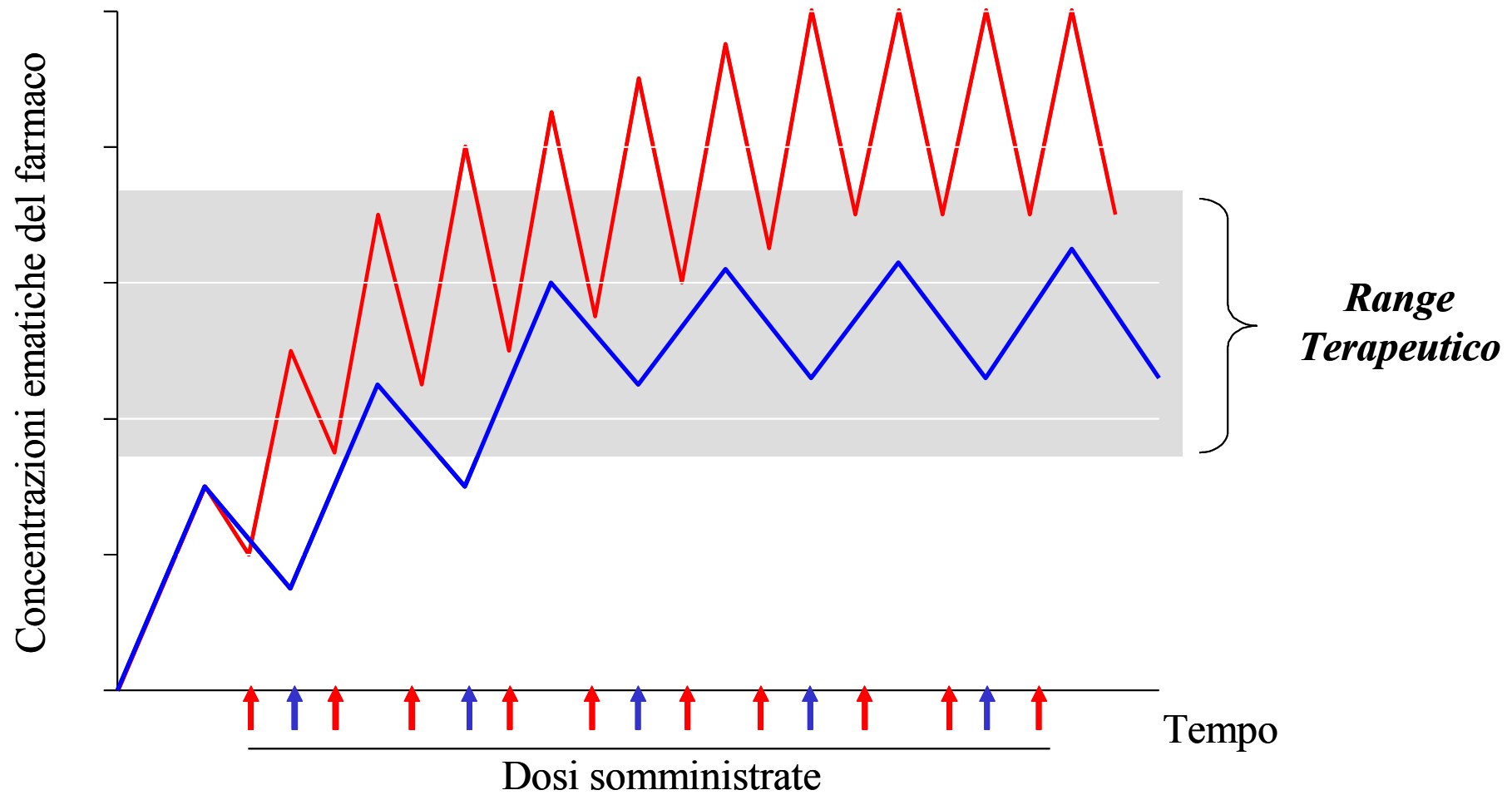
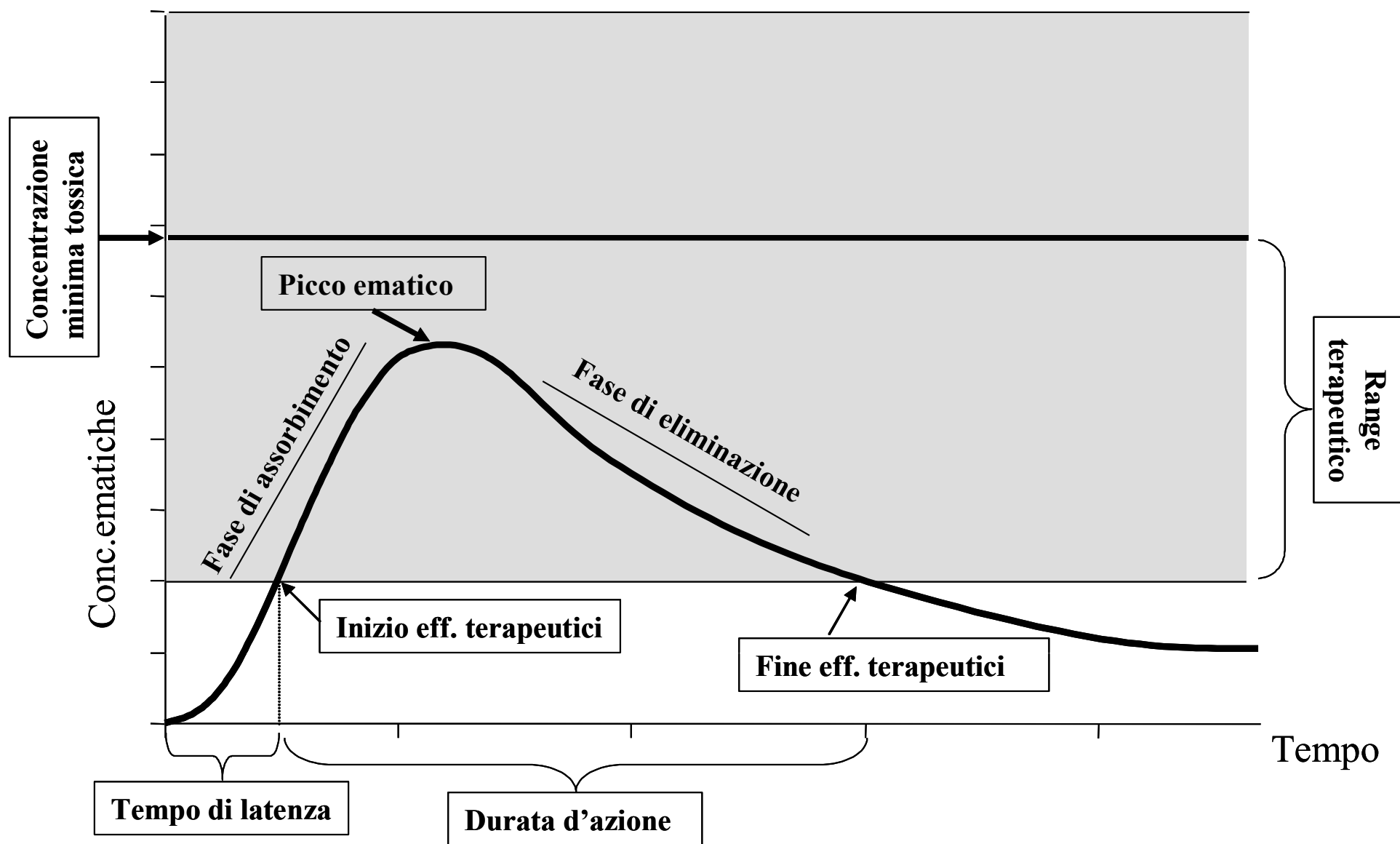
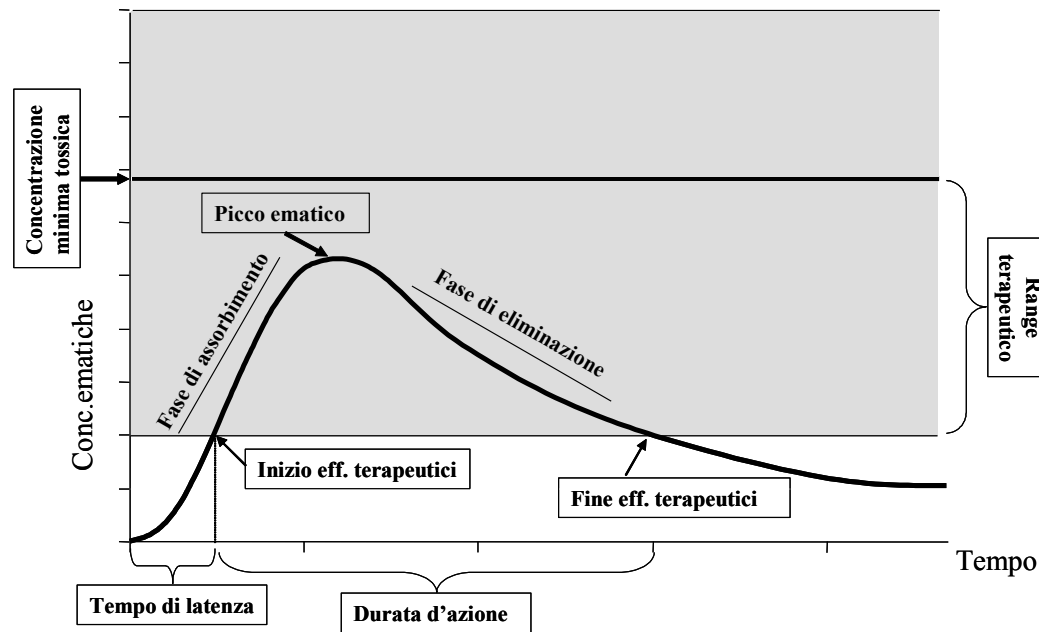


