



Facoltà di Scienze Motorie
Università degli Studi di Verona

Corso di
“Farmacologia”
**Lezione 3: Farmacocinetica (metabolismo,
eliminazione)**

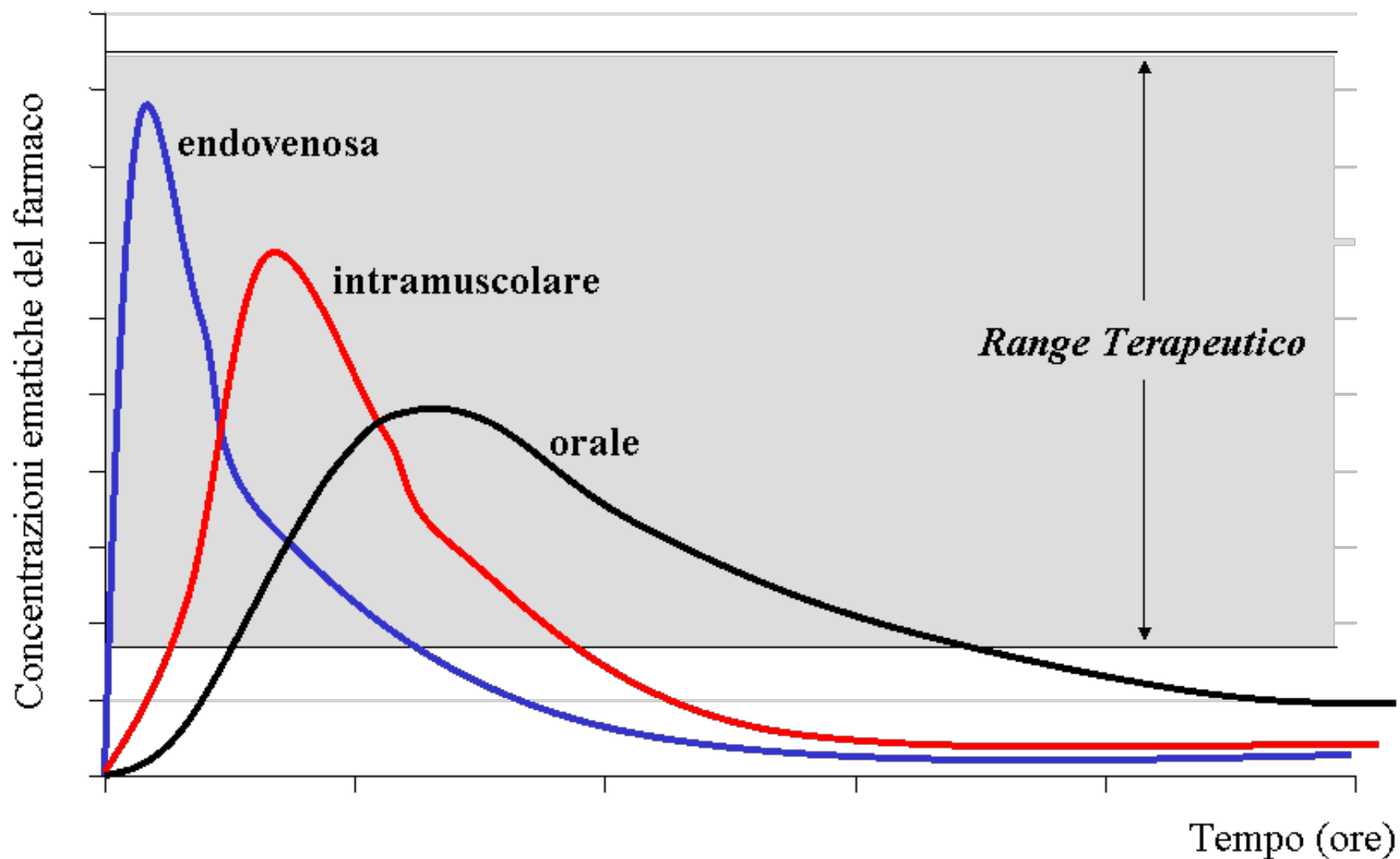
Docenti:

Guido Fumagalli e Roberto Leone

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



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).

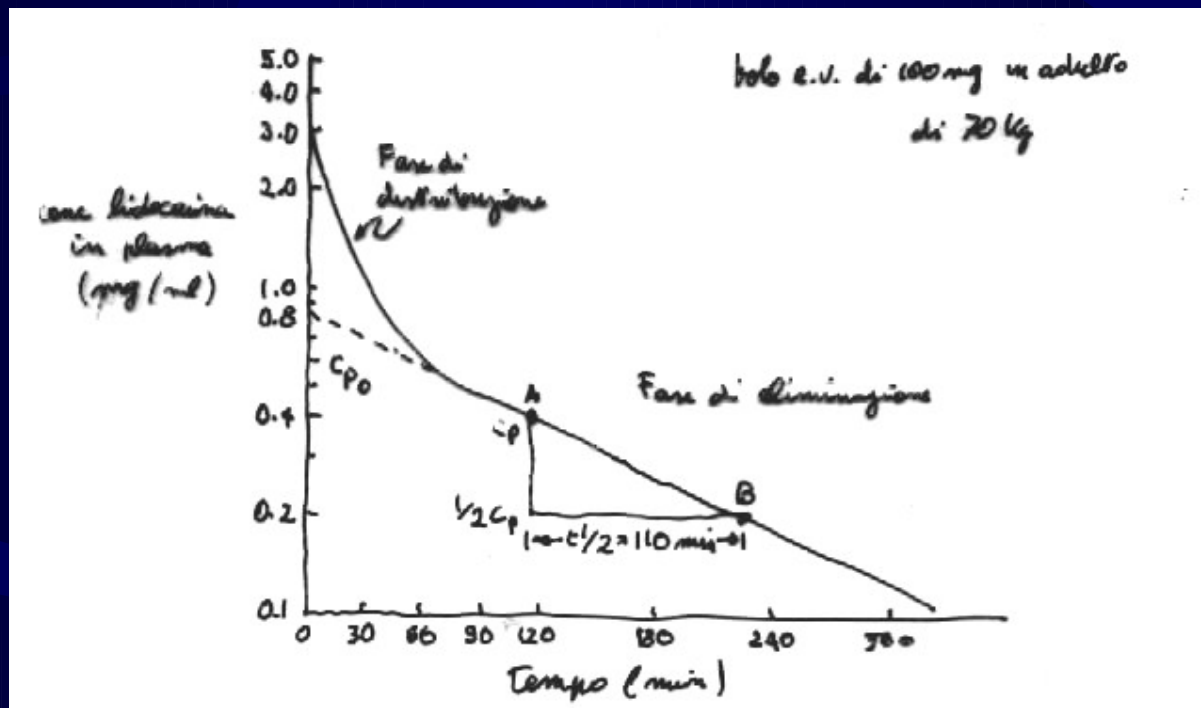
ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Nella grande maggioranza dei casi, l'eliminazione dei farmaci dal corpo segue una cinetica monoesponenziale con base e.

