



Farmacocinetica e droghe

R. Urso

Dipartimento di Farmacologia Giorgio Segre

Università di Siena

Centro Studi sulle Dipendenze Patologiche

Indice

1	Farmacocinetica e farmacodinamica	5
2	Somministrazione delle sostanze d'abuso e dei farmaci	5
3	Vie di somministrazione e assorbimento	6
4	Parametri farmacocinetici	9
4.1	C _{max} e T _{max}	10
4.2	Semivita della fase terminale	10
4.3	Area sotto la curva	11
5	Esempio 1: cinetica della eroina e morfina	12
6	Esempio 2: cinetica della cocaina	15
7	Conclusioni	17

Elenco delle figure

1	Rappresentazione grafica dei processi di assorbimento, distribuzione e eliminazione di sostanze	6
2	Rappresentazione grafica del circolo di sangue: il sangue arterioso pompato dal cuore irrori i tessuti dai quali esce il sangue venoso che ritorna al cuore e ai polmoni. Tutti gli organi escluso il polmone sono in parallelo perché il flusso di sangue si ripartisce tra loro irrorandoli contemporaneamente, mentre il polmone è in serie con gli altri organi perché tutto il sangue dopo essere passato per i tessuti passa al polmone. Le frecce che escono da alcuni organi verso l'esterno indicano l'eliminazione del farmaco. Il fegato, per esempio, può produrre metaboliti che a loro volta entrano nel circolo. Si noti che il cuore è indicato per la sua funzione meccanica, mentre come tessuto è anch'esso in parallelo con gli altri organi. Nel grafico sono indicate anche alcune vie di somministrazione.	7
3	il farmaco è stato somministrato per via orale e viene in parte metabolizzato e in parte escreto come tale nelle urine. La scala delle ordinate non è omogenea perché le unità di misura cambiano a seconda della curva alla quale si riferiscono: farmaco nel sito di assorbimento e farmaco nelle urine sono quantità, mentre farmaco nel sangue e metabolita nel sangue sono concentrazioni. Il tempo 0 è il tempo di somministrazione di farmaco.	8
4	Grafico delle concentrazioni plasmatiche di farmaco interpolate da una funzione monoesponenziale. La funzione monoesponenziale ha la proprietà di dimezzare sempre il suo valore dopo un intervallo fisso di tempo. La semivita in questo esempio è 2 ore e nel grafico si vede che la monoesponenziale che interpola i punti sperimentali (linea continua) dimezza il suo valore ogni 2 ore.	11
5	Concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina.	13
6	Concentrazioni plasmatiche della morfina e dei suoi glucuronidi dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina.	14
7	Concentrazioni plasmatiche di M6G dopo somministrazione di morfina o di M6G per via endovenosa (concentrazioni normalizzate per dose).	14

8	Concentrazioni di cocaina nel plasma e nella saliva dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).	15
9	Concentrazioni di benzoilecgonina (BZE) nel plasma e nella saliva dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).	16
10	Concentrazioni plasmatiche di cocaina e di benzoilecgonina (BZE) dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).	17
11	Concentrazioni di cocaina (plasma e saliva) e di benzoilecgonina (BZE, saliva) dopo aver fumato circa 40 mg di cocaina (valori medi di 7 soggetti).	18
12	Concentrazioni plasmatiche di cocaina dopo aver fumato circa 40 mg o dopo somministrazione endovenosa di 44.8 mg di cocaina (valori medi di 7 soggetti).	18

1 Farmacocinetica e farmacodinamica

Farmaci e droghe possono agire sugli organismi viventi interagendo con recettori specifici presenti in uno o più distretti dell'organismo umano.

Con il termine droga si indica comunemente una sostanza capace di produrre cambiamenti nello stato percettivo del soggetto con conseguenti cambiamenti del suo comportamento e, eventualmente, innescando in misura variabile meccanismi di tossicodipendenza.

Le modalità attraverso le quali le molecole di sostanza attiva sono assorbite, raggiungono il sito che contiene i recettori specifici e vengono infine eliminate, sono fattori importanti per comprendere l'andamento temporale degli effetti che producono (farmacodinamica).

La farmacocinetica si propone di studiare l'assorbimento, la distribuzione, le biotrasformazioni e l'eliminazione dei farmaci sia nell'uomo che nell'animale. Per assorbimento e distribuzione si intende rispettivamente il passaggio delle molecole dal sito di somministrazione al sangue e il passaggio dal sangue ai tessuti, infatti è noto che tutti i tessuti sono irrorati dal sangue che porta loro i diversi nutrienti necessari per la vita e rimuove i prodotti nocivi che vengono generati.

