

FARMACOCINETICA

ESTRATTO DA CAPITOLI DI:

Riccardo Fesce¹ e Guido Fumagalli²

C.N.R. Centro per lo Studio della Farmacologia Cellulare e Molecolare, ¹Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia Medica e DiBit Istituto Scientifico San Raffaele, Università degli Studi di Milano, ² Istituto di Farmacologia, Università degli Studi di Verona

Da: Farmacologia Molecolare e cellulare, Clementi e Fumagalli, UTET

Il successo di una terapia è legata alla correttezza della diagnosi ed alla oculatezza nella scelta dello strumento farmacologico. Quest'ultima non può prescindere dalla conoscenza delle proprietà terapeutiche del farmaco e dei suoi effetti indesiderati. Come trattato nel capitolo 3, l'entità delle risposte ad un farmaco è funzione della sua concentrazione sul sito d'azione: un dosaggio troppo basso produrrà risposte inadeguate, mentre con uno troppo alto l'entità degli effetti indesiderati potrà essere tale da vanificare l'efficacia della terapia. Tra questi due limiti si ha il successo terapeutico e la distanza tra essi viene definita col termine di *finestra terapeutica*. In particolare, il rapporto tra concentrazione che dà luogo ad effetti tossici e concentrazione efficace viene chiamato *indice terapeutico*: più alto è l'indice terapeutico, più maneggevole è il farmaco.

La domanda che il medico deve porsi, una volta scelto il farmaco da usare, è quindi come ottenere nel paziente una concentrazione che sia all'interno della finestra terapeutica, ovvero quanto farmaco somministrare, per che via e con che frequenza.

La risposta a queste domande può essere ottenuta empiricamente o utilizzando le conoscenze di farmacocinetica. L'approccio empirico, unico strumento a disposizione del mondo medico nel passato, consisteva nel determinare il regime terapeutico ottimale mediante tentativi e sperimentazione su un considerevole numero di pazienti. L'approccio moderno è basato sulla conoscenza dei principi biologici generali che regolano l'assorbimento dei farmaci, la loro distribuzione all'interno dell'organismo e la loro eliminazione. Tali principi costituiscono le basi della farmacocinetica, quella branca della farmacologia che studia l'andamento temporale delle concentrazioni di farmaco all'interno di un organismo. Il suo scopo è di definire regole che consentano di prevedere con ragionevole accuratezza per ogni farmaco la concentrazione sul sito d'azione che sarà prodotta in ciascun paziente da un determinato regime terapeutico.

RAPIDO VIAGGIO CON IL FARMACO NELL'ORGANISMO

Scopo delle brevi note che seguono è delineare i processi fondamentali a cui va incontro un farmaco quando viene assunto dal paziente e fornire un quadro delle problematiche farmacocinetiche che verranno poi trattate in dettaglio nelle pagine seguenti.

Per giungere all'organo bersaglio il farmaco deve essere assorbito

In alcuni casi il farmaco si somministra direttamente là dove deve svolgere la sua azione. E' il caso per esempio dei farmaci antiacidi, che neutralizzano l'iperacidità gastrica nel lume senza essere assorbiti, o degli anestetici locali che vengono somministrati direttamente nei liquidi interstiziali della regione interessata.

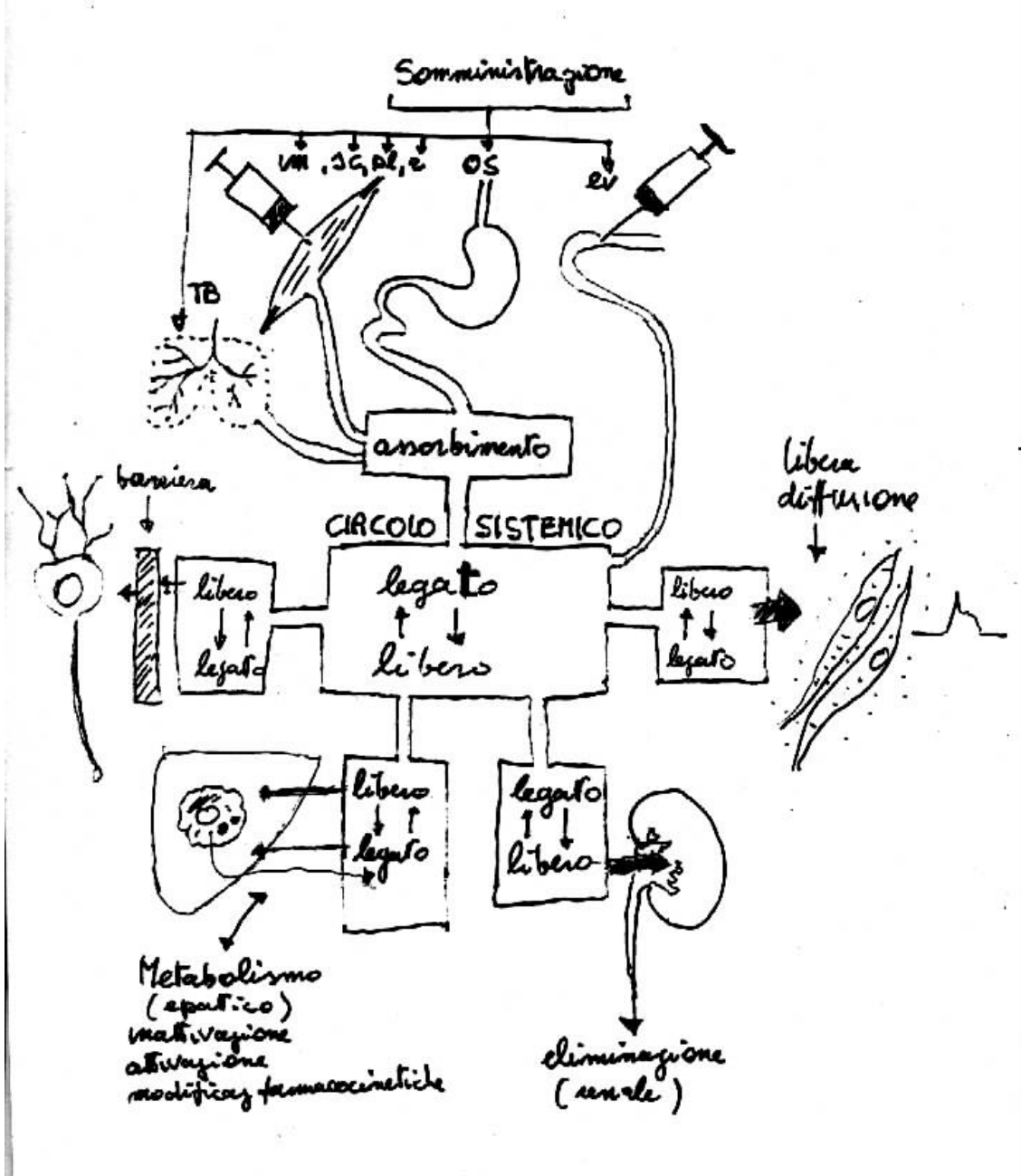
In generale, però, l'organo bersaglio su cui il farmaco dovrebbe agire è situato lontano dal punto di somministrazione. Per arrivarvi il farmaco deve utilizzare la rete di distribuzione endogena dell'organismo, cioè il torrente circolatorio. A meno che non venga introdotto direttamente nei vasi mediante iniezione, la prima tappa che caratterizza il viaggio del farmaco all'interno del corpo è perciò l'*assorbimento*, inteso come quella serie di processi che consentono il passaggio del farmaco nel circolo ematico (fase di assorbimento in figura). Nel caso di una somministrazione interstiziale (intramuscolare o sottocutanea), il farmaco dovrà diffondere dal sito di iniezione e superare l'ostacolo delle cellule endoteliali. Per qualunque altra via di somministrazione (orale, rettale, sublinguale, transcutanea, ecc.), il farmaco dovrà anche superare la barriera epiteliale che separa il mondo esterno dall'interstizio.

Oltre a giungere all'organo bersaglio, il farmaco si distribuisce nei vari tessuti del corpo

Una volta immesso nel torrente circolatorio, il farmaco è in grado di diffondere nell'intero organismo seguendo il torrente circolatorio (fase di *distribuzione* in figura); il passaggio nei liquidi interstiziali avviene a livello capillare ed è influenzato dalla permeabilità del letto vascolare e dal legame del farmaco stesso alle proteine plasmatiche. La permeabilità del letto vascolare dipende dall'organizzazione anatomica della rete capillare che può differire nei vari distretti (es. SNC., placenta) e dalla eventuale presenza di processi patologici (es. infiammazione). Essa è ovunque estremamente limitata per sostanze con peso molecolare dell'ordine o superiore a quello dell'albumina ad esclusione del territorio epatico, ove l'endotelio dei sinusoidi

manca della lamina basale. Il legame del farmaco alle proteine plasmatiche o agli elementi corpuscolati del sangue può quindi costituire un ostacolo alla sua fuoriuscita dal lume capillare.

Attraverso il sangue, il farmaco si distribuisce a *tutti* gli organi del corpo. Questo processo di distribuzione non è in genere omogeneo. Infatti, nelle prime fasi che seguono alla somministrazione, il farmaco raggiunge i diversi compartimenti del corpo con velocità diverse, principalmente a causa del diverso grado di irrorazione dei vari organi. Inoltre, poiché il farmaco può avere uno spiccato tropismo per un dato organo o tessuto, la sua concentrazione nei vari compartimenti del corpo, una volta raggiunto l'equilibrio, può essere significativamente diversa rispetto a quella ematica. In conseguenza dei processi di distribuzione, per esempio, una stessa dose di un antibiotico potrebbe essere efficace in caso di polmonite ma inefficace nel caso di ascesso gluteo dovuto allo stesso agente patogeno.



Il farmaco viene eliminato

Attraverso il torrente circolatorio il farmaco può giungere al rene ed essere immesso nella preurina. Quelle molecole di farmaco che non verranno riassorbite lungo il decorso del nefrone verranno eliminate con le urine. L'eliminazione può anche avvenire a livello alveolare (soprattutto per i gas), o attraverso altre secrezioni quali sudore e bile. Nell'ultimo caso una parte del farmaco può essere riassorbita a livello intestinale (circolo entero-epatico). Il farmaco può venire eliminato prima di essere rimosso dall'organismo, attraverso processi di metabolizzazione enzimatica che ne possono modificare sia le proprietà

farmacocinetiche che l'efficacia. Benché tutte le cellule e tutti gli organi possano potenzialmente metabolizzare i farmaci, senza dubbio il fegato è l'organo più coinvolto in questo genere di attività.

A mano a mano che il farmaco è eliminato, la sua concentrazione plasmatica diminuisce e il suo effetto svanisce; nel caso di somministrazioni ripetute, ogni nuova dose va ad aggiungersi a ciò che è rimasto delle precedenti nel corpo del paziente. E' quindi chiaro che alterazioni patologiche o funzionali dei processi di rimozione possono modificare sia la durata d'azione del farmaco che la quantità totale di farmaco che si accumula nel corpo del paziente nel corso di una terapia prolungata. Se la velocità di eliminazione diminuisce, la concentrazione plasmatica del farmaco può raggiungere livelli tali da provocare effetti indesiderati. Compito del medico è quindi non solo quello di scegliere la terapia e la posologia più indicata per ciascun paziente, ma anche prevedere come l'insorgenza di alcune patologie possa richiedere modificazioni del regime terapeutico.

PASSAGGIO DEI FARMACI ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI

Dalla sede di somministrazione, il farmaco raggiunge il circolo ematico, si distribuisce nei vari organi-tessuti e giunge sul suo sito d'azione. Se la via di somministrazione è quella orale, il farmaco deve attraversare lo strato di cellule epiteliali che riveste il lume gastroenterico, penetrare nel circolo linfatico/ematico e lasciarlo in un altro punto dell'organismo, eventualmente superando ulteriori barriere cellulari (come ad esempio la barriera emato-encefalica). Nel frattempo il farmaco è sottoposto all'azione metabolica di enzimi circolanti; ma se è capace di penetrare all'interno delle cellule, il farmaco è anche metabolizzato da enzimi intracellulari, per lo più a livello epatico. Filtrato a livello glomerulare, esso viene eliminato totalmente o in parte con le urine a seconda della sua capacità di venir riassorbito attraversando l'epitelio tubulare. E' chiaro dunque che *i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione sono tutti influenzati dalla capacità del farmaco di attraversare membrane cellulari.*

Le tre modalità principali per il passaggio dei farmaci attraverso barriere cellulari sono la *diffusione passiva*, i processi di *endo-esocitosi* e il *trasporto* attraverso le membrane cellulari ad opera di apposite proteine (carriers, simporti, antiporti e pompe, vedi figura 33.3). Nella maggior parte dei casi, il passaggio attraverso le membrane cellulari e da un compartimento all'altro avviene per diffusione passiva.

