

Farmacocinetica clinica

- Relazione tra risposta farmacologica o tossica di un farmaco e la concentrazione del farmaco in un sito dell'organismo (es. sangue).
- Farmacocinetica clinica
 - Relazione quantitativa tra dose e efficacia
 - Sistema di riferimento per interpretare le misure delle concentrazioni dei farmaci nei liquidi biologici
 - Applicazione parametri farmacocinetici nella scelta e modificazione dei regimi posologici

Farmacocinetica clinica

- ***Biodisponibilità***: frazione di farmaco assorbita come tale nella circolazione sistemica;
- ***Clearance o capacità di depurazione***: capacità dell'organismo di eliminare il farmaco;
- ***Volume di distribuzione***: una misura dello spazio apparente nell'organismo disponibile per contenere il farmaco.

Clearance

- Allo stato stazionario:

$$\text{Velocità eliminazione} = \text{velocità somministrazione} = CL \cdot C_{ss} \quad (1)$$

dove CL = clearance e C_{ss} = concentrazione di farmaco allo stato stazionario

- CL costante nell'intervallo di concentrazioni cliniche (cinetica di eliminazione è di 1° ordine)
- CL variabile se cinetica di eliminazione è di ordine zero (saturabile)

Clearance

- CL = velocità di eliminazione attraverso tutte le vie normalizzata rispetto alla concentrazione C del farmaco in un liquido biologico:

$$CL = (\text{velocità eliminazione})/C \quad (2)$$

volume/unità di tempo (es. ml/min)

CL_{sangue} , CL_{plasma} , $CL_{\text{altra via}}$

$CL_{\text{sistemica}} = CL_{\text{renale}} + CL_{\text{epatica}} + CL_{\text{altre vie}}$

$$CL_p/CL_s = C_s/C_p \quad (3)$$

Clearance

Nel caso di una singola dose di un farmaco con biodisponibilità completa e cinetica di eliminazione di primo ordine:

$$CL = \text{Dose}/\text{AUC}$$

(4)

Velocità eliminazione nell'intervallo di tempo $dt = CL \cdot C \cdot dt$

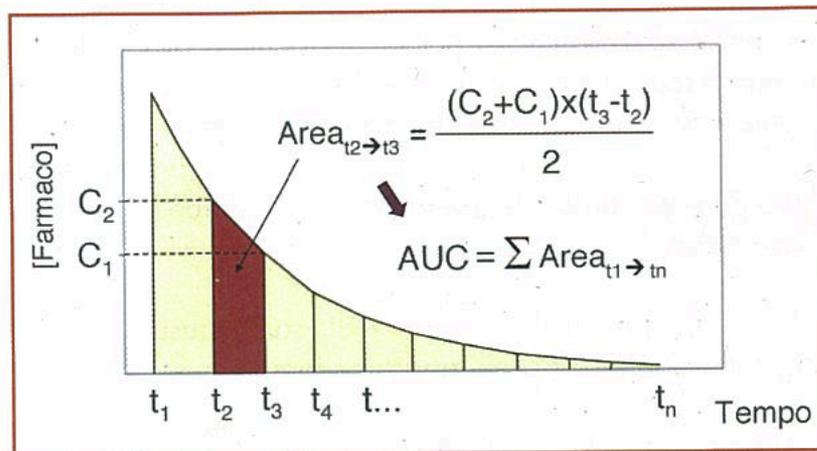


FIG. 1.14. Metodo trapezoidale per la determinazione del valore di area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC).

Eliminazione saturabile

Per i farmaci che presentano una eliminazione saturabile o dose-dipendente la clearance varia al variare della concentrazione del farmaco:

$$\text{Velocità di eliminazione} = (V_{\max} \cdot C)/(K_m + C) \quad (5)$$

Poiché $CL = \text{Velocità di eliminazione}/C$

$$CL = V_{\max}/(K_m + C) \quad (6)$$

A concentrazioni elevate Velocità eliminazione = V_{\max} → eliminazione di “ordine pseudo-zero”

➤ Etanolo, fenitoina, acido acetilsalicilico

Eliminazione flusso-dipendente

Alcuni farmaci vengono allontanati molto facilmente dall'organo di eliminazione

La loro eliminazione dipende soprattutto dalla velocità di rilascio del farmaco all'organo di eliminazione:

$$\begin{aligned}\text{Velocità di eliminazione} &= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \\ &= Q(C_A - C_V)\end{aligned}\tag{7}$$