Figura 2. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato con due differenti frequenze







RANGE TERAPEUTICO

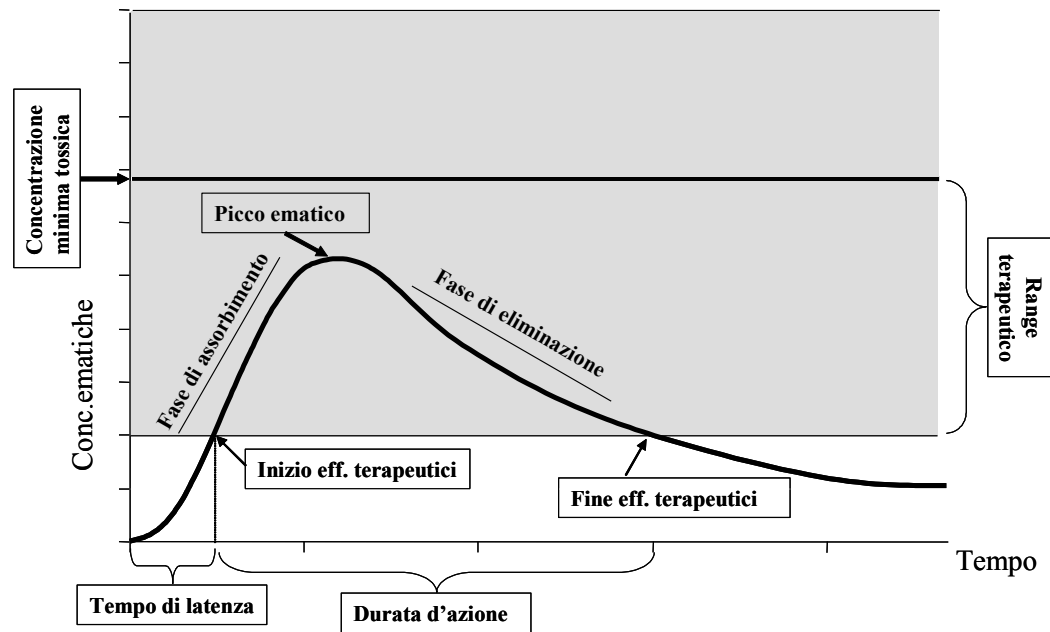
L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico

CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.



PICCO EMATICO

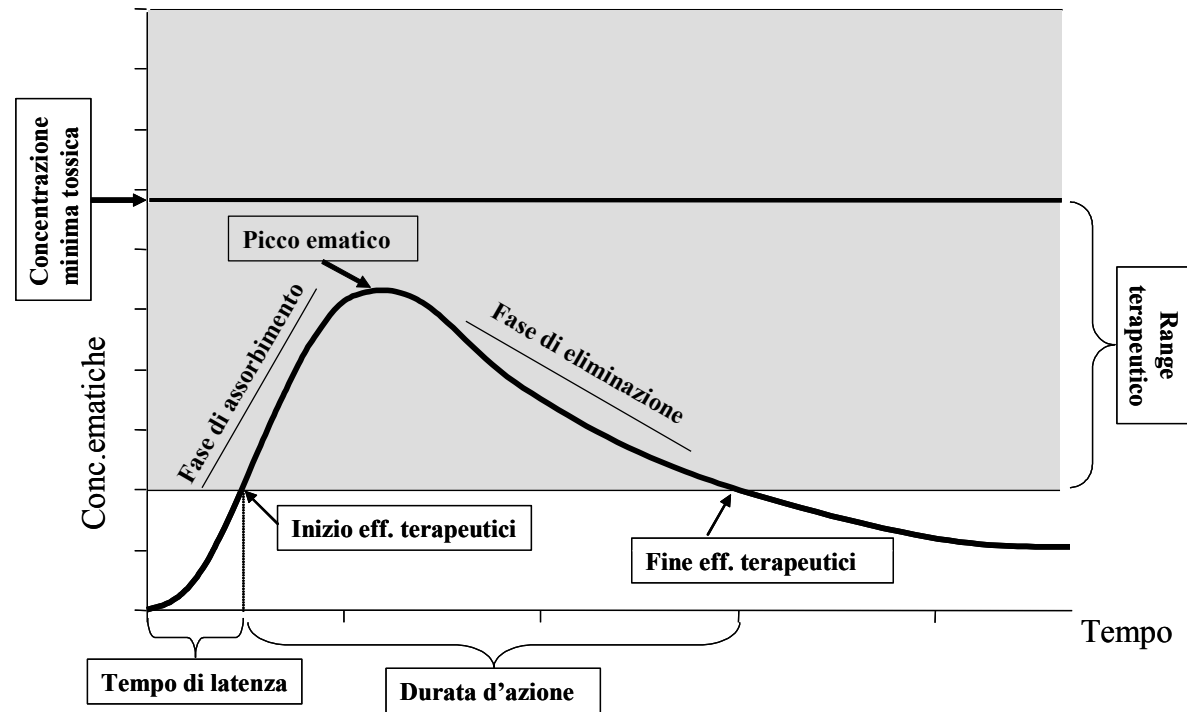
La concentrazione massima raggiunta da un farmaco. Si correla al tempo. Ad esempio il picco ematico dell'aspirina somministrata per via orale si ottiene, generalmente, dopo 2 ore dalla somministrazione

EMIVITA ($T_{1/2}$)

Il tempo necessario perché la concentrazione ematica di un farmaco diventi la metà. Normalmente si esprime in ore

TEMPO DI LATENZA

Il tempo necessario, dopo la somministrazione, per ottenere l'inizio dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo necessario ad ottenere la minima concentrazione terapeutica

