

FARMAKOKINETYKA I FARMAKODYNAMIKA ANESTETYKÓW DOŻYLNÝCH

***Szpital im. Stanisława Leszczyńskiego
w Katowicach
Eugeniusz Frączyk***

S

Z

P

I

T

A

L

FARMAKOKINETYKA

**opisuje losy leku od
momentu dostania się do
organizmu do czasu jego
eliminacji**



LEK PODLEGA NASTĘPUJĄCYM PROCESOM

uwalnianie z postaci leku

wchłanianie

dystrybucja

metabolizm

wydalenie

Liberation

Absorption

Distribution

Metabolism

Excretion

Wymienione procesy są określane akronimem

LADME

FARMAKODYNAMIKA

**Wpływ leku na organizm, na
funkcje poszczególnych
tkanek, narządów**



RODZAJE PROCESÓW FARMAKOKINETYCZNYCH W ASPEKCIE ICH RZĘDOWOŚCI

1. Rząd reakcji definiuje się jako sumę wykładników potęg stężeń poszczególnych substratów wpływających na szybkość reakcji.
2. Reakcje pierwszego rzędu zachodzą gdy szybkość reakcji jest proporcjonalna do stężenia substratu, wartość jej zmniejsza się z upływem czasu. Odnosząc to do farmakokinytyki – szybkość procesów wchłaniania, dystrybucji i eliminacji jest proporcjonalna do stężenia leku.

PRZYKŁADY REAKCJI I RZĘDU

- eliminacja leku z organizmu podanego drogą donaczyniową,
- proces wchłaniania i eliminacji leku podanego drogą pozanaczyniową.

REAKACJE ZEROWEGO RZĘDU

Zachodzą, gdy szybkość reakcji nie zależy od stężenia substratu, jest stała nie zmienia się w czasie trwania reakcji, dopiero po jej zakończeniu maleje do zera. W farmakokinytyce w przypadku reakcji zerowego rzędu szybkość procesów wchłaniania, dystrybucji i eliminacji nie zależy od stężenia leku np: w czasie podania leku drogą dożylnego wlewu ze stałą szybkością.

FARMAKOKINETYKA LINIOWA I NIELINIOWA

Farmakokinetyka liniowa charakteryzuje kinetykę, w której szybkość poszczególnych procesów składających się na losy leku w organizmie, jest proporcjonalna do jego stężenia a wykres tej zależności ma charakter liniowy.

Farmakokinetyka nieliniowa to szybkość procesów farmakokinetycznych zmieniających się wraz z zmianami stężenia w sposób nieliniowy.

Może to być spowodowane:

- ❖ wysyceniem enzymów lub nośników transportu aktywnego leków,
- ❖ zmiana pH,
- ❖ wysyceniem miejsc wiążących lek z białkami krwi przez inne jednocześnie podane leki.

Następstwem odchyień od liniowości procesów jest brak wprost proporcjonalnej zależności między stężeniem leku a podaną dawką. W praktyce klinicznej oznacza, to że nawet niewielkie zwiększenie lub zmniejszenie dawek leków może powodować trudne do przewidzenia zmiany ich stężeń we krwi i zmianę ich działania.

MODELOWANIE FARMAKOKINETYCZNO - FARMAKODYNAMICZNE

(PK/PD modelling)

Jest to metoda polegająca na łącznym rozpatrywaniu danych dotyczących zarówno farmakokinetyki jak i farmakodynamiki leków. Umożliwia wyjaśnienie, a także ilościową analizę związku między dawką, stężeniem a efektem działania leku.

KOMPARTMENT

Klinicznie jednolity obszar zespołu tkanek lub narządów, w którym procesy farmakokinetyczne są funkcją stężenia leku lub jego metabolitów.

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI prawdziwa –
objętość organizmu, do której dociera
dany lek.

OBJĘTOŚĆ DYSTRYBUCJI pozorna –
wartość matematyczna, która wyraża
stosunek stężenia leku we krwi do
całkowitej ilości leku w organizmie.

WIAZANIE LEKÓW Z BIAŁKAMI KRWI

Wiązanie leków z białkami krwi (także z białkami tkanek) ma istotne znaczenie dla losów substancji leczniczych w organizmie i dla ich działania farmakologicznego.

TYLKO niezwiązana z białkami część leku może przenikać z krążenia do receptora i być czynna farmakologicznie.

Związana z białkami część leku nieaktywna, nie podlega dystrybucji i nie przenika do tkanek, nie wywiera działania farmakologicznego, nie jest metabolizowana ani wydalana.

Jest formą rezerwy (zapasu) z której jest uwalniana w miarę zmniejszania się frakcji wolnej w organizmie.

Większość leków i innych substancji egzogennych (ok. 60%) zwłaszcza o charakterze kwaśnym (np. warfaryna, fenytoina, fenylbutazon) wiąże się z albuminami krwi, inne substancje endogenne jak hormony, witaminy: A, D, E, K, B₁₂ związane są z globulinami α i β .

