

# Meccanismi di danno cellulare e tossicocinetica

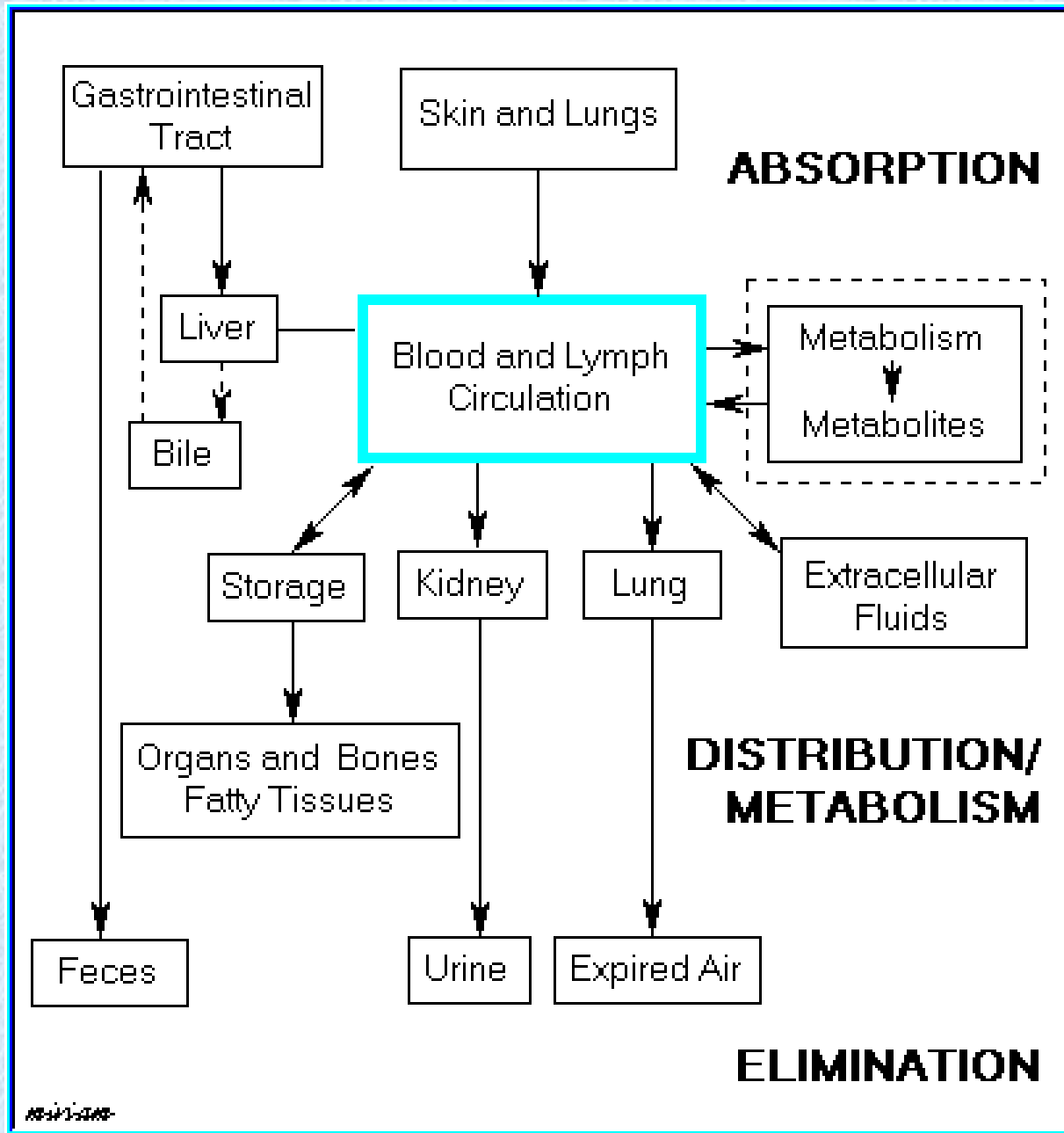
L'intensità dell'effetto tossico dipende da:

$$T = [C][R]A_{RC}$$

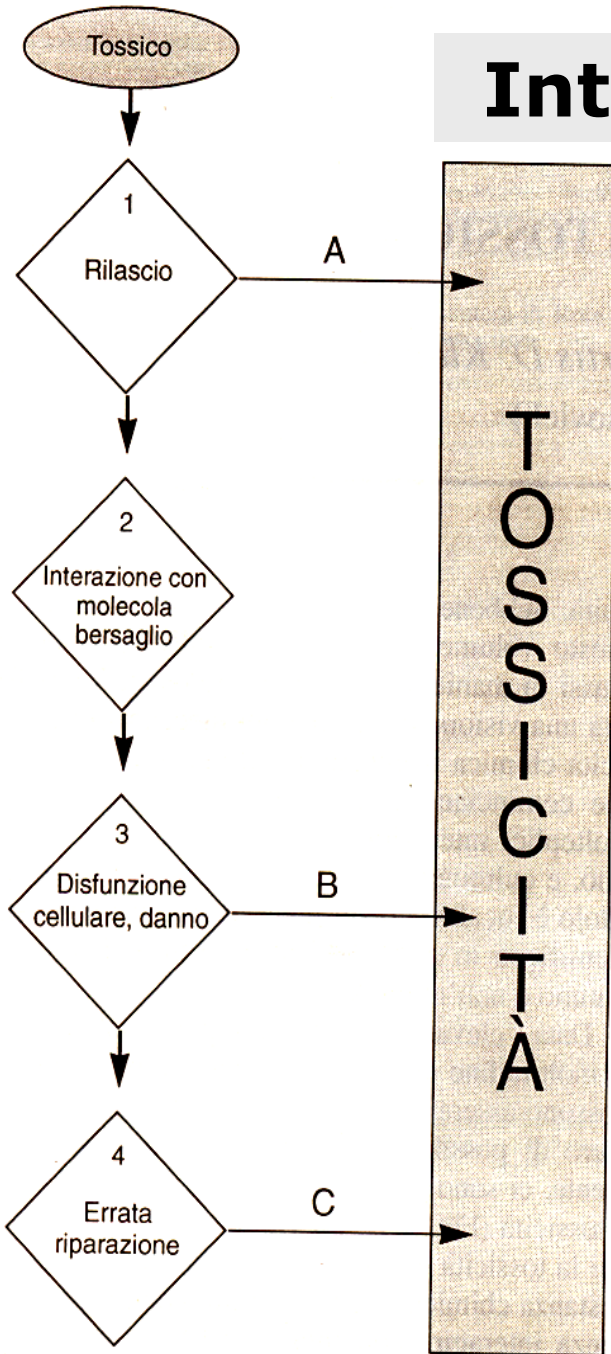
dove  $[C]$  è la concentrazione del tossico (o dei suoi metaboliti),  $[R]$  la concentrazione del bersaglio-recettore, ed  $A_{RC}$  l'affinità del tossico per il recettore

Per raggiungere il bersaglio, il tossico sarà sottoposto ai processi di ADME analoghi a quelli descritti in Farmacologia

→ TOSSICOCINETICA



# Interazioni farmaco-bersaglio



→ **Tossicità diretta**  
(es. Pb, acido ossalico  
formato dal glicol etilenico)

→ **Tossicità da blocco di funzioni  
Fisiologiche (es. TTX)**

→ **Necrosi, cancro, fibrosi, ...**

# Tipi di tossici terminali

## Composti tossici come tali

Ioni piombo  
Tetrodotossina  
TCDD  
Metilisocianato  
HCN  
CO

## Composti che originano metaboliti tossici

Amigdalina	→	HCN
Arseniato	→	Arsenito
Fluoracetato	→	Fluorocitrato
Etilen glicol	→	Acido ossalico
Esano	→	2,5-esanedione
Acetaminofene	→	N-acetil-p-benzochinonimmina
CCl <sub>4</sub>	→	CCl <sub>3</sub> OO•
Benzo[a]pirene (BP)	→	BP-7,8-diolo-9,10 epossido
Benzo[a]pirene (BP)	→	Catione BP-radicalico