Con Q = flusso sanguigno, C_A = concentrazione arteriosa, C_V = concentrazione venosa

Dividendo per la concentrazione del farmaco che entra nell'organo di eliminazione (C_A) si ottiene un'espressione per la clearance:

$$\begin{aligned}Cl_{\text{organo}} &= Q(C_A - C_V)/C_A \\ &= Q \cdot E\end{aligned}\tag{8}$$

Con $E = (C_A - C_V)/C_A$ = rapporto di estrazione del farmaco

➤ Farmaci a “elevata estrazione”

Clearance epatica

I caso. Farmaco eliminato efficacemente dal sangue mediante processi epatici:

$$C_V < C_A \text{ e } E \cong 1 \quad \rightarrow \text{CL epatica} \cong Q$$

Farmaci a “**clearance flusso-dipendente**”: clorpromazina, imipramina, lidocaina, morfina, propranololo;

II caso. Capacità metabolica è piccola rispetto alla velocità di presentazione del farmaco:

$$C_V \cong C_A \text{ e } E \cong 0$$

Farmaci a “**clearance capacità-dipendente**”, la clearance è α alla frazione di farmaco libero e alla clearance intrinseca

Clearance renale

$$CL_{\text{renale}} = V_{\text{filtraz}}/C + V_{\text{secrez}}/C - V_{\text{riassorb}}/C$$

Per un farmaco eliminato unicamente per filtrazione glomerulare:

$$CL_{\text{renale}} = V_{\text{filtraz}}/C$$

$$\text{Ma } V_{\text{filtraz}} = GFR \cdot C_w$$

Dove GFR = massima velocità di filtrazione e C_w = concentrazione di farmaco libero e $C_w = f_w \cdot C$ quindi:

$$CL_{\text{renale}} = GFR \cdot f_w$$

Ma CL_{renale} è anche il prodotto della concentrazione di farmaco nell'urina x il volume di urina escreta nell'unità di tempo:

$$V_{\text{eliminazione}} = C_{\text{urina}} \cdot V_{\text{urina}}$$

Ma $V_{\text{eliminazione}} = C_p \cdot CL_{\text{renale}}$ quindi:

$$CL_{\text{renale}} = C_{\text{urina}} \cdot V_{\text{urina}}/C_p$$

Volume di distribuzione

Mette in relazione la quantità di farmaco presente nell'organismo con la concentrazione del farmaco nel sangue o nel plasma:

$$V = (\text{Quantità di farmaco nell'organismo})/C \quad (9)$$

Il volume di distribuzione è *il volume apparente necessario per contenere il quantitativo totale di farmaco presente nell'organismo qualora questo fosse omogeneamente distribuito con la stessa concentrazione presente nel sangue/plasma*

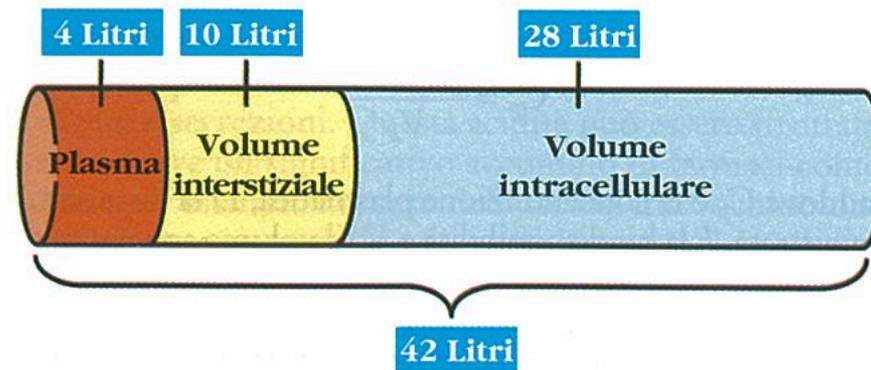


Figura 1.9. Volumi di distribuzione dei farmaci in un organismo di 70 kg.