Il sangue, a sua volta, irrori anche organi come il rene o fegato che hanno il compito di rimuovere definitivamente dall'organismo quelle sostanze che, se si accumulerebbero, potrebbe diventare nocive.

Per eliminazione si intende sia l'insieme delle biotrasformazioni delle molecole in vivo, sia il passaggio delle molecole dal sangue all'esterno del corpo attraverso le urine, la bile e le feci o altre vie. Entrambi i processi sono importanti, infatti le molecole di molti farmaci o droghe vengono metabolizzate dall'organismo (trasformate in molecole diverse) che poi sono più facilmente escrete nelle urine o nella bile. A volte questi prodotti di trasformazione non sono inattivi, ma hanno più o meno le stesse proprietà farmacologiche della sostanza somministrata e producono effetti che si sommano a quelli del precursore, mentre a volte possono avere anche effetti tossici.

Questi processi sono illustrati graficamente in Figura 1 e 2.

2 Somministrazione delle sostanze d'abuso e dei farmaci

I farmaci e le droghe possono entrare nel circolo sanguigno in diversi modi a seconda della via di somministrazione. Misurando le quantità o le concentrazioni di farmaco nel sangue, nelle urine e in altri distretti dell'organismo, si possono ottenere informazioni sulle modalità di passaggio delle molecole

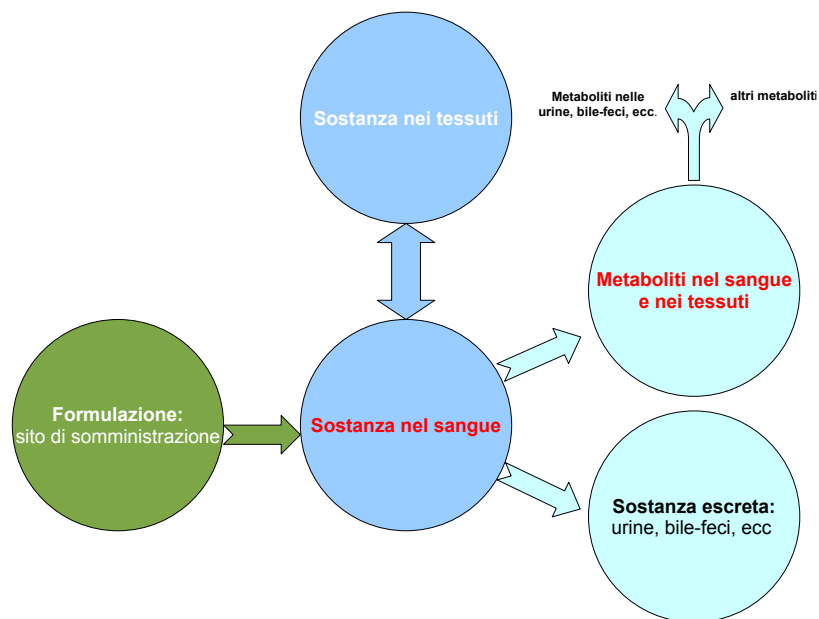


Figura 1: Rappresentazione grafica dei processi di assorbimento, distribuzione e eliminazione di sostanze

nei vari tessuti fino alla loro definitiva eliminazione.

In figura 3 sono riportati i possibili risultati di uno studio ideale di farmacocinetica nel quale sono state misurate le quantità o concentrazioni di farmaco e metabolita in diversi fluidi biologici.

Gli effetti prodotti, sia terapeutici che tossici, dipendono dalle concentrazioni di sostanza che si raggiungono nel sito che ospita i recettori sensibili e, nel caso delle droghe, questi recettori si trovano principalmente nel cervello. Nell'uomo non è pensabile poter misurare le concentrazioni di sostanza in questo distretto, tuttavia l'equilibrio tra sangue e cervello si raggiunge spesso velocemente e quindi gli effetti osservati possono essere predetti con buona approssimazione anche dalle concentrazioni plasmatiche che sono facilmente misurabili.