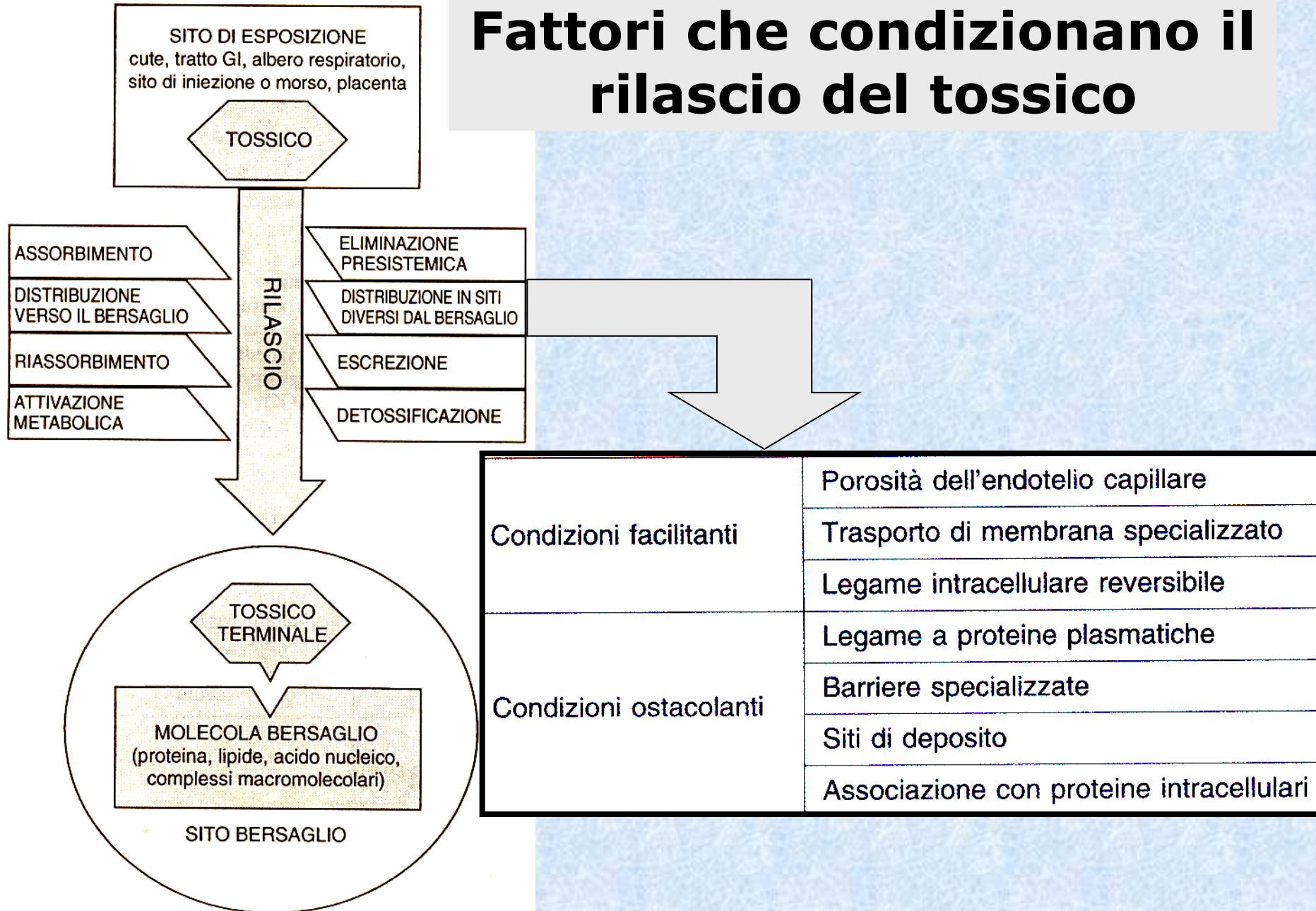
## Composti che originano specie reattive dell'ossigeno

Perossido d'idrogeno		
Diquat, doxorubicina, nitrofurantoina	→	Radicale idrossilico (HO•)
Cr(V), Fe(II), Mn(II), Ni(II)		

## Composti endogeni tossici

Sulfonamidi → bilirubina legata ad albumina	→	Bilirubina
CCl <sub>3</sub> OO• → acidi grassi insaturi	→	Radicali perossi-lipidici
CCl <sub>3</sub> OO• → acidi grassi insaturi	→	Radicali alcossi-lipidici
CCl <sub>3</sub> OO• → acidi grassi insaturi	→	4-idrossi-nonenale
HO• → proteine	→	Carbonil-proteine