DIFFUSIONE PASSIVA ATTRAVERSO MEMBRANE CELLULARI

La capacità di un farmaco di attraversare le membrane cellulari dipende dal suo coefficiente di ripartizione

La matrice delle membrane cellulari è costituita da lipidi (le code lipidiche dei fosfolipidi) mentre il citoplasma e gli spazi extracellulari sono soluzioni acquose. Per diffondere attraverso una cellula, un farmaco deve possedere un grado di idrofilia sufficiente a tenerlo in soluzione nei liquidi acquosi extra- ed intracellulari ed al tempo stesso un grado di lipofilia (o idrofobicità) sufficiente a permettergli di distribuirsi in un ambiente lipidico quale la matrice della membrana cellulare. Possiamo misurare il grado di idro-lipofilia di un composto verificando come esso si distribuisce in un volume contenente acqua e olio: il rapporto tra le concentrazioni nella fase oleosa ed acquosa è detto *coefficiente di ripartizione* della sostanza. Quando questo valore è superiore ad uno, il composto è tendenzialmente lipofilo, mentre il coefficiente di ripartizione si avvicina a zero per un composto molto idrofilo.

Il coefficiente di ripartizione di una sostanza dipende dalle sue caratteristiche chimico-fisiche; conferiscono idrofilia quei gruppi che sono capaci di dare legami idrogeno con l'acqua come i gruppi carbossilici, alcoolici, amminici, aldeidici e chetonici e i gruppi elettricamente carichi. Molecole con coefficiente di ripartizione molto basso vengono escluse dalla fase lipidica e quindi la loro capacità di penetrare nelle membrane cellulari ed attraversarle è trascurabile. Molecole con coefficiente di ripartizione più alto sono invece in grado di attraversare liberamente le barriere cellulari; esse possono essere completamente assorbite per via orale, attraversare facilmente barriere come quella emato-encefalica o addirittura essere assorbite per via transcutanea. Infine, farmaci con coefficiente di ripartizione molto elevato non diffondono facilmente attraverso le membrane perché tendono ad accumularsi nello spessore della matrice lipidica.

Il coefficiente di ripartizione di un farmaco può variare

Il coefficiente di ripartizione di un farmaco (quindi la sua capacità di attraversare le membrane cellulari) può variare per effetto dei processi di metabolizzazione. In genere i processi di metabolizzazione portano alla formazione di composti più idrofili dotati di coefficiente di ripartizione inferiore a quello del farmaco originale.

Inoltre, è importante ricordare che molti farmaci sono molecole organiche che contengono residui acidi o basici, ovvero gruppi che a seconda del *pH* della soluzione in cui si trovano possono essere elettricamente neutri oppure carichi. Per questi farmaci, il coefficiente di ripartizione è anche dipendente dal *pH* dell'ambiente e dalla *pK_A* dei gruppi reattivi.

La dipendenza del coefficiente di ripartizione dal pH della soluzione in cui si trova il farmaco può anche essere sfruttata a scopi terapeutici; per esempio, si può accelerare l'eliminazione urinaria di un barbiturico (ipnotico talvolta usato a scopo suicida), aumentandone la quota dissociata che sarà poco riassorbita a livello tubulare; per far ciò sarà sufficiente somministrare farmaci capaci di alcalinizzare le urine (vedi capitolo 35).

La diffusione dei farmaci segue la legge di Fick

Un farmaco dotato di un coefficiente di ripartizione adeguato può diffondere attraverso le membrane cellulari. Le leggi che governano la diffusione tra due compartimenti separati da una membrana sono descritte dalla seguente

$$\text{Legge di Fick:} \text{ flusso molare} = (c_1 - c_2) \supseteq D \supseteq A/d$$

in cui per flusso molare si intende la velocità (moli per secondo) del passaggio di un soluto dal compartimento 1 al compartimento 2; c_1 e c_2 sono le concentrazioni del composto nei due compartimenti; D è il coefficiente di diffusione che dipende dalle caratteristiche chimico-fisiche di solvente e soluto (nel caso di passaggio attraverso membrane biologiche D è principalmente determinato dal coefficiente di ripartizione); A è l'area della membrana che separa i due compartimenti e d è il suo spessore. Nel caso della membrana plasmatica d può essere considerata una costante; nel caso di un tessuto d dipende dal numero di strati di cellule da superare (vedi anche figura 33.2). Da questa formula si deduce che:

(1) Il flusso netto di farmaco attraverso una membrana biologica che separa due compartimenti è tanto maggiore quanto maggiore è la differenza di concentrazione del farmaco nei due compartimenti; nel tempo, questo implica che il flusso si riduce a mano a mano che le concentrazioni si equilibrano. Di conseguenza, le concentrazioni seguono una *cinetica di primo ordine*.

(2) Farmaci differenti hanno capacità di penetrazione diversa a seconda del loro coefficiente di diffusione/ripartizione.

(3) Il flusso è direttamente proporzionale all'estensione della membrana attraverso cui il farmaco diffonde; per questo motivo la maggior parte dei farmaci (o sostanze alimentari) somministrati per via orale è assorbita a livello intestino tenue, dove la superficie assorbente è incredibilmente estesa, e raggiunge il circolo ematico attraverso la vena porta e il fegato.

(4) Il passaggio tra due compartimenti è tanto più efficiente quanto più sottile è la "barriera" da superare. Un farmaco viene assorbito (a patto che il suo coefficiente di ripartizione lo permetta) più lentamente a livello cutaneo che mucoso a causa dello spessore dell'epitelio cheratinizzato e del derma; è importante ricordare che se lo stesso farmaco viene applicato su un'area cutanea lesa o disepitelizzata (spessore della barriera ridotto) l'assorbimento del farmaco può essere notevolmente più efficiente e dar luogo a effetti sistemici indesiderati.

DIFFUSIONE DEI FARMACI AD ORGANI E TESSUTI

Il passaggio del farmaco da un compartimento all'altro può avvenire per diffusione passiva o a seguito di trasporti facilitati o attivi. A seconda dei casi, la velocità di passaggio è determinata dalla legge di Fick (ovvero dalla differenza di concentrazione e da area/spessore dell'eventuale barriera) o dalla densità dei sistemi di trasporto (in condizione di saturazione del trasporto).

CARATTERISTICHE DELLE PRINCIPALI BARRIERE CELLULARI

L'endotelio capillare è una barriera molto labile per composti a basso peso molecolare

L'endotelio capillare costituisce una barriera cellulare molto labile in quanto caratterizzata da spessore limitato, alta attività di endo-esocitosi e transitosi, e presenza di fenestrate e pori membranari. La ricchezza della irrorazione capillare (da 50 capillari per mm^2 nella cute a 2000 nel miocardio) rende disponibile una estesissima superficie di scambio, che permette una rapida diffusione della maggior parte dei farmaci dal letto capillare ai liquidi interstiziali.

Per molecole idrofiliche e polarizzate il passaggio avviene attraverso i pori e il fattore determinante è quindi la *dimensione molecolare* del farmaco. I pori rappresentano una frazione limitata della superficie endoteliale (solo lo 0.2% per le molecole più piccole come l'acqua), sono in parte localizzati a livello delle giunzioni tra cellule endoteliali adiacenti e in parte coincidenti con le regioni descritte come fenestrate nelle cellule endoteliali. Il loro diametro molecolare, valutato intorno ai 10 nm, limita drasticamente il passaggio di molecole con peso molecolare superiore a 60.000 Daltons (corrispondente a quello dell'albumina).

Per molecole liposolubili capaci di diffondere attraverso le membrane cellulari (compresi i gas disciolti nel sangue come ossigeno, azoto, anidride carbonica e i gas anestetici), la rapidità della diffusione è determinata principalmente dal coefficiente di ripartizione.

In conseguenza di quanto detto nelle righe precedenti:

a – solo le molecole di farmaco libere in soluzione sono capaci di attraversare la barriera endoteliale; stati di aggregazione o legame del farmaco a proteine plasmatiche (v. sotto) riducono drasticamente la velocità con cui il farmaco lascia il circolo.

b – variazioni dell'organizzazione morfo-funzionale dell'endotelio capillare (per esempio nel corso di processi flogistici) possono influenzare la velocità di diffusione dei farmaci dal letto vascolare ai liquidi interstiziali in determinati distretti.

La permeabilità è diversa nei vari distretti capillari

Le caratteristiche di permeabilità capillare non sono identiche nei vari organi sia per differenze di spessore delle cellule endoteliali che per diversa dotazione di pori. L'endotelio dei glomeruli renali, per esempio, ha una permeabilità particolarmente elevata; i capillari dei sinusoidi epatici, privi di lamina basale e di un rivestimento endoteliale continuo, consentono il passaggio anche di proteine plasmatiche. L'endotelio dei capillari cerebrali è invece particolarmente impermeabile e costituisce la cosiddetta barriera emato-encefalica.

Le caratteristiche di permeabilità dell'endotelio capillare sono modulabili da condizioni fisiopatologiche e da farmaci (ad esempio l'istamina produce un aumento della permeabilità capillare). La velocità con cui il farmaco raggiunge gli spazi interstiziali di un determinato distretto tessutale è influenzata non solo da variazioni di permeabilità ma anche da variazioni della perfusione del letto capillare (ad esempio per costrizione arteriolare).

La barriera emato-encefalica limita l'accesso dei farmaci idrofili al SNC

I farmaci possono giungere alle cellule del sistema nervoso centrale (SNC) per due vie: dal sangue o dal liquido cefalo-rachidiano. In entrambi i casi le barriere cellulari che devono essere superate sono notevolmente più efficienti e selettive del normale endotelio capillare (figura 33.6).

I capillari encefalici sono caratterizzati da scarsissima attività eso-, endo- e transcitotica, dalla virtuale assenza dei pori di grosso diametro che caratterizzano l'endotelio capillare normale e dalla presenza di un rivestimento quasi continuo di cellule gliali (vedi figura 33.5). A causa di questa peculiare organizzazione morfologica del microcircolo cerebrale, la composizione del liquido interstiziale nel sistema nervoso centrale è notevolmente diversa da quella di altri compartimenti tissutali ed è caratterizzata dalla virtuale assenza di proteine plasmatiche.

Solo farmaci con un elevato coefficiente di ripartizione (alta liposolubilità) sono in grado di penetrare efficientemente nel SNC e di esercitare la loro azione sui neuroni centrali. Tali farmaci lipofili penetrano nel SNC con grande rapidità, dato l'elevatissimo indice di perfusione dell'encefalo (in media 0.5 ml per minuto per grammo di tessuto, cioè circa 10 volte più alto che nel muscolo a riposo, ed addirittura più di 1.3 ml/min per grammo di materia grigia cerebrale). Inoltre, data l'alta quantità di lipidi dovuta all'abbondanza di membrane cellulari e di guaine mieliniche, i farmaci lipofili tendono anche ad accumularsi in alta concentrazione nel tessuto nervoso, soprattutto nella materia bianca.

I farmaci idrofili non penetrano in misura significativa nel sistema nervoso centrale; essi sono perciò praticamente privi di effetti centrali a meno che non vengano somministrati direttamente nel liquido cefalo-rachidiano (eventualità molto infrequente) o che vi sia una compromissione funzionale della barriera emato-encefalica. Tale possibilità va considerata in soggetti anziani (nei quali l'insulto aterosclerotico può compromettere l'efficienza della parete capillare) ed in presenza di stati infiammatori a carico delle strutture encefaliche e meningee o di stati febbrili elevati, specialmente nei bambini.

A livello della barriera emato-encefalica esistono anche sistemi di trasporto attivo che consentono la penetrazione nel SNC di aminoacidi, glucosio e piccoli peptidi a tirosina N-terminale (quali le encefaline); inoltre, polipeptidi quali insulina, fattori di crescita e transferrina vengono trasportati da meccanismi di endocitosi mediata da recettore. I meccanismi di trasporto possono essere sfruttati, ad esempio, nella terapia del morbo di Parkinson, per fornire alle cellule dopaminergiche della substantia nigra l'aminoacido l-DOPA (di-idrossifenilalanina), precursore del trasmettitore dopamina: entrambe le sostanze sono idrofile e non possono penetrare passivamente nel SNC, ma la l-DOPA, pur possedendo un gruppo carbossilico in più ed essendo pertanto ancor più idrofila, è un aminoacido e come tale viene attivamente catturato dal trasportatore degli aminoacidi e trasferito al tessuto nervoso encefalico.