3 Vie di somministrazione e assorbimento

Farmaci e droghe possono essere somministrate per diverse vie, per esempio per via parenterale (che non segue la via gastroenterica o orale) o per via enterale. Di seguito sono riportate le vie più comuni:

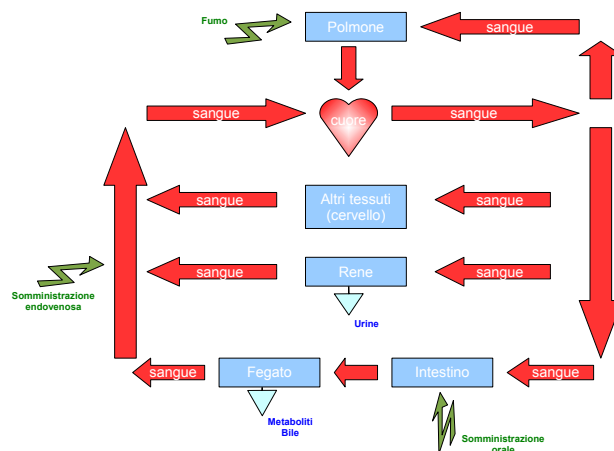


Figura 2: Rappresentazione grafica del circolo di sangue: il sangue arterioso pompato dal cuore irrori i tessuti dai quali esce il sangue venoso che ritorna al cuore e ai polmoni. Tutti gli organi escluso il polmone sono in parallelo perché il flusso di sangue si ripartisce tra loro irrorandoli contemporaneamente, mentre il polmone è in serie con gli altri organi perché tutto il sangue dopo essere passato per i tessuti passa al polmone. Le frecce che escono da alcuni organi verso l'esterno indicano l'eliminazione del farmaco. Il fegato, per esempio, può produrre metaboliti che a loro volta entrano nel circolo. Si noti che il cuore è indicato per la sua funzione meccanica, mentre come tessuto è anch'esso in parallelo con gli altri organi. Nel grafico sono indicate anche alcune vie di somministrazione.

- endovenosa
- nasale (inalazione)
- fumo (assorbimento polmonare)
- sottocutanea
- intramuscolare
- orale
- sublinguale
- topica (mucose, cute, occhio)
- rettale

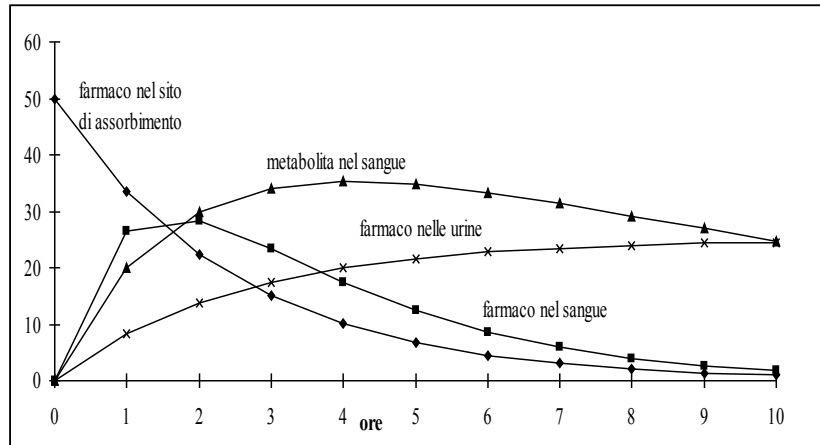


Figura 3: il farmaco è stato somministrato per via orale e viene in parte metabolizzato e in parte escreto come tale nelle urine. La scala delle ordinate non è omogenea perchè le unità di misura cambiano a seconda della curva alla quale si riferiscono: farmaco nel sito di assorbimento e farmaco nelle urine sono quantità, mentre farmaco nel sangue e metabolita nel sangue sono concentrazioni. Il tempo 0 è il tempo di somministrazione di farmaco.

Le droghe possono essere preparate in diversi modi a seconda del tipo di somministrazione che in genere sono: la via endovenosa, nasale e sottocutanea, per inalazione di fumo e per ingestione.

Qualunque sia il modo di assunzione è necessario che la sostanza entri nel circolo sistemico affinché possa raggiungere i tessuti e i suoi recettori e, se la somministrazione non avviene direttamente in vena, le diverse membrane che le molecole devono attraversare possono rallentare in modo significativo l'insorgenza degli effetti.

In generale lo sniffing, il fumo e l'assunzione sublinguale producono un rapido assorbimento di sostanza e quindi un rapido effetto. Dopo somministrazione orale, invece, l'assorbimento può essere molto variabile perchè influenzato da diversi fattori come l'acidità gastrica, la contemporanea assunzione di cibo e lo svuotamento gastrico o la presenza di altri farmaci.

Un altro fattore che è in grado di ridurre la quantità di farmaco assorbito dopo somministrazione orale, è l'effetto di primo passaggio attraverso il fe-

gato. Infatti è noto che tutte le sostanze somministrate per via orale, devono entrare nella vena porta per giungere nel circolo sistemico e quindi passare necessariamente attraverso il fegato. In questo modo è possibile che parte della dose di farmaco o droga somministrata venga direttamente metabolizzata durante questo primo passaggio e che la dose effettiva che giunge in circolo sia drasticamente ridotta.