# Fattori che condizionano il rilascio del tossico



# **Assorbimento vs eliminazione pre-sistemica**

**L'assorbimento dipende dalla natura chimica (liposolubilità, trasporto mediato da carriers) e dalla via di somministrazione (superficie assorbente, caratteristiche dell'epitelio,...). L'etanolo è rapidamente assorbito a livello GI, poco dalla cute.**

## **Distribuzione verso e lontano dal tessuto**

**Conseguenze:**

- Composti molto lipofilici (DDT) si concentrano nel grasso.**
- Cationi inorganici (Fluoro, Piombo, Stronzio) si concentrano nel tessuto osseo**
- Legame a proteine plasmatiche; può spiazzare composti endogeni e causare tossicità da parte di questi**

# Escrezione vs riassorbimento

**Il sito e la velocità di escrezione influenzano la tossicità di xenobiotici.**

**Rene, GI, polmoni (*gas*); anche nel sudore, lacrime e latte.**

**Un grande volume di sangue viene filtrato dai reni; un'insufficiente funzione renale può rallentare l'eliminazione dei tossici e aumentarne le azioni tossiche**

**Ruolo del pH e del grado di ionizzazione del tossico**

# Attivazione metabolica vs detossificazione

## Metabolismo

**Detossificazione (composti non-polari → composti polari)**

**Bioattivazione (lo xenobiotico viene convertito in forme più reattive o tossiche)**

# **Assorbimento dei farmaci**

- **A] Entità dell'assorbimento**
  - 1] Dosaggio
  - 2] Interazioni con altri farmaci
  - 3] Valori di pH gastrointestinale
  - 4] Motilità gastro-intestinale
  - 5] Effetto del cibo
  - 6] Stato della mucosa intestinale
  - 7] Inattivazione dei farmaci per "first pass"
- **B] Velocità dell'assorbimento**
- **Distribuzione dei farmaci**
  - 1] Legame alle proteine plasmatiche
  - 2] Legame del farmaco ai tessuti
  - 3] Trasporto attivo dei farmaci
- **Metabolismo dei farmaci**
  - ossidazione microsomiale
  - idrolisi
  - Acetilazione
  - Glucuronoconiugazione
- **Eliminazione dei farmaci**
  - 1] Alterazioni a carico del processo di ultrafiltrazione
  - 2] Alterazioni a livello della secrezione tubulare
  - 3] Alterazioni a livello del riassorbimento tubulare



# Entità dell'assorbimento

- **Dosaggio:**
  - scelta
  - accuratezza nel seguire la posologia
    - - complessità del regime
    - - terapia multipla con più farmaci
    - - pericolo di riassunzione per errore di ulteriore dose
    - - comparsa di effetti collaterali
    - - non comprensione della natura della malattia
    - - isolamento sociale
- **Interazioni con altri farmaci**
  - interferenze nell'assorbimento (adsorbenti, bisfosfonati, antiacidi)
- **Valori di pH gastrointestinale condiziona:**
  - - grado di ionizzazione di farmaci in base a pKa
  - - dissoluzione forme farmaceutiche solide di farmaci
  - - velocità di svuotamento gastrico

## **Motilità gastrointestinale**

- **svuotamento gastrico ritardato → possibilità di inattivazione (Levodopa, penicilline, metildigoxina)**
- **A - Velocità di svuotamento gastrico aumentata per:**
  - - digiuno e senso di fame
  - - volumi elevati di fluidi
  - - ansia
  - - ipertiroidismo
  - - uso di metoclopramide
  - -posizione sdraiata su fianco destro
- **B - Velocità di svuotamento gastrico diminuita per:**
- **- presenza di grassi ed acidi grassi nella dieta**
  - - depressione mentale
  - - ipotiroidismo
  - - gravidanza
  - - posizione sdraiata su fianco sinistro
  - - stenosi pilorica
  - - ulcera gastrica
  - - farmaci anticolinergici

