

PROGETTO 28 ODE:

FARMACOCINETICA DELL'EPARINA

1.1 DESCRIZIONE DEL FENOMENO IN ESAME

L'eparina è un mucopolisaccaride estratto dalle mucose intestinali suine o dai polmoni bovini, ha peso molecolare variabile fra 6000 e 20000. L'attività anticoagulante è legata alla sequenza pentasaccaridica che rappresenta il sito attivo specifico per il legame con l'antitrombina III.

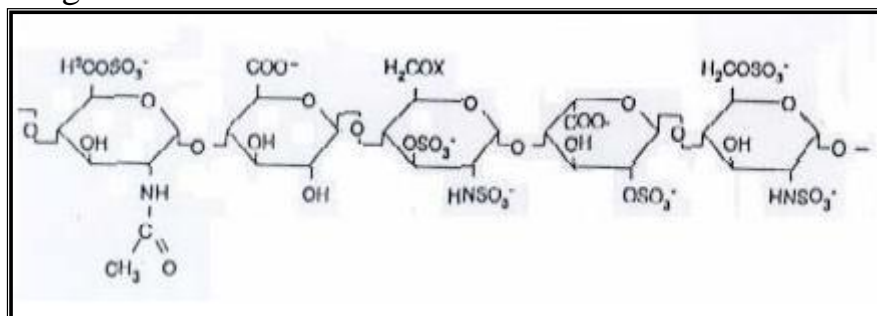


Figura 1: struttura della sequenza pentasaccaridica.

Grazie al sito attivo riportato in figura 1, l'eparina ha la capacità di inibire la coagulazione del sangue; viene quindi somministrata per prevenire la trombosi in pazienti a rischio e soprattutto durante la circolazione extracorporea (dialisi, plasmaferesi ecc.). Infatti, in assenza di eparina, a contatto con superfici estranee, il sangue coagulerebbe rapidamente intasando il circuito.

La concentrazione di eparina è valutata misurando il suo effetto antitrombotico, cioè la sua capacità di prolungare il tempo di coagulazione (Tempo di Tromboplastina Parziale Attivato, APTT) ed è espressa in Unità Internazionali (UI): 1 mg corrisponde a circa 100-110 UI (non si ha una corrispondenza esatta fra massa e UI perché il potere antiocoagulante dipende dal peso molecolare, che può essere diverso per diversi preparati).

La dose di eparina da somministrare durante la seduta va scelta accuratamente, infatti, se la dose è insufficiente, si ha il blocco del circuito extracorporeo, se la dose è eccessiva, si hanno pericolose emorragie dopo la seduta. A questo scopo è necessario conoscere la cinetica di eliminazione dell'eparina da parte dell'organismo.

In figura è riportato il risultato di una serie di esperimenti consistenti nel somministrare per via endovenosa una dose (bolo) di eparina e quindi monitorare la sua concentrazione ematica nel tempo.

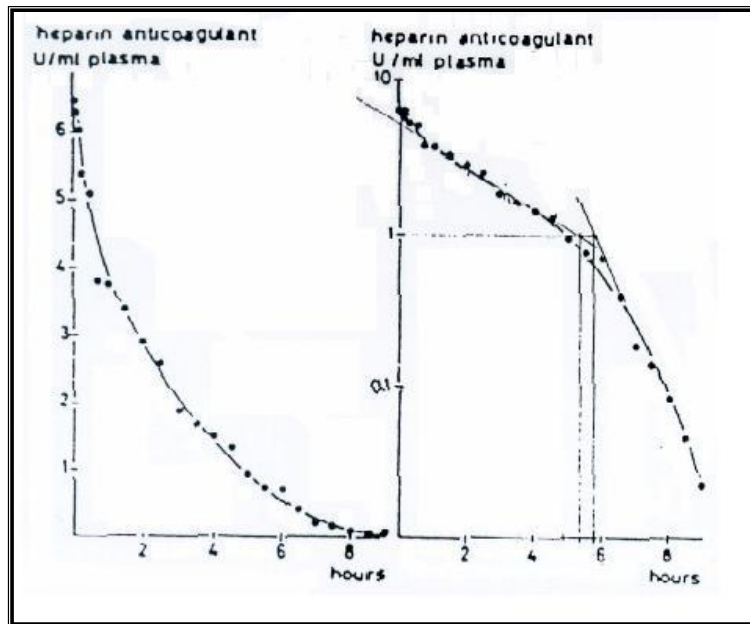


Figura 2: Curva di decadimento della concentrazione ematica di eparina in scala lineare (sinistra) e in scala semilogaritmica (destra) dopo somministrazione di una dose.