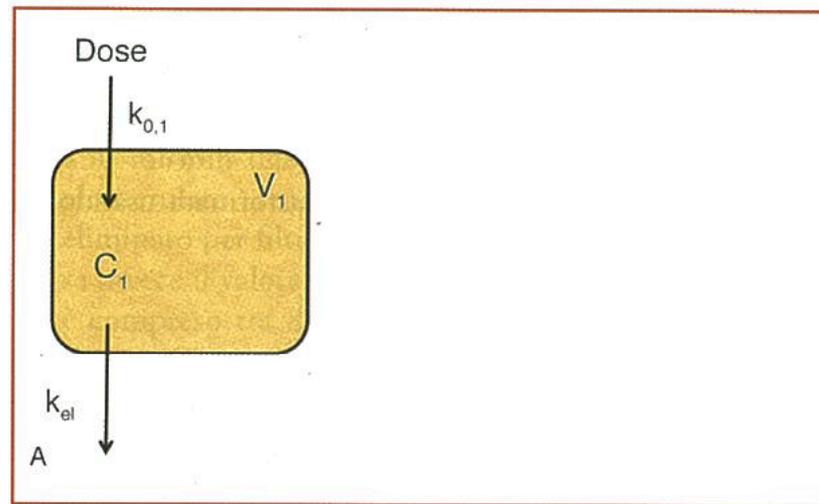
Esempio: se 500 μg di digossina si trovassero nell'organismo di un soggetto di 70 kg, si osserverebbe una concentrazione plasmatica di circa 0,7 ng/ml: $V \cong 700 \text{ l} \quad !!!$

Digossina: lipofila, si distribuisce nel tessuto muscolare e nel tessuto adiposo, poco nel plasma

- Farmaci molto legati a proteine plasmatiche e poco legati ai componenti dei tessuti: $V \cong V_{\text{plasma}}$
- **Fattori che influenzano V :**
 - pKa del farmaco
 - Grado di legame alle proteine plasmatiche
 - Coefficiente di partizione lipidi/H₂O
 - Grado di legame con altri tessuti
 - Differenze di flusso sanguigno locale
 - ...

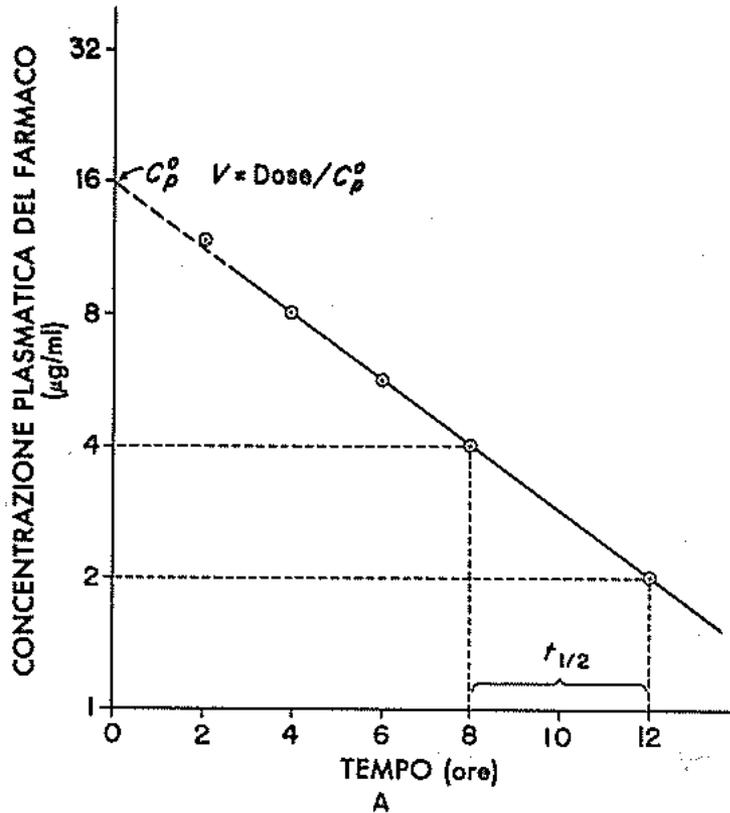
Modelli farmacocinetici compartimentali

- Modello **monocompartimentale** considera l'organismo un unico compartimento omogeneo



○ **FIG. 1.12.** A) Modelli farmacocinetici monocompartimentali e B) bicompartimentali. C_1 e C_2 : concentrazioni del farmaco nel compartimento 1 è 2, rispettivamente; V_1 e V_2 : volumi di distribuzione dei due compartimenti; $k_{1,2}$ e $k_{2,1}$: costanti di scambio tra i compartimenti; $k_{0,1}$ e k_{el} , costante di assorbimento e costante di eliminazione, rispettivamente.