La "barriera" placentare è meno impermeabile di quella cerebrale

La placenta è caratterizzata dalla presenza di seni ematici materni nei quali si spingono i villi irrorati dalla circolazione capillare fetale. Il sangue fetale è separato pertanto da quello materno dal sincizio placentare, dall'interstizio villare e dalle cellule endoteliali dei capillari villari. Il sincizio placentare costituisce un filtro molecolare nel quale sono particolarmente attivi tutti i meccanismi di passaggio sopra discussi: oltre alla diffusione passiva, la diffusione facilitata (per glucosio), i trasporti attivi (per aminoacidi, che raggiungono concentrazioni più alte nel circolo fetale che nel sangue materno, e per calcio e fosfato), endocitosi mediata da recettore (molto attiva per transferrina, IgG e altri peptidi e proteine materne).

Dal punto di vista della diffusione passiva, come nel caso del passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, il passaggio dal sangue materno a quello fetale (e viceversa) è dipendente dal coefficiente di ripartizione del farmaco, dalla differenza di concentrazione tra sangue materno e interstizio/sangue fetale e dal legame alle proteine plasmatiche. E' da osservare che lo spessore degli strati tissutali interposti tra sangue fetale e materno è di circa 25 μm all'inizio della gestazione e di soli 2 μm a termine.

La barriera placentare esercita una azione di filtrazione selettiva sostanzialmente diversa dalla barriera emato-encefalica: innanzitutto manca l'impermeabilità quasi assoluta riscontrata nella circolazione capillare cerebrale e farmaci con un discreto grado di idrofilia possono passare al circolo fetale, con velocità inversamente proporzionale alle dimensioni molecolari. Inoltre, poiché il sangue materno fluisce molto lentamente, aumenta il tempo disponibile perché le molecole di farmaco possano attraversare il sincizio ed entrare nella circolazione fetale. Ne consegue che il passaggio di farmaci dalla madre al feto può essere considerato trascurabile *solo* per quei farmaci idrofili che siano di dimensioni molecolari grosse, che siano presenti in concentrazione relativamente bassa e che vengano eliminati rapidamente dal circolo materno.

In conclusione, è buona norma considerare che qualunque farmaco somministrato in gravidanza raggiungerà, seppure lentamente e spesso in concentrazioni più basse, anche il feto; i dati disponibili indicano che nei casi più rapidi l'equilibrio madre-feto richiede almeno 40 minuti. Per sostanze idrosolubili, di grosse dimensioni, ionizzate o legate significativamente alle proteine plasmatiche l'equilibrio può richiedere ore. In quest'ultimo caso e se il farmaco è rapidamente eliminato dal circolo materno, è possibile somministrare dosi terapeutiche per la madre senza produrre effetti significativi nel feto.

Va ricordato che considerazioni analoghe valgono per il puerperio e l'allattamento: praticamente tutti i composti presenti in concentrazione significativa nel sangue materno si ritrovano anche nel latte.

ASSORBIMENTO

L'assorbimento è quell'insieme di processi attivi e passivi che consente il passaggio di un farmaco dal suo sito di somministrazione alla circolazione sistemica (o all'interstizio regionale nel caso di somministrazione topica). Le principali vie di somministrazione sistemica possono essere classificate come *enterali* o *parenterali*. Ad esse si affiancano svariate altre modalità di somministrazione topica, regionale o sistemica. Le diverse modalità di somministrazione sono elencate nella tabella.

Tabella 34.1

Vie di somministrazione dei farmaci		
Vie enterali	Orale Sublinguale o buccale Rettale	(<i>per os</i>)
Vie parenterali sistemiche	Intravascolare : Intramuscolare Cutanea	Endovenosa (<i>e.v.</i>), Intracardiaca e Intrararteriosa (somministrata <i>regionale</i>) (<i>i.m.</i>) Sottocutanea (<i>s.c.</i>) e Intradermica (anche topica)
Altre vie:	d'Organo: Intracavitaria: Transcutanea Transmucosale	Intratecale, Intraarticolare e Inalatoria (topiche, inalatoria anche sistemica) Intraperitoneale e intrapleurica (principalmente topica ma anche regionale o sistemica) Oculare, Vaginale, etc

Come si può notare dalla tabella la distinzione tra vie sistemiche e topiche non è assoluta: infatti una stessa via può essere utilizzata con intenzione di ottenere significativi livelli di farmaco in tutto il circolo (uso sistemico) o per ottenere concentrazioni terapeutiche locali senza indurre rilevanti effetti sistemici (uso topico). Per esempio, la somministrazione per via sottocutanea è generalmente impiegata per ottenere una diffusione in circolo di farmaci non assorbibili per via orale che sia lenta ed efficace (per esempio insulina) ma può essere utilizzata anche per ottenere effetti principalmente locali, come nel caso di anestesie locali. La via transcutanea (applicazione diretta sulla cute) è, al contrario, per lo più utilizzata per uso topico (cura di infezioni e lesioni cutanee in genere); ma per le caratteristiche del tessuto, questa via può essere sfruttata per ottenere un lento e costante assorbimento di farmaci che passano facilmente le membrane, come nel caso dei cerotti dermici utilizzati nel mal di moto o nella terapia preventiva antianginosa con nitrati organici.

La scelta della via di somministrazione deve tenere conto delle caratteristiche fisico-chimiche del farmaco e della strategia terapeutica utilizzata: per ottenere effetti sistemici, un farmaco molto idrofilo (poco assorbito a livello gastroenterico) dovrà essere somministrato per via parenterale; all'opposto, un

farmaco molto facilmente assorbito, anche se impiegato per uso topico, potrà essere assorbito in quantità significative e dar luogo ad effetti sistemici.

La via attraverso cui il farmaco è somministrato influenza molto i livelli plasmatici massimi ottenibili e la rapidità di insorgenza dell'effetto. Una rapida somministrazione endovenosa può generare effetti indesiderati, che potrebbero mancare quando la stessa dose del farmaco è somministrata per via intramuscolare o enterale.

Infine la scelta della via di somministrazione può essere influenzata da considerazioni di ordine pratico e psicologico: una terapia cronica dovrà, quando possibile, utilizzare la via meno traumatica per il paziente (per os), mentre la via parenterale sarà quella di scelta in pazienti non "collaborativi" (pazienti comatosi, neonati). Importante è anche l'aspetto psicologico legato alle varie vie di somministrazione: il paziente è in genere più accurato nel seguire le indicazioni del medico in termini di posologia e durata della terapia quando il farmaco è somministrato "per iniezione".

REGOLE GENERALI SULLA VELOCITÀ DI ASSORBIMENTO DEI FARMACI

Ad esclusione della somministrazione direttamente nel circolo sanguigno, tutte le altre vie richiedono che, per giungere dalla sede di somministrazione al sangue, il farmaco debba attraversare un numero variabile di cellule e/o membrane cellulari e diffondere in spazi intercellulari di dimensioni e composizione diverse.

Nella tabella sono elencate le variabili che possono influenzare la velocità con cui un farmaco è assorbito a seconda della via di somministrazione utilizzata; alcune di queste variabili riguardano le caratteristiche fisico-chimiche dei farmaci stessi, altre le proprietà dei tessuti attraverso i quali i farmaci sono assorbiti.

Variabili che influenzano la velocità di assorbimento dei farmaci

- a) Variabili dipendenti dal farmaco o dalla preparazione farmaceutica
 - Coefficiente di ripartizione
 - Dissolubilità
 - b) Variabili dipendenti dalla superficie assorbente
 - Estensione
 - Permeabilità
 - Vascolarizzazione
-

Coefficiente di ripartizione.

Questo parametro è molto importante per l'assorbimento attraverso quelle vie (come enterica, transcutanea, inalatoria, ecc.) che prevedono la presenza di barriere cellulari (epitelio intestinale, cute, epitelio alveolare). Maggiore è il coefficiente e minore è il raggio molecolare, più rapido è il passaggio attraverso tali barriere; è da tenere presente il fatto che il farmaco deve anche diffondere negli spazi intercellulari ricchi d'acqua, per cui deve possedere anche un certo grado di idrofilia. Farmaci molto idrofili, il cui passaggio attraverso le membrane cellulari è fortemente limitato, dovranno essere introdotti nel corpo mediante iniezione.

Dissolubilità del farmaco

Come vedremo più in dettaglio a proposito dell'assorbimento per via orale, il grado di dissolubilità del farmaco è fondamentale per un suo assorbimento efficace. Per dissolubilità si intende la capacità della preparazione farmaceutica di sciogliersi completamente nell'ambiente da cui deve essere assorbita (es. nel bicchiere d'acqua). Questo problema è importante per quei farmaci che vengono somministrati in forma solida o in sospensione: se la velocità di dissoluzione è più lenta di quella di assorbimento, il passaggio in circolo di questi farmaci è dipendente dalla velocità con cui la preparazione si dissolve. In alcuni casi il farmaco viene appositamente preparato in modo che la sua dissoluzione sia particolarmente lenta così da assicurare un assorbimento lento e prolungato (preparazioni ritardo).

La velocità di dissoluzione di una preparazione farmaceutica è direttamente dipendente dalla sua superficie, dalla sua solubilità e dalla temperatura; essa può essere influenzata dal *pH*, ma un ruolo importante è ovviamente giocato dalla composizione dell'eccipiente e dalla presenza di eventuali rivestimenti protettivi (per esempio, capsule insolubili in ambiente acido per evitare la distruzione del farmaco durante il passaggio nel lume gastrico). E' importante quindi notare che diverse preparazioni farmaceutiche dello stesso principio attivo possono venire assorbite in misura o con velocità assai differenti.

Estensione della superficie assorbente

E' intuitivo che maggiore è la superficie assorbente più rapido è l'assorbimento di un farmaco. L'enorme estensione della superficie dell'intestino rispetto a quella gastrica fa sì che in genere i farmaci

somministrati *per os* siano **assorbiti prevalentemente a livello del piccolo intestino**. Lo stesso principio comporta che i gas anestetici somministrati per via inalatoria siano assorbiti nella loro quasi totalità a livello alveolare.

Permeabilità della superficie assorbente

A livello degli epitelii di rivestimento, la permeabilità della superficie assorbente è fondamentalmente dipendente dallo spessore e dall'eventuale corneificazione. Il passaggio di un farmaco attraverso l'epitelio intestinale (monostratificato) è più rapido rispetto a quanto avviene a livello faringeo (epitelio stratificato non corneificato) o a livello cutaneo (epitelio stratificato corneificato). Epitelii monostratificati differiscono tra loro in termini di permeabilità a farmaci idrofilici, probabilmente in funzione della diversa estensione delle giunzioni occludenti nei vari organi. Situazioni patologiche possono modificare la permeabilità di un epitelio: farmaci applicati su abrasioni o ulcere cutanee possono per esempio passare rapidamente in circolo.

Per farmaci somministrati per iniezione, il passaggio nel circolo ematico richiede il superamento della barriera endoteliale capillare che, come visto nel capitolo 33, è permeabile anche a sostanze idrofiliche di dimensioni relativamente grosse. La velocità dell'assorbimento è perciò dipendente quasi esclusivamente dal grado di perfusione ematica intorno al sito di inoculazione (vedi oltre); in piccola parte essa può essere influenzata anche dallo stato di idratazione del tessuto connettivale circostante (variabile tra tessuti e con l'età).

Vascularizzazione

Maggiori sono la vascularizzazione e il flusso ematico della zona di somministrazione, maggiore è la velocità di assorbimento. Un farmaco iniettato per via intramuscolare raggiunge il circolo più rapidamente rispetto a quanto impiegherebbe se iniettato per via sottocutanea in quanto il tessuto muscolare è più riccamente vascularizzato. Stati infiammatori locali o aumenti del flusso ematico dovuti a richieste funzionali (attività fisica nel muscolo, esposizione della cute a fonti di calore) possono modificare profondamente la velocità di assorbimento di un farmaco. Sostanze vasoconstrictrici sono spesso iniettate insieme agli anestetici locali per ridurre la velocità di assorbimento e consentire una maggiore durata dell'anestesia locale.

VIE ENTERALI

La somministrazione enterale di farmaci può essere fatta per via orale, buccale (o sublinguale) e rettale. Attraverso queste vie, i farmaci possono essere somministrati in modo sicuro, semplice, senza provocare dolore e senza la necessità di intervento di personale specializzato. L'assorbimento avviene secondo i principi e i meccanismi già enunciati a proposito del passaggio di farmaci attraverso membrane cellulari; tuttavia, all'interno dell'apparato gastroenterico, il farmaco è esposto a condizioni chimico-fisiche variabili che possono sia influenzare l'entità e la velocità di assorbimento che alterare le caratteristiche chimiche e quindi l'efficacia del farmaco stesso. Di conseguenza, non tutti i farmaci possono essere somministrati per questa via. Farmaci che sono poco o nulla assorbiti a livello gastrointestinale possono essere molto utili per il trattamento topico di alcune affezioni intestinali (in particolare infezioni o alterazioni della flora endogena).