Questo significa che viene eliminata nell'unità di tempo una percentuale fissa del farmaco presente nel corpo

Quindi, se un certo farmaco è eliminato al 10% all'ora e la sua concentrazione è di 10 mg/l alle ore 15.00, alle ore 16.00 sarà 9 mg/l; alle 17.00 sarà 8,1 mg/l; alle 18.00 sarà 7,3 mg/l; alle 19.00 sarà 6,6 ecc. ecc

Quando una curva monoesponenziale viene disegnata su un grafico semilogaritmico (asse x lineare; asse y logaritmico in cui ogni tacca della stessa lunghezza corrisponde ad un raddoppio del valore) essa diventa una retta

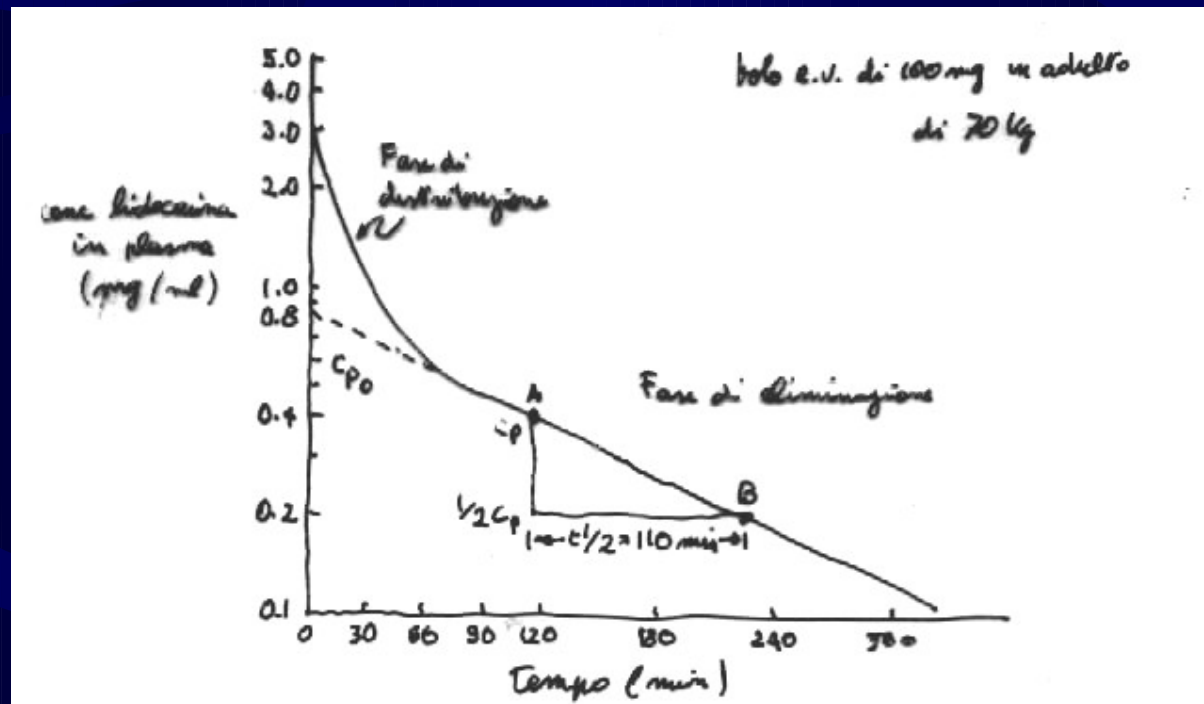


ELIMINAZIONE DEI FARMACI

Il dato cinetico più informativo di una cinetica monoesponenziale è l'emivita

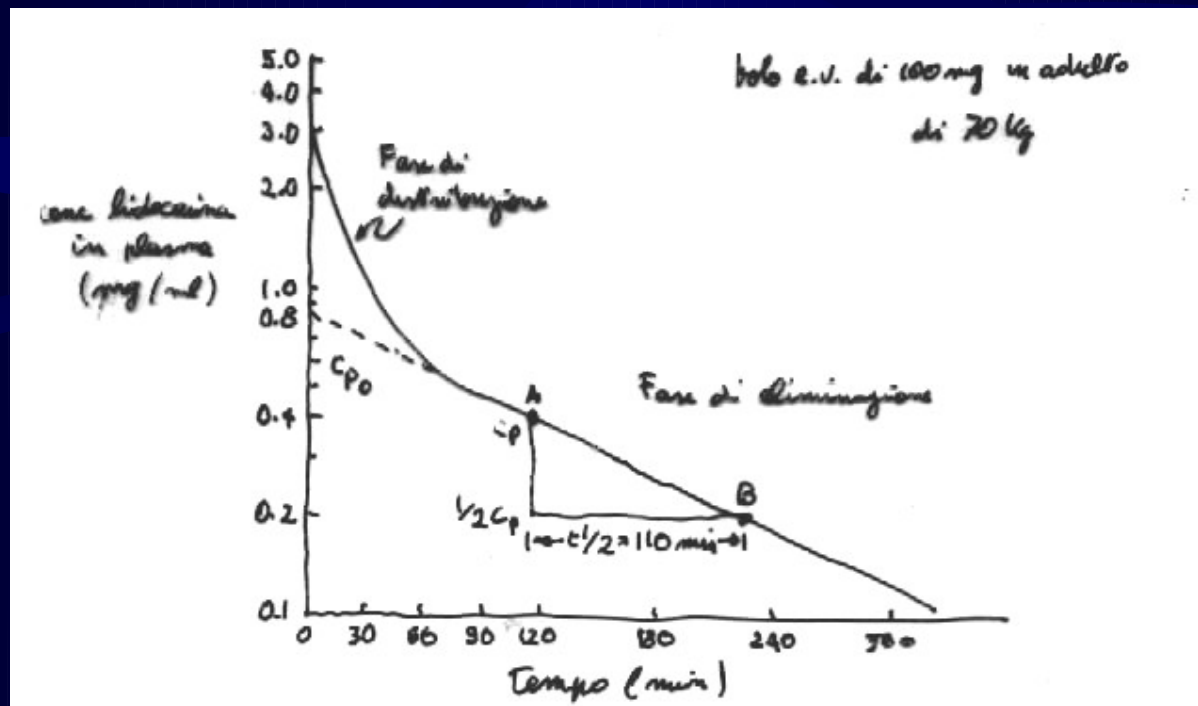
L'emivita di un farmaco è il tempo necessario perché la concentrazione diventi la metà di quella che era al primo punto

Poiché la riduzione della concentrazione in scala semilogaritmica è una retta, il valore di emivita è sempre lo stesso, indipendentemente dal momento in cui si considera il primo punto (vedi figura)



ELIMINAZIONE DEI FARMACI

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)



L'eliminazione di un farmaco può avvenire per distruzione enzimatica (biotrasformazione) o per escrezione all'esterno del corpo

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)

