

**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

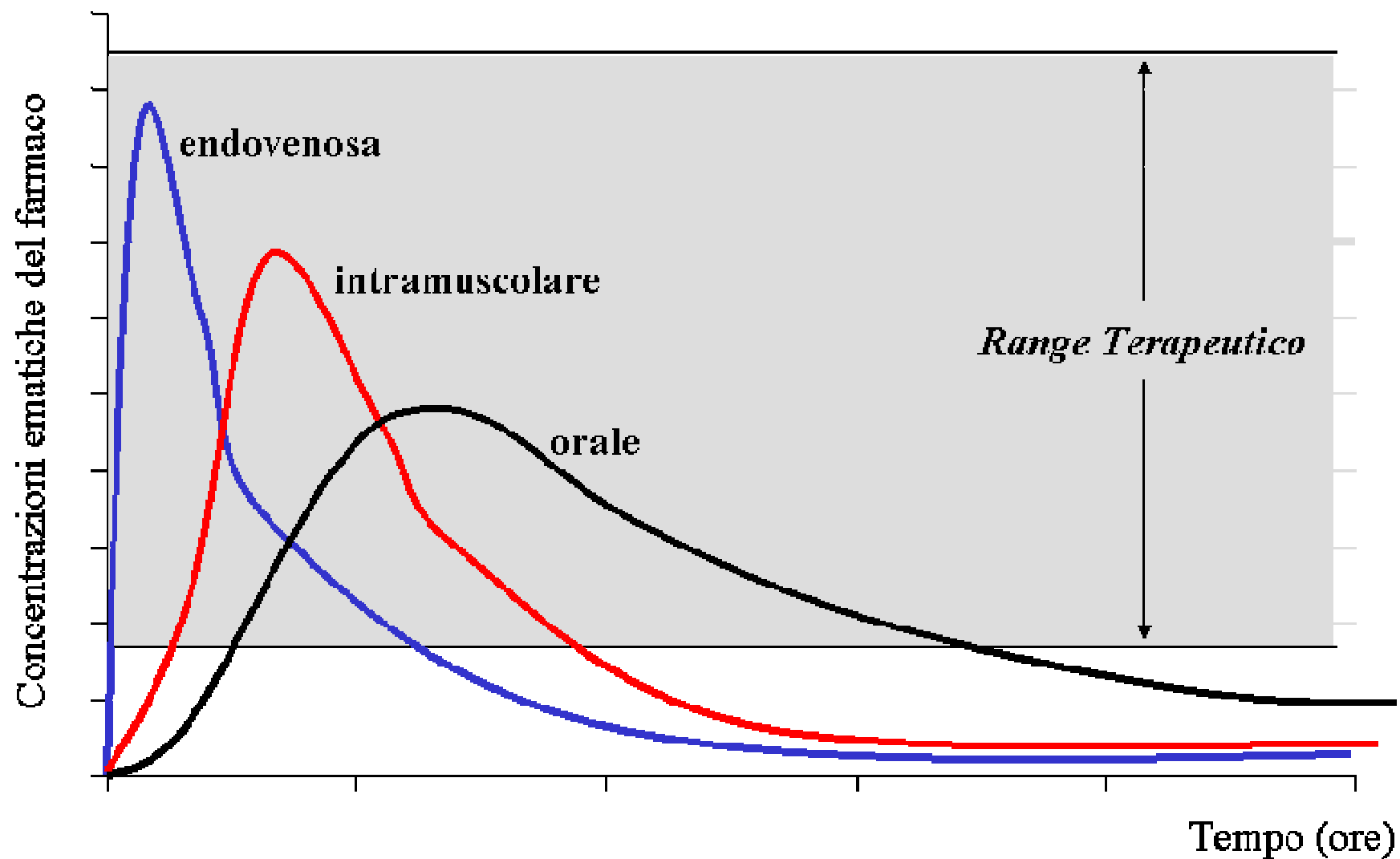
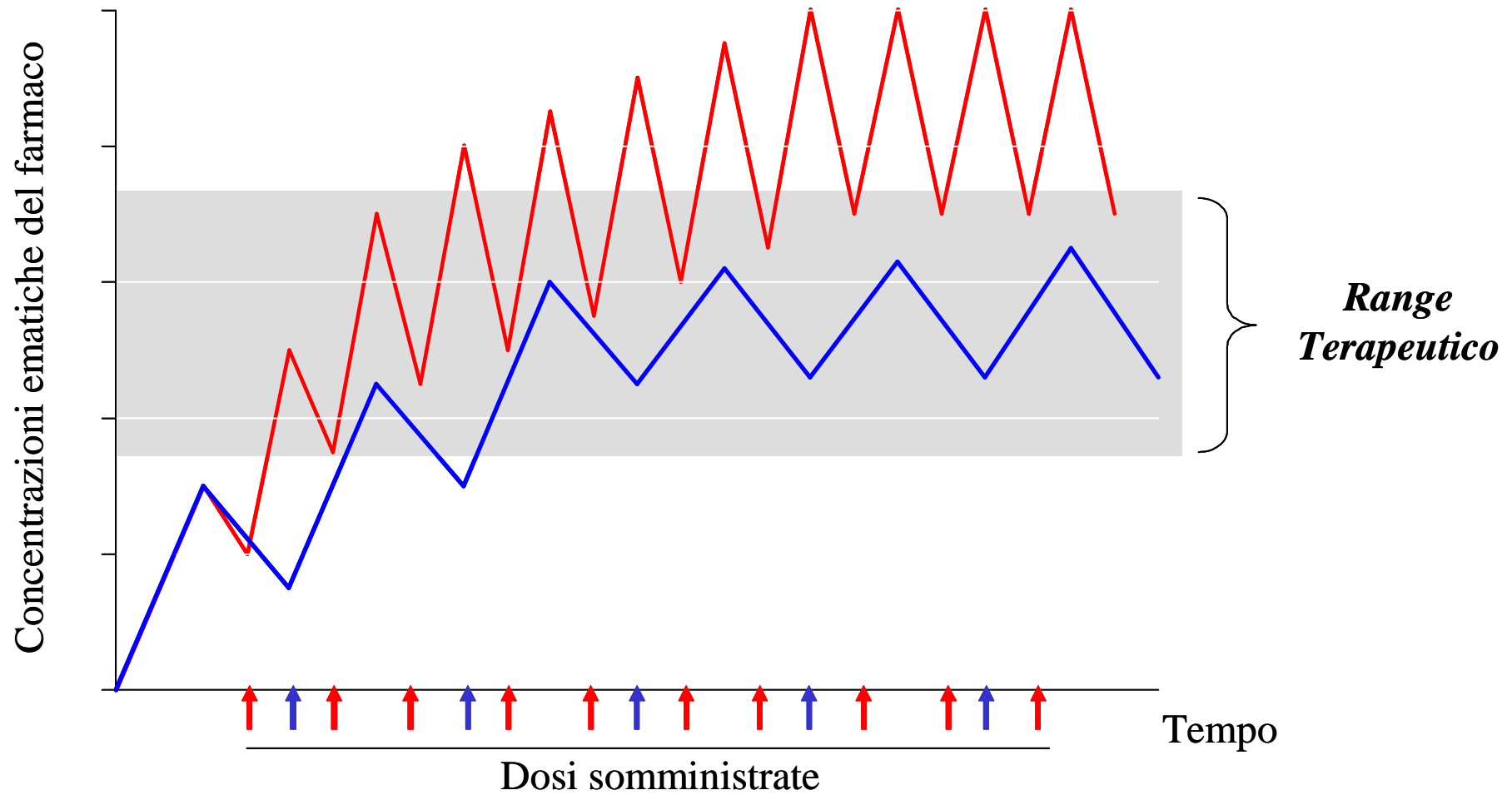