VIA ORALE: ASSORBIMENTO DEI FARMACI LUNGO IL TRATTO GASTROINTESTINALE

La biodisponibilità orale

Il meccanismo principale che controlla il passaggio dei farmaci dal lume gastrointestinale al sangue è la diffusione passiva; quindi l'assorbimento per questa via è influenzato dal coefficiente di ripartizione del farmaco e dal suo eventuale grado di ionizzazione. La porzione del tratto digerente dotata di maggiore superficie e più riccamente vascularizzata è il piccolo intestino che rappresenta la sede ove maggiore è l'assorbimento di molti dei farmaci somministrati per via orale.

Per giungere nella circolazione sistemica, un farmaco somministrato per via orale deve dissolversi nel lume del tubo digerente, attraversare la mucosa gastrointestinale e, dopo essere stato immesso nel sistema portale, superare il fegato. Ciascuna di queste tappe può limitare la quota di farmaco in grado di distribuirsi nel corpo del paziente: questo concetto viene espresso col termine di *biodisponibilità orale* che definisce la percentuale della dose somministrata che effettivamente entra nella circolazione sistemica ed è in grado di distribuirsi a tutto l'organismo.

La biodisponibilità orale e la velocità dell'assorbimento possono mutare in relazione allo stato funzionale dell'apparato digerente, allo stato fisico e alla composizione del contenuto, alla velocità di transito attraverso stomaco e piccolo intestino, all'attività della flora intestinale e all'eventuale metabolizzazione del farmaco da parte del fegato. In taluni casi, ciò può rendere difficoltoso stimare con accuratezza i livelli plasmatici ottenibili dopo somministrazione orale. La conoscenza dei processi

biologici, fisiologici e farmacocinetici che sottendono a questa variabilità è quindi fondamentale per un intelligente uso dei farmaci somministrati per via orale.

L'assorbimento avviene soprattutto a livello del piccolo intestino

La porzione del tubo gastroenterico in cui avviene la maggior parte dell'assorbimento dei farmaci è il piccolo intestino; ciò è dovuto al fatto che in questa sede l'estensione della superficie assorbente è enorme (circa 200 m²) ed il flusso ematico è relativamente alto (circa 1 L/min; i corrispondenti valori per lo stomaco sono di 1 m² e 0,15 L/min). Inoltre la mucosa del piccolo intestino è permeabile a molte sostanze di piccole dimensioni anche se dotate di un coefficiente di ripartizione relativamente basso: per molti farmaci quindi la velocità dell'assorbimento è dipendente soprattutto dal flusso ematico dell'intestino. Le grosse differenze in superficie assorbente, vascolarizzazione e permeabilità tra intestino e stomaco spiegano come mai l'assorbimento di un acido debole come l'aspirina sia molto più efficiente a livello intestinale che gastrico sebbene nell'intestino, dato il *pH* quasi neutro, prevalga la forma dissociata del farmaco.

Per le sostanze chimiche di grosse dimensioni o dotate di un notevole grado di idrofilia, la velocità dell'assorbimento è più lenta e relativamente indipendente dal flusso ematico. Soprattutto per queste sostanze le variazioni (funzionali, patologiche o iatrogene) della velocità del transito lungo il tubo digerente possono portare a importanti modificazioni della biodisponibilità orale. E' da ricordare che il tempo di transito nell'intero apparato digerente è di 1-2 giorni, ma il transito nella stazione principale di assorbimento – il piccolo intestino – è normalmente di circa 3 ore ed è indipendente dalla presenza di contenuto nel lume. Alterazioni della peristalsi intestinale possono ridurre o prolungare enormemente il tempo a disposizione per l'assorbimento del farmaco e possono quindi alterare l'entità della quota assorbita; ciò è particolarmente importante per quei farmaci che sono assorbiti lentamente (o in modo incompleto).

L'effetto finale che modificazioni del tempo di transito nell'intestino hanno sull'assorbimento dei farmaci non è sempre prevedibile: è buona regola perciò evitare di somministrare farmaci che possano alterare la motilità gastrointestinale quando è in corso una terapia multifarmacologica somministrata per os.

L'assorbimento può essere influenzato dalla velocità di svuotamento dello stomaco

Nello stomaco l'assorbimento è generalmente scarso perché la mucosa gastrica, a differenza di quella intestinale, è poco estesa ed è scarsamente permeabile a molecole poco idrofobiche, anche se di piccole dimensioni. Dal punto di vista della farmacocinetica, lo stomaco deve essere quindi considerato non tanto come superficie assorbente quanto come organo di deposito che rilascia il farmaco assunto *per os* all'organo assorbente, cioè il piccolo intestino. E' quindi importante ricordare quali sono i fattori che controllano la velocità dello svuotamento dello stomaco perché essi avranno un ruolo importante nel determinare la velocità dell'assorbimento e quindi la rapidità dell'insorgenza dell'effetto del farmaco e il suo livello plasmatico massimo.

A digiuno, lo svuotamento gastrico di liquidi, inclusi i farmaci in essi disciolti, è relativamente rapido. In questa fase lo stomaco presenta periodi di contrazione e rilassamento di durata variabile che culminano in un'intensa contrazione espulsiva che avviene ciclicamente ogni 30 minuti circa. Il tempo necessario perché il farmaco venga espulso dallo stomaco dipende dall'intervallo intercorrente tra la somministrazione e la successiva onda espulsiva. Per farmaci somministrati in forma solida, il tempo può essere anche più lungo se la dissoluzione nei succhi gastrici non è completa in quanto frammenti della preparazione farmaceutica possono restare adesi alla superficie gastrica e non venire espulsi.

Molto più complessa è la situazione quando il farmaco viene assunto a stomaco pieno. Le onde cicliche espulsive presenti a digiuno sono ora rimpiazzate da contrazioni regolari e discrete che provvedono a mescolare e tritare il contenuto gastrico; attraverso il piloro passano solo particelle di dimensioni inferiori ai 2 mm. Il tempo di svuotamento dello stomaco è in questo caso molto allungato (circa 7 ore per pasti normali, ancor più per pasti ricchi di grassi, molto meno per colazioni leggere) e di conseguenza il passaggio dei farmaci nel piccolo intestino è ritardato. Per farmaci somministrati in forma solida si aggiunge un'ulteriore complicazione legata al fatto che la preparazione farmaceutica deve dissolversi in particelle di diametro inferiore ai 2 mm perché possa passare nel piccolo intestino. E' quindi chiaro che se si vuole ottenere un rapido assorbimento di un farmaco sarà necessario somministrarlo a digiuno e, possibilmente, in forma liquida.

L'aumento del *pH* può accelerare lo svuotamento gastrico; questo probabilmente spiega perché le forme tamponate di acido acetilsalicilico siano assorbite più rapidamente di quelle non tamponate. Modificazioni del *pH* gastrico si possono avere, oltre che durante i processi digestivi, anche a seguito di trattamenti farmacologici che inibiscono la secrezione gastrica o che tamponano l'acido presente nel lume (antiacidi). E' da notare che la composizione chimica degli stessi antiacidi può modificare la velocità dello svuotamento gastrico: per esempio, sali trivalenti di alluminio rallentano lo svuotamento gastrico mentre gli ioni magnesio l'accelerano.

La contemporanea assunzione di cibo può modificare l'assorbimento di numerosi farmaci

Al di là degli effetti sullo svuotamento gastrico che si riflettono in alterazione del tempo necessario per raggiungere la sede di assorbimento principale (vedi sopra), la presenza di cibo nell'intestino può modificare sia la velocità dell'assorbimento intestinale dei farmaci che la loro biodisponibilità. Come detto in precedenza, il fattore limitante l'assorbimento dei farmaci (ad esclusione di quelli molto idrofili e di grosse dimensioni) è il flusso ematico intestinale. Questo, ovviamente, varia notevolmente a seconda della presenza e del tipo di cibo nel lume intestinale: liquidi ricchi di proteine aumentano il flusso ematico nel territorio splanchnico mentre liquidi ricchi in carboidrati lo diminuiscono. E' da ricordare che variazioni del flusso ematico del piccolo intestino possono essere dovute anche a processi patologici.

La biodisponibilità orale può essere influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo se il farmaco, estratto dal sangue portale a livello epatico mediante sistemi di trasporto saturabili, è rapidamente inattivato dagli epatociti (effetto di primo passaggio, vedi oltre). E' questo il caso del propranololo (un antagonista beta-adrenergico) i cui livelli massimi sono più alti se viene somministrato durante i pasti: benché la velocità di assorbimento sia poco modificata dalla contemporanea assunzione di cibo, la concentrazione plasmatica di propranololo è più alta in quanto i meccanismi di cattura epatica sono saturati da altri substrati nel corso dei processi digestivi.

=====

Effetto della contemporanea assunzione di cibo sull'assorbimento di alcuni farmaci somministrati per via orale

=====

Assorbimento ridotto	Assorbimento aumentato
Ampicillina	Griseofulviana
Amoxicillina	Carbamazepina
Rifampicina	Propranololo
Aspirina	Metoprololo
Isoniazide	Spironolattone
Levodopa	Idralazina

=====

Modificazioni chimiche dei farmaci possono alterarne la biodisponibilità

La biodisponibilità dei farmaci somministrati per via orale può essere modificata da reazioni chimiche che possono aver luogo nel lume intestinale o a livello epatico.

Nella tabella sono elencati a titolo di esempio alcuni degli eventi fisico-chimici che possono avvenire all'interno del lume gastrointestinale e che possono alterare l'assorbimento o l'attività di alcuni farmaci. In alcuni casi si tratta di formazione di complessi insolubili con costituenti alimentari o altri farmaci presenti nel lume intestinale: è il caso delle tetracicline che formano complessi insolubili e quindi non assorbibili con cationi polivalenti presenti in gran quantità nel latte o in alcuni antiacidi.

I farmaci assorbiti a livello intestinale passano attraverso il fegato, l'organo principale di metabolizzazione, prima di poter giungere alla circolazione sistemica. Per i farmaci elencati nella tabella 34.6, la metabolizzazione epatica porta a riduzione o perdita dell'attività farmacologica e la loro cattura durante il loro primo passaggio attraverso il fegato è così significativa da ridurne consistentemente la quota biodisponibile (in grado di raggiungere la circolazione sistemica). Si parla in questo caso di *effetto di primo passaggio*.

Per alcuni farmaci, l'effetto di primo passaggio può essere così intenso da abolire quasi completamente l'efficacia della dose somministrata per via orale. E' questo il caso di farmaci come l'isoproterenolo (un agonista adrenergico) e della trinitrina (un farmaco antianginoso). In questi casi l'unica alternativa è cambiare la via di somministrazione o utilizzare un composto diverso. Nel caso della trinitrina, l'approccio più usato è quello di somministrare il composto per via buccale (sottolinguale): in questo caso non vi è effetto di primo passaggio in quanto il sangue venoso refluo dalla cavità buccale giunge alla circolazione sistemica senza passare attraverso il fegato.

VIE BUCCALE (SOTTOLINGUALE) E RETTALE

Queste vie di somministrazione sono utilizzate soprattutto per quei farmaci in cui la scarsa biodisponibilità per via orale è dovuta ad inattivazione intraluminale o ad effetto di primo passaggio; infatti il sangue refluo dal cavo buccale e dai plessi emorroidali inferiore e (in parte) medio giunge al ventricolo destro senza passare attraverso il fegato.

Come accennato in precedenza, la via buccale (sottolinguale) è la via d'elezione per la somministrazione della trinitrina; dato l'alto grado di vascolarizzazione della lingua e l'alto coefficiente di ripartizione della trinitrina, questa via di somministrazione consente di ottenere concentrazioni plasmatiche efficaci del farmaco nel giro di pochi minuti.

La via rettale è particolarmente utile per somministrare farmaci in pazienti incapaci di deglutire o in preda a vomito. Poiché l'assorbimento rettale è in genere più lento e prolungato, questa via è spesso usata per il mantenimento di concentrazioni efficaci di alcuni farmaci anti-infiammatori o broncodilatatori durante le ore notturne. Occorre però considerare che la biodisponibilità per via rettale è in genere di gran lunga più imprevedibile rispetto ad altre vie di somministrazione.

