

**Facoltà di Scienze Motorie  
Università degli Studi di Verona**

**Corso di  
“Farmacologia”  
Lezione 5: Farmacocinetica (livelli ematici)**

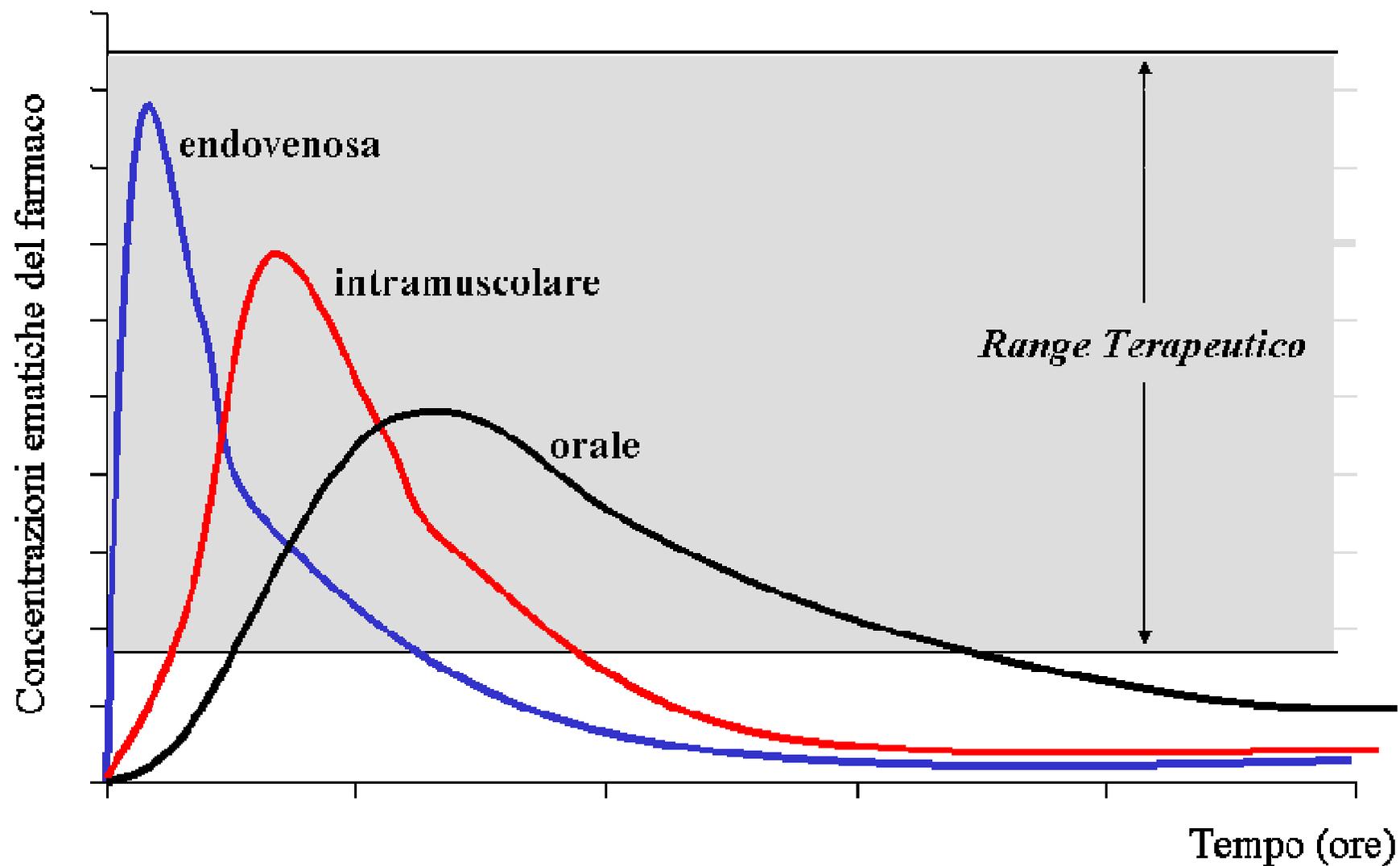
# LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

- 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.