## **Motilità gastrointestinale (segue)**

- **c - Motilità intestinale**
- **- importante perché varia il tempo a disposizione per assorbimento**
- ❖ **\* Stato della mucosa intestinale (morbo celiaco e steatorrea)**
- **\* Effetto del cibo**
  - **- Effetto barriera aspecifico (ampicillina e amoxicillina)**
  - **- Effetto sulla velocità di transito (riboflavina)**
  - **- Effetto sulle secrezioni gastrointestinali (acidità e bile)**
  - **- Effetto di componenti della dieta (griseofulvina-levodopa - tetracicline)**
- **\* Inattivazione dei farmaci per "first pass"**
  - **(inattivazione attraverso la parete dello stomaco per clorpromazina e isoprenalina)**
  - **Inattivazione epatica fortemente variabile**
  -
- **Velocità dell'assorbimento**
  - **influenza la comparsa e durata degli effetti**
  - **influenzata da grado di svuotamento gastrico**

## **Distribuzione dei farmaci**

- **Volume apparente distribuzione:**
- **Quantità totale nell'organismo/concentrazione plasmatica**
- **Entità e velocità distribuzione del farmaco:**
- **Entità del Flusso ematico locale**
- **Organi altamente perfusi: cervello, fegato, cuore, reni, tiroide, surrene**  
completivamente 5-6% massa corporea  
a riposo 70% della gittata cardiaca
- **Organi mediamente perfusi: muscolatura e cute**  
completivamente 60% massa corporea  
a riposo 21% della gittata cardiaca
- **Tessuti scarsamente perfusi: tessuto adiposo e scheletro**  
completivamente 30% massa corporea  
9% della gittata cardiaca
- **Liposolubilità del farmaco**
  - importante per passaggio membrane e quindi distribuzione nell'organismo
  - importante per distribuzione nel tessuto adiposo (10% del peso corporeo)
- **Legame alle proteine plasmatiche**
  - Legami ione-ione, dipolo-dipolo, legami idrogeno, Van der Waals
  - Importante per trasporto sostanze insolubili sia endogene sia esogene
  - Albumine trasportano sostanze a carattere acido o neutro, meno basico
  - Globuline legano sostanze a carattere basico
  - Quota legata in equilibrio con quota libera e diffusibile
  - Attività farmacologica legata a concentrazione farmaco libero
  - Possibili forti variazioni individuali quota libera (imipramina, warfarina)
  - Conseguenze soprattutto evidenti dopo somministrazione rapida e.v.

# Distribuzione dei farmaci (segue)

- **Legame dei farmaci ai tessuti**
- **Conseguenze sul volume apparente di distribuzione (nortriptilina)**
- **Conseguenze per la tossicità (es. tetracicline adulto e neonato)**
  - **(es. cloroquina e fenotiazine - psoraleni)**
  - **(es. carcinogenicità da alchilanti)**
  - **(es. arsenico)**
  - **(intermedi reattivi e macromolecole epatiche)**
- **Trasporto attivo dei farmaci**
  - **Valido per farmaci simili a composti fisiologici**
  - **Possibilità di trasporto attivo attraverso membrane cellulari →**
  - **Particolare concentrazione al sito attivo**
  - **(es. Guanetidina )**

# FATTORI CHE INFLUENZANO LA DISTRIBUZIONE DI UN FARMACO

- a] Età
  - Neonato: acqua 75-80% - adulto 55-60%
  - acqua extracellulare elevata alla nascita
  - minore concentrazione albumine e minore capacità legante
  - Anziano: contenuto in acqua 10-15% in meno
  - tessuto adiposo aumento da 18% al 36% (uomo)
  - dal 33% al 45% (donna)
  - diminuzione albuminemia (specie da denutrizione e malattie)
- b] Permanenza a letto
  - Variazioni nell'entità di perfusione da deterioramento cardiovascolare
- c] Nefropatie
  - Uremia  $\bar{\delta}$  ridotto legame farmaci acidi da:
    - - ipoalbuminemia
    - - accumulo prodotti endogeni con alterazione od occupazione siti legame
    - - presenza di albumine modificate con ridotta affinità
- d] Epatopatie
  - Epatiti croniche, cirrosi alcolica, tumori epatici  $\bar{\delta}$  ridotta produzione albumine
- e] Interazioni fra farmaci
  - - Legame fra farmaco e proteine plasmatiche inibito da altro farmaco
  - Inibizione competitiva o non competitiva
  - Farmaco spiazzante: generalmente acido (piccolo volume distribuzione)
    - alta affinità per albumine
  - Conseguenze cliniche se: farmaco spiazzato fortemente legato
    - piccolo volume di distribuzione
    - basso indice terapeutico
  - Spiazzati: Warfarin, tolbutamide e fenitoina
  - Spiazzanti: FANS e sulfamidici
  - Legame dei farmaci a livello tissutale:
    - chinidina e digossina
    - guanetidina e triciclici (imipramina e nortriptilina)