VIE PARENTERALI SISTEMICHE

VIA INTRAVASCOLARE

La via intravascolare è da preferirsi in tutte quelle condizioni in cui si richiede rapidità d'intervento e/o controllo rapido dell'efficacia dell'intervento terapeutico. Il grosso vantaggio di questa via di somministrazione è che il farmaco viene immesso totalmente e direttamente nel circolo ematico e quindi la sua disponibilità a presentarsi sul suo sito d'azione è esclusivamente legata alla capacità di uscire dal letto capillare.

Alcune considerazioni per ridurre i rischi legati alla somministrazione per via intravascolare

La via endovenosa comporta alcuni rischi che possono essere ridotti attuando alcuni accorgimenti propri della buona pratica medica (vedi tabella 34.7).

Il primo rischio da tenere in considerazione è il fatto che, una volta immesso nel torrente circolatorio, il farmaco non è più recuperabile; questo non è il caso della somministrazione per via orale, dove l'eccesso di farmaco (assunto per esempio a scopo suicida) può essere sottratto al paziente inducendo vomito o facendo una lavanda gastrica o somministrando composti non assorbibili capaci di adsorbire il farmaco ancora presente nel lume.

Il secondo rischio è legato a somministrazione troppo rapida del farmaco; in questo caso il danno che può subire il paziente riguarda soprattutto gli organi più perfusi come il cuore e il cervello.

Embolismo e infezioni sono ulteriori complicazioni che possono essere indotte da somministrazione di farmaci attraverso la via endovenosa. L'embolismo può essere indotto da somministrazione di farmaci in sospensione oleosa e non destinati a somministrazione endovenosa o dalla presenza di eventuali precipitati nella soluzione. Aggregati di globuli rossi possono formarsi a seguito di somministrazione di soluzioni ipertoniche mentre emolisi può essere indotta da rapida infusione di soluzioni ipotoniche. Le complicanze infettive erano comuni prima dell'introduzione di aghi e siringhe monouso ma, come ben noto, sono tuttora un problema tra la popolazione dei tossicodipendenti che si autosomministrano psicofarmaci per via endovenosa.

VIA INTRAMUSCOLARE

La somministrazione dei farmaci per via intramuscolare viene fatta iniettando una soluzione di farmaco nel tessuto muscolare. La sede più utilizzata è il muscolo gluteo che consente di iniettare volumi di soluzione anche superiori ai 5 ml; nei soggetti anziani e nei bambini occorre porre particolare attenzione nell'evitare lesioni al nervo sciatico. I farmaci sciolti in soluzione acquosa e iniettati per via intramuscolare sono in genere completamente assorbiti nel giro di 10-30 minuti; la velocità dell'assorbimento è strettamente dipendente dal grado di irrorazione del muscolo (variabile a seconda del muscolo o dell'attività fisica a cui è sottoposto) ma può essere influenzata anche dal coefficiente di ripartizione del farmaco, dal volume e dalla osmolarità della soluzione iniettata.

L'iniezione intramuscolare può comportare alcune complicazioni quali dolore (dovuto alla distensione e all'irritazione del tessuto muscolare), lesioni vascolari o nervose (dovute ad imperizia), e ascessi o necrosi (dovuti ad iniezione di sostanze irritanti o a insufficiente controllo delle condizioni di asepsi). L'osservanza delle comuni regole della buona pratica medica può ridurre al minimo queste complicazioni.

VIA CUTANEA

La somministrazione di farmaci per via cutanea può essere effettuata mediante iniezione sottocutanea o intradermica. La via intradermica prevede che un piccolo volume di liquido (0,1-0,2 ml) sia iniettato nel tessuto connettivo dermico sottostante l'epidermide; essa è quasi esclusivamente utilizzata per l'introduzione di allergeni a scopo diagnostico.

Più comune è l'uso della via sottocutanea in cui il farmaco viene iniettato nel tessuto connettivale sottocutaneo che è in grado di accogliere volumi più consistenti (in genere non più di 2 ml). Le sedi più utilizzate sono la faccia ventrale dell'avambraccio e le porzioni laterali della superficie addominale. Flusso ematico ed estensione della superficie assorbente controllano la velocità di assorbimento dei farmaci attraverso questa via. Il flusso ematico è inferiore a quello muscolare per cui l'assorbimento dei

farmaci avviene in genere più lentamente. Ovviamente, si deve evitare di somministrare per questa via tutte quelle preparazioni che possano essere irritanti.

La velocità di assorbimento per questa via è estremamente variabile anche per uno stesso individuo ed è influenzata dal flusso ematico locale; per esempio, l'aggiunta di minime quantità di adrenalina, producendo vasocostrizione, rallenta l'assorbimento sistemico e consente una maggiore e più prolungata efficacia dei farmaci anestetici locali iniettati per inibire la conduzione nelle fibre sensitive presenti nell'area sottocutanea circostante. Pertanto, la via sottocutanea può essere impiegata anche per applicazioni *topiche*; si tenga però presente che un certo grado di assorbimento sistemico è sempre presente.

Le caratteristiche fisiche della cute rendono il tessuto sottocutaneo la sede ideale per l'impianto di forme a lungo deposito di farmaci; in genere il farmaco deve essere relativamente insolubile e sciolto in un eccipiente semisolido che non dissolva rapidamente una volta a contatto con il tessuto sottocutaneo. Questa modalità di somministrazione ha trovato un qualche successo nelle terapie a base di ormoni steroidei.

Complicazioni che possono essere associate alla somministrazione per via sottocutanea sono dolore, ascesso o necrosi dovute a somministrazione di farmaci irritanti o a scarso controllo delle condizioni di asepsi.

ALTRE VIE

VIE D'ORGANO: VIA INALATORIA

L'assorbimento di farmaci a livello alveolare è in genere molto rapido data la grande estensione della superficie assorbente (circa 200 m²) e la stretta vicinanza tra epitelio alveolare ed endotelio capillare. I farmaci vengono somministrati sotto forma di gas o di aerosol; essi possono essere destinati sia ad un uso topico, come nel trattamento delle ostruzioni bronchiali, che ad un uso sistemico, come nel caso dei gas anestetici generali. Alcuni farmaci vengono somministrati per via inalatoria con lo scopo di ottenere forti concentrazioni locali (uso topico) senza provocare importanti effetti sistemici. La rapidità e l'abbondanza dell'assorbimento possono però determinare il passaggio di una quota cospicua del farmaco somministrato nel torrente circolatorio. Vengono in genere somministrati direttamente a livello delle vie respiratorie farmaci utilizzati nel trattamento delle patologie bronchiali o polmonari come broncodilatatori, cortisonici, antiallergici, mucolitici e antibiotici.

ALTRE VIE D'ORGANO (PER LO PIÙ PER APPLICAZIONE TOPICO-REGIONALE)

Anti-infiammatori, anestetici locali e antibiotici possono essere iniettati all'interno delle capsule articolari (via intra-articolare) per la cura di patologie articolari. Somministrazioni ripetute e frequenti possono avere effetti lesivi.

L'iniezione intratecale (via intratecale) viene utilizzata quando si vogliono ottenere effetti rapidi a livello delle meningi e delle radici dei nervi spinali; in questo modo viene superato l'ostacolo della barriera emato-encefalica. I farmaci vengono introdotti nello spazio subaracnoideo spinale per iniezione lombare o nelle cavità ventricolari; in genere, prima di introdurre il farmaco, si aspira un pari volume di liquido cefalo-rachidiano. Questa via è utilizzata per trattare infezioni acute o tumori cerebrali o spinali e per introdurre mezzi di contrasto per indagini radiografiche; per facilitare la diffusione del farmaco verso tratti più alti del SNC, il farmaco può essere dissolto in una soluzione meno densa del liquor e il paziente viene mantenuto in stazione eretta. Attraverso la via intratecale, possono essere somministrati anche farmaci anestetici con lo scopo di produrre anestesia spinale (il farmaco è iniettato nello spazio subaracnoideo); più comunemente, però, si preferisce iniettare l'anestetico in sede epidurale. In tal caso, l'anestesia si instaura più lentamente in quanto il farmaco deve diffondere anche attraverso la dura madre; i vantaggi di questo approccio sono che l'anestetico diffonde meno agli altri livelli spinali, dà meno problemi di blocco ortosimpatico con le relative conseguenze cardiocircolatorie e blocca più efficacemente le radici dorsali a livello dei forami intervertebrali contribuendo all'anestesia anche a questo livello.

VIE INTRACAVITARIE

Questo termine intende che il farmaco viene iniettato direttamente nella cavità peritoneale (via peritoneale per lo più per uso sistemico) o pleurica (via pleurica per lo più per uso topico). Entrambe la cavità posseggono un'ampia superficie riccamente vascolarizzata da cui il farmaco può essere rapidamente assorbito. I pericoli di lesioni agli organi interni limitano l'uso pratico di queste vie.

VIA DERMICA O TRANSCUTANEA

Nei distretti di facile accesso come la pelle, gli occhi e gli orifizi e cavità degli apparati respiratorio, digerente ed urogenitale è possibile la somministrazione diretta del farmaco dall'esterno; nella maggior parte dei casi lo scopo è quello di ottenere azioni locali o topiche. I farmaci sono applicati sui punti di interesse e *non è intenzione che essi siano assorbiti e che abbiano effetti sistemici; ciò può tuttavia avvenire ed è importante che siano tenute in conto le condizioni che possono produrre assorbimenti abnormi.*

Farmaci utilizzati per terapia topica a livello cutaneo sono presentati in forma di oli, creme, unguenti, paste, polveri dispersive, lozioni, spray e linimenti. Benché lo scopo dell'applicazione cutanea sia quello

di consentire elevate concentrazioni del farmaco a livello locale, una quota variabile può essere assorbita e produrre effetti sistemici.

La problematica relativa all'assorbimento di farmaci attraverso la cute è molto diversa rispetto a quanto succede a livello del tratto gastroenterico. A livello cutaneo esistono infatti tre diversi potenziali siti d'accesso con caratteristiche di permeabilità molto diverse. Essi sono lo strato corneo, le ghiandole sudoripare (<0,1% della superficie corporea) e i follicoli piliferi (circa 0,2% della superficie corporea). In termini temporali, la prima via d'accesso è attraverso i follicoli piliferi; per alcuni farmaci, come gli steroidi, questa può rappresentare anche la via maggioritaria. Per altri, lo strato corneo può addirittura rappresentare un organo di deposito da cui il farmaco viene rilasciato lentamente e a lungo.

Età, sede di applicazione e presenza di patologie locali influenzano l'assorbimento per via cutanea

Diversi fattori influenzano l'assorbimento per via cutanea. Questi comprendono le condizioni della cute, il grado di vascolarizzazione e lo stato di idratazione, con marcate variazioni con l'età e differenze regionali; è inoltre rilevante il veicolo nel quale il farmaco è dissolto.

Abrasioni, lesioni ulcerative, ustioni e altre patologie possono portare a discontinuità dello strato corneo attraverso cui i farmaci possono rapidamente diffondere nel tessuto connettivale sottostante e da qui raggiungere la circolazione sistemica. È stato dimostrato che la penetrazione di idrocortisone aumentava considerevolmente (di più di 50 volte) dopo ripetuti "stripping" cutanei effettuati con cerotto dermico.

Il grado di vascolarizzazione della cute può influenzare l'entità dell'assorbimento: flogosi, aumento locale o generalizzato della temperatura corporea, combinazione con agenti irritanti o rubefacenti (in genere utilizzati per lenire il dolore o per aumentare la vascolarizzazione dei tessuti sottostanti) possono incrementare notevolmente l'assorbimento per via topica. Freddo, lacci emostatici e somministrazione contemporanea di vasocostrittori producono l'effetto opposto e possono essere utilizzati per ridurre l'assorbimento di sostanze tossiche.

L'età del soggetto può influenzare l'assorbimento in quanto la cute dell'infante ha uno strato corneo molto più sottile e idratato rispetto all'adulto. Per quel che riguarda neonati ed infanti, è anche da tenere in considerazione che la dose somministrata ed eventualmente assorbita viene distribuita in un volume corporeo notevolmente inferiore rispetto all'adulto e può quindi generare concentrazioni plasmatiche elevate.

Regioni diverse della superficie corporea presentano cute di spessore e permeabilità diversi; in ordine di permeabilità crescente abbiamo le seguenti regioni: plantare, avambraccio, cuoio capelluto, scroto, faccia posteriore del padiglione auricolare.

Modificazioni dello stato di idratazione dello strato corneo possono modificare notevolmente il passaggio di sostanze attraverso la cute. Nelle medicazioni occlusive, spesso usate in dermatologia, il grado di idratazione dello strato corneo può passare dal normale 10% a circa 50%; in queste condizioni la penetrazione di corticosteroidi attraverso la cute può aumentare di circa 100 volte e produrre effetti sistemici non indifferenti.