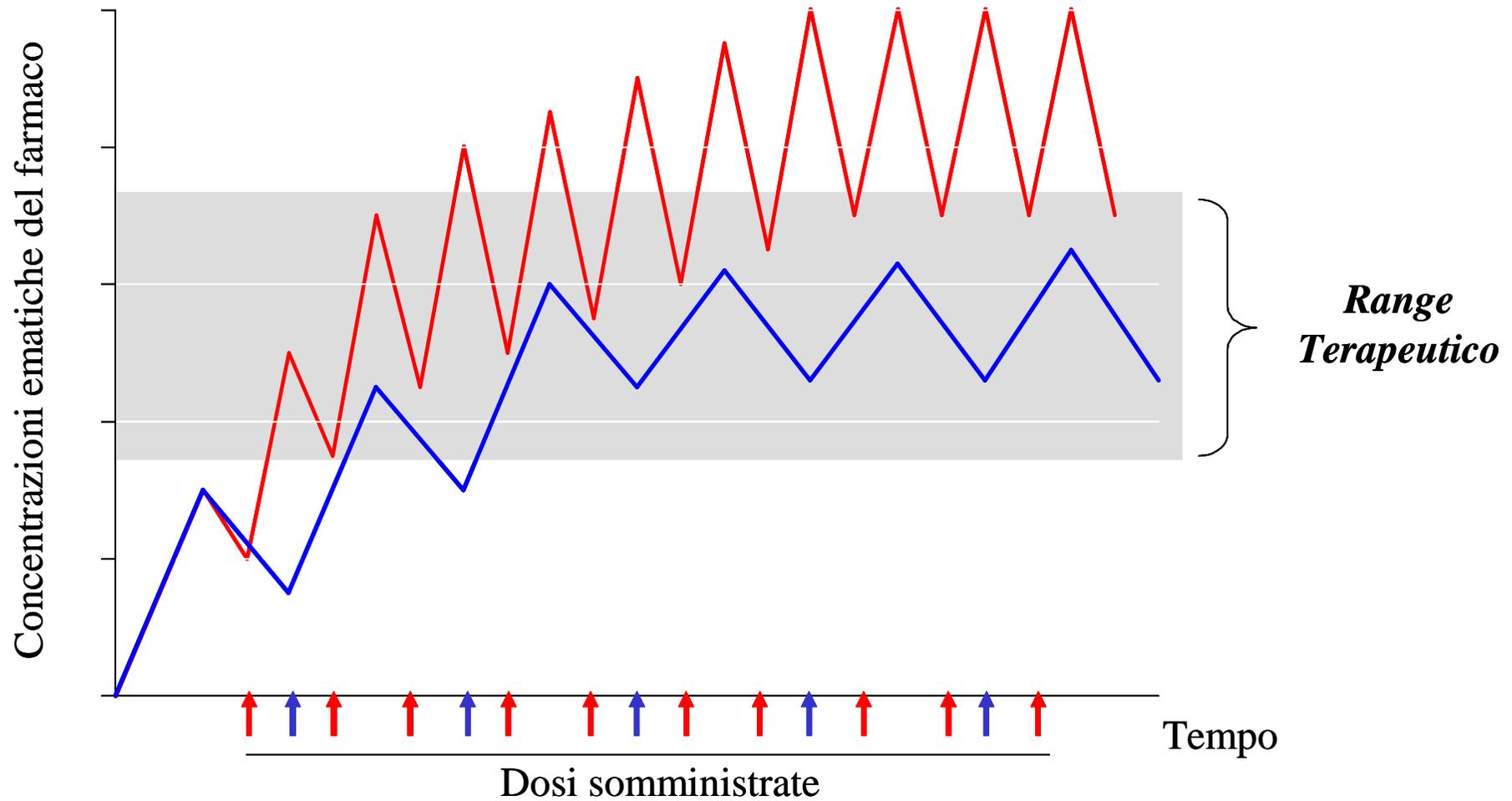
# LIVELLI EMATICI (CONCENTRAZIONI EMATICHE) DEI FARMACI

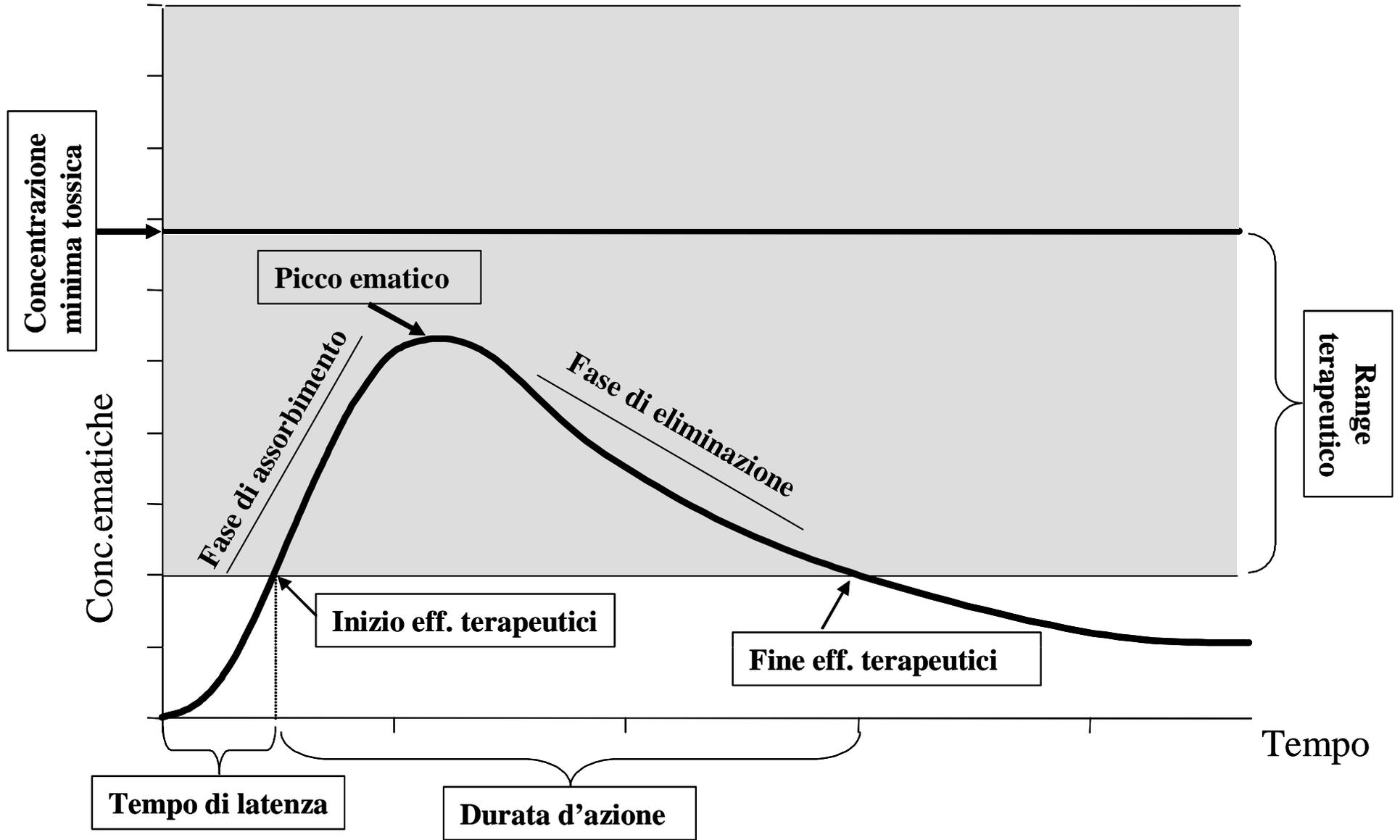
- I livelli ematici di un farmaco dipendono da diversi fattori, quali:
  - la via di somministrazione
  - la quantità e velocità dell'assorbimento
  - la velocità di eliminazione
  - la modalità di somministrazione (unica o ripetuta, nel secondo caso ha rilievo l'intervallo di tempo tra le somministrazioni)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