4 Parametri farmacocinetici

La mole di dati acquisiti durante uno studio farmacocinetica clinica è spesso ingente. Per esempio, in un tipico studio condotto nell'uomo si hanno generalmente non meno di 12 campioni di plasma per soggetto in più soggetti trattati con lo stesso farmaco.

Studiare più soggetti è importante perchè i processi di assorbimento, distribuzione ed eliminazione possono essere molto variabili nella popolazione e dipendere dal sesso, da fattori genetici, dall'età e da tante altre variabili che spesso non è possibile tenere sotto controllo, quindi la stessa dose di farmaco o droga può produrre livelli molto diversi da soggetto a soggetto.

Il risultato è che, per descrivere la cinetica nella popolazione occorre considerare un numero molto elevato di dati. Questo numero aumenta ancora se in tutti i soggetti sono stati campionati anche più distretti oltre al sangue, come urine o feci, oppure se si sono misurati i livelli di uno o più metaboliti. Per valutare e comunicare i risultati di questi esperimenti nel modo più semplice e sintetico possibile, si ricorre all'uso di alcuni parametri riassuntivi che servono per caratterizzare il profilo farmacocinetico di una sostanza. I più utilizzati sono:

- tempo di picco (T_{max});
- concentrazione di picco (C_{max})
- semivita della fase di scomparsa terminale ($t_{1/2}$)
- area sotto la curva (AUC)

Quando il protocollo prevede campionamenti anche nelle urine, a questi parametri occorre aggiungere le quantità di farmaco escreto o le percentuali della dose escreta nelle urine. Si noti che le concentrazioni di farmaco nelle urine sono raramente di interesse in farmacocinetica anche se questa è la grandezza che viene misurata direttamente. Le quantità, invece, consentono di fare dei bilanci di massa e per poterle calcolare dalle concentrazioni è necessario registrare anche i volumi delle urine escrete durante l'esperimento.

4.1 Cmax e Tmax

La concentrazione di picco (Cmax) e il tempo di picco (Tmax) si ottengono direttamente dalla serie dei dati sperimentali e sono rispettivamente la concentrazione massima di sostanza osservata nel sangue e il relativo tempo.

Quando il farmaco è somministrato per via endovenosa il tempo di picco è teoricamente 0 (tempo della somministrazione) e infatti dopo pochi minuti, necessari per il rimescolamento del sangue, le concentrazioni della sostanza iniettata sono sempre decrescenti. Se il farmaco viene infuso in vena a velocità costante, il tempo di picco corrisponde al tempo di durata dell'infusione, mentre per le altre vie di somministrazione può essere preso come un indicatore della velocità di assorbimento della sostanza. Se si fissa la velocità di eliminazione, si può dire che più Tmax è basso più la sostanza è assorbita velocemente e, viceversa, più Tmax è alto, più l'assorbimento è lento.

4.2 Semivita della fase terminale

La semivita ($t_{1/2}$) è un parametro che viene utilizzato per descrivere la pendenza delle curve di concentrazione nella loro fase di scomparsa terminale e il suo significato è legato ad una proprietà matematica delle funzioni che vengono usate per modellare la cinetica dei farmaci: le funzioni multiesponenziali.

Il significato di questo parametro, prendendo come riferimento una funzione mono-esponenziale, è illustrato in figura 4.

Si osservi che la curva dimezza sempre il suo valore indipendentemente dal tempo da cui si parte, in altre parole lo stesso risultato si potrebbe ottenere partendo dal valore della curva al tempo 1 ora.

Se si mettono in grafico i logaritmi delle concentrazioni riportate nella stessa figura, oppure se si usa la scala semilogaritmica, si ottiene una retta.

I grafici in scala semilogaritmica sono molto utilizzati per rappresentare i dati di farmacocinetica sia perché consentono di ampliare la scala delle concentrazioni in modo da poter osservare chiaramente l'andamento dei dati in tutto l'intervallo nel quale sono compresi (a volte più ordini di grandezza), sia perché aiutano nella scelta del modello più adatto a descrivere i dati sperimentali (un grafico lineare in scala semilog indica un modello mono-esponenziale).