Il veicolo utilizzato nella preparazione farmaceutica e la sua eventuale evaporazione o assorbimento possono cambiare notevolmente la capacità di penetrazione del principio farmacologico. Ovviamente l'assorbimento dei farmaci dipende dal loro coefficiente di ripartizione: quando questi sono poco liposolubili, la loro sospensione in unguenti o creme grasse ne aumenta l'assorbimento. Sostanze come propilenglicole e dimetilsolfossido possono modificare l'assorbimento alterando lo stato di idratazione dello strato corneo (il dimetilsolfossido è un composto molto igroscopico).

Nonostante la bassa permeabilità della cute, la via cutanea è utilizzata per la somministrazione sistemica di alcuni farmaci, in particolare di quelli il cui assorbimento attraverso il sistema portale comporterebbe un'elevata distruzione. È il caso questo di unguenti contenenti gliceril-trinitrato, utilizzato per la terapia cronica dell'angina pectoris. Più frequente è l'uso di cerotti dermici contenenti farmaci anticinetopatici (mal di moto). Per assicurare un assorbimento omogeneo e costante, il cerotto va posto in una zona del corpo, come quella retroauricolare, in cui la cute è particolarmente sottile e poco esposta agli agenti atmosferici che indurrebbero variazioni della vascolarizzazione locale.

VIE MUCOSALI

È possibile somministrare farmaci topicamente sulle mucose nasali, congiuntivali, oro-faringee, vaginali ed uretrali. Data la mancanza di strato corneo e la ridotta stratificazione epiteliale, l'assorbimento attraverso queste vie è in genere consistente e può dar luogo ad effetti sistemici.

La via nasale è comunemente utilizzata con scopi topici per somministrare farmaci o sostanze vasocostrittrici nel corso di congestioni nasali. Va tenuto presente che questo impiego, se prolungato, può portare ad alterazioni patologiche della mucosa che possono anche sfociare in vere e proprie ulcerazioni: è questo il caso della cocaina che, agendo da simpaticomimetico indiretto, può produrre nel tossicodipendente la necrosi del setto nasale. La via nasale viene utilizzata anche per la somministrazione, in forma di spray, di peptidi e ormoni (ad es. calcitonina): l'assorbimento per questa

via avviene sia grazie allo spessore particolarmente sottile della mucosa nasale che alla particolare configurazione delle cavità nasali che consente una lunga persistenza del farmaco nella sede di somministrazione.

CINETICHE DI ASSORBIMENTO

A parte la via intravascolare, con tutte le altre modalità di somministrazione il farmaco deve diffondere dal compartimento di somministrazione al sangue.

In questo paragrafo esamineremo come la scelta di una via di somministrazione influenzi sia la velocità dell'assorbimento che la quantità totale di farmaco assorbito e, di conseguenza, i livelli plasmatici ottenibili.

La velocità di assorbimento determina il livello del picco massimo plasmatico del farmaco e il tempo necessario per raggiungerlo

Quando un farmaco viene somministrato ad un paziente, la sua concentrazione plasmatica sarà determinata dall'equilibrio tra assorbimento ed eliminazione. Inizialmente l'assorbimento è massimo e l'eliminazione è nulla. Man mano che il farmaco viene assorbito, l'assorbimento diminuisce perché la sua concentrazione al sito di assorbimento diminuisce, mentre l'eliminazione aumenta perché la sua concentrazione sui siti di eliminazione aumenta (anche le cinetiche di eliminazione sono in genere di primo ordine). Le variazioni della concentrazione plasmatica in ogni istante sono il risultato della differenza tra i flussi dovuti ai due processi: essa aumenta finché l'assorbimento è maggiore dell'eliminazione, smette di crescere (picco massimo) quando i due flussi si equivalgono ed infine diminuisce quando i processi di eliminazione prevalgono.

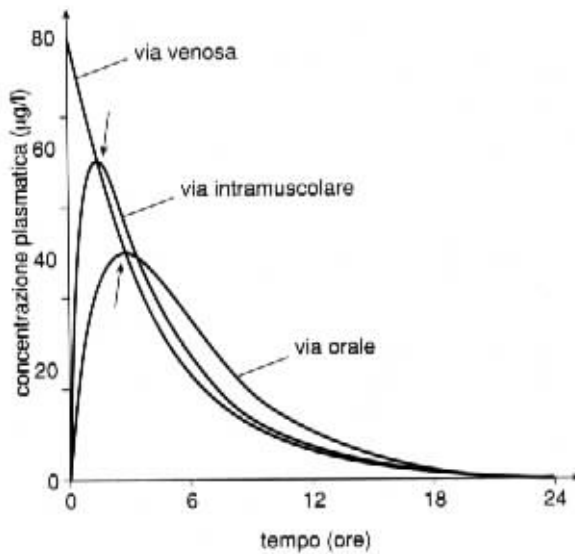


Fig. 42.4. Andamento delle concentrazioni plasmatiche dello stesso farmaco somministrato per via intravascolare (massimo al tempo zero) o attraverso diverse vie extravascolari. Si noti che le curve per vie di assorbimento extravascolari mostrano picco di concentrazione ritardato e più basso. Al picco esse incrociano l'andamento conseguente alla somministrazione intravascolare (freccia) e di qui in poi determinano concentrazioni più alte.

più lento è l'assorbimento, più basso e ritardato è il picco massimo di concentrazione plasmatica.

Un'altra deduzione che può essere tratta da quanto detto è che il valore e il tempo del picco massimo, nonché la pendenza della fase di discesa della concentrazione plasmatica, dipendono dall'efficienza dei processi di eliminazione. Tutti questi parametri saranno quindi modificati in quei pazienti in cui siano presenti patologie che diminuiscano le capacità dei processi di eliminazione del farmaco somministrato, come malattie renali o epatiche.

La velocità di assorbimento varia a seconda della via di somministrazione utilizzata

La concentrazione al picco di una dose di farmaco somministrata in un singolo bolo per via endovenosa è sempre più alta di quella ottenibile somministrando la stessa dose per una qualunque via extravascolare. La velocità di assorbimento di un farmaco dipende da variabili legate al farmaco stesso e/o alle caratteristiche funzionali dell'area assorbente. Di conseguenza, la velocità di assorbimento di un farmaco attraverso ciascuna via di somministrazione può essere determinata in modo preciso solo sperimentalmente. Tuttavia, per farmaci con coefficiente di ripartizione intermedio, si può ragionevolmente prevedere che la velocità dell'assorbimento attraverso le vie intramuscolare, sottocutanea e enterale sarà via via più lenta.

È importante ricordare che vi può essere un intervallo di tempo considerevole fra la somministrazione e l'inizio dell'assorbimento. Questo può ad esempio accadere per farmaci somministrati in confetti rivestiti di materiale resistente ai succhi gastrici e destinati a sciogliersi a livello intestinale.

Vi sono ovvie implicazioni in quanto detto sopra: utilizzando vie di somministrazione diverse per una stessa dose di farmaco si può evitare di indurre concentrazioni tossiche e si può prolungare la durata dell'effetto terapeutico. Da notare anche che se la velocità di assorbimento è troppo lenta, la concentrazione plasmatica del farmaco potrebbe non raggiungere mai il livello minimo della finestra terapeutica.

Se la velocità di assorbimento del farmaco è molto lenta, come nel caso di somministrazione di formulazioni "ritardo", la sua concentrazione plasmatica può persistere a livelli utili per un periodo di tempo molto più lungo di quello prevedibile in base alla velocità con cui esso è normalmente eliminato; in questo caso, il fattore che controlla la durata dell'effetto farmacologico è soprattutto la velocità dei processi di assorbimento.

I livelli plasmatici di un farmaco dipendono dalla dose somministrata

In ciascun momento, la concentrazione di un farmaco dipende dalla differenza tra quantità assorbita e quantità eliminata. A parità di via di somministrazione, i livelli plasmatici di un farmaco sono perciò dipendenti dalla dose somministrata. Infatti se si somministra una dose doppia, in ciascun momento la quantità di farmaco assorbita è doppia.

DISTRIBUZIONE

Per poter prevedere con una certa precisione l'entità dell'effetto di un farmaco su un particolare organo, occorrerebbe misurarne la concentrazione nell'organo stesso. Ciò è possibile nell'animale ma quasi impossibile nell'uomo, dove l'unico dato facilmente ottenibile è la concentrazione plasmatica. Tuttavia quest'ultima può essere utile per ottenere una stima adeguata della concentrazione del farmaco nel compartimento di interesse se si è a conoscenza della velocità e dell'entità dei fenomeni di distribuzione. Entrambi questi parametri variano a seconda del farmaco e del compartimento d'interesse.

Il termine distribuzione definisce quella serie di fenomeni che sono alla base del trasferimento di farmaco tra i vari compartimenti che costituiscono l'organismo; la velocità con cui un farmaco si distribuisce tra il sangue e i vari compartimenti tissutali e l'entità della distribuzione stessa dipendono da fattori diversi, quali il flusso ematico ed il volume di ciascun compartimento, la capacità del farmaco di attraversare le varie membrane presenti nel tessuto o di legarsi alle proteine plasmatiche e/o a componenti tissutali. L'insieme di questi fattori porta a stabilire concentrazioni nel sangue e nei vari tessuti che possono restare diverse tra loro anche una volta raggiunto l'equilibrio di distribuzione. Alcuni compartimenti a lentissimo equilibrio, come il tessuto adiposo a scarsissima perfusione, possono non riuscire neppure ad equilibrarsi con il plasma prima che il farmaco venga eliminato, o seguire le concentrazioni plasmatiche con notevole ritardo. Per i tessuti che riescono ad equilibrarsi con il plasma, una volta raggiunto l'equilibrio il *rapporto di concentrazione tessuto/plasma rimarrà costante*, benché tutte le concentrazioni diminuiscano via via a causa dei processi di eliminazione, finché non viene somministrata una nuova dose di farmaco.

Per comprendere chiaramente i fenomeni di distribuzione nell'organismo è utile approfondire due aspetti cruciali: il concetto di volume di distribuzione apparente ed il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche.

IL VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

Un importante concetto operativo, per studiare la distribuzione di un farmaco nell'organismo, è il *volume apparente di distribuzione* (V_d). Un farmaco si distribuisce nella fase acquosa del sangue, nei liquidi extracellulari ed eventualmente intracellulari, e (in funzione del suo coefficiente di ripartizione) nelle membrane cellulari e nei depositi lipidici; esso si può legare anche in parte a proteine plasmatiche

ed altri accettori. La sua concentrazione non sarà la stessa in ognuno di questi "compartimenti" e pertanto il volume (*litri*) calcolato dal rapporto tra dose di farmaco somministrata (*quantità*) e concentrazione plasmatica misurata (*quantità/litro*) non sarà in realtà il volume d'acqua dell'organismo, ma sarà un volume di distribuzione apparente V_d , di volta in volta diverso a seconda del coefficiente di ripartizione del farmaco, del suo legame con le proteine plasmatiche e dell'affinità per esso di tessuti "deposito".

Il V_d mette in relazione la concentrazione plasmatica con la quantità di farmaco presente nell'organismo

Conoscere il volume di distribuzione apparente di un farmaco è importante per poter stimare quale sarà la sua concentrazione plasmatica dopo che esso si è completamente distribuito nei vari tessuti. Infatti il volume apparente di distribuzione è, per definizione, dato dalla seguente formula:

$$35.1. V_d = \frac{\text{Quantità di farmaco nel corpo all'equilibrio di distribuzione}}{\text{Concentrazione plasmatica del farmaco}}$$

Tranne alcune (ma importanti) eccezioni, il tempo necessario per il raggiungimento dell'equilibrio di distribuzione è molto minore di quello necessario per una sostanziale eliminazione del farmaco somministrato.

IL LEGAME DEI FARMACI ALLE PROTEINE PLASMATICHE

Nel sangue un farmaco può essere libero nell'acqua, legato a proteine plasmatiche o alle cellule circolanti. Per motivi inerenti le metodiche di analisi biochimica utilizzate, nella maggior parte dei casi la concentrazione dei farmaci viene effettuata sulla fase plasmatica. E' però intuitivo che solo la quota di farmaco libero (non legato alle proteine plasmatiche) è in realtà in grado di uscire dal letto capillare e di mettersi in equilibrio nei volumi tissutali extravascolari. Potremmo quindi considerare il plasma come costituito da due compartimenti: la fase proteica che funge da organo di deposito circolante e la fase liquida, che è in equilibrio con tutti gli altri compartimenti tissutali (compresa la fase proteica del plasma stesso). Quindi il conoscere la concentrazione plasmatica potrebbe non essere sufficiente per stimare con accuratezza la concentrazione tissutale del farmaco; come vedremo più avanti, la vera complicazione nasce dal fatto che la frazione libera del farmaco presente nel plasma può variare considerevolmente tra individui diversi e in corso di patologie e di terapie multifarmacologiche.