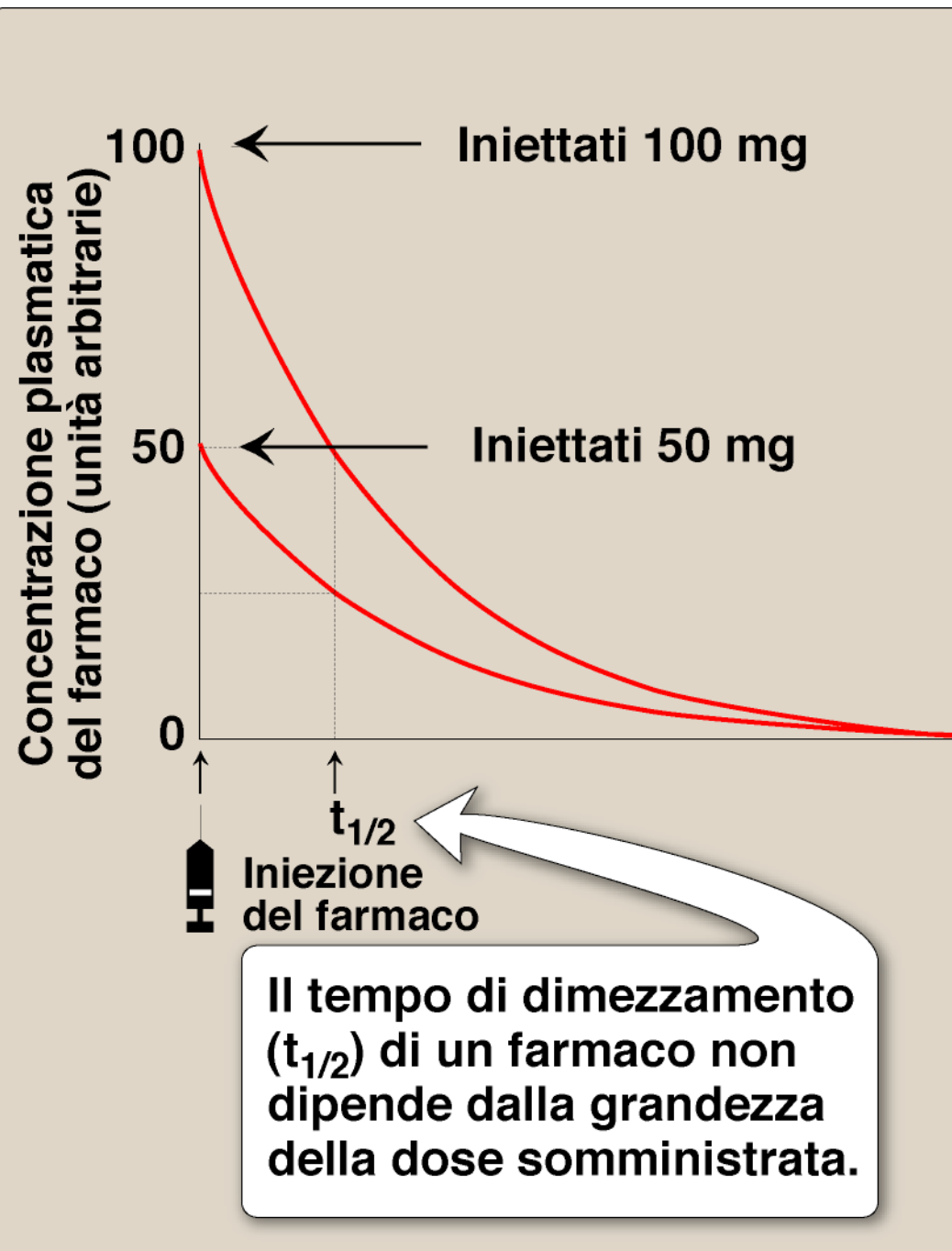


FINE DELL'EFFETTO TERAPEUTICO

Il tempo trascorso dalla somministrazione alla fine dell'effetto del farmaco. Quindi il tempo per raggiungere nuovamente una concentrazione ematica al di sotto di quella minima terapeutica

DURATA D'AZIONE

L'intervallo di tempo tra l'inizio e la fine degli effetti terapeutici di un farmaco. Quindi il tempo in cui i livelli ematici sono all'interno del range terapeutico

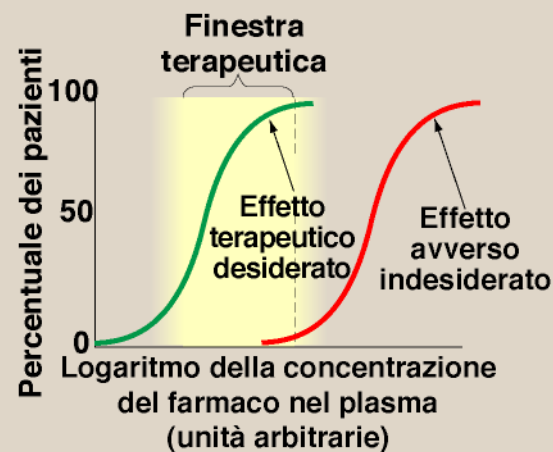


EMIVITA

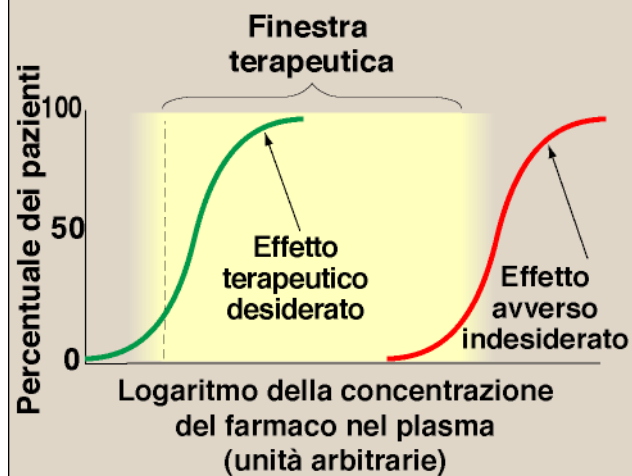
L'emivita permette di stimare quanto tempo deve passare perchè buona parte del farmaci sia eliminata. Per un farmaco con emivita di 1 ora, la sua concentrazione diventa il 50% dopo un'ora, il 25% dopo due ore; il 12,5 dopo 3 ore, il 6,25 dopo 4 ore e il 3,12 dopo 5 ore. Se il farmaco ha emivita di 8 ore, la sua concentrazione si sarà ridotto al 3% 40 ore (5 emivite moltiplicato 8 ore)

Sono necessarie almeno 7-10 emivite per ottenere il wash-out eliminazione totale del farmaco