Non sempre la cinetica dei farmaci segue un andamento come illustrato nella Figura 4 (cinetica mono-esponenziale), tuttavia è stato osservato che dopo un certo tempo dalla somministrazione le concentrazioni dei farmaci nel plasma e nei tessuti tendono quasi sempre, in prima approssimazione, a decrescere con un andamento lineare in scala semilogaritmica. Questo significa dire che la fase di scomparsa terminale tende quasi sempre ad avere un andamento

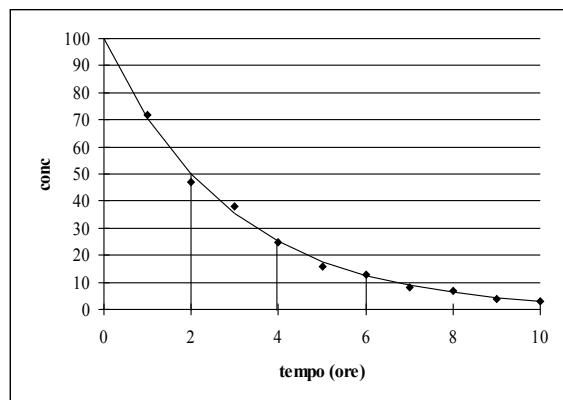


Figura 4: Grafico delle concentrazioni plasmatiche di farmaco interpolate da una funzione monoesponenziale. La funzione monoesponenziale ha la proprietà di dimezzare sempre il suo valore dopo un intervallo fisso di tempo. La semivita in questo esempio è 2 ore e nel grafico si vede che la monoesponenziale che interpola i punti sperimentali (linea continua) dimezza il suo valore ogni 2 ore.

monoesponenziale per cui ha senso definire la semivita della fase terminale di scomparsa per caratterizzare la pendenza finale della curva.

Questo parametro dà indicazioni sul tempo di permanenza della sostanza in circolo, infatti si può facilmente calcolare che dopo poco più di tre semivite le concentrazioni di farmaco cambiano di un ordine di grandezza. Per esempio, se la semivita è di 3 ore e le concentrazioni di farmaco al tempo 1 ora sono 100 g/L, allora al tempo 11 ore (3.3 volte la semivita) le concentrazioni saranno 10 g/L e al tempo 21 ore saranno 1 g/L.

4.3 Area sotto la curva

L'area sotto la curva (AUC) è un parametro che viene utilizzato in diversi modi a seconda del contesto nel quale i dati sperimentali vengono discussi. In generale questo parametro caratterizza l'esposizione al farmaco o sostanza di particolari tessuti o di tutto l'organismo se riferito al sangue.

Sotto certe ipotesi poi, l'AUC riferita al plasma o al sangue è un parametro che dipende in modo proporzionale dalla quantità di farmaco che entra in circolo e dalla capacità che ha il sistema di eliminare il farmaco (clearance), quindi, a seconda dei casi, può dare indicazioni sulla quantità assorbita o sui

processi fisiologici che caratterizzano l'eliminazione.

Ci sono diversi metodi per il calcolo della AUC, comunque, applicando la regola dei trapezi, si può ottenere in modo semplice una stima accurata di questo parametro partendo dai punti sperimentali.

5 Esempio 1: cinetica della eroina e morfina

Nel plasma umano l'eroina è rapidamente idrolizzata a 6-monoacetil-morfina e quindi a morfina. Successivamente vengono formati i glucuronidi in posizione 3 e 6 della molecola di morfina (M3G e M6G rispettivamente).

M3G é prevalente su M6G infatti solo il 13 % della morfina viene convertita in M6G dopo somministrazione ev di morfina, mentre circa il 55 % di una dose ev di eroina si ritrova nelle urine come M3G e M6G.

Entrambi i glucuronidi sono molto idrofili e per questo vengono eliminati prevalentemente nelle urine, mentre la quota eliminata per via biliare è soggetta ad essere ritrasformata nell'intestino in morfina che viene poi riassorbita in circolo come tale (ricircolo enteroepatico).

Complessivamente, dopo somministrazione per via endovenosa circa il 70 % della dose di eroina viene recuperata nelle urine non solo come morfina coniugata, ma anche come altri metaboliti seppur in minima quantità.

Diversi articoli sono stati pubblicati sulla cinetica della eroina, della morfina e degli altri metaboliti sia dopo somministrazione di eroina che di morfina e dai grafici e dai dati pubblicati è possibile ricostruire approssimativamente il profilo delle concentrazioni plasmatiche di queste molecole dopo diversi modi e vie di somministrazione.