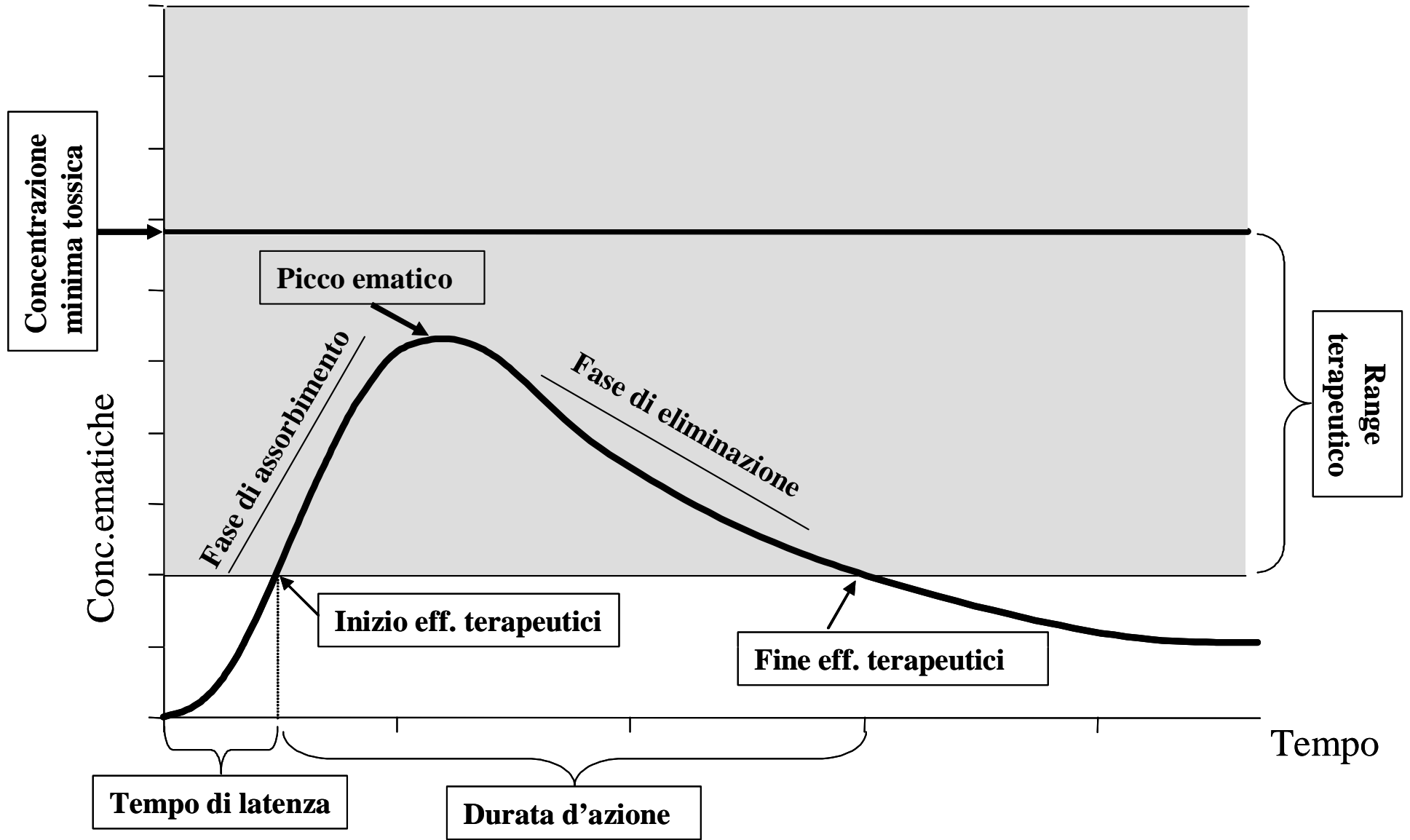
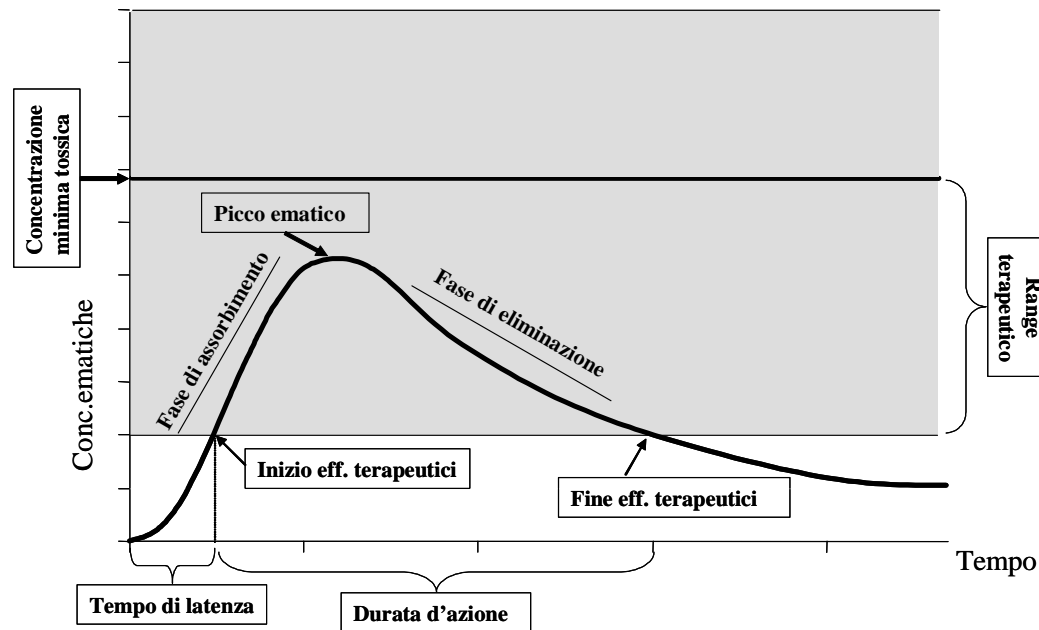