A *Warfarin*: basso indice terapeutico



B *Penicillina*: elevato indice terapeutico



INDICE TERAPEUTICO

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

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

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

INDICE TERAPEUTICO

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

RAPPORTO RISCHIO/BENEFICIO

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

DOSAGGIO: DEFINIZIONI

DOSE

Quantità di farmaco somministrata per produrre un determinato effetto terapeutico

POSOLOGIA

Dose, tempi e modalità di somministrazione di un farmaco

Esempio di posologia:

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

DOSE MASSIMA

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

DOSE GIORNALIERA

La quantità di farmaco somministrata nelle 24 ore

FATTORI DA CONSIDERARE NELLA DETERMINAZIONE DELLA DOSE

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

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

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

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

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

OSSIDAZIONE

RIDUZIONE

IDROLISI

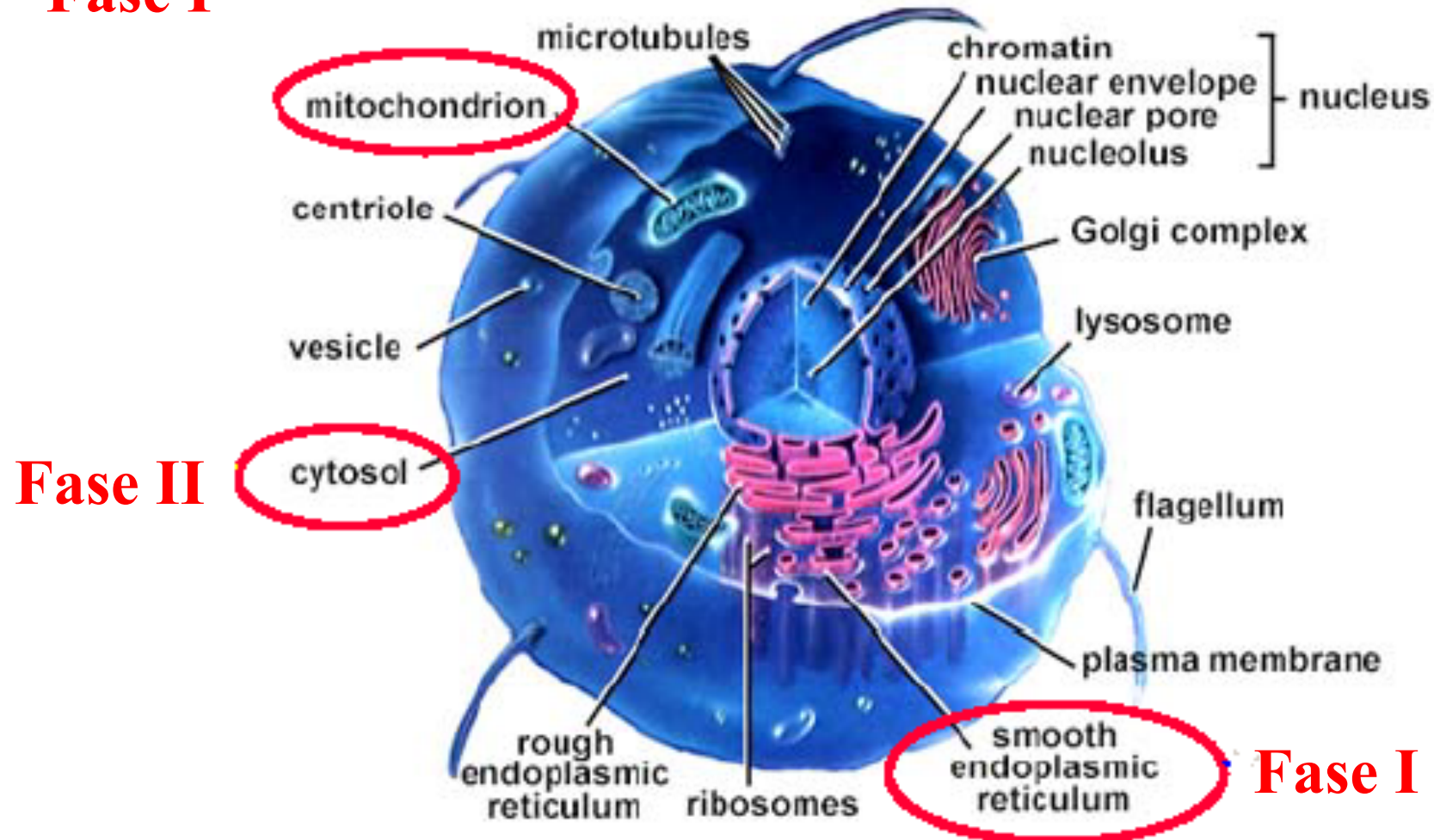
FASE I (Citocromo P450)

CONIUGAZIONE FASE II

Glucuronidato Ac. Glucuronico

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

Fase I



Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

METABOLISMO O BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

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

LE QUATTRO POSSIBILITÀ DI BIOTRASFORMAZIONE DEI FARMACI

Farmaco attivo  Metabolita inattivo
(caso più frequente)

