

Principi di farmacocinetica applicati all'anestesia

J.-P. Haberer

La farmacocinetica studia il destino dei farmaci nell'organismo. La farmacodinamica descrive la relazione tra la dose e la concentrazione plasmatica e l'effetto farmacologico. La farmacocinetica descrittiva identifica i parametri, i volumi di distribuzione e la clearance plasmatica, che caratterizzano la distribuzione e l'eliminazione. L'eliminazione degli anestetici avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico e l'escrezione renale e biliare. I modelli farmacocinetici descrivono l'evoluzione delle concentrazioni plasmatiche in funzione delle modalità di somministrazione dell'anestetico. Il modello tricompartmentale è il più adatto agli anestetici. La precisione predittiva dei modelli standard è migliorata da alcuni metodi, come la cinetica iniziale (front-end kinetic) e la farmacocinetica delle popolazioni associata all'analisi bayesiana. L'effetto farmacodinamico è legato principalmente alla concentrazione dell'anestetico nel sito d'azione. Il concetto farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) descrive la relazione tra la concentrazione nel sito d'azione e l'effetto clinico. Questo principio è applicato alla somministrazione degli anestetici con le tecniche di anestesia endovenosa a obiettivo di concentrazione (AIVOC). L'interazione tra due anestetici è, il più delle volte, sinergica. Il modello delle superfici di risposta ottimizza la somministrazione contemporanea di due anestetici. La farmacogenetica descrive la variabilità interindividuale degli effetti degli anestetici legata soprattutto al polimorfismo di certi enzimi del metabolismo.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Farmacocinetica; Farmacodinamica; Modelli farmacocinetici compartimentali; Farmacogenetica; Metabolismo epatico; Citocromo P450

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Farmacocinetica descrittiva	2
Distribuzione	2
Eliminazione dei farmaci	3
Effetto di primo passaggio polmonare	5
Clearance plasmatica totale e area sotto la curva	6
Emivita di eliminazione	6
Legame alle proteine	6
■ Concetti farmacocinetici	7
Processi di ordine 0 e di ordine 1	7
Modelli farmacocinetici	8
Cinetica e terminale ed emivita contestuale	10
Farmacocinetica di popolazione	10
■ Farmacodinamica	10
Interazioni farmacologiche degli agenti anestetici	11
■ Farmacogenetica	12
■ Conclusioni	13

■ Introduzione

La farmacocinetica è lo studio quantificato del destino dei farmaci nell'organismo dal momento della loro somministrazione fino alla loro eliminazione [1-5]. Così, essa si interessa direttamente al rapporto tra la dose somministrata e la concentrazione del farmaco nel sangue e nel sito d'azione. La farmacodinamica descrive il rapporto tra la dose somministrata o la concentrazione plasmatica del farmaco e il suo effetto farmacologico [6]. L'intensità e la durata di questo effetto dipendono dalla concentrazione del farmaco nel sito d'azione e dalla sua evoluzione nel tempo. L'obiettivo della farmacocinetica è di migliorare la somministrazione degli agenti anestetici adattando le dosi e le modalità di somministrazione (bolo, infusione continua) alle esigenze della procedura chirurgica (profondità dell'anestesia, del rilassamento muscolare e dell'analgesia). I modelli farmacocinetici sono un aiuto alla regolazione delle dosi degli anestetici, che permettono di ridurre i rischi di sottodosaggio o di sovradosaggio e gli effetti secondari ad essi associati. In anestesia, a causa della somministrazione dei farmaci per un tempo limitato e della necessità di modificare spesso la concentrazione plasmatica, i

modelli farmacocinetici convenzionali hanno alcune limitazioni. Per ottimizzare la somministrazione degli anestetici, la farmacocinetica e la farmacodinamica sono integrate in modelli chiamati "farmacocinetica/farmacodinamica" (PK/PD), che descrivono la relazione temporale tra la dose, la concentrazione plasmatica o nel sito d'azione e l'effetto farmacologico [7]. Questi modelli sono indispensabili quando gli anestetici sono somministrati secondo la tecnica a obiettivo di concentrazione (*target-controlled infusion* [TCI]) e anestesia endovenosa a obiettivo di concentrazione (AIVOC) [8-10].

“ Punto importante

Farmacocinetica: ciò che l'organismo fa al farmaco.
Farmacodinamica: ciò che il farmaco fa all'organismo.

■ Farmacocinetica descrittiva

In anestesia, i farmaci sono, per la maggior parte, somministrati per via endovenosa, il che sopprime la fase di assorbimento e si accompagna a una biodisponibilità vicina al 100%. L'evoluzione della concentrazione plasmatica in funzione del tempo è il risultato della distribuzione e dell'eliminazione del farmaco. Questi fenomeni di distribuzione e di eliminazione sono descritti dai concetti di volume di distribuzione e di clearance [3, 5].

Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa di un anestetico, la concentrazione plasmatica decresce secondo una curva esponenziale [11] (Fig. 1). Iniettato nel sangue circolante, il farmaco lascia la circolazione per essere fissato dagli organi periferici. I principali fattori che regolano questa distribuzione tissutale sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2. Per raggiungere il suo sito d'azione, l'agente anestetico deve attraversare le membrane cellulari, l'endotelio vascolare e la membrana della cellula bersaglio, per esempio i neuroni del sistema nervoso centrale. Il trasporto attraverso le membrane cellulari può avvenire attraverso tre meccanismi, passivo, attivo e facilitato (intervento di una proteina di trasporto, senza necessità di energia). Per gli agenti anestetici è essenzialmente il trasporto passivo a essere in gioco e dipende dal gradiente di concentrazione

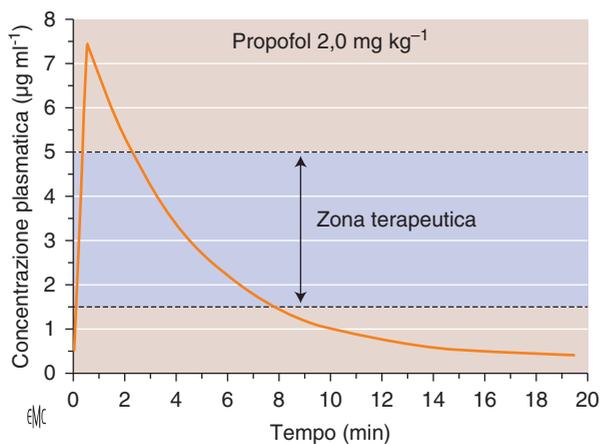


Figura 1. Evoluzione della concentrazione plasmatica del propofol dopo l'iniezione di un bolo di 2 mg kg^{-1} . La gamma di concentrazioni richieste per una procedura chirurgica è compresa tra 2 e 5 µg ml^{-1} . Il risveglio è solitamente osservato per una concentrazione inferiore a $1,5 \text{ µg ml}^{-1}$.

Tabella 1.

Proprietà fisicochimiche coinvolte nella diffusione passiva dei farmaci.

Peso molecolare: la velocità di diffusione passiva è inversamente proporzionale alla radice quadrata del peso molecolare (legge di Graham)
Ionizzazione: la ionizzazione di una molecola dipende dalla sua struttura e dal pH del mezzo. Per la maggior parte, gli anestetici sono acidi o basi deboli e il rapporto forma ionizzata/forma non ionizzata varia con il pH secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pK} + \log_{10} \left(\frac{\text{accettore di protoni}}{\text{donatore di protoni}} \right)$
Per un acido AH: $\text{pH} = \text{pK} + \log_{10} \left(\frac{\text{A}^-}{\text{AH}} \right)$
Per una base B: $\text{pH} = \text{pK} + \log_{10} \left(\frac{\text{B}}{\text{BH}^+} \right)$
Legame alle proteine: solo la frazione libera non ionizzata si diffonde attraverso la membrana cellulare
Liposolubilità: la velocità di diffusione aumenta con la liposolubilità, che è espressa dal coefficiente di ripartizione tra la fase lipidica (membrana cellulare) e la fase acquosa

Tabella 2.

Fattori coinvolti nella distribuzione tissutale degli agenti anestetici.

Diffusione passiva (Tabella 1)
Gradiente di concentrazione: la velocità di diffusione è proporzionale al gradiente di concentrazione da una parte e dall'altra della membrana (legge di Fick)
Flusso ematico regionale: la quantità di farmaco trasferito per unità di tempo aumenta con il flusso ematico dell'organo

tra il sangue circolante e gli organi periferici. Per i farmaci idrosolubili, la diffusione passiva secondo il gradiente di concentrazione avviene attraverso canali proteici idrofili (per esempio, curarici e canale ionico dei recettori colinergici).

In anestesia, questa fase di distribuzione ha una particolare importanza: è essa che è all'origine delle variazioni più rapide della concentrazione plasmatica dell'agente e, quindi, della quantità di agente che si presenta in ogni momento davanti ai siti d'azione. Le variazioni della concentrazione plasmatica modulano direttamente la cinetica d'azione del farmaco. Così, due agenti la cui velocità di eliminazione è simile, per esempio, fentanil e sufentanil, hanno una cinetica d'azione molto differente per il solo fatto della loro distribuzione: il sufentanil, distribuito rapidamente ed estesamente, vede la sua concentrazione plasmatica diminuire molto rapidamente al di sotto della soglia di concentrazione efficace, mentre la concentrazione plasmatica del fentanil, distribuito più lentamente, resta più a lungo nella zona terapeutica, anche se, secondariamente, le concentrazioni residue dei due agenti diminuiscono alla stessa velocità a causa di un'eliminazione comparabile.

Dopo un tempo variabile, a seconda del farmaco, della dose e della modalità di somministrazione (iniezione singola, infusione), la concentrazione tissutale supera la concentrazione plasmatica, il gradiente di diffusione si inverte e il farmaco lascia gli organi periferici. Negli anni '60, la cinetica della distribuzione verso gli organi periferici è stata descritta per il tiopentale, raggruppando gli organi in tre gruppi in base all'importanza del loro flusso sanguigno e della loro capacità di captazione del farmaco (Fig. 2), organi riccamente vascolarizzati (*vessel-rich group* [VRG]: cervello, polmoni, reni), gruppo dei muscoli e circolazione splancnica e organi poco vascolarizzati (*vessel-poor group* [VPG]: tessuto adiposo, osso) [2, 11, 12]. Molto rapidamente, vale a dire pochi minuti dopo l'iniezione endovenosa, i fenomeni di distribuzione e redistribuzione si verificano simultaneamente. Dopo una singola iniezione, la redistribuzione avviene essenzialmente verso i muscoli, mentre il tessuto adiposo capta una frazione minore del farmaco. Viceversa, in caso di reiniezioni o di un'infusione continua, l'accumulo periferico del farmaco interessa anche il tessuto adiposo. Alcuni farmaci, come, per esempio, il fentanil, che è una base debole, subiscono un ciclo enteroepatico, e questo riassorbimento digestivo può essere accompagnato da una risalita della concentrazione plasmatica.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2756836>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2756836>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)