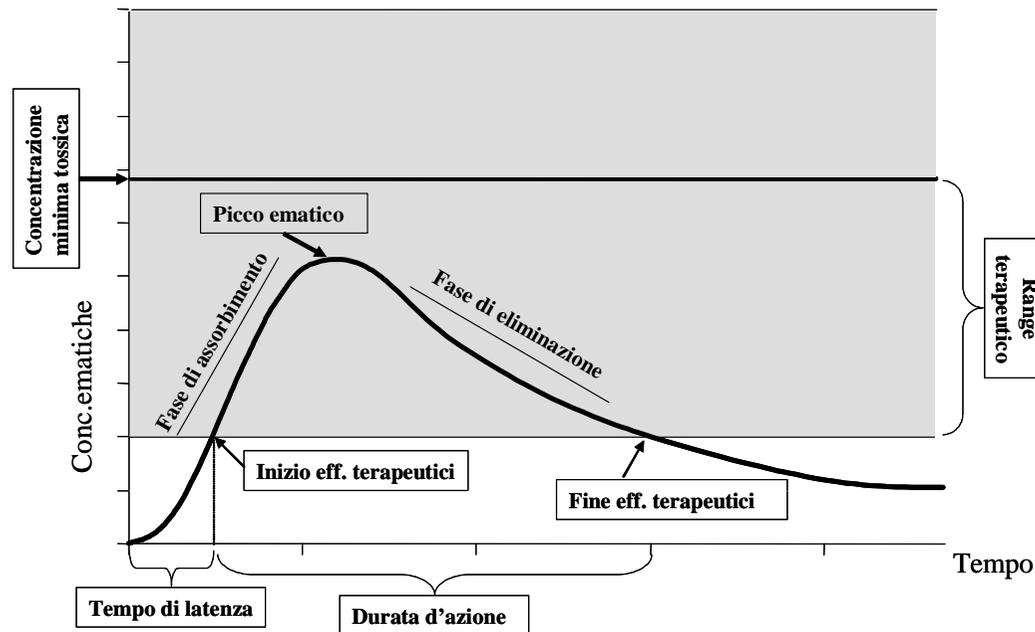
**Figura 1.** Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato, alla stessa dose, per tre vie diverse



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







## RANGE TERAPEUTICO

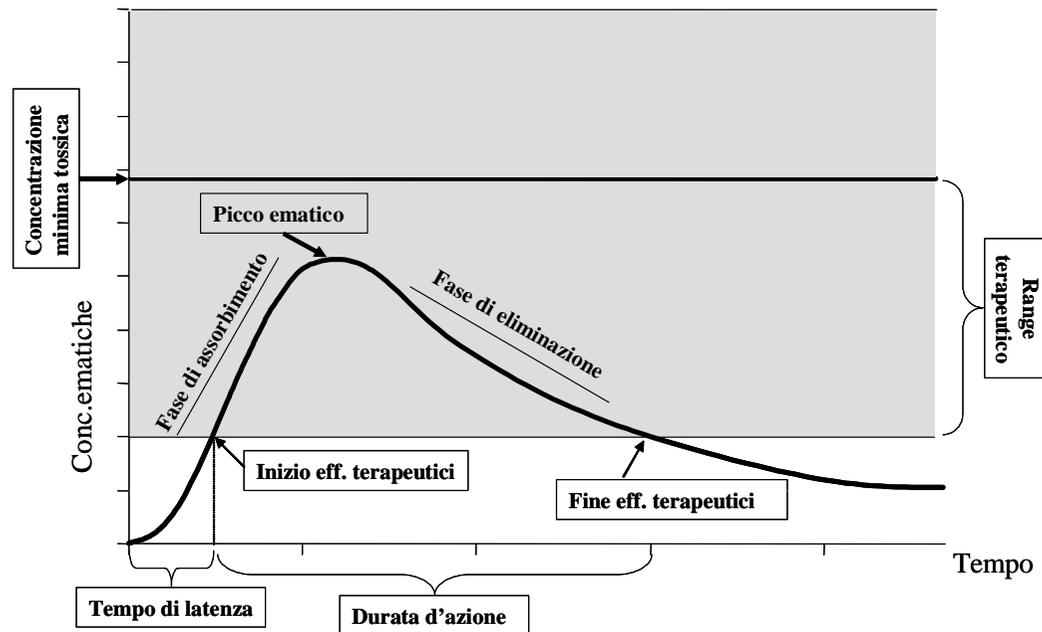
L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