Farmaco inattivo
(profarmaco)  Metabolita attivo

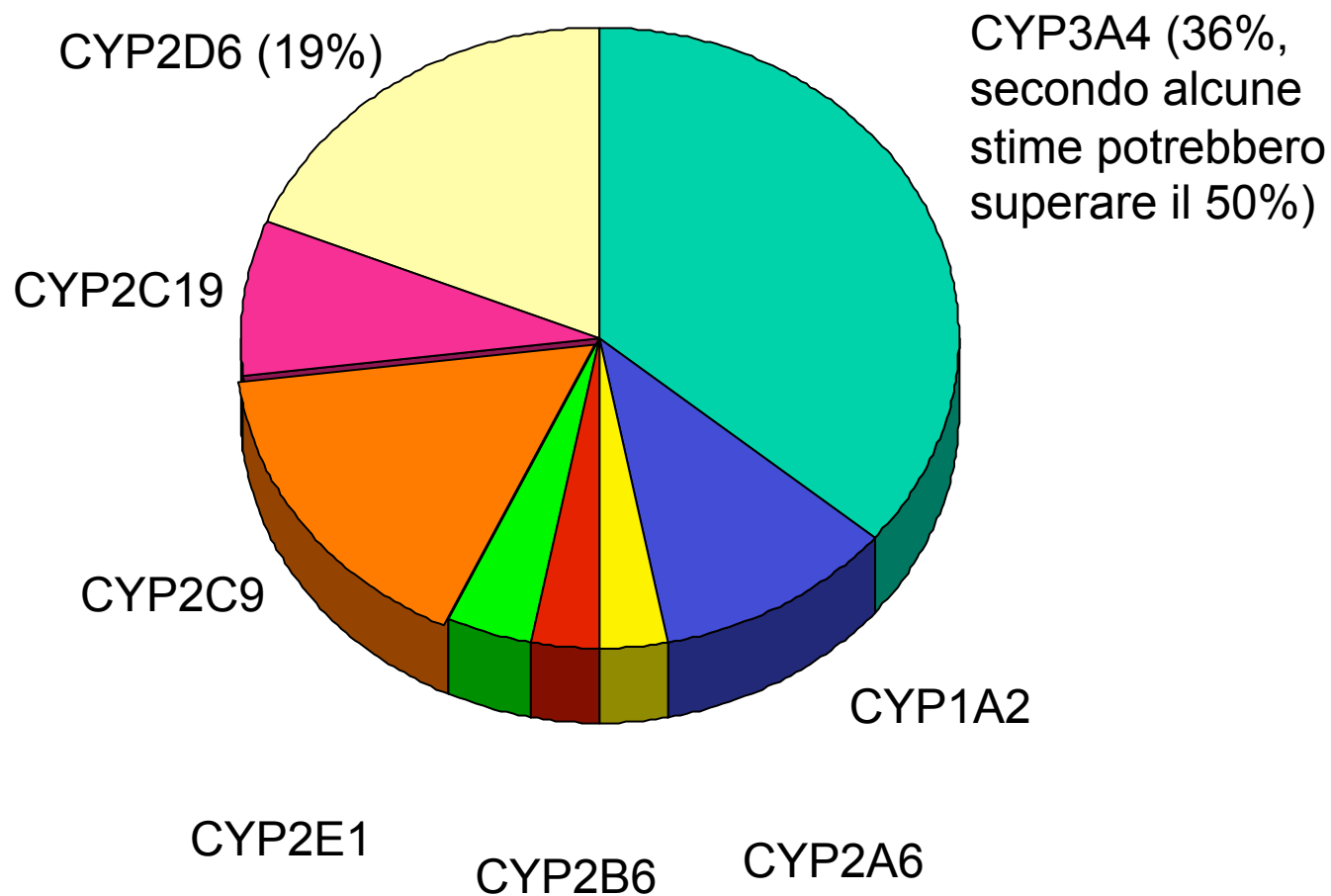
Farmaco attivo  Metabolita attivo

Farmaco attivo  Metabolita tossico

SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo eme, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico. Producono una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a 450 nM.
- La famiglia del gene P450 (CYP) si è differenziata (in milioni di anni) garantendo il metabolismo di un numero sempre crescente di composti chimici ambientali, tossine alimentari, ecc.
- La superfamiglia di enzimi che ne è derivata catalizza una varietà enorme di reazioni (ossidazione, riduzione) nei confronti di diversi substrati, differenti dal punto di vista chimico.
- A seconda della somiglianza nella catena di aminoacidi gli isoenzimi sono raggruppati in famiglie e subfamiglie. Attualmente nell'uomo conosciamo 18 famiglie di CYP450, con 42 sottofamiglie e 57 geni codificanti.

Percentuale dei farmaci metabolizzati dagli enzimi appartenenti alla classe del citocromo P450



Farmaci metabolizzati dagli enzimi del citocromo P₄₅₀

(da Manzi and Shannon, *Clin Ped Emerg Med* 2005;6:93-102)