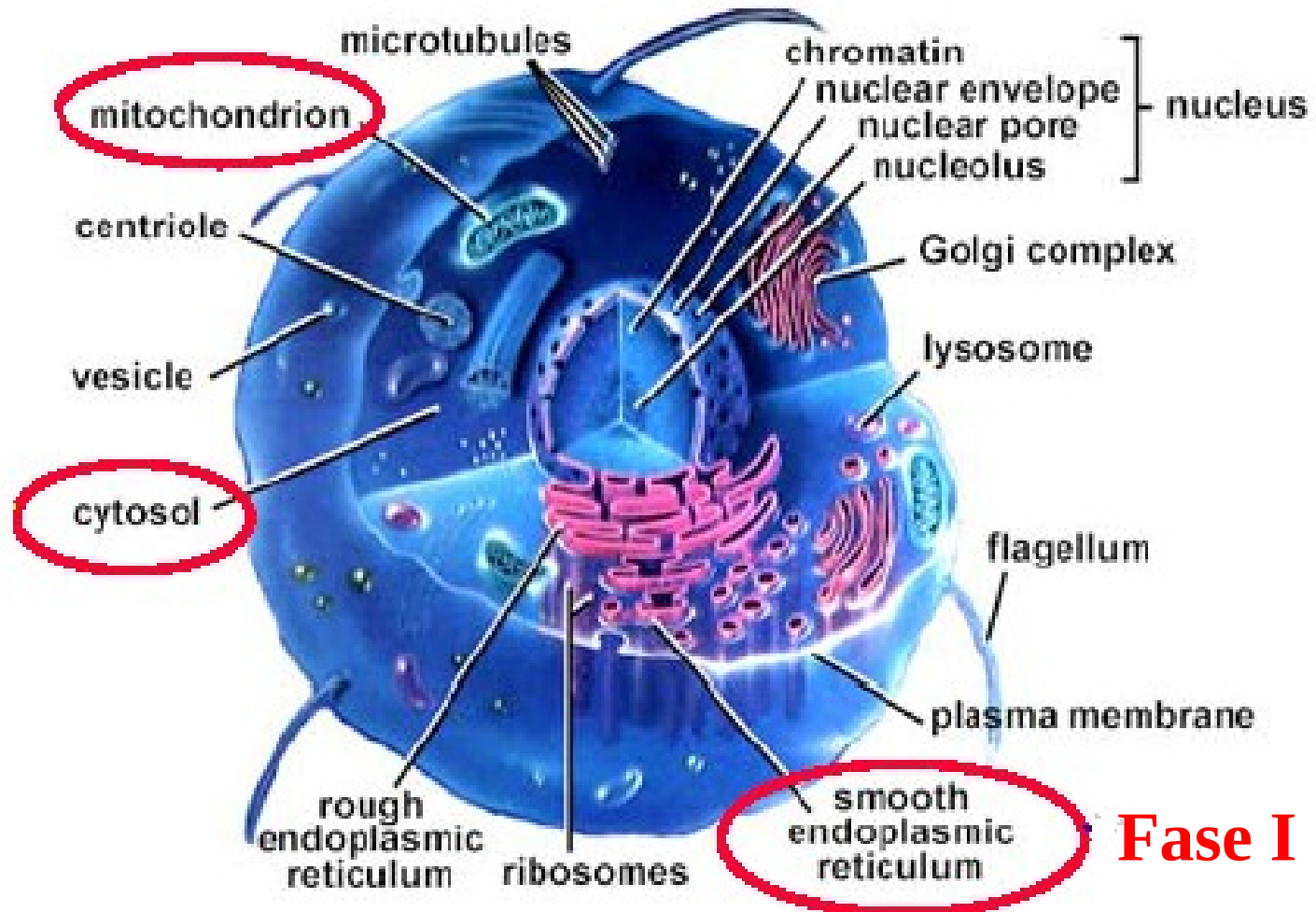
CONIUGAZIONE

FASE II

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

Fase I

Fase II

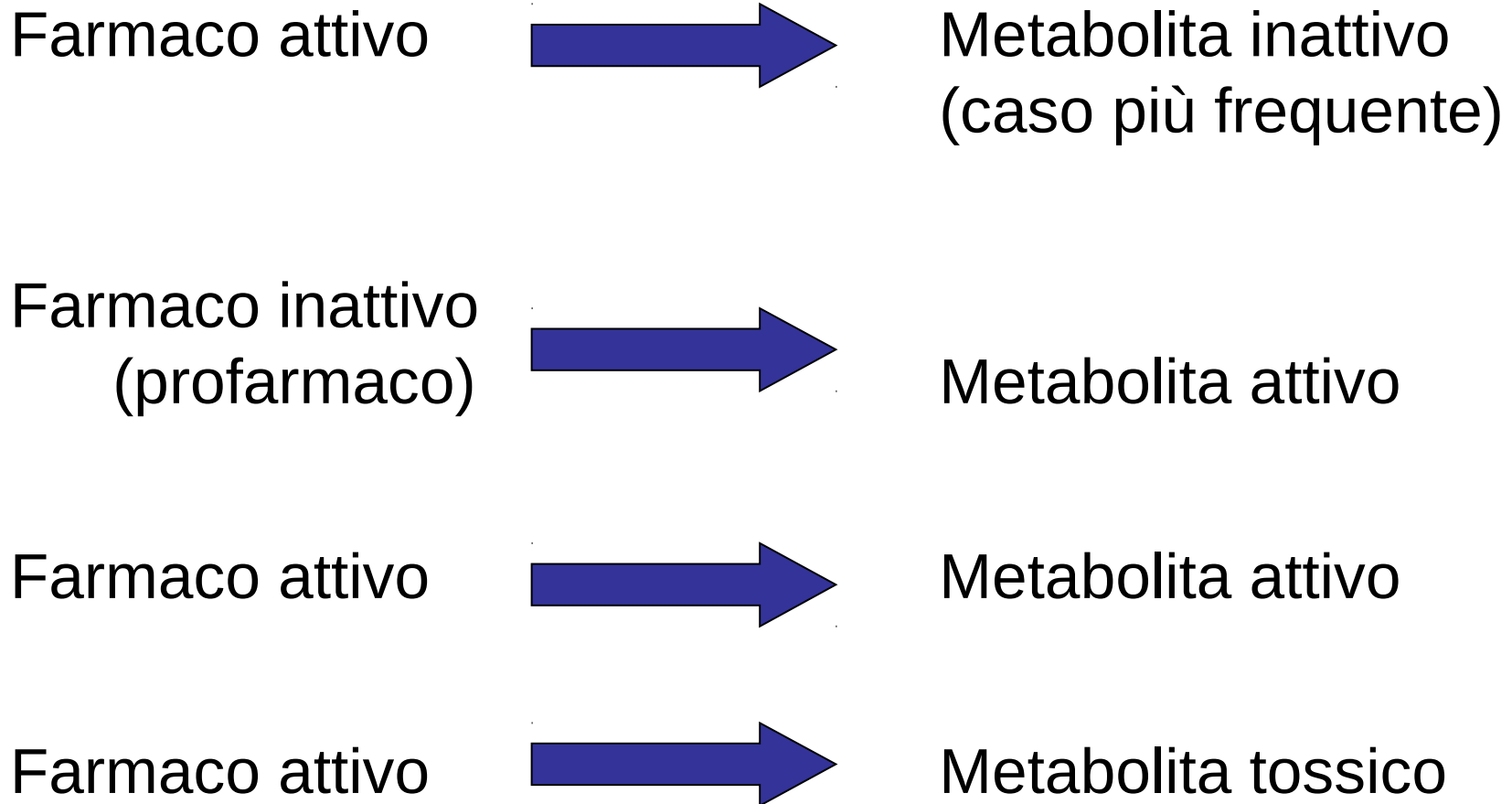


Gli enzimi della fase I predominano nel reticolo endoplasmatico liscio (microsomi), quelli della fase II nel citosol

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



ALCUNI ESEMPI DI PROFARMACI

➤ **LEVODOPA**

Utilizzata nel morbo di Parkinson è il precursore inerte della dopamina. La conversione metabolica (decarbossilazione) avviene nel SNC, principalmente entro i terminali presinaptici dei neuroni dopaminergici nello striato. Nella pratica clinica la levodopa viene somministrata assieme alla carbidopa o alla benserazide, inibitori periferici della decarbossilasi, per impedire che venga inattivata prima di raggiungere il SNC.