A questo punto è importante caratterizzare la cinetica di eliminazione per poter definire il modello matematico che caratterizzi tale fenomeno:

1. L'andamento temporale riportato nella parte sinistra della figura 2 mostra un decadimento temporale di tipo esponenziale. Ciò fa supporre che la cinetica di eliminazione metabolica sia del I ordine.
2. l'ipotesi di cinetica del I ordine viene però screditata osservando la parte destra della figura 2, in cui è riportato il grafico semilogaritmico del decadimento della concentrazione ematica dell'eparina. Da tale osservazione si evince un andamento fortemente non lineare che invece risulta essere tipico della cinetica del I ordine. L'andamento osservato risulta essere più aderente ad una cinetica di tipo enzimatica (Michaelis-Menten) e tale approssimazione è particolarmente accettabile soprattutto alle basse concentrazioni.
3. a conferma della precedente osservazione si ha la dipendenza dell'emivita $t_{1/2}$ (tempo dopo il quale la concentrazione del farmaco è dimezzata) dalla concentrazione iniziale C_0 .
4. inoltre concentrazioni di eparina non trascurabili sono state ritrovate anche nelle urine, dunque, oltre ad una eliminazione di tipo metabolica, occorre prendere in considerazione anche la cinetica di eliminazione renale che in prima approssimazione segue una cinetica del I ordine. Tale cinetica risulta essere predominante rispetto a quella metabolica soprattutto alle alte concentrazioni di eparina, ovvero nelle prime ore successive alla somministrazione del bolo.

1.2 MODELLO MATEMATICO

Per la definizione di tale modello conviene partire dal bilancio di concentrazione dell'eparina considerando come sistema osservato l'intero corpo umano nell'istante successivo alla somministrazione istantanea del bolo di farmaco. In tale situazione assimiliamo il corpo umano al modello fluidodinamico della Fase Perfettamente Miscelata, ovvero considero lo stato chimico-fisico locale del sistema uniforme all'interno dell'intero volume del sistema stesso. In questo modo possiamo ritenere la concentrazione di eparina uniforme all'interno del suo volume di distribuzione dato dal volume ematico del soggetto.

$$V \frac{dc_i}{dt} = \sum_e \dot{V}^{(e)} \left(c_i^{(e)} - \frac{c^{(e)}}{c} c_i \right) + \dot{V}^{(I)} \left(c_i^{(I)} - \frac{c^{(I)}}{c} c_i \right) + \dot{n}_i^{(g)} - \frac{c_i}{c} \dot{n}^{(g)}$$

Figura 3: formula del bilancio di concentrazione.

Per il sistema in esame, a seguito delle ipotesi prima esposte, non abbiamo flussi entranti, né termini di accumulo superficiale. Per quanto concerne i termini generativi (legati alle reazioni chimiche) dobbiamo considerare la cinetica di eliminazione attraverso la degradazione metabolica e l'eliminazione renale. Entrambi i contributi dovranno essere considerati negativi poiché la loro cinetica non mira alla formazione dell'eparina, ma alla sua eliminazione.