- **1A2:** acetaminofene, amitriptilina, antidepressivi triciclici, caffeina, clomipramina, clozapina, ciclobenzaprina, estradiolo, flavoxamina, aloperidolo, imipramina, mexiletina, naprossene, olanzapina, ondasetrone, pentazocina, propranololo, ropivacaina, tacrina, teofillina, verapamil, R-warfarin, zileuton, zolmitriptan.
- **2C9:** amitriptilina, celecoxib, diclofenac, fluoxetina, flurbiprofene, fluvastatina, glipizide, gliburide, ibuprofene, ibesartan, losartan, naprossene, fenitoina, piroxicam, rosiglitazone, sulfametossazolo, tamossifene, tosemide, tolbutammide, S-warfarin.
- **2C19:** amitriptilina, antidepressivi triciclici, carisoprodo, citalopram, clomipramina, ciclofosfamide, diazepam, fluoxetina, imipramina, indometacina, lansoprazolo, nelfinavir, omeprazolo, pantoprazolo, fenitoina, primidone, progesterone, proguanil, propranololo, teniposide, R-warfarin.
- **2D6:** amitriptilina, amfetamina, antidepressivi triciclici, atomoxetina, carvedilolo, clorfeniramina, clorpromazina, clomipramina, clozapina, codeina, desipramide, destrometorfano, encainide, flecainide, fluoxetina, flavoxamina, aloperidolo, imipramina, lidocaina, metadone, metoclopramide, metoprololo, mexiletina, nortripilina, olanzapina, ondasetrone, oxicodone, paroxetina, perfenazina, propafenone, propranololo, risperidone, sertralina, tamoxifene, tioridazina, timololo, tramadolo, trazodone, venlafaxina.
- **2E1:** acetaminofene, caffeina, clorzoxazone, dapsona, destrometorfano, etanolo, enflurano, alotano, isoflurano, isoniazide, sevoflurano, teofillina, venlafaxina.
- **3A3/4:** alfentanil, alprazolam, amiodarone, amitriptilina, amlodipina, antidepressivi triciclici, atorvastatina, bromocriptina, budesonide, bupropione, buspirone, caffeina, calcio antagonisti, carbamazepina, chinina, chinidina, cisapride, clomipramina, clonazepam, cocaina, codeina, ciclosporina, dapsona, desametasone, destrometorfano, diazepam, diltiazem, disopiramide, doxiciclina, ergotamina, eritromicina, etinil estradiolo, etosuccimide, etoposide, fentanil, finasteride, fluconazolo, fluoxetina, aloperidolo, ifosfamide, imipramina, indinavir, isradipina, itraconazolo, ketoconazolo, lansoprazolo, lidocaina, loratadina, lovastatina (non pravastatina), metadone, midazolam, nefazodone, nicardipina, nifedipina, nimodipina, omeprazolo, ondansetrone, paclitaxel, paroxetina, pimozide, progesterone, proteasi inibitori, quetiapina, rifabutina, rifampina, ritonavir, salmeterolo, saquinavir, sertralina, sildenafil, simvastatina, tacrolimus, tamoxifene, teofillina, trazodone, triazolam, venlafaxina, verapamil, vinca alcaloidi, warfarin, zolpidem.

PRINCIPALI FATTORI RESPONSABILI DELLA VARIABILITÀ NEL METABOLISMO DEI FARMACI

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

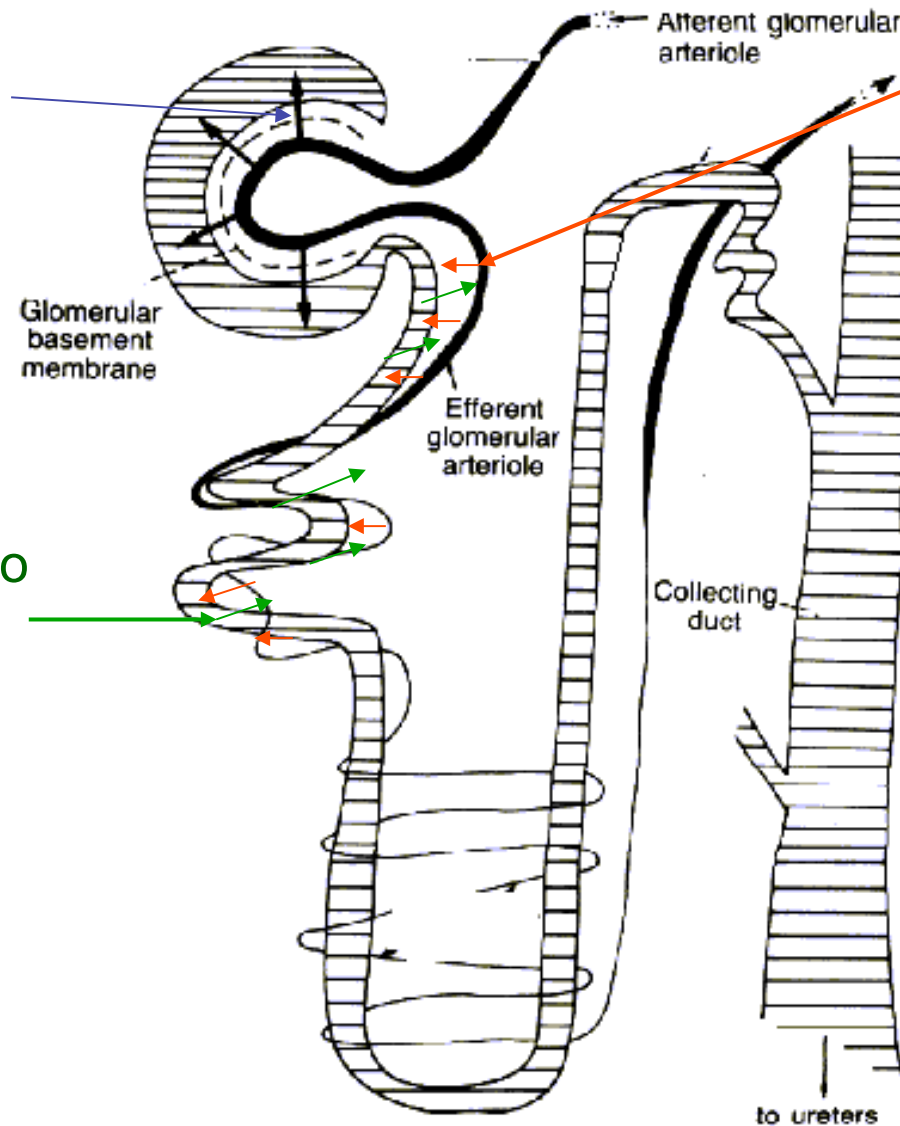
ELIMINAZIONE DEI FARMACI

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

Farmaco filtrato

Riassorbimento
alcuni farmaci

Secrezione attiva
alcuni farmaci



Flusso sangue nel rene normale: 1500ml/min

Filtrazione glomerulare normale: 100ml/min

ELIMINAZIONE DEI FARMACI PER VIA RENALE

I farmaci liposolubili tendono ad essere escreti a concentrazioni simili a quelle presenti nel plasma. La loro concentrazione dipende soprattutto dal volume delle urine