Per esempio, in Figura 5 è riportato il profilo delle concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg di eroina per via endovenosa in meno di un minuto (20 mg sono pari a circa 54 micromoli di eroina, infatti il peso molecolare di eroina è 369.41). Si vede chiaramente che nell'arco di due ore le concentrazioni di eroina e del suo diretto metabolita scendono quasi a zero, mentre i livelli di morfina tendono a permanere in circolo molto più a lungo (risultano pari a circa 10 ng/ml a 12 ore dalla somministrazione). Si possono anche notare le oscillazioni dei livelli di morfina particolarmente evidenti nella prima ora e che sono probabilmente dovute al ricircolo enteroepatico.

In Figura 6 invece, si può vedere il profilo delle concentrazioni di morfina, di M3G e M6G dopo somministrazione e.v. di 5.64 mg (pari a 19.76 micromoli) di morfina. Le concentrazioni sono riportate in unità molari per tenere conto dei diversi pesi molecolari, infatti, in assenza di altre trasformazioni, una mole di morfina (o eroina) produce una mole di metaboliti, mentre un

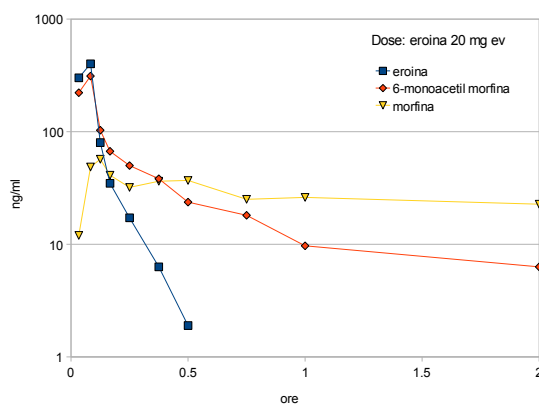


Figura 5: Concentrazioni plasmatiche di eroina, 6-monoacetil-morfina e morfina dopo somministrazione di 20 mg ev di eroina.

grammo di morfina (o eroina) non produce un grammo di metaboliti.

Il grafico mostra che il precursore (morfina) e i metaboliti tendono a decrescere parallelamente in scala semilogaritmica nella fase di scomparsa terminale. Questo fatto viene comunemente spiegato assumendo che l'eliminazione del precursore (e quindi la formazione del metabolita) è il passaggio limitante della cinetica del prodotto, infatti, se l'eliminazione del prodotto fosse più lenta, la sua semivita terminale sarebbe maggiore di quella del precursore e si potrebbe concludere che è l'eliminazione del prodotto ad essere il passaggio limitante della cinetica.

Nel caso della eroina, si è visto che la 6-monoacetil-morfina tende a permanere più a lungo del precursore in circolo e così anche la morfina rispetto al suo diretto precursore, mentre in questo caso sia il precursore che il prodotto hanno la stessa semivita. Allora, secondo la teoria, dovrebbe essere la formazione sia di M6G che di M3G ad essere più lenta della loro eliminazione e se si somministrasse direttamente per via endovenosa uno di questi metaboliti, si dovrebbe osservare una semivita plasmatica terminale del metabolita molto minore di quella osservata dopo somministrazione del precursore.

Come mostra la Figura 7, nel caso della morfina e del suo glucuronide M6G questo non accade. Dopo una fase di scomparsa rapida iniziale di M6G che può essere interpretata come una fase dove prevalgono i processi di distribuzione, si vede che le concentrazioni plasmatiche terminali di M6G dopo somministrazione di M6G e dopo morfina ev tendono a decrescere parallelamente in scala semilogaritmica.

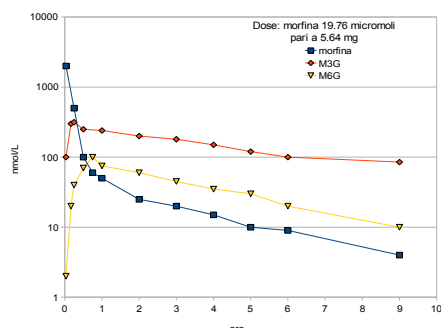


Figura 6: Concentrazioni plasmatiche della morfina e dei suoi glucuronidi dopo somministrazione di 5.64 mg ev di morfina.

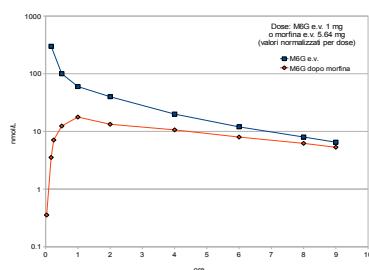


Figura 7: Concentrazioni plasmatiche di M6G dopo somministrazione di morfina o di M6G per via endovenosa (concentrazioni normalizzate per dose).