Per la cinetica metabolica, considero che la velocità di reazione dipenda dalla concentrazione con la seguente relazione:

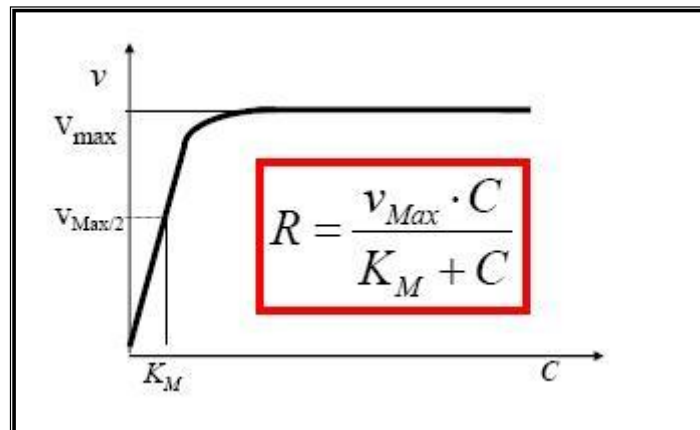


Figura 4: relazione tra la velocità di reazione e la concentrazione secondo la cinetica enzimatica.

Per l'eliminazione renale invece considero che tale fenomeno segua una cinetica del primo ordine, dunque la velocità di reazione è legata linearmente alla concentrazione:

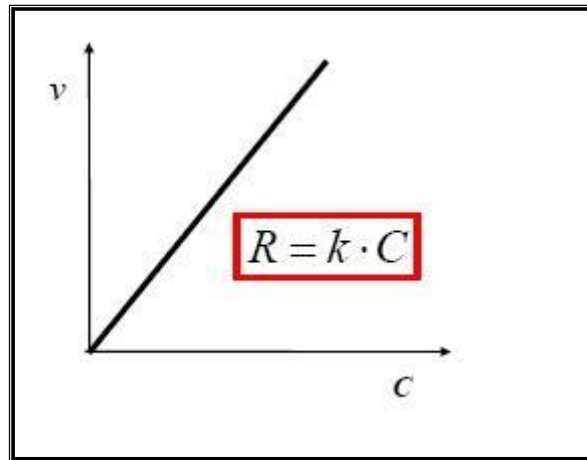


Figura 4: relazione tra la velocità di reazione e la concentrazione nella cinetica del I ordine.

Allora il termine generativo che sia ha con le ipotesi di reazione semplice (un unico urto efficace), coefficiente stechiometrico unitario, reazione unica e semplificando i volumi di distribuzione è espressa dalla relazione in figura 5.

$$\frac{dC}{dt} = -LC - \frac{v_{Max}C}{K_M + C}$$

\uparrow
Eliminaz. renale

\uparrow
Eliminaz. metabolica

Figura 5: formula del bilancio per l'eliminazione dell'eparina.

Per quanto riguarda i valori dei parametri del modello in letteratura:

1. per la costante cinetica renale, dalla pendenza del tratto iniziale del diagramma semilogaritmico si ricava $L = 0.35 \text{ h}^{-1}$ (circa)
2. per la K_M , a partire da opportuni esperimenti su soggetti affetti da insufficienza della funzionalità renale e su soggetti sani, è stato fornito come intervallo di variabilità $0.4\text{-}1.6 \text{ h}^{-1}$.
3. per quanto riguarda la v_{max} , il suo valore lo possiamo definire se consideriamo una versione semplificata del modello prima descritto.

Dall'osservazione del diagramma semilogaritmico dell'andamento della concentrazione dell'eparina, si nota che la degradazione metabolica comincia ad essere predominante sull'eliminazione renale alle basse concentrazioni. Tale valore limite è raggiunto con buona approssimazione per concentrazioni inferiori ad 1 UI/ml di sangue. In questo modo risulta $C \ll K_M$, quindi possiamo non considerare la concentrazione al denominatore del termine generativo legato alla degradazione metabolica.

$$\frac{dC}{dt} = -LC - \frac{v_{Max}}{K_M} C$$

Figura 6: modello semplificato per basse concentrazioni di eparina.

Quindi, sfruttando il modello semplificato e la pendenza del tratto finale del diagramma semilogaritmico, si ottiene $(L + v_{max}/K_M) = 1 - 1.2 \text{ h}^{-1}$. A partire da questa relazione possiamo definire i valori di v_{MAX} una volta fissati i valori di L e di K_M .