➤ **CODEINA**

Analgesico oppiaceo (contenuto nell'oppio) che esplica la sua azione antidolorifica dopo trasformazione nell'organismo in morfina.

➤ **ENALAPRIL-QUINAPRIL-FOSINOPRIL-RAMIPRIL**

ACE-inibitori che diventano attivi quando convertiti, dalle esterasi epatiche, rispettivamente a enalaprilato, quinaprilato, fosinoprilato, ramiprilato.

SISTEMA CITOCROMO P450 MONOOSSIGENASI

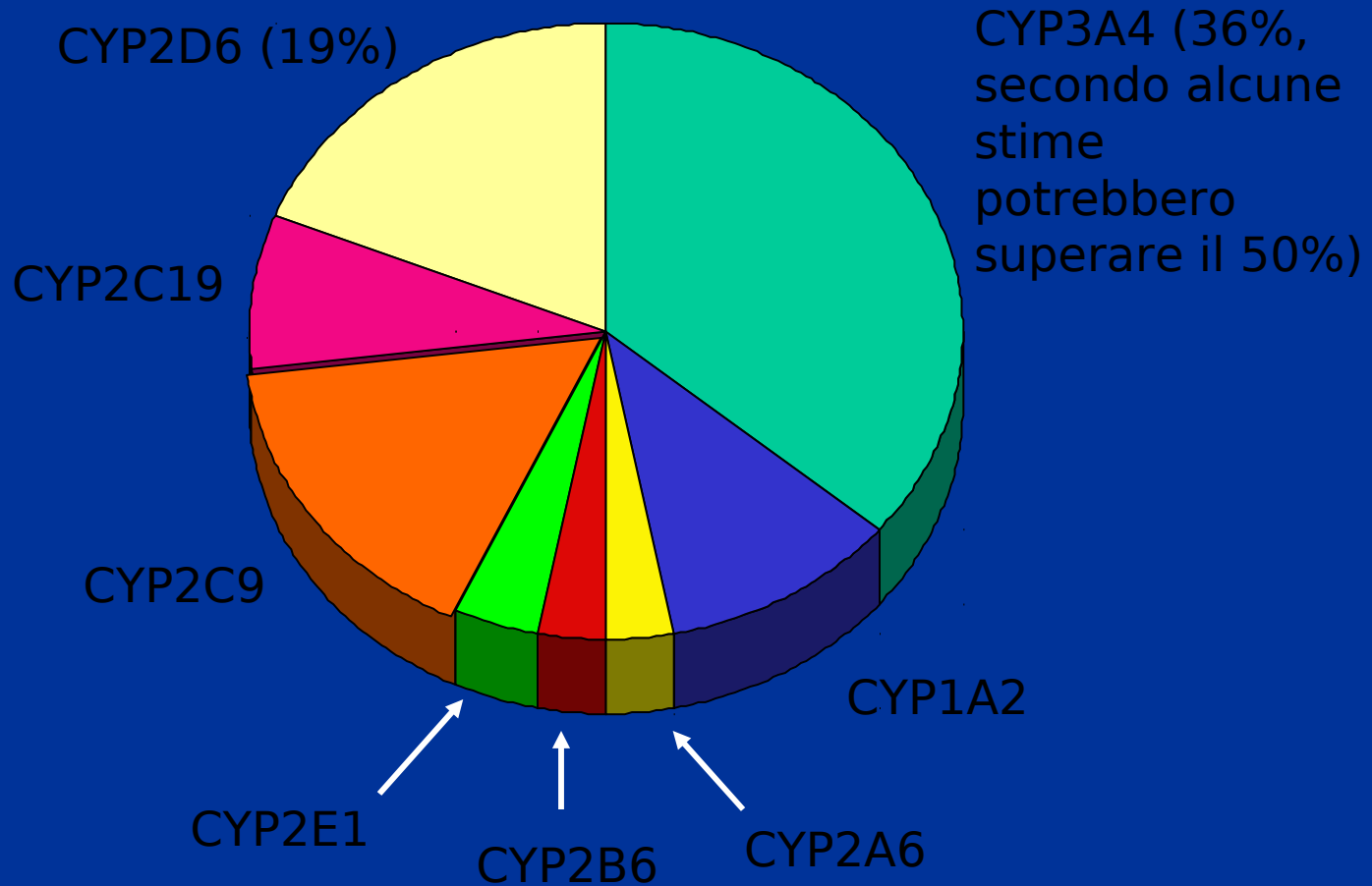
- E' costituito da proteine di membrana, contenenti un gruppo **eme**, localizzate nel reticolo endoplasmatico liscio, prevalentemente a livello epatico. Producono una caratteristica banda di assorbimento spettrofotometrico a **450 nM**.
- La famiglia del gene P450 (CYP) si è differenziata (in miliardi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

Nomenclatura dei citocromi P450, esempio: CYP2D6

- CYP = citocromo P450
- 2 = famiglia
- D = sub-famiglia
- 6 = specifico isoenzima (specifico gene)

La nomenclatura è basata sui geni e non ha implicazioni funzionali

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, tosemeide, tolbutamide, 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, desametazone, 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)

Polimorfismi Genetici

SNPs

Si parla di Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) quando un sito di un gene presenta diversi nucleotidi (e la proteina diversi aminoacidi) in individui della stessa specie.