# • **Metabolismo dei farmaci**

- **- Farmaci liposolubili difficilmente eliminabili**
- **Conseguenze delle biotrasformazioni:**
- **A] rendere facilmente eliminabili prodotti endogeni ed esogeni**
- **B] talora disattivazione**
- **C] talora attivazione con:**
  - **- attivazione profarmaci**
  - **- conservazione attività (stesse caratteristiche farmacodinamiche)**
  - **- maggiore selettività di azione**
  - **- formazione metaboliti tossici**
  - **necrosi – cancerogenesi – mutagenesi – teratogenesi – allergie**
- **Scopo dello Studio delle biotrasformazioni:**
- **a] determinazione posologia**
- **b] identificare composti attivi e/o tossici**
- **Sedi di processi metabolici:**
- **a] fegato**
- **b] reni - cervello - polmoni - cute - stomaco - intestino - plasma**
- **c] possibilità di formazione in loco di metaboliti tossici**

- **Metabolismo suddiviso in:**
- **1° FASE: ossidazioni - riduzioni - idrolisi**
- **2° FASE: glucuronoconiugazione, solfoconiugazione, acetilazione ecc.**
- **3° FASE: a livello intestinale ad opera microflora**
- **(idrolisi glucuronidi, coniugati con glutatione, riduzioni, aromatizzazioni, O-idrossilazioni, O- ed N-dealchilazioni)**
- **(possibile formazione intermedi attivi o tossici)**
- **Possibile variabilità tra specie ed individui nel metabolismo e tossicità**
- **Alterazioni nel metabolismo → variazioni nel grado di eliminazione**
- **Fattori che influenzano il metabolismo:**
- **Grande importanza se farmaci attivamente biotrasformati**
- **Conseguenze su durata ed entità effetti farmacologici e tossici**
-



# **Fattori che condizionano il metabolismo**

- **a] Età:**
- **Neonato:**
- **scarsità enzimi attivi specie ossidativi**
- **buona attività idrolasica**
- **Buona attività di solfoconiugazione**
- **Forti variabilità nella velocità di biotrasformazioni**
- **Importante il monitoraggio**
- **Anziano:**
- **Tendenza a rallentamento delle biotrasformazioni**
- **Cause varie**
- **b] Specie**
- **Possibili forti variazioni**
- **Difficile l'estrapolazione all'uomo**
- **c] Sesso**
- **Particolarmente evidente nel ratto**
- **glucuronazione dell'oxazepam più rapida nell'uomo**
- **metabolismo diazepam più rapido nella donna**
- **difficile determinazione situazione per influenza altri fattori**
-

## **Fattori che condizionano il metabolismo (segue)**

- 
- 
- **d] Interazione fra farmaci: induzione ed inibizione**
- **Interferenze a livello sistemi enzimatici epatici ed extraepatici**
- **conseguenze: variazione durata e/o intensità effetto**
- **comparsa effetti collaterali**
- **Induzione enzimatica da sintesi ex novo enzimi microsomiali**
- **forse da derepressione genoma con trascrizione DNA**
- **Composti induttori: liposolubili - lunga permanenza nell'organismo**
- **Reazioni interessate: ossidazioni, alcune riduzioni, idrolisi, glucuronazione**
- **Inibizione del metabolismo:**
- **fenomeno pericoloso per possibilità di accumulo**
- **Interazioni fra farmaci possono essere mutue più frequentemente distinguibile un inducente o inibente ed un indotto o inibito**
- **Effetto massimale dell'interazione quando:**
- **- inducente od inibente è assunto cronicamente**
- **- farmaco indotto od inibito di norma metabolizzato lentamente**
- **- la biotrasformazione è il processo basale per il termine dell'effetto**
- **- il farmaco ha un basso indice terapeutico**