## 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

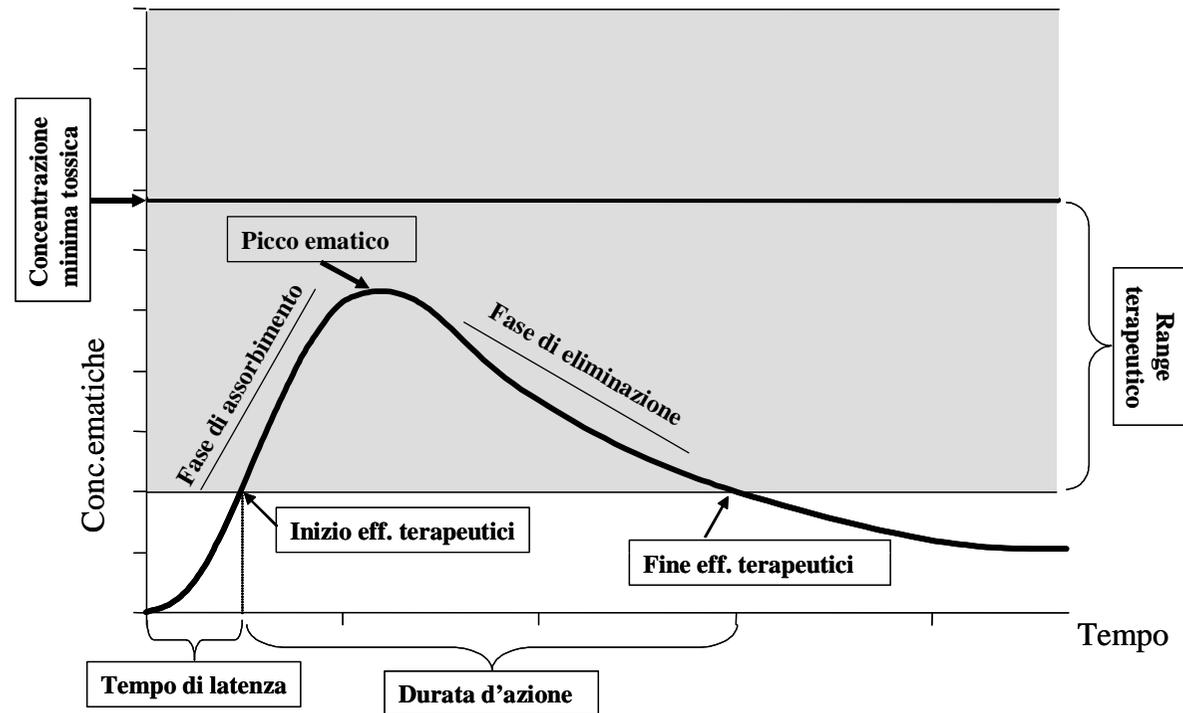
La concentrazione massima raggiunta da un farmaco. Si correla al tempo. Ad esempio il picco ematico dell'aspirina somministrata per via orale si ottiene, generalmente, dopo 2 ore dalla somministrazione