Questo fatto inatteso può essere spiegato dalla presenza di un ricircolo enteroepatico attraverso il quale M6G, dopo essere stato eliminato per via biliare nell'intestino, viene riconvertito nel suo precursore. La morfina, a sua volta, viene riassorbita in circolo e ciò contribuisce a mantenere sostenuti sia i livelli di morfina che di M6g nel plasma. In altre parole, è come se morfina e glucuronide si mantengano in equilibrio tra loro attraverso un processo di biotrasformazione reversibile.

La presenza di questo meccanismo è stata dimostrata non solo da osservazioni di tipo farmacocinetico, ma anche da esperimenti mirati e le stesse considerazioni possono valere anche per l'altro glucuronide M3G.

6 Esempio 2: cinetica della cocaina

La cocaina ha una semivita plasmatica di circa 40 – 50 minuti e i suoi effetti insorgono rapidamente dopo lo sniffing per durare circa un'ora e mezza. Se iniettata ev o se viene fumata (crack) gli effetti sono quasi istantanei e durano circa 15 minuti.

L'autosomministrazione di cocaina per via nasale è la via solitamente preferita dai consumatori abituali, tuttavia la cocaina viene rapidamente e facilmente assorbita da ciascuna delle vie abituali di somministrazione (nasale, orale, endovenosa o polmonare) e, se opportunamente trattata, può essere assunta anche per via orale.

La via sottocutanea e la via intramuscolare comportano un assorbimento più lento a causa dell'effetto vasocostrittore e gli effetti si manifestano meno rapidamente rispetto all'assunzione per via endovenosa.

La cocaina viene biotrasformata nel fegato e nel plasma in molti metaboliti inattivi e solo circa il 20% è eliminata come tale nelle urine. Cocaina e metaboliti sono misurabili nelle urine di un consumatore abituale fino a 15 giorni dopo l'ultima somministrazione.

In Figura 8 sono messe in grafico le concentrazioni di cocaina nel plasma e nella saliva dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa (valori medi di 7 soggetti). Si può vedere dal grafico che le con-

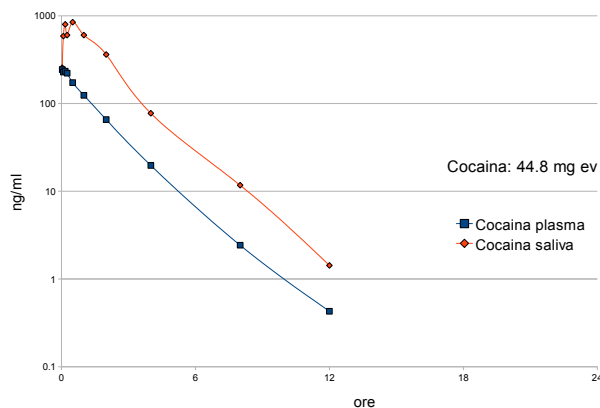


Figura 8: Concentrazioni di cocaina nel plasma e nella saliva dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).

centrazioni nella saliva sono maggiori che nel plasma e che il passaggio da

sangue a saliva è molto rapido, infatti dopo pochi minuti le concentrazioni nei due distretti si equilibrano per poi calare parallelamente in scala semi-logaritmica. Questa caratteristica rende possibile stimare la semivita della cocaina campionando la saliva e quindi usando metodi non invasivi.

Le stesse considerazioni valgono per il metabolita, la benzoilecgonina (BZE), la cui cinetica dopo somministrazione di cocaina ev è riportata in Figura 9. Anche in questo caso le curve di concentrazione nel plasma e nella saliva sono parallele.

Per mettere a confronto graficamente la semivita della cocaina con quella

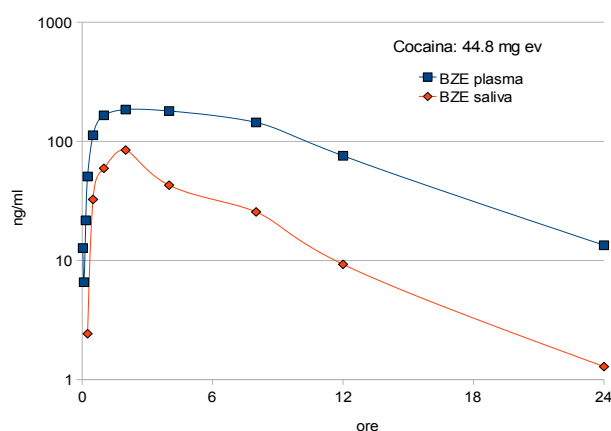


Figura 9: Concentrazioni di benzoilecgonina (BZE) nel plasma e nella saliva dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).

del suo metabolita conviene riportare nello stesso grafico le concentrazioni plasmatiche del precursore e del suo metabolita (vedi Figura 10). Dal grafico si vede che la pendenza della curva relativa alla cocaina è leggermente maggiore della pendenza di BZE e che BZE tende a permanere in circolo più a lungo del suo precursore.