Aplotipo

Set di SNPs correlati tra loro che vengono ereditati assieme

Basi molecolari della variabilità umana (Sachinanandan, Nature 2001)

- **1.4 milioni di polimorfismi a singolo nucleotide**
- **60.000 in zone codificanti**

Esempi di polimorfismi enzimatici non legati al citocromo P450

Deficit della pseudocolinesterasi o pseudocolinesterai atipiche

- Apnea da succinilcolina

Deficit della Glucosio-6-Fosfato Deidrogenasi (G6PD)

- Anemia emolitica da antimalarici o da altri farmaci ossidanti

Carenza di metaemoglobina reductasi

- Metaemoglobinemia da cloroquina

Carenza di glutatione

- Epatotossicità da paracetamolo

Acetil-tranferasi (acetilatori lenti)

- Neuropatie da isoniazide

Esempio di polimorfismo a livello di citocromo P450

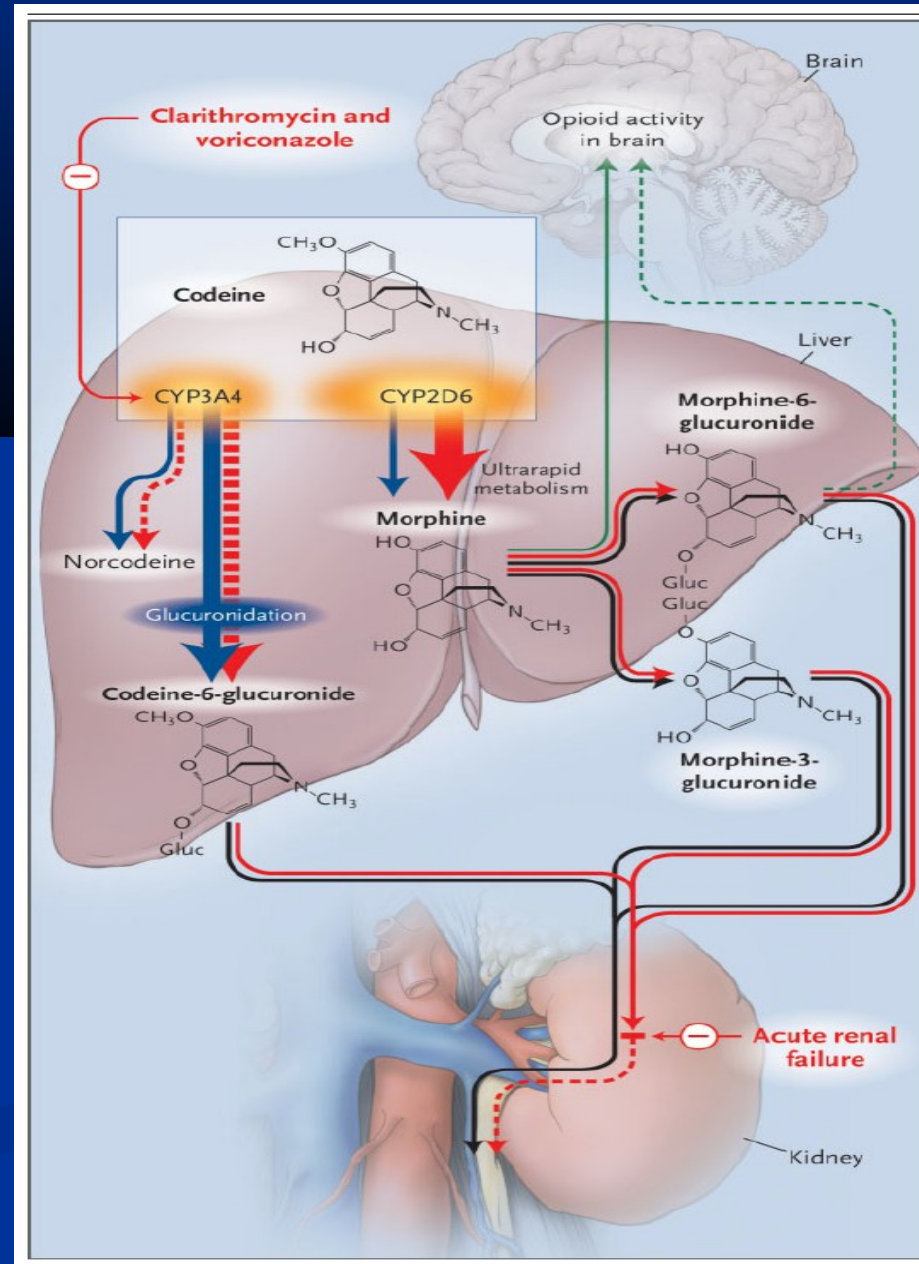
Gasche Y et al., NEJM, 2004, 351: 2827-31

Case report:

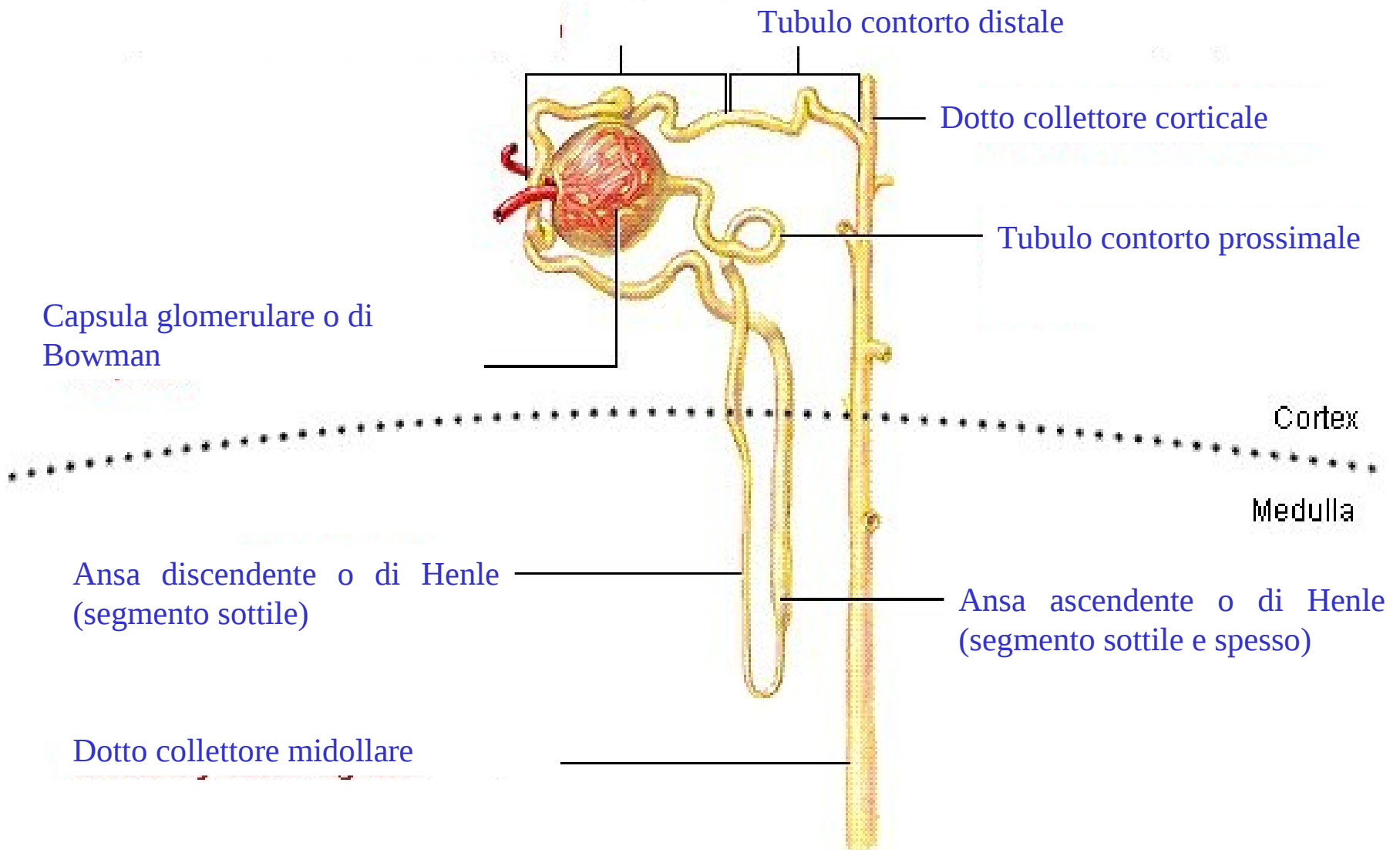
Perdita di coscienza (score 6 nella scala del coma di Glasgow)

