

FARMACOCINETICA

Utilità nella pratica clinica quotidiana



SEEd

Federico Pea

© SEEd srl
C.so Vigevano, 35
10152 Torino
Tel. 011.566.02.58
Fax 011.518.68.92
info@seed-online.it
www.seed-online.it

ISBN 978-88-8968-817-5

Tutti i diritti riservati
Prima edizione
Novembre 2007

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.



INDICE

| | | |
|----------|---|----|
| | Introduzione | 5 |
| 1 | Farmacocinetica e terminologia | 9 |
| 1.1 | Biodisponibilità orale (F_{os}) | 9 |
| 1.2 | Volume apparente di distribuzione (V_d) | 15 |
| 1.3 | Clearance plasmatica (CL) | 19 |
| 1.4 | Area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) | 24 |
| 1.5 | Emivita plasmatica di eliminazione ($t_{1/2}$) | 27 |
| 1.6 | Concentrazione plasmatica di stato stazionario (C_{ss}) | 29 |
| 1.7 | Dose da carico o <i>loading dose</i> (LD) | 32 |
| 1.8 | Dose di mantenimento o <i>maintenance dose</i> (MD) | 33 |
| 2 | Farmacocinetica e politerapia | 37 |
| 2.1 | Citocromo P450 (CYP) | 37 |
| 2.2 | Glicoproteina P170 (Pgp) | 48 |
| 3 | Farmacocinetica e regime posologico | 53 |
| 4 | Farmacocinetica e fisiopatologia del paziente | 55 |
| 4.1 | Età | 58 |
| 4.2 | Insufficienza renale | 68 |
| 4.3 | Insufficienza epatica | 71 |
| 4.4 | Il paziente critico | 75 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 5 | Farmacocinetica e tecnologia farmaceutica | 81 |
| 5.1 | Le formulazioni liposomiali | 82 |
| 5.2 | Le formulazioni "a rilascio controllato" o "depot" | 84 |
| 5.3 | I "pro-farmaci" | 85 |
| 6 | Farmacocinetica e farmacogenetica | 87 |
| 6.1 | Polimorfismo degli enzimi di fase I | 89 |
| 6.2 | Polimorfismo degli enzimi di fase II | 92 |
| 7 | Farmacocinetica e farmacodinamica | 95 |
| 7.1 | Correlazioni cinetico-dinamiche (PK/PD) in terapia antibiotica | 95 |
| 7.2 | Correlazioni cinetico-dinamiche (PK/PD) in terapia antifungina | 102 |
| 8 | Conclusioni | 105 |
| | Bibliografia | 107 |
| | Glossario | 111 |
| | Indice analitico | 115 |
| | Autore | 119 |



INTRODUZIONE

La farmacocinetica è la scienza che studia la velocità con la quale decorrono nel tempo i processi da cui dipende l'andamento della concentrazione plasmatica di un farmaco. Mediante l'applicazione di una serie di modelli matematici, essa è in grado di descrivere quantitativamente nel tempo il movimento di un farmaco all'interno dell'organismo. Ciò è la risultante delle varie fasi che si succedono temporalmente dopo la somministrazione di un farmaco, ovvero assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Conoscere il "destino" di un farmaco nell'organismo rappresenta il presupposto fondamentale per poter definire il regime posologico più idoneo, in termini di dose e frequenza di somministrazione, per poter ottenere un determinato effetto terapeutico. Infatti, l'effetto terapeutico di un farmaco è condizionato dalla necessità di ottenere concentrazioni efficaci in corrispondenza dei tessuti bersaglio.

A titolo esemplificativo possiamo immaginare quale possa essere il destino di un farmaco dopo somministrazione per via orale (Figura 1).