ELIMINAZIONE DEI FARMACI DALL'ORGANISMO

L'eliminazione di un farmaco avviene per escrezione e/o per biotrasformazione; le possibili tappe metaboliche a cui può andare incontro un farmaco e gli effetti del metabolismo sull'attività del farmaco stesso sono descritte nel capitolo XX. La principale via di escrezione delle sostanze endogene ed esogene dall'organismo è quella renale ma diversi farmaci sono escreti in quota significativa a livello biliare; la possibilità di eliminazione di farmaci a livello polmonare (in particolare i gas anestetici) verrà discussa nel capitolo YY.

In linea di massima, i processi che portano alla eliminazione della maggior parte dei farmaci seguono una cinetica di I ordine. Il significato di questo termine è illustrato nel Box: *Le cinetiche di I ordine*, del capitolo 34. E' però importante ricordare che la cinetica di eliminazione di alcuni farmaci può non essere esclusivamente di I ordine: questo avviene per quei farmaci, come la fenitoina e l'alcool, per i quali l'eliminazione si basa fundamentalmente su processi metabolici (o di escrezione attiva renale) saturabili. In questo caso la cinetica di eliminazione è di I ordine solo a concentrazioni non saturanti il sistema di biotrasformazione o di trasporto.

IL CONCETTO DI EMIVITA

INSERIRE FIGURA DI CURVA LIDOCAINA

Quando una cinetica di eliminazione è di I ordine, essa disegnerà una retta in un grafico in scala semilogaritmica (vedi fase di eliminazione di figura). Dai grafici si può facilmente ricavare che l'intervallo di tempo che separa due punti in cui il valore di concentrazione del secondo sia la metà del primo è sempre lo stesso e dipende unicamente dalla pendenza della retta. L'intervallo di tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si dimezzi è quindi indipendente dal valore di concentrazione iniziale e viene detto emivita o $t_{1/2}$.

Il valore di emivita esprime l'efficienza dei processi di eliminazione dell'organismo nei confronti di un dato farmaco. Esso è indipendente dalla concentrazione del farmaco ed unicamente dipendente dallo stato funzionale degli organi o sistemi del paziente preposti all'eliminazione del farmaco stesso.

Farmaci con emivita breve (e quindi con k elevata) saranno eliminati rapidamente; farmaci con emivita lunga permarranno a lungo all'interno dell'organismo. Ogni farmaco è caratterizzato da un suo proprio valore di emivita che può variare dai pochi minuti alle settimane.

Alterazioni patologiche degli organi di eliminazione porteranno ad un aumento dell'emivita di un farmaco e quindi ad un prolungamento dei suoi effetti (benefici o tossici). Difetti nei processi di eliminazione del farmaco determinano un aumento del valore massimo di concentrazione plasmatica conseguente alla somministrazione di una dose del farmaco. Alterazioni dei valori di emivita richiedono correzioni del regime terapeutico a cui il paziente è sottoposto soprattutto per quei farmaci in cui la finestra terapeutica della concentrazione plasmatica è ristretta.

IL CONCETTO DI CLEARANCE

Con il termine *clearance* si intende il volume di sangue virtualmente ripulito nell'unità di tempo dai processi di eliminazione;

L'unità di misura della clearance (Cl) è volume per unità di tempo.

Per ogni farmaco in ciascun paziente la clearance ha un valore costante indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco.

ESCREZIONE RENALE DEI FARMACI

Il principio di funzionamento del rene è la filtrazione poco selettiva di grossi volumi di liquido plasmatico seguita dal riassorbimento più selettivo di circa il 99% dell'acqua filtrata e di parte dei relativi soluti e dalla secrezione attiva tubulare di acidi e basi dal plasma al lume tubulare.

Il rene riceve un importante flusso ematico (circa 1.3 litri/min, corrispondente a circa il 25% della gittata cardiaca). Circa il 20% della componente acquosa (flusso plasmatico \blackspadesuit 650 ml/min) viene filtrato a livello glomerulare, determinando un tasso di filtrazione glomerulare che si aggira sui 130 ml/min (più di 150 litri al giorno). I capillari glomerulari sono caratterizzati da una permeabilità particolarmente elevata, e con l'acqua plasmatica sono filtrati a livello glomerulare sostanze con peso molecolare fino a diverse migliaia di Dalton. Vengono trattenute le proteine plasmatiche, e di conseguenza la quota dei composti e farmaci ad esse legata.

Nel percorso lungo il nefrone processi attivi di riassorbimento di ioni determinano il riassorbimento del 99% dell'acqua filtrata; contemporaneamente tutti i farmaci sufficientemente lipofili e in grado di attraversare per diffusione passiva le membrane delle cellule tubulari, sono riassorbiti dalla preurina e ritornano in circolo. I composti con caratteristiche di idrofilia intermedia vengono parzialmente riassorbiti in funzione del loro grado di ionizzazione e del coefficiente di ripartizione della quota non ionizzata; le molecole cariche o con basso coefficiente di ripartizione, che non sono in grado di attraversare le membrane cellulari tubulari, sono escrete.

Fattori che determinano la clearance renale di un farmaco

Numerosi sono i fattori che influenzano i valori di clearance renale di un farmaco. Favoriscono l'eliminazione renale l'assenza di legame alle proteine plasmatiche, l'elevata idrofilia, il grado di ionizzazione e la presenza di sistemi di trasporto attivo a livello tubulare.

Alterazioni del flusso renale o glomerulare, patologie che limitano la permeabilità glomerulare o la funzionalità tubulare determinano una riduzione della clearance renale dei farmaci. Gli effetti saranno ovviamente più marcati per quei farmaci il cui indice d'estrazione renale è elevato.

E' pratica comune stimare la presumibile clearance renale di un farmaco sulla base della clearance della creatinina, che costituisce un buon indice complessivo della funzionalità renale, e si può stimare indirettamente con equazioni o tabulazioni sulla base della concentrazione plasmatica della creatinina. Aumenti della creatinemia rispetto ai valori normali indicano ridotta funzionalità renale e lasciano presumere una ridotta clearance per farmaci eliminati prevalentemente a questo livello, con conseguente allungamento delle emivite.

Una situazione nella quale i valori di clearance renale risultano particolarmente alterati è costituita dal neonato, e specialmente dal prematuro. In questi casi infatti i sistemi di trasporto tubulari non sono sviluppati in modo completo e risultano inefficienti. Le clearances renali dei farmaci risultano conseguentemente ridotte anche significativamente. Al tempo stesso la percentuale di acqua sul peso corporeo è di regola più alta nell'infante, e l'emivita dei farmaci può risultare prolungata anche di tre/quattro volte. Anche nel bambino le relazioni tra peso e volume di distribuzione, e tra peso e clearance renale, non sono sovrapponibili a quelle presenti nell'adulto, e di conseguenza le emivite di eliminazione renale non sono coincidenti.

ESCREZIONE EPATICA E CIRCOLO ENTERO-EPATICO

Il fegato svolge due diverse importanti funzioni sui farmaci presenti nell'organismo: metabolismo ed escrezione. I due processi sono strettamente legati in quanto un importante processo metabolico operato dagli epatociti consiste nella coniugazione di farmaci (e composti chimici in generale) con gruppi polari, processo che accrescendo il peso molecolare e la polarità dei composti li rende più suscettibili alla escrezione attiva nella bile.

L'escrezione biliare, al pari della attività metabolica degli epatociti, ha particolare importanza per i farmaci somministrati per via orale che attraverso il circolo portale raggiungono il fegato e possono subire una pesante metabolizzazione o escrezione prima di raggiungere il circolo sistemico (*eliminazione presistemica o effetto di primo passaggio*). Questo fenomeno può ridurre notevolmente la biodisponibilità orale di un farmaco che pure venga bene assorbito.

Una volta escreto nella bile, il farmaco non viene necessariamente eliminato dall'organismo in quanto, se le sue caratteristiche fisico-chimiche lo permettono, esso può venire riassorbito a livello intestinale. Ciò è particolarmente frequente per farmaci escreti dopo coniugazione con acido glicuronico. Infatti il coniugato può venire scisso dalla attività β -glicuronidasi presente nell'intestino. In questi casi si verifica un continuo *circolo entero-epatico* che può mantenere il composto (esogeno o endogeno) nell'organismo finché esso non viene metabolizzato o escreto per via renale; questa possibilità di ricircolo è essenziale per evitare la deplezione continua di sostanze endogene quali acidi biliari, vitamine D e B₁₂, acido folico ed estrogeni.

La compromissione della funzione epatica può interferire anche in misura notevole con la escrezione biliare di farmaci; purtroppo, la situazione è molto meno chiara rispetto alla escrezione renale, sia per il diverso grado di compromissione che si può presentare a carico di epatociti, albero biliare e vascolarizzazione, sia per l'impossibilità di misurare direttamente i livelli di escrezione dei farmaci nella bile.

RAPPORTO TRA METABOLISMO ED ESCREZIONE

La eliminazione renale dei farmaci è, come abbiamo visto, fortemente influenzata dalla idrosolubilità e dal grado di ionizzazione; anche a livello epatico, la presenza di gruppi polari favorisce notevolmente la escrezione. La maggior parte dei meccanismi di metabolizzazione, soprattutto in sede epatica, tendono ad aumentare il grado di idrofilia o polarizzazione dei substrati, favorendone così la successiva escrezione. Sulla base di queste osservazioni, è facile comprendere come il metabolismo dei farmaci sia solo un aspetto della attività generale di metabolismo, orientata a rendere i composti sia endogeni che esogeni più facilmente e rapidamente eliminabili, favorendo così il ricambio ed impedendo l'accumulo nell'organismo di sostanze assorbite o prodotte, fisiologicamente o patologicamente. Questo spiega come mai in alcuni casi l'attività metabolica epatica possa modificare il farmaco senza inattivarlo, o addirittura modificare un precursore inattivo generando il composto farmacologicamente attivo.

DISTRIBUZIONE

Per poter prevedere con una certa precisione l'entità dell'effetto di un farmaco su un particolare organo, occorrerebbe misurarne la concentrazione nell'organo stesso. Ciò è possibile nell'animale ma quasi impossibile nell'uomo, dove l'unico dato facilmente ottenibile è la concentrazione plasmatica. Tuttavia quest'ultima può essere utile per ottenere una stima adeguata della concentrazione del farmaco nel compartimento di interesse se si è a conoscenza della velocità e dell'entità dei fenomeni di distribuzione. Entrambi questi parametri variano a seconda del farmaco e del compartimento d'interesse.

Il termine distribuzione definisce quella serie di fenomeni che sono alla base del trasferimento di farmaco tra i vari compartimenti che costituiscono l'organismo; la velocità con cui un farmaco si distribuisce tra il sangue e i vari compartimenti tissutali e l'entità della distribuzione stessa dipendono da fattori diversi, quali il flusso ematico ed il volume di ciascun compartimento, la capacità del farmaco di attraversare le varie membrane presenti nel tessuto o di legarsi alle proteine plasmatiche e/o a componenti tissutali. L'insieme di questi fattori porta a stabilire concentrazioni nel sangue e nei vari tessuti che possono restare diverse tra loro anche una volta raggiunto l'equilibrio di distribuzione. Alcuni compartimenti a lentissimo equilibrio, come il tessuto adiposo a scarsissima perfusione, possono non riuscire neppure ad equilibrarsi con il plasma prima che il farmaco venga eliminato, o seguire le concentrazioni plasmatiche con notevole ritardo. Per i tessuti che riescono ad equilibrarsi con il plasma, una volta raggiunto l'equilibrio il *rapporto di concentrazione tessuto/plasma rimarrà costante*, benché tutte le concentrazioni diminuiscano via via a causa dei processi di eliminazione, finché non viene somministrata una nuova dose di farmaco.

Per comprendere chiaramente i fenomeni di distribuzione nell'organismo è utile approfondire due aspetti cruciali: il concetto di volume di distribuzione apparente ed il legame dei farmaci alle proteine plasmatiche.