- CYP3A4: responsabile dell'80 % del metabolismo della codeina (inibito da voriconazolo e claritromicina)
- CYP2D6: ultrarapid metabolism responsabile del 10% del metabolismo di codeina
- Insufficienza renale acuta per accumulo glucuronidi

75% della codeina totale



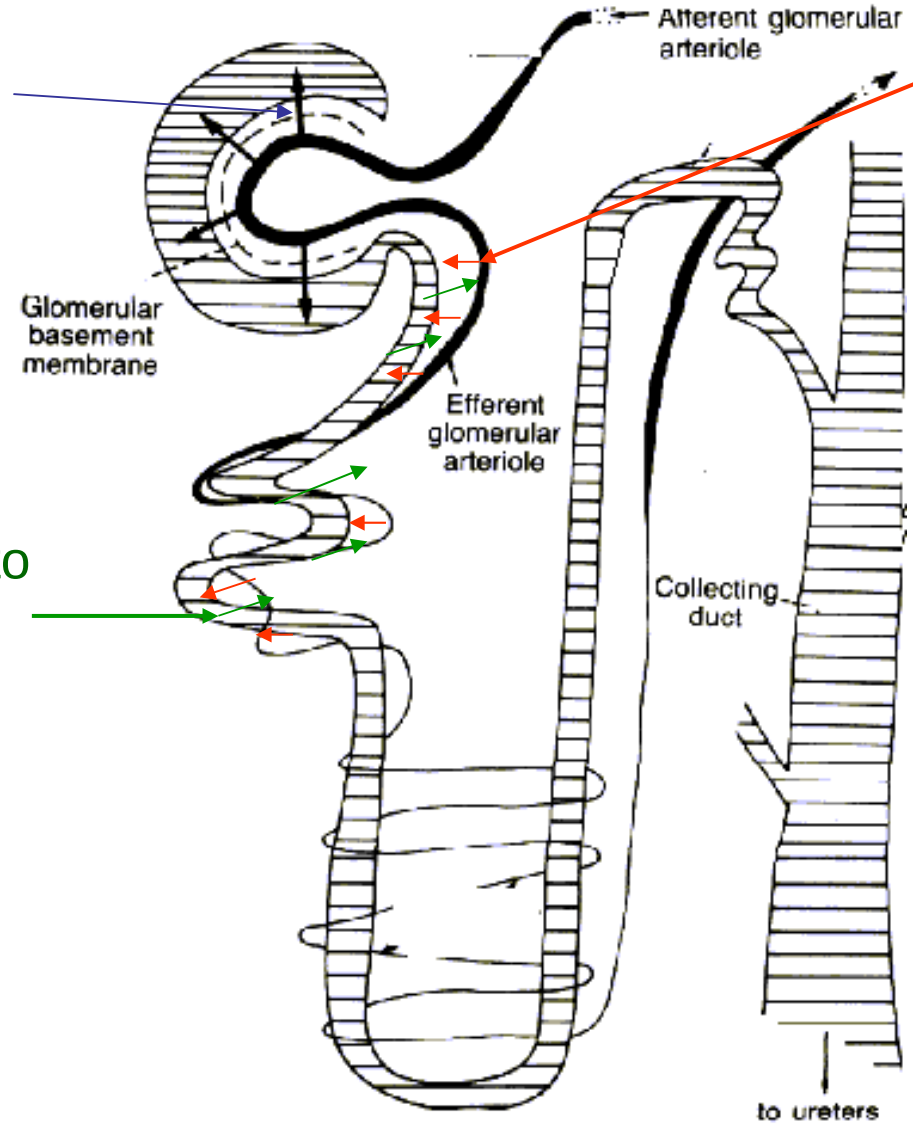
Il Nefrone



Farmaco filtrato

Secrezione attiva
alcuni farmaci

Riassorbimento
alcuni farmaci



Flusso sangue nel rene normale: 1500ml/min

Filtrazione glomerulare normale: 100ml/min

ELIMINAZIONE DEI FARMACI PER VIA RENALE

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

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

Farmaci **coniugati** si comportano in maniera simile alle sostanze polari, ma possono essere escreti in misura maggiore perché soggetti a meccanismi di secrezione attiva

Farmaci che **si ionizzano** facilmente, cioè acidi e basi, vengono escreti in maniera pH dipendente

CLEARANCE

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

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

U = Concentrazione del farmaco nell'urina
V = Volume urina in 1 min.
P = Concentrazione del farmaco nel plasma

Variazioni della clearance renale

La capacità di eliminazione (clearance) del rene varia con l'età. E' bassissima alla nascita ma è poi molto alta nella prima infanzia fino a scendere gradualmente nell'età adulta. (vedi figura)

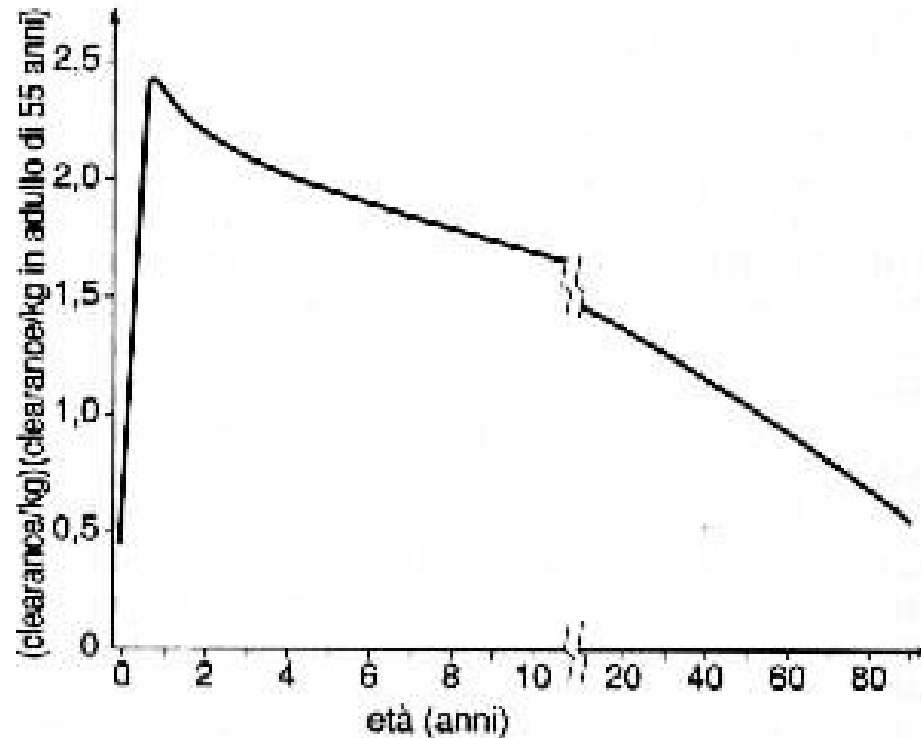


Fig. 45.9. Variazioni della clearance/kg della creatinina nel corso della vita. I dati sono riportati assumendo come valore unitario la clearance media misurabile in soggetti sani, maschi, di 70 kg di peso e di 55 anni.

SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE DI UN FARMACO

Se un farmaco viene somministrato ad un paziente, la sua concentrazione inizialmente sale e poi diminuisce a causa dell'eliminazione e sarà il 3% della concentrazione massima dopo un tempo pari a 5 emivite.

Se la dose successiva viene somministrata dopo un intervallo di tempo superiore a 5 emivite del farmaco, la nuova dose entra in un sangue dove non era rimasto più nulla e quindi la curva della concentrazione plasmatica del farmaco alla seconda dose sarà uguale a quella prodotta dalla prima dose.

Se invece la dose successiva viene somministrata dopo un intervallo di tempo significativamente più corto di 5 emivite del farmaco, la nuova dose entra in un sangue che è ancora "occupato" dagli avanzi della dose precedente. La nuova dose e gli avanzi della vecchia si sommano e quindi la nuova dose produce una curva più alta della prima.

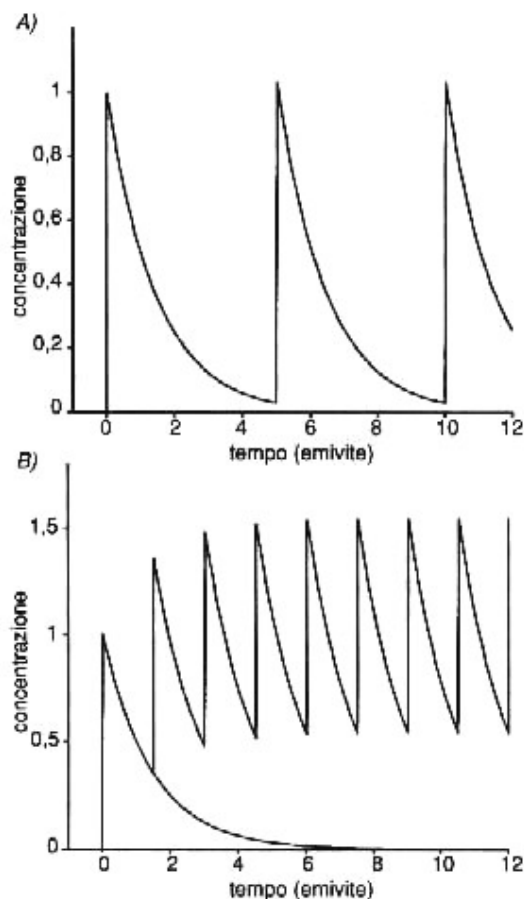


Fig. 46.2. Somministrazione ripetuta di farmaci. L'unità nell'ascissa è rappresentata dall'emivita di eliminazione. Il pannello A) mostra come, separando con un intervallo sufficientemente lungo le somministrazioni (5 emivite) non si ha sommazione degli effetti delle dosi successive. Il pannello B) mostra invece come somministrazioni più ravvicinate diano luogo ad accumulo e a fluttuazioni della concentrazione plasmatica attorno a livelli più alti di quelli raggiunti con la somministrazione singola.

due emivite ne avrà ancora 30 e così via; possiamo pensare che abbia ancora 10 mg della vecchia dose e 50 della nuova dopo una emivita, 5 mg della vecchia e 25 della nuova dopo due emivite e così via. In altre parole, la carat-

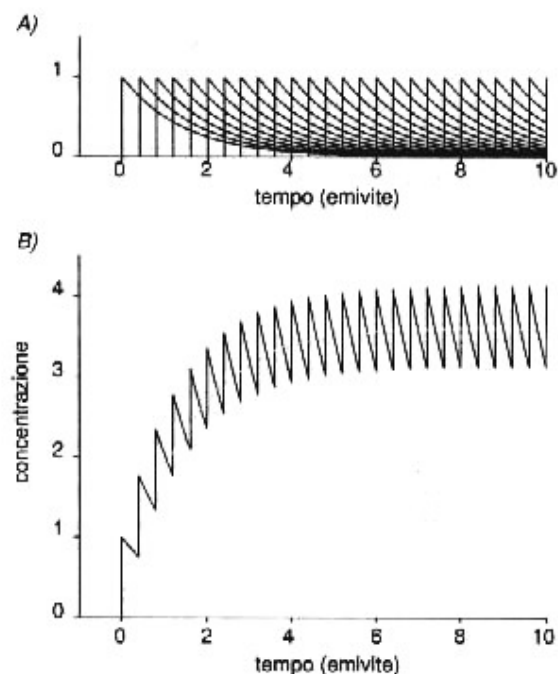
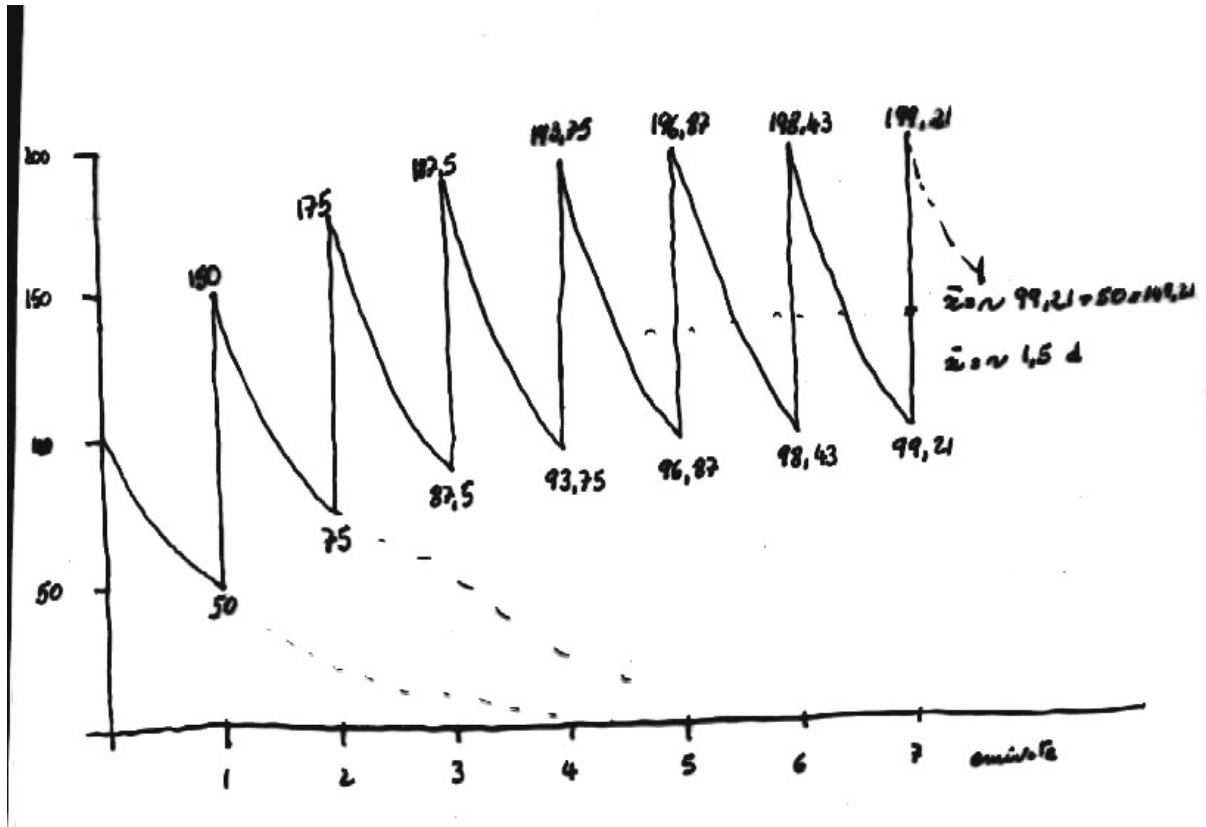