- **Esempi di interazioni:**
- **- TERAPIA ANTIEPILETTICA:**
- **ac. valproico inibisce metabolismo fenitoina, barbitale, primidone**
- **fenitoina, barbitale e carbamazepina induttori per ac. valproico**
- **fenitoina e barbitale: effetti contrastanti**
- **CAF, isoniazide, dicumarolo aumentano concentrazione della fenitoina**
- **- TERAPIA ANTICOAGULANTE:**
- **barbiturici induttori per warfarin e dicumarolici**
- **griseofulvina e rifampicina effetto di induzione**
- **alcolismo cronico induzione metabolismo warfarin**
- **assunzione acuta e forte di alcool inibisce il metabolismo del warfarin**
- **- TERAPIA ANTICONCEZIONALE :**
- **rifampicina ed antiepilettici potenti induttori**
- **possibile fallimento per azione degli antibiotici**

## **Fattori che condizionano il metabolismo (segue)**

### **e] Dieta**

- diete povere di proteine e ricche di carboidrati**
- diminuzione attività ossidativa microsomiale**
- Diminuzione coniugazione con aminoacidi e con solfato**
- Diete ipocaloriche o digiuno ð diminuzione delle biotrasformazioni**
- Carenza di microelementi (selenio, rame, vitamine, ac. grassi essenziali)**
- ridotti livelli del citocromo P450 e della capacità ossidativa**
- Dieta ricca di verdure e di carne alla griglia → stimolazione capacità ossidativa**

**maggiormente coinvolto il metabolismo extraepatico**

### **f] Patologie**

# **Fattori che condizionano il metabolismo (segue)**

## **OSSIDAZIONE MICROSOMIALE**

**Nel reticolo endoplasmico degli epatociti**

**Riguarda molti farmaci (anticoagulanti orali, fenotiazine, triciclici, barbiturici, anticonvulsivanti)**

**Fortissime variazioni individuali:**

**es. 300 mg fenitoina P 4-40 mg/l plasma (tossicità > 20 mg/l)**

**es. 75 mg nortriptilina P 10-300 mg/l (tossicità > 140-160 mg/l)**

**Variazioni su base genetica:**

**scarsa attività ossidativa in 8-9% inglesi e canadesi, 3% svedesi, 1% arabi sauditi**

**Variazione in base all'età:**

**attività ridotta nell'anziano e nel neonato**

**Variazione in base a fattori ambientali e farmaci:**

**aumento attività da contaminanti atmosferici**

**fumo di sigaretta**

**farmaci**

# **Fattori che condizionano il metabolismo (segue)**

## **OSSIDAZIONE MITOCONDRIALE**

**Alcool e monoamine (noradrenalina, tiramina) sono ossidate dalle MAO  
Inibitori delle MAO (iproniazide, tranilcipromina ecc) P effetti di tipo A**