## 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

# 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:

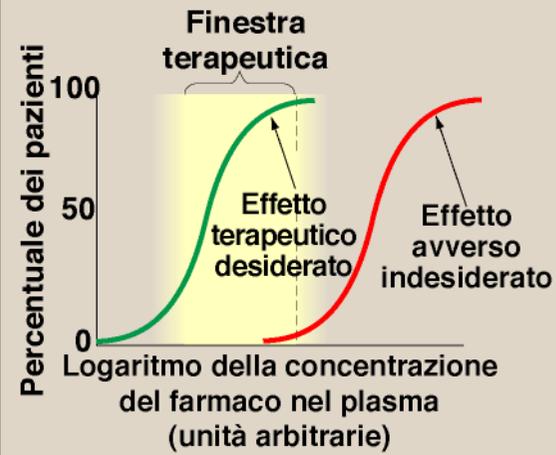
$$\text{Indice terapeutico: } \frac{\text{Dose tossica}}{\text{Dose terapeutica}} = \frac{10}{2} = 5$$

- 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.

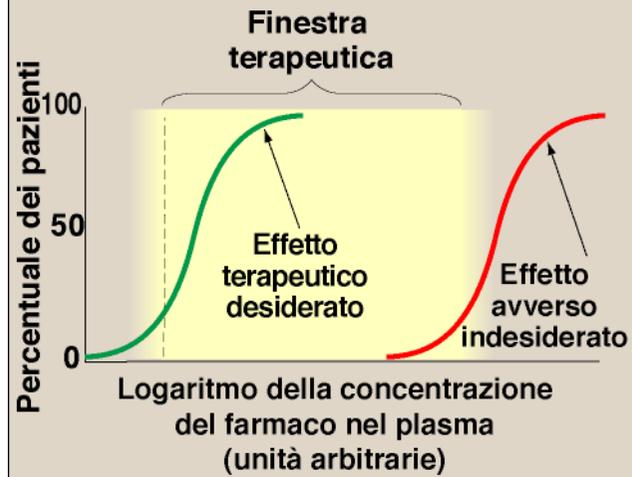
# INDICE TERAPEUTICO

- 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.

**A** *Warfarin*: basso indice terapeutico



**B** *Penicillina*: elevato indice terapeutico



# 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 verificano 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

# PRINCIPALI UNITA' DI MISURA DEI FARMACI

- Microgrammo ( $\mu\text{g}$  o mcg) o gamma ( $\gamma$ ): millesima parte del milligrammo
- Milligrammo (mg): millesima parte del grammo
- Grammo (g)

Esempi:

400 mcg = 0,4 mg; 2 mg = 2000 mcg; 500 mg = 0,5 g;

3 g = 3000 mg

- Unità internazionali (UI): quantità di farmaco che provoca un determinato effetto biologico [esempi di farmaci per cui si utilizzano le UI: insulina, eparina, eritropoietina, fattori della coagulazione, penicillina G, interferone, immunoglobuline, calcitonina]

# MISURE DI CAPACITA'

- Microlitro ( $\mu\text{l}$ ): millesima parte del millilitro
- Millilitro (ml): millesima parte del litro
- Centilitro (cl): centesima parte del litro
- Decilitro (dl): decima parte del litro
- Litro (L)

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

# SOLUZIONI DEI FARMACI

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

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

# Modificazioni della Farmacocinetica indotte dall'attività motoria

# CAMBIAMENTI FISIOLOGICI durante attività fisica

- Aumento gittata cardiaca
- Ridistribuzione del flusso sanguigno lontano dall'area splanchnica verso i muscoli
- Incremento flusso sanguigno polmonare
- Riduzione pH di tessuti, sangue, urine.
- Riduzione flusso urinario
- Riduzione funzione gastro-intestinale
- Aumento temperatura corporea, epiteliale e tasso di sudore

## Cambiamenti nel flusso sanguigno indotti dall'attività fisica

Table 1. Blood flow distributions at rest and redistribution during light-, moderate- and maximum-intensity exercise<sup>[6,7]</sup>