Dopo essere stato ingerito, il farmaco, una volta raggiunto l'apparato gastroenterico, se possiede caratteristiche chimico-fisiche idonee, viene assorbito e raggiunge il torrente circolatorio. A tale livello, si mette in equilibrio, in percentuale più o meno elevata a seconda dei casi, con le proteine plasmatiche (nella maggior parte dei casi con l'albumina) e si distribuisce poi ai vari organi e tessuti. Solo la quota di farmaco libero risulta essere "biologicamente attiva", il che significa che soltanto la frazione non legata alle proteine plasmatiche può diffondere al

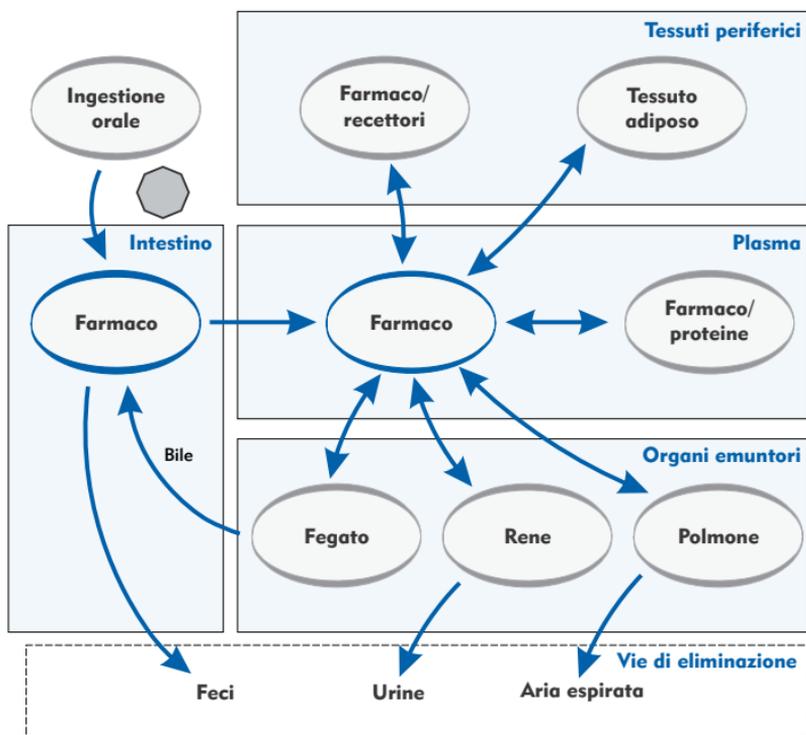


Figura 1

Destino di un farmaco dopo somministrazione orale

di fuori del torrente circolatorio per distribuirsi nei tessuti. Una volta raggiunti i tessuti, il farmaco, per poter essere eliminato, deve passare attraverso gli organi emuntori dove può o meno subire un "rimaneggiamento" (metabolizzazione) e viene quindi escreto, a seconda dei casi, per via renale o fecale o per altre vie minori (es. aria espirata, sudore, ecc.).

In tale visione di insieme, il plasma rappresenta sostanzialmente il mezzo tramite il quale il farmaco viene veicolato nei vari distretti all'interno dell'organismo. Per tale ragione, si comprende perché conoscere il profilo delle concentrazioni plasmatiche di un farmaco in funzione del tempo dopo la sua somministrazione possa costituire un valido surrogato per comprenderne

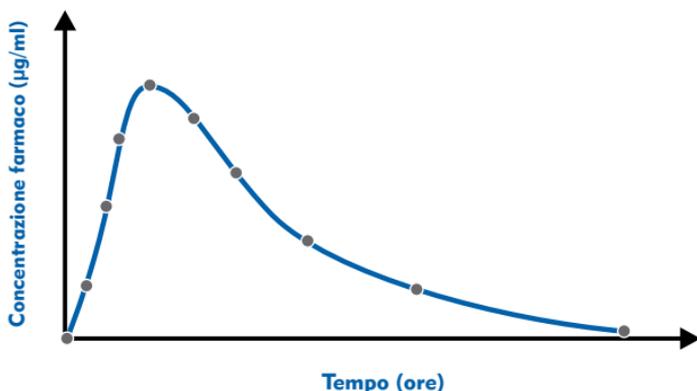


Figura 2

Curva concentrazione plasmatica-tempo

il comportamento farmacocinetico all'interno dell'organismo (Figura 2).

L'obiettivo di questa pubblicazione non è tanto definire le rigide regole matematiche che sono alla base degli studi di farmacocinetica condotti dagli addetti ai lavori, quanto essenzialmente consentire a ogni medico di poter familiarizzare con alcuni concetti che gli permettano di mettere in pratica i principi della farmacocinetica nella gestione quotidiana della terapia dei propri pazienti.

Pertanto, diversamente da quanto solitamente riportato in testi specialistici, il ricorso alle formule matematiche sarà minimale e in ogni caso funzionale a far comprendere tali concetti.