Modello monocompartimentale



Riduzione della concentrazione plasmatica nel tempo per un farmaco introdotto nel compartimento centrale:

$$C = (Dose/V)(e^{-kt}) \quad (10)$$

k = costante di velocità di eliminazione

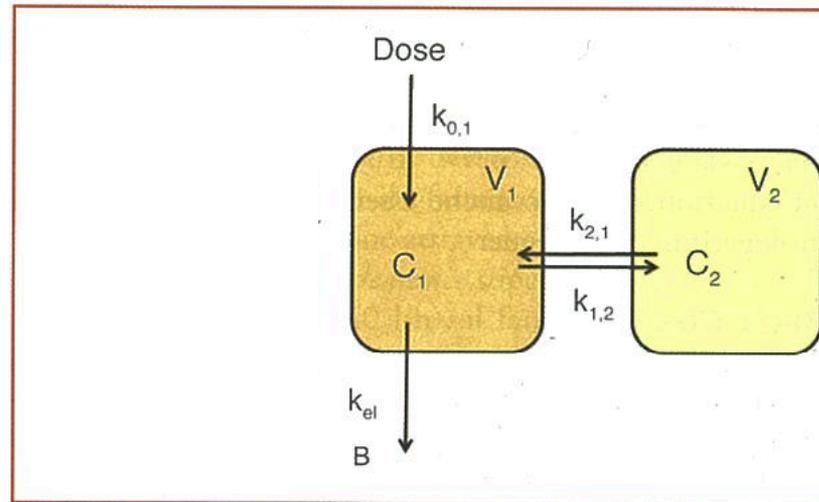
$$k = 0,693/t_{1/2}$$

Figura 1.5. Curve di concentrazione plasmatica in funzione del tempo dopo la somministrazione endovenosa di un farmaco (500 mg) a un uomo di 70 kg.

A. In questo esempio, le concentrazioni del farmaco vengono misurate nel plasma 2 ore dopo che è stata somministrata la dose. Il grafico semilogaritmico della concentrazione plasmatica in funzione del tempo appare indicare che il farmaco viene eliminato da un singolo compartimento mediante un processo di primo ordine (equazione 10) con un tempo di dimezzamento di 4 ore ($k=0,693/t_{1/2}=0,173 \text{ h}^{-1}$). Il volume di distribuzione (V) può essere determinato in base al valore di C_p ottenuto per estrapolazione a $t=0$ ($C_p^0=16 \mu\text{g/ml}$). Il volume di distribuzione (equazione 9) per il modello a un solo compartimento è 31,3 litri o 0,45 litri/kg ($V=dose/C_p^0$). La clearance per questo farmaco è 92 ml/min; per un modello a un solo compartimento, $CL=k \cdot V$.

Modello bicompartimentale

- Due compartimenti:
 - Centrale: sangue e organi molto perfusi
 - Periferico: tessuti e organi a lenta distribuzione



○ FIG. 1.12. A) Modelli farmacocinetici monocompartimentali e B) bicompartimentali. C_1 e C_2 : concentrazioni del farmaco nel compartimento 1 è 2, rispettivamente; V_1 e V_2 : volumi di distribuzione dei due compartimenti; $k_{1,2}$ e $k_{2,1}$: costanti di scambio tra i compartimenti; $k_{0,1}$ e k_{el} , costante di assorbimento e costante di eliminazione, rispettivamente.

Tempo di dimezzamento

- $t_{1/2}$ = intervallo di tempo nel quale la concentrazione plasmatica o la quantità di farmaco presente nell'organismo impiega per ridursi del 50% $\rightarrow t_{1/2} = (0,693 \cdot V)/CL$