La cinetica di cocaina e di BZE è stata studiata nell'uomo anche dopo aver fumato circa 40 mg di cocaina (base libera) e i risultati sono riportati in Figura 11.

Il grafico conferma quanto visto dopo somministrazione endovenosa con la differenza che i livelli plasmatici del metabolita sono ora molto maggiori nei primi minuti e decrescono inizialmente in modo molto rapido.

Per confrontare le due vie di somministrazione, conviene mettere sullo stesso grafico i livelli di cocaina dopo le due somministrazioni (vedi Figura 12). Da

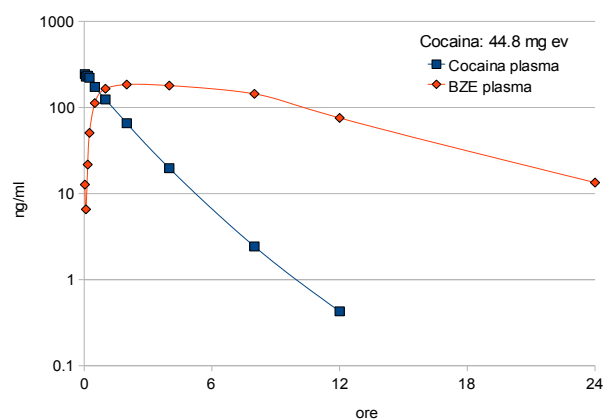


Figura 10: Concentrazioni plasmatiche di cocaina e di benzoilecgonina (BZE) dopo somministrazione di 44.8 mg di cocaina cloridrato per via endovenosa in 7 soggetti (valori medi).

quest'ultimo grafico si vede che non c'è grande differenza tra i profili plasmatici osservati dopo le due vie di somministrazione a parte un certo calo delle concentrazioni dopo il fumo, quindi è ragionevole attendersi che anche l'andamento degli effetti, dopo dosi equivalenti, sia sovrapponibile.

7 Conclusioni

Misurare i livelli dei farmaci e delle droghe nel circolo sistemico permette di acquisire informazioni che possono risultare utili nella pratica clinica.

Per esempio bassi livelli nel sangue dovuti a ridotto assorbimento di sostanza possono spiegare perchè non si producono gli effetti attesi o, al contrario, alti livelli dovuti a riduzione delle capacità di eliminazione, possono spiegare eventuali effetti tossici indesiderati. Esiste, infatti, una stretta relazione tra le concentrazioni di sostanza nel sangue, nel sito che contiene i recettori che mediano l'effetto e l'effetto stesso e di conseguenza tutti i fattori che possono influire sull'assorbimento, l'eliminazione e la distribuzione influiscono indirettamente anche sugli effetti.

La farmacocinetica clinica e la farmacodinamica si occupano di studiare tutti questi fattori e di dare un fondamento razionale alle relazioni esistenti tra concentrazioni di sostanza nell'uomo e da un lato e dall'altro le dosi o vie di somministrazione, le variabili demografiche e genetiche che caratterizzano

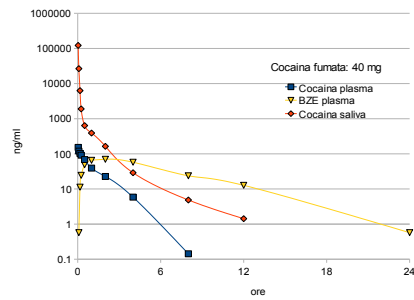


Figura 11: Concentrazioni di cocaina (plasma e saliva) e di benzoilecgonina (BZE, saliva) dopo aver fumato circa 40 mg di cocaina (valori medi di 7 soggetti).

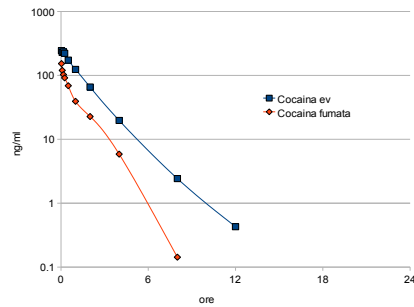


Figura 12: Concentrazioni plasmatiche di cocaina dopo aver fumato circa 40 mg o dopo somministrazione endovenosa di 44.8 mg di cocaina (valori medi di 7 soggetti).

una popolazione e eventuali patologie e trattamenti concomitanti.