- 2) I farmaci polari tendono ad essere escreti nelle urine a concentrazioni superiori a quelle presenti nel plasma , quindi la loro escrezione dipende più dal volume del filtrato glomerulare che dal volume delle urine
- 3) I farmaci coniugati si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva
- 4) I farmaci che si ionizzano facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente

CLEARANCE

Quantità di plasma che in un minuto viene depurata da una sostanza

$$\text{CLEARANCE (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

U = Concentrazione del
farmaco nell'urina

V = Volume urina in 1 min.

P = Concentrazione del
farmaco nel plasma

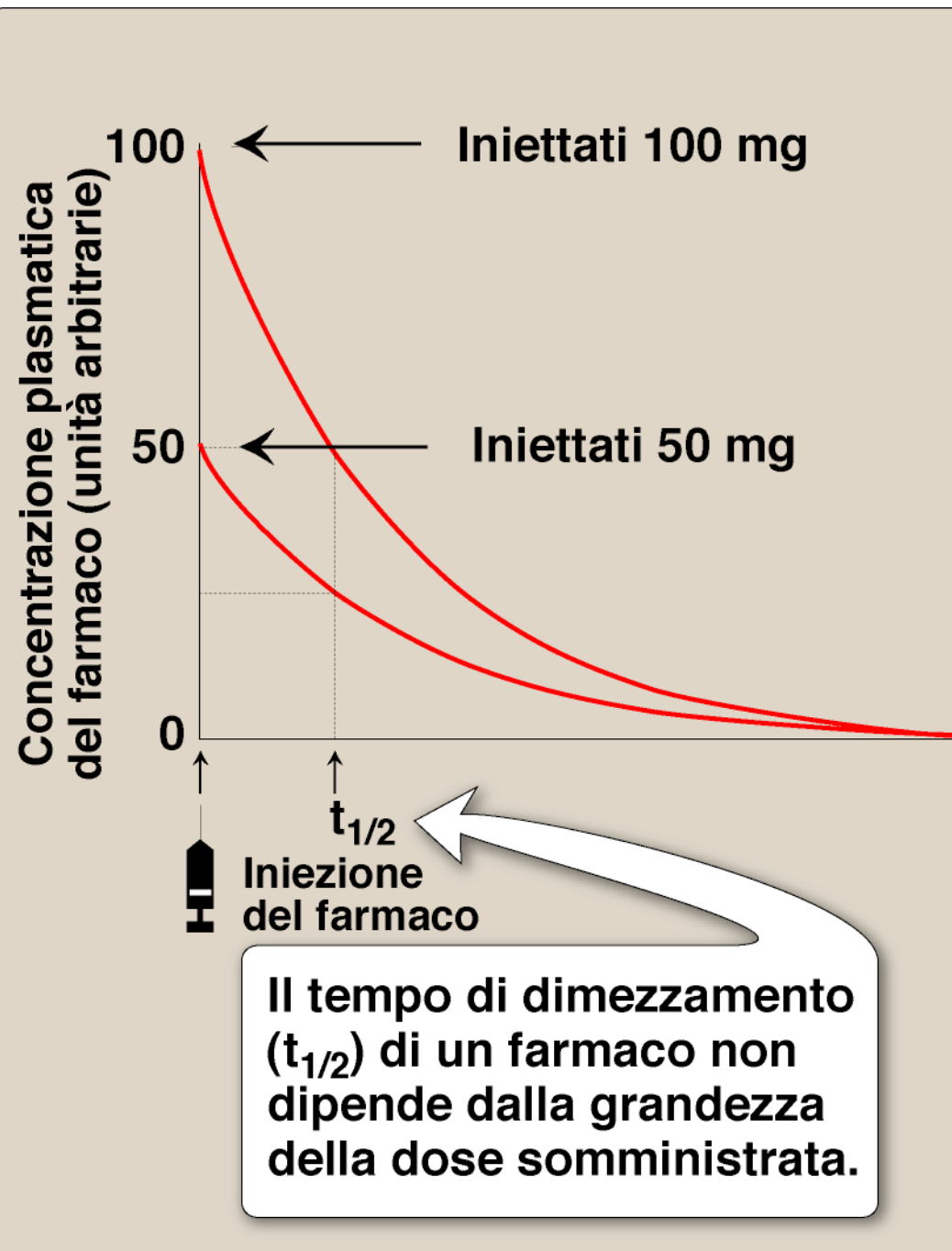
EMIVITA

L'emivita permette di stimare quanto tempo deve passare perchè buona parte del farmaci sia eliminata. Per un farmaco con emivita di 1 ora, la sua concentrazione diventa il 50% dopo un'ora, il 25% dopo due ore; il 12,5 dopo 3 ore, il 6,25 dopo 4 ore e il 3,12 dopo 5 ore. Se il farmaco ha emivita di 8 ore, la sua concentrazione si sarà ridotto al 3% 40 ore (5 emivite moltiplicato 8 ore)

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

Sono necessarie circa 5 emivite per raggiungere lo steady-state

Sono necessarie almeno 7-10 emivite per ottenere il wash-out eliminazione totale del farmaco



DURATA D'AZIONE DEI FARMACI

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