Fig. 45.3. Rappresentazione schematica del fenomeno di accumulo e raggiungimento dell'equilibrio in seguito a somministrazione ripetuta di farmaci. In entrambi i grafici l'unità di tempo è rappresentata dall'emivita di eliminazione. La A) mostra, tutte sovrapposte, le concentrazioni plasmatiche che si otterrebbero a seguito della somministrazione di ogni dose del farmaco considerata singolarmente. Ogni dose determina una rapida salita ed una discesa monoesponenziale con costante di tempo determinata dal processo di eliminazione del farmaco. Si nota che nella fase tardiva (dopo 5 emivite) il disegno diviene ripetitivo e periodico, mentre nelle fasi iniziali mancano le «code» delle somministrazioni precedenti. In B) è illustrato l'andamento della concentrazione plasmatica determinata dalla somministrazione ripetitiva del farmaco. Si noti che la fase iniziale è caratterizzata da una salita della concentrazione plasmatica media (linea tratteggiata) verso i valori di equilibrio, mentre la fase tardiva (successiva a 5 emivite dalla prima somministrazione) è caratterizzata da una concentrazione plasmatica media costante attorno a cui oscilla la concentrazione reale. In questa fase, detta di equilibrio di somministrazione, la dose che viene somministrata sostituisce quella che è stata eliminata nell'intervallo tra ciascuna somministrazione. La fase di salita della concentrazione plasmatica media è una curva monoesponenziale caratterizzata dalla stessa costante di tempo del processo di eliminazione.



Se si procede con lo stesso ritmo di somministrazione la terza dose si somma agli avanzi della seconda e agli avanzi (più piccoli) della prima e via dicendo. E' importante ricordare che l'eliminazione del farmaco prevede che sia eliminata una percentuale (e non una quantità) fissa di farmaco nell'unità di tempo. Quindi man mano che le dosi e gli avanzi delle precedenti si sommano tra loro, aumenta la quantità di farmaco che viene eliminata. Proseguendo in questo modo (come viene mostrato nella figura seguente che mostra l'andamento delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco che, per semplicità, viene somministrato ripetutamente ad intervalli pari all'emivita del farmaco stesso. Quindi prima di ogni nuova somministrazione è presente nel sangue la metà della concentrazione che vi era subito dopo la precedente somministrazione) si può dimostrare che avremo un momento in cui la quantità di farmaco che viene eliminata è pari alla quantità di farmaco che viene somministrata ogni volta (dose)

Questa fase (in cui ciò che viene dato serve a rimpiazzare ciò che nel frattempo è stato eliminato) viene detta “equilibrio di somministrazione”

E' possibile dimostrare matematicamente (ed osservare in pratica nel paziente) che il raggiungimento della fase di “equilibrio di somministrazione” avviene dopo un tempo pari a 5 emivite del farmaco indipendentemente dalla frequenza delle somministrazioni.

Quindi l'equilibrio di somministrazione viene raggiunto dopo 30 ore per un farmaco con emivita di 6 ore indipendentemente se esso viene somministrato al ritmo di una compressa ogni 2 ore o ogni 6 o ogni 12 ecc.

Quello che varia in conseguenza dei diversi ritmi di somministrazione è il livello di concentrazione plasmatica che viene raggiunto all'equilibrio di somministrazione

Controllo della concentrazione plasmatica dei farmaci

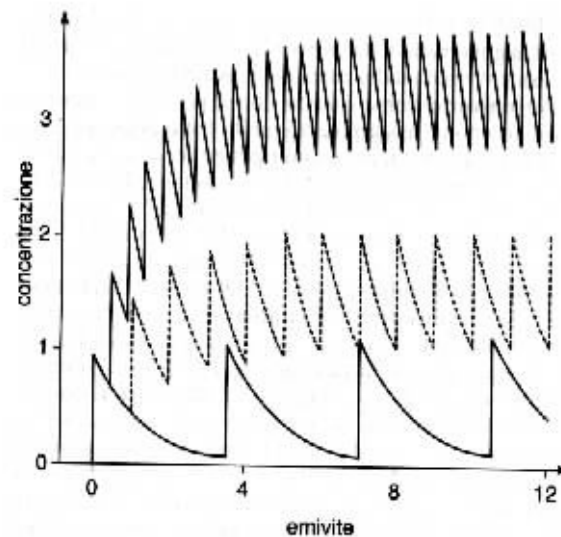


Fig. 45.6. Effetto di somministrazioni più ravvicinate sull'andamento delle concentrazioni plasmatiche. Confrontando le varie curve si osserva come, ravvicinando le somministrazioni dello stesso farmaco, (a) si ottengano concentrazioni plasmatiche medie all'equilibrio di somministrazione più alte e (b) non cambia il tempo per raggiungere l'equilibrio. Mentre l'entità assoluta delle fluttuazioni (massimo-minimo) della concentrazione plasmatica non cambia essendo dovuta esclusivamente al rapporto tra dose e volume di distribuzione, le fluttuazioni percentuali (fluttuazione/concentrazione media) dei livelli plasmatici all'equilibrio sono più contenute ravvicinando le somministrazioni.

Poiché l'accumulo che si ha somministrando ripetutamente un farmaco dipende da quanto ne rimane dopo una somministrazione (quindi dall'emivita), alterazioni dei processi di eliminazione/distruzione del farmaco dovuti ad età, malattie o cause non patologiche (es. sforzi prolungati) causano alterazioni della concentrazione plasmatica del farmaco e quindi dell'efficacia della terapia.

In conclusione, il livello plasmatico di un farmaco somministrato ripetutamente dipende (all'equilibrio di somministrazione, quindi dopo un tempo pari a 5 emivite del farmaco) dalla dose somministrata ciascuna volta (più alta la dose, più alta la concentrazione), dall'intervallo tra le dosi (più lungo è l'intervallo, minore è la concentrazione) e dall'emivita del farmaco.

ELIMINAZIONE DEI FARMACI

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

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

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:
 - Dalla velocità di eliminazione
 - 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.