IL VOLUME APPARENTE DI DISTRIBUZIONE

Un importante concetto operativo, per studiare la distribuzione di un farmaco nell'organismo, è il *volume apparente di distribuzione* (V_d). Un farmaco si distribuisce nella fase acquosa del sangue, nei liquidi extracellulari ed eventualmente intracellulari, e (in funzione del suo coefficiente di ripartizione) nelle membrane cellulari e nei depositi lipidici; esso si può legare anche in parte a proteine plasmatiche ed altri accettori. La sua concentrazione non sarà la stessa in ognuno di questi "compartimenti" e pertanto il volume (*litri*) calcolato dal rapporto tra dose di farmaco somministrata (*quantità*) e concentrazione plasmatica misurata (*quantità/litro*) non sarà in realtà il volume d'acqua dell'organismo, ma sarà un volume di distribuzione apparente V_d , di volta in volta diverso a seconda del coefficiente di ripartizione del farmaco, del suo legame con le proteine plasmatiche e dell'affinità per esso di tessuti "deposito".

Il V_d mette in relazione la concentrazione plasmatica con la quantità di farmaco presente nell'organismo

Conoscere il volume di distribuzione apparente di un farmaco è importante per poter stimare quale sarà la sua concentrazione plasmatica dopo che esso si è completamente distribuito nei vari tessuti. Infatti il volume apparente di distribuzione è, per definizione, dato dalla seguente formula:

$$35.1. V_d = \frac{\text{Quantità di farmaco nel corpo all' equilibrio di distribuzione}}{\text{Concentrazione plasmatica del farmaco}}$$

Tranne alcune (ma importanti) eccezioni, il tempo necessario per il raggiungimento dell'equilibrio di distribuzione è molto minore di quello necessario per una sostanziale eliminazione del farmaco somministrato.

IL LEGAME DEI FARMACI ALLE PROTEINE PLASMATICHE

Nel sangue un farmaco può essere libero nell'acqua, legato a proteine plasmatiche o alle cellule circolanti. Per motivi inerenti le metodiche di analisi biochimica utilizzate, nella maggior parte dei casi la concentrazione dei farmaci viene effettuata sulla fase plasmatica. E' però intuitivo che solo la quota di farmaco libero (non legato alle proteine plasmatiche) è in realtà in grado di uscire dal letto capillare e di mettersi in equilibrio nei volumi tissutali extravascolari. Potremmo quindi considerare il plasma come costituito da due compartimenti: la fase proteica che funge da organo di deposito circolante e la fase liquida, che è in equilibrio con tutti gli altri compartimenti tissutali (compresa la fase proteica del plasma stesso). Quindi il conoscere la concentrazione plasmatica potrebbe non essere sufficiente per stimare con accuratezza la concentrazione tissutale del farmaco; come vedremo più avanti, la vera complicazione nasce dal fatto che la frazione libera del farmaco presente nel plasma può variare considerevolmente tra individui diversi e in corso di patologie e di terapie multifarmacologiche.

ELIMINAZIONE DEI FARMACI DALL'ORGANISMO

L'eliminazione di un farmaco avviene per escrezione e/o per biotrasformazione; le possibili tappe metaboliche a cui può andare incontro un farmaco e gli effetti del metabolismo sull'attività del farmaco stesso sono descritte nel capitolo XX. La principale via di escrezione delle sostanze endogene ed esogene dall'organismo è quella renale ma diversi farmaci sono escreti in quota significativa a livello biliare; la possibilità di eliminazione di farmaci a livello polmonare (in particolare i gas anestetici) verrà discussa nel capitolo YY.

In linea di massima, i processi che portano alla eliminazione della maggior parte dei farmaci seguono una cinetica di I ordine. Il significato di questo termine è illustrato nel Box: *Le cinetiche di I ordine*, del capitolo 34. E' però importante ricordare che la cinetica di eliminazione di alcuni farmaci può non essere esclusivamente di I ordine: questo avviene per quei farmaci, come la fenitoina e l'alcool, per i quali l'eliminazione si basa fondamentalmente su processi metabolici (o di escrezione attiva renale) saturabili. In questo caso la cinetica di eliminazione è di I ordine solo a concentrazioni non saturanti il sistema di biotrasformazione o di trasporto.

IL CONCETTO DI EMIVITA

**INSERIRE FIGURA DI CURVA
LIDOCAINA**

Quando una cinetica di eliminazione è di I ordine, essa disegnerà una retta in un grafico in scala semilogaritmica (vedi fase di eliminazione di figura). Dai grafici si può facilmente ricavare che l'intervallo di tempo che separa due punti in cui il valore di concentrazione del secondo sia la metà del primo è sempre lo stesso e dipende unicamente dalla pendenza della retta. L'intervallo di tempo necessario perché la concentrazione plasmatica si dimezzi è quindi indipendente dal valore di concentrazione iniziale e viene detto emivita o $t_{1/2}$.

Il valore di emivita esprime l'efficienza dei processi di eliminazione dell'organismo nei confronti di un dato farmaco. Esso è indipendente dalla concentrazione del farmaco ed unicamente dipendente dallo stato funzionale degli organi o sistemi del paziente preposti all'eliminazione del farmaco stesso.

Farmaci con emivita breve (e quindi con k elevata) saranno eliminati rapidamente; farmaci con emivita lunga permarranno a lungo all'interno dell'organismo. Ogni farmaco è caratterizzato da un suo proprio valore di emivita che può variare dai pochi minuti alle settimane.

Alterazioni patologiche degli organi di eliminazione porteranno ad un aumento dell'emivita di un farmaco e quindi ad un prolungamento dei suoi effetti (benefici o tossici). Difetti nei processi di eliminazione del farmaco determinano un aumento del valore massimo di concentrazione plasmatica conseguente alla somministrazione di una dose del farmaco. Alterazioni dei valori di emivita richiedono correzioni del regime terapeutico a cui il paziente è sottoposto soprattutto per quei farmaci in cui la finestra terapeutica della concentrazione plasmatica è ristretta.

IL CONCETTO DI CLEARANCE

Con il termine *clearance* si intende il volume di sangue virtualmente ripulito nell'unità di tempo dai processi di eliminazione;

L'unità di misura della clearance (Cl) è volume per unità di tempo.

Per ogni farmaco in ciascun paziente la clearance ha un valore costante indipendente dalla concentrazione plasmatica del farmaco.

ESCREZIONE RENALE DEI FARMACI

Il principio di funzionamento del rene è la filtrazione poco selettiva di grossi volumi di liquido plasmatico seguita dal riassorbimento più selettivo di circa il 99% dell'acqua filtrata e di parte dei relativi soluti e dalla secrezione attiva tubulare di acidi e basi dal plasma al lume tubulare.

Il rene riceve un importante flusso ematico (circa 1.3 litri/min, corrispondente a circa il 25% della gittata cardiaca). Circa il 20% della componente acquosa (flusso plasmatico \blackspadesuit 650 ml/min) viene filtrato a livello glomerulare, determinando un tasso di filtrazione glomerulare che si aggira sui 130 ml/min (più di 150 litri al giorno). I capillari glomerulari sono caratterizzati da una permeabilità particolarmente elevata, e con l'acqua plasmatica sono filtrati a livello glomerulare sostanze con peso molecolare fino a diverse migliaia di Dalton. Vengono trattenute le proteine plasmatiche, e di conseguenza la quota dei composti e farmaci ad esse legata.

Nel percorso lungo il nefrone processi attivi di riassorbimento di ioni determinano il riassorbimento del 99% dell'acqua filtrata; contemporaneamente tutti i farmaci sufficientemente lipofili e in grado di attraversare per diffusione passiva le membrane delle cellule tubulari, sono riassorbiti dalla preurina e ritornano in circolo. I composti con caratteristiche di idrofilia intermedia vengono parzialmente riassorbiti in funzione del loro grado di ionizzazione e del coefficiente di ripartizione della quota non ionizzata; le molecole cariche o con basso coefficiente di ripartizione, che non sono in grado di attraversare le membrane cellulari tubulari, sono escrete.

Fattori che determinano la clearance renale di un farmaco

Numerosi sono i fattori che influenzano i valori di clearance renale di un farmaco. Favoriscono l'eliminazione renale l'assenza di legame alle proteine plasmatiche, l'elevata idrofilia, il grado di ionizzazione e la presenza di sistemi di trasporto attivo a livello tubulare.

Alterazioni del flusso renale o glomerulare, patologie che limitano la permeabilità glomerulare o la funzionalità tubulare determinano una riduzione della clearance renale dei farmaci. Gli effetti saranno ovviamente più marcati per quei farmaci il cui indice d'estrazione renale è elevato.

E' pratica comune stimare la presumibile clearance renale di un farmaco sulla base della clearance della creatinina, che costituisce un buon indice complessivo della funzionalità renale, e si può stimare indirettamente con equazioni o tabulazioni sulla base della concentrazione plasmatica della creatinina. Aumenti della creatinemia rispetto ai valori normali indicano ridotta funzionalità renale e lasciano

presumere una ridotta clearance per farmaci eliminati prevalentemente a questo livello, con conseguente allungamento delle emivite.

Una situazione nella quale i valori di clearance renale risultano particolarmente alterati è costituita dal neonato, e specialmente dal prematuro. In questi casi infatti i sistemi di trasporto tubulari non sono sviluppati in modo completo e risultano inefficienti. Le clearances renali dei farmaci risultano conseguentemente ridotte anche significativamente. Al tempo stesso la percentuale di acqua sul peso corporeo è di regola più alta nell'infante, e l'emivita dei farmaci può risultare prolungata anche di tre/quattro volte. Anche nel bambino le relazioni tra peso e volume di distribuzione, e tra peso e clearance renale, non sono sovrapponibili a quelle presenti nell'adulto, e di conseguenza le emivite di eliminazione renale non sono coincidenti.

ESCREZIONE EPATICA E CIRCOLO ENTERO-EPATICO

Il fegato svolge due diverse importanti funzioni sui farmaci presenti nell'organismo: metabolismo ed escrezione. I due processi sono strettamente legati in quanto un importante processo metabolico operato dagli epatociti consiste nella coniugazione di farmaci (e composti chimici in generale) con gruppi polari, processo che accrescendo il peso molecolare e la polarità dei composti li rende più suscettibili alla escrezione attiva nella bile.

L'escrezione biliare, al pari della attività metabolica degli epatociti, ha particolare importanza per i farmaci somministrati per via orale che attraverso il circolo portale raggiungono il fegato e possono subire una pesante metabolizzazione o escrezione prima di raggiungere il circolo sistemico (*eliminazione presistemica o effetto di primo passaggio*). Questo fenomeno può ridurre notevolmente la biodisponibilità orale di un farmaco che pure venga bene assorbito.

Una volta escreto nella bile, il farmaco non viene necessariamente eliminato dall'organismo in quanto, se le sue caratteristiche fisico-chimiche lo permettono, esso può venire riassorbito a livello intestinale. Ciò è particolarmente frequente per farmaci escreti dopo coniugazione con acido glicuronico. Infatti il coniugato può venire scisso dalla attività β -glicuronidasi presente nell'intestino. In questi casi si verifica un continuo *circolo entero-epatico* che può mantenere il composto (esogeno o endogeno) nell'organismo finché esso non viene metabolizzato o escreto per via renale; questa possibilità di ricircolo è essenziale per evitare la deplezione continua di sostanze endogene quali acidi biliari, vitamine D e B₁₂, acido folico ed estrogeni.

La compromissione della funzione epatica può interferire anche in misura notevole con la escrezione biliare di farmaci; purtroppo, la situazione è molto meno chiara rispetto alla escrezione renale, sia per il diverso grado di compromissione che si può presentare a carico di epatociti, albero biliare e vascolarizzazione, sia per l'impossibilità di misurare direttamente i livelli di escrezione dei farmaci nella bile.

RAPPORTO TRA METABOLISMO ED ESCREZIONE

La eliminazione renale dei farmaci è, come abbiamo visto, fortemente influenzata dalla idrosolubilità e dal grado di ionizzazione; anche a livello epatico, la presenza di gruppi polari favorisce notevolmente la escrezione. La maggior parte dei meccanismi di metabolizzazione, soprattutto in sede epatica, tendono ad aumentare il grado di idrofilia o polarizzazione dei substrati, favorendone così la successiva escrezione. Sulla base di queste osservazioni, è facile comprendere come il metabolismo dei farmaci sia solo un aspetto della attività generale di metabolismo, orientata a rendere i composti sia endogeni che esogeni più facilmente e rapidamente eliminabili, favorendo così il ricambio ed impedendo l'accumulo nell'organismo di sostanze assorbite o prodotte, fisiologicamente o patologicamente. Questo spiega come mai in alcuni casi l'attività metabolica epatica possa modificare il farmaco senza inattivarlo, o addirittura modificare un precursore inattivo generando il composto farmacologicamente attivo.