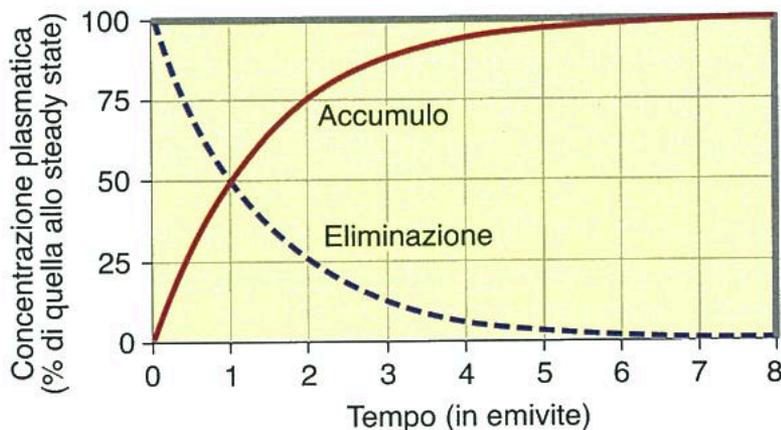
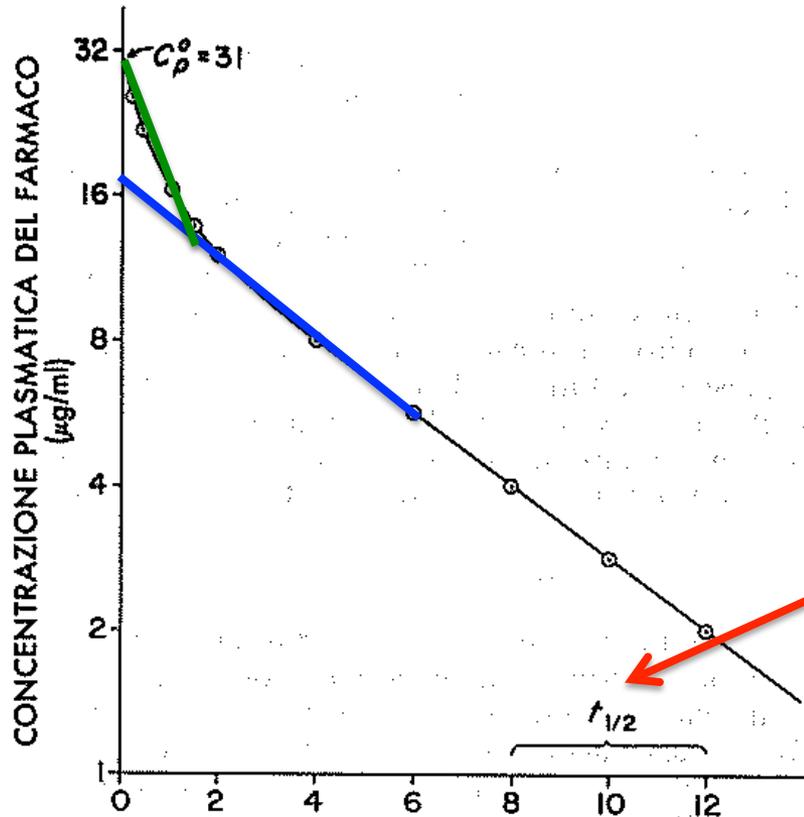


FIGURA 3-3. Andamento dell'accumulo e della eliminazione di un farmaco nel tempo durante una infusione continua a velocità costante. **Linea continua:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'accumulo di farmaco in seguito a somministrazione a velocità costante. Il 50% della concentrazione allo *steady-state* viene raggiunto dopo una emivita, il 75% dopo due emivite e oltre il 90% dopo quattro emivite. **Linea tratteggiata:** concentrazioni plasmatiche che esprimono l'eliminazione del farmaco dopo infusione costante di un farmaco che ha raggiunto lo *steady-state*. Dopo una emivita viene eliminato il 50% del farmaco, dopo due emivite il 75% ecc. Come regola empirica si può considerare che, dal momento dell'inizio del regime posologico, deve trascorrere un periodo di tempo pari a quattro emivite prima che si raggiunga il massimo effetto, in quanto solo in quel momento la curva dell'accumulo del farmaco raggiunge il 90% della concentrazione allo *steady-state*.

Modello bicompartimentale



- Distribuzione multiesponenziale
- $t_{1/2}$ corrisponde alla velocità di eliminazione terminale logaritmico-esponenziale

Figura 1.5. Curve di concentrazione plasmatica in funzione del tempo dopo la somministrazione endovenosa di un farmaco (500 mg) a un uomo di 70 kg.

B. Il campionamento effettuato prima di 2 ore indica che, in realtà, il farmaco segue una cinetica multiesponenziale. Il tempo di semieliminazione terminale è 4 ore, la clearance è 103 ml/min (equazione 4), V_{∞} è 28 litri (equazione 11) e V_{11} è 25,4 litri (equazione 12). Il volume di distribuzione iniziale o «centrale» per il farmaco ($V_1 = \text{dose}/C_p^0$) è 16,1 l. L'esempio scelto indica che si può non tener conto della cinetica a più compartimenti quando si trascura il campionamento nei primi momenti. In questo particolare caso, si commette soltanto un errore del 10% nella stima della clearance quando si trascurano le caratteristiche associate alla cinetica a più compartimenti. Però, per molti farmaci, la cinetica a più compartimenti può essere osservata per notevoli intervalli di tempo e il non tener conto della fase di distribuzione può condurre a notevoli errori nelle stime della clearance e nelle previsioni del dosaggio appropriato.