## **ACETILAZIONE**

**Via metabolica comune a molti farmaci farmaci (sulfamidici, isoniazide)  
sotto controllo genetico**

**acetilatori rapidi Giapponesi, Esquimesi, Inglesi (50%)**

**acetilatori lenti Mediterranei e Africani (maggiori reazioni A)**

**Nell'uomo: acetilazione gruppi aril-aminici e idrazinici, meno sulfonamidici**

**Cane e volpe: incapaci di acetilare gruppi aril-aminici e idrazinici**

**acetilazione amine alifatiche e gruppo alfa-aminico di**

**aminoacidi**

**Cane: acetilazione gruppo sulfonamidico**

**Topo: situazione molto complessa e variabile**

# **Fattori che condizionano il metabolismo (segue)**

## **TOSSICITA' DA METABOLITI**

**Metaboliti in genere inattivi, talora attivi o tossici**

**Insufficienza renale P accumulo metaboliti P possibili effetti A**

**Intermedi reattivi (perossidi, epossidi, radicali liberi)**

**soprattutto da ossidazione microsomiale**

**inattivati da SOD, epossido idrolasi e glutathione transferasi**

**reazioni tossiche per aumento intermedi da**

**aumento dose**

**aumento attività enzimi ossidanti**

**diminuita inattivazione (da deplezione glutathione)**

**conseguenze:**

**es. legame covalente con DNA → carcinogenesi**

**es. legame con macromolecole (proteine) → epatotossicità**

## **ELIMINAZIONE DEI FARMACI**

**Principalmente con le urine (come tali o metaboliti)**

**Alterazioni a questo livello ð effetti di tipo A**

**entità dell'eliminazione del farmaco dipendente da :**

**1] caratteristiche fisico-chimiche del farmaco**

**2] fisiologia renale dell'individuo**

**Renì interessanti dal 25% gittata cardiaca ð 1- 2 ml/min urina**

**Nefrone: Unità funzionale**

**Costituenti base: glomerulo - tubulo contorto prossimale -**

**Ansa di Henle - tubulo distale - dotto collettore**

**Formazione ultrafiltrato dipendente da:**

**1] Permeabilità membrana filtrante vasale**

**(Ultrafiltrazione possibile solo per farmaci liberi nel plasma)**

**2] Pressione sanguigna nel gomito capillare**

**Velocità filtrazione (mg/min) = C . GFR**

**Possibili variazioni pressione da shock, esercizio fisico, farmaci**



## **ELIMINAZIONE DEI FARMACI (segue)**

**Riassorbimento attivo: a livello di tubulo contorto prossimale**

**Presenza cellule epiteliali con orletto a spazzola**

**Cellule ricche di mitocondri**

**Riassorbimento mediante carrier**

**glucosio-sodio-vitamine-zuccheri vari-aminoacidi - ac. urico**

**ioni litio – fluoruri – probenecide - sulfinpirazone**

**processo veloce – saturabile**

**Riassorbimento passivo: a livello del tubulo distale e dotto collettore**

**interessati molti farmaci**

**riassorbimento per diffusione**

**secondo gradiente elettrochimico**

**importante peso molecolare - polarità - lipofilia**

**Secrezione attiva: a livello del tubulo contorto prossimale**

**interessati molti farmaci**

**carrier per acidi organici**

**carrier per basi organiche**

**sede di fenomeni di competizione**

## **ELIMINAZIONE DEI FARMACI (segue)**

### **a] Alterazioni a livello di ultrafiltrazione**

**Diminuita ultrafiltrazione ⇒ Tossicità**

**da: Età (vecchiaia)**

**Malattie renali (insufficienza renale acuta o cronica)**

**Malattie cardiache (alterata circolazione)**

**Farmaci (ipotensivi – FANS)**

**necessaria rivalutazione della posologia per alcuni farmaci**

**digossina, aminoglicosidici, ipoglicemizzanti, litio, captoprile**

**riduzione dose di mantenimento senza variazione intervallo**

**somministrazione dose normale con allungamento intervalli**

**Aumentata ultrafiltrazione ⇒ Possibile fallimento terapeutico**

**da: Minore legame con proteine plasmatiche**

## ELIMINAZIONE DEI FARMACI

### b] Alterazioni a livello di secrezione tubulare

Secrezione indipendente dal legame con proteine plasmatiche

- ❖ Possibile completa rimozione del farmaco dal sangue
- ❖ Interferenza con la secrezione
- ❖ Compromissione eliminazione
- ❖ Possibile competizione per carrier: es penicillina e probenecide  
es. farmaci ed ac.urico

### c] Alterazioni a livello di riassorbimento tubulare

Riassorbimento acqua e soluti gradiente di concentrazione

→ riassorbimento del farmaco da nefrone a capillari peritubulari

Riassorbimento di un farmaco legato a:

- \* liposolubilità del farmaco (condizionata da pH)
- \* entità flusso urinario (uso diuretici)
- \* alterazione nel contenuto di soluti (diuretici)
- \* aumento pH è > ionizzazione ac. deboli è > eliminazione

Conseguenza: variazioni di pH → variazioni nell'eliminazione  
fenomeno sfruttato in casi di avvelenamento

Variazioni di pH da: farmaci (antiacidi, acetazolamide, tiazidi)

tipo di dieta (vegetariani → urina basica)(dieta iperproteica →  
urina acida.