Figura 2. Confronto dei livelli ematici di un farmaco somministrato con due differenti frequenze







RANGE TERAPEUTICO

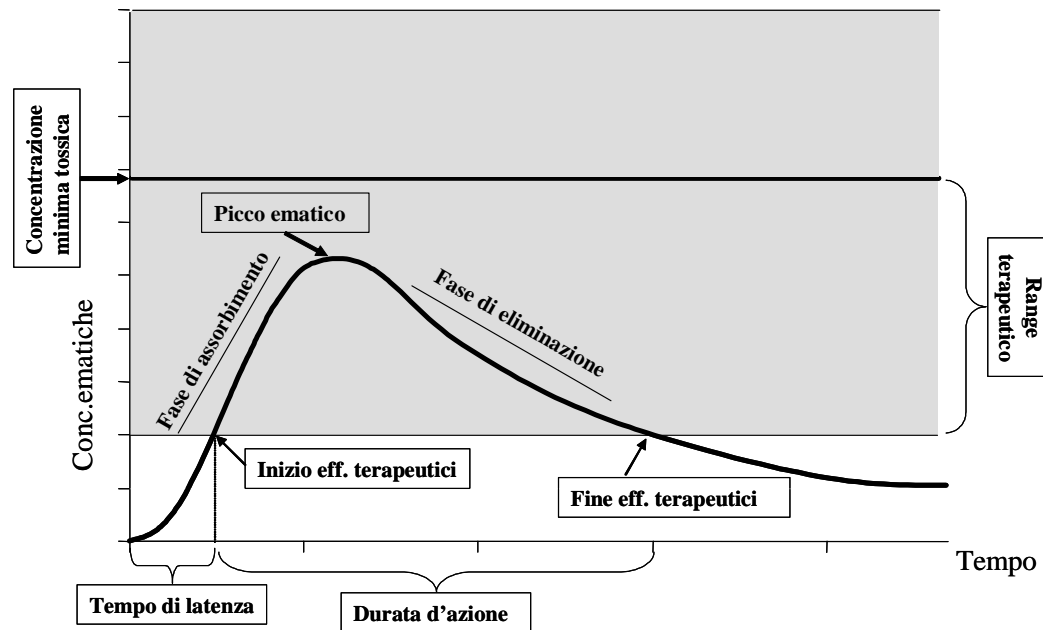
L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