	Rest		Light exercise		Moderate exercise		Maximum exercise	
	L/min	%	L/min	%	L/min	%	L/min	%
Liver	1.35	27	1.10	12	0.60	3	0.30	1
Kidney	1.10	22	0.90	10	0.60	3	0.25	1
Muscle	1.00	20	4.50	47	12.50	71	22.00	88
Drain	0.70	14	0.75	8	0.75	4	0.75	3
Skin	0.30	6	1.50	15	1.90	12	0.60	2
Heart	0.20	4	0.35	4	0.75	4	1.00	4
Other	0.35	7	0.40	4	0.40	3	0.10	1
<b>Total</b>	<b>5.00</b>	<b>100</b>	<b>9.50</b>	<b>100</b>	<b>17.50</b>	<b>100</b>	<b>25.00</b>	<b>100</b>

## Cambiamenti a livello gastro-intestinale indotti dall'attività fisica

- Riduzione svuotamento gastrico intestinale.  
Brouns et al. Int J Sport Med 1987: Es. strenuo > 70 %  $VO_{2max}$
- Riduzione del tempo di transito intestinale.  
*Cordain et al. J Sports Med 1994: 6 sett. allenamento aerobico, riduzione del 22,8%.*
- Correlazione tra riduzione del flusso sanguigno intestinale e intensità dell'esercizio.  
*Rowell LB. Physiological Reviews 1974:*
  - 70%  $VO_{2max}$  = riduzione flusso del 50%
  - Intensità max = riduzione flusso del 80%

## Farmacocinetica e attività fisica

Dati tratti da Lenz TL et al. Sports Med 2004; 34: 293-306

Atenololo (beta-bloccante)	↓ Clearance renale ↔ Concentrazione plasmatica
Carvedilolo (alfa- e beta-bloccante)	↔ Concentrazione plasmatica
Propranololo (beta-bloccante), singola sessione di attività fisica	↓ Emivita, ↓ clearance, ↑ concentrazione plasmatica
Propranololo (beta-bloccante), attività fisica continua	↔ Concentrazione plasmatica, emivita, biodisponibilità, legame proteine, volume distribuzione
Verapamil (calcio-antagonista)	↔ Clearance, emivita, volume distribuzione

↑ = aumento; ↓ = diminuzione; ↔ = nessuna variazione

## Farmacocinetica e attività fisica

Dati tratti da Lenz TL et al. Sports Med 2004; 34: 293-306

Doxiciclina (antibatterico)	↓ Clearance, ↑ concentrazione plasmatica
Digossina (terapia dell'insuff. cardiaca, antiaritmico)	↓ Concentrazione plasmatica, ↑ concentrazione nel muscolo, ↔ emivita e picco ematico
Teofillina (broncodilatatore)	↓ Clearance, ↑ emivita
Insulina	↑ Assorbimento
Paracetamolo (analgesico), aspirina	↔ Emivita, clearance, concentrazione plasmatica

↑ = aumento; ↓ = diminuzione; ↔ = nessuna variazione

***Le evidenze disponibili sugli effetti dell'attività motoria sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica non fanno emergere una problematica rilevante, sia in termini di diminuzione dell'efficacia che di aumento della tossicità dei farmaci, tuttavia alcune considerazioni vanno fatte:***

- Gli studi che mettono in relazione l'attività motoria con la cinetica dei farmaci sono pochi e su pochi farmaci
- La maggioranza degli studi sono stati effettuati su persone sane che assumevano i farmaci appositamente per lo studio, possono esserci differenze rispetto ai malati in terapia con gli stessi farmaci
- Non si è verificato se ci sono differenze tra soggetti allenati e soggetti non allenati
- Per alcuni farmaci (teofillina, digossina, insulina), sono state osservate delle modificazioni della farmacocinetica che potrebbero essere rilevanti in quanto sono farmaci con un ristretto indice terapeutico.