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

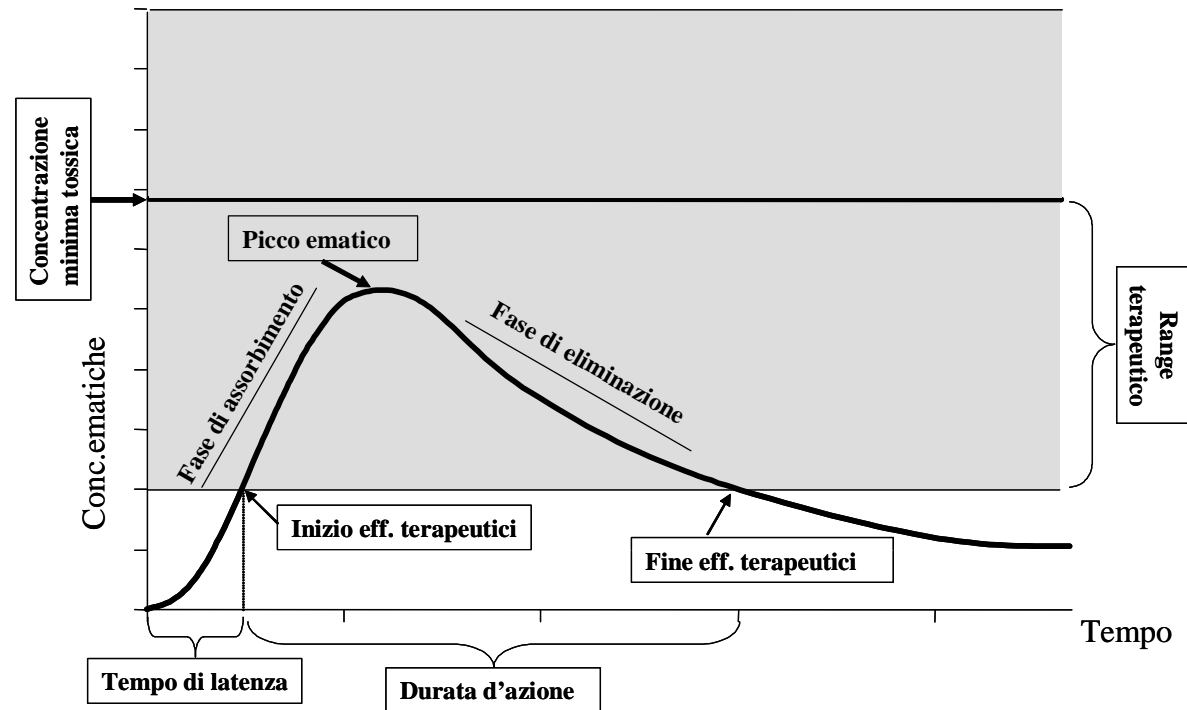
La concentrazione massima raggiunta da un farmaco. Si correla al tempo. Ad esempio il picco ematico dell'aspirina somministrata per via orale si ottiene, generalmente, dopo 2 ore dalla somministrazione

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:

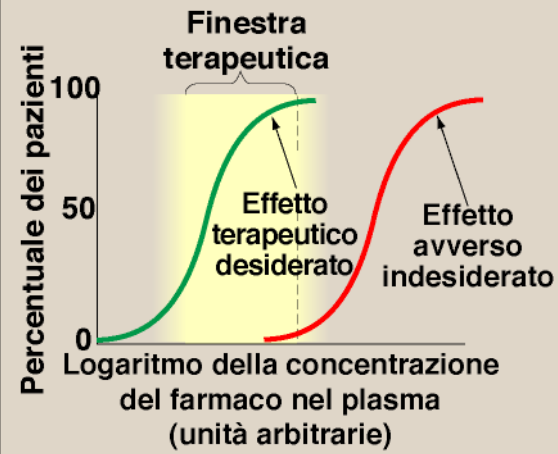
$$\text{Indice terapeutico: } \frac{\text{Dose tossica}}{\text{Dose terapeutica}} = \frac{10}{2} = 5$$

- 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.

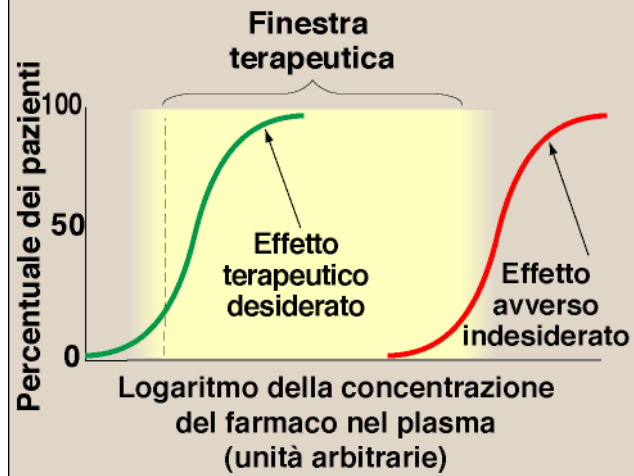
INDICE TERAPEUTICO

- 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 (μg o mcg) o gamma (γ): 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 (μl): millesima parte del millilitro
- Millilitro (ml): millesima parte del litro
- Centilitro (cl): centesima parte del litro
- Decilitro (dl): decima parte del litro
- Litro (L)

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

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^[6,7]

	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
Total	5.00	100	9.50	100	17.50	100	25.00	100

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.