Leki o charakterze zasadowym (np. propranolol, lidokaina, tiopental) wiążą się z kwaśną α_1 -glikoproteina oraz lipoproteinami.

Miarą wiązania leku z białkami jest tzw. Stopień wiązania białek (EPB extent of protein binding)

Procesy biotransformacji, którym podlega lek w organizmie można podzielić na dwa typy:

- ❖ Reakcje pierwszej fazy, które inicjują metabolizm substancji leczniczych. Są to procesy utleniania, odbywają się w siateczce endoplazmatycznej komórek wątrobowych i są katalizowane przez enzym frakcji mikrosomalnej wątroby, główną składową to cytochrom P450. Spośród kilkudziesięciu enzymów cytochromu P450 siedem izoenzymów: CYP1A2; CYP2B6; CYP2C9; CYP2C19; CYP2D6; CYP2E1; CYP3A4 odgrywa istotną rolę w procesie utleniania leków.

Do reakcji pierwszej fazy zaliczane są ponadto reakcje:

- redukcji,
- hydrolizy,

Reakcje pierwszej fazy unieczynniają lub aktywują wprowadzony do organizmu lek. Celem reakcji pierwszej fazy jest zmiana struktury chemicznej związku w takim stopniu aby mogły zajść reakcje drugiej fazy.

Reakcje drugiej fazy to procesy syntetyczne, polegające na sprzęganiu leku ze związkami endogennymi.

Można je podzielić na reakcje:

- sprzęgania z kwasem glukuronowym, siarkowym, glutaminowym i innymi,
- acylacji,
- alkilacji.

W wyniku reakcji drugiej fazy zawsze powstaje związek nieaktywny farmakologicznie przygotowany do wydalenia z organizmu.

Substancje lecznicze wykazują zróżnicowane powinowactwo do poszczególnych enzymów metabolicznych leku. Cząsteczki leku mogą współzawodniczyć o to samo miejsce wiążące tego samego enzymu. Jeżeli jednocześnie w organizmie znajduje się kilka leków metabolizowanych przez ten sam enzym to jeden z tych leków o największym powinowactwie chemicznym do receptora danego enzymu może być właściwie metabolizowany. Jest to jedna z przyczyn przedłużenia i nasilenia działania jednego leku przez inny jednocześnie stosowany lek lub związek określany mianem inhibitora enzymatycznego.

Do inhibitorów enzymatycznych można zaliczyć:

- disulfiram,
- allopurynol,
- chloramfenikol,
- cymetydyne,
- etanol jednorazowa większa dawka.

Do induktorów enzymatycznych nasilających i przyspieszających metabolizm innych leków w wątrobie zaliczamy:

- pochodne kwasu barbituranowego np. tenobarbital, etanol spożywany przewlekłe,
- fenytoina,
- karbamazepina

Klirens leku (CL)

wyrażony w ml/min – objętość osocza krwi, która w jednostce czasu została całkowicie oczyszczona z leku w wyniku wydalniczej czynności nerek, wątroby, płuc, skóry.

WZAJEMNE ODDZIAŁYWANIE LEKÓW MOŻE ZACHODZIĆ W TRZECH FAZACH:

FAZA FARMACEUTYCZNA – niezgodności fizyczne/chemiczne, które występują poza organizmem podczas przygotowania leku.

FAZA FARMAKODYNAMICZNA – polega na zmianie czasu, siły i działania leku pod wpływem działania farmakodynamicznego drugiego jednocześnie zastosowanego leku.

INTERAKCJE FARMAKODYNAMICZNE

Receptorowe

enzymatyczne

fizjologiczne
(czynnościowe)

FAZA FARMAKOKINETYCZNA – to interakcje, które dotyczą wpływu jednego leku na losy drugiego leku na etapie wchłaniania, transportu.

ANESTETYKI DOŻYLNE

Są drobnocząsteczkowymi hydrofobowymi podstawionymi związkami aromatycznymi lub heterocyklicznymi. Hydrofobowość jest głównym czynnikiem od którego zależą właściwości farmakokinetyczne.

Po podaniu dożylnym leki te skupiają się głównie w lipofilnych tkankach o dużej perfuzji, to znaczy w mózgu i rdzeniu kręgowym, gdzie powodują znieczulenie w czasie jednego cyklu krążenia.

Następnie ich poziom we krwi szybko spada co powoduje redystrybucję leku z OUN.

Tiopental – sól sodowa tiopentalu

Dawka indukcyjna 3-5 mg/kg

Czas działania dawki indukcyjnej 5-8 min.

Klirens (CL) 3,4

Wiązanie z białkami 85%

Właściwości farmakologiczne dożylnych środków znieczulających

Lek	Preparat	Dawka do indukcji IV mg/kg	Minimalny poziom powodujący działanie nasenne (µg/ml)	Czas działania dawki indukcyjnej (min)	$t_{1/2\beta}$ (godz.)	CL ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹	Wiązanie z białkami (%)	V ₅₅ l/kg
Tiopental	25 mg/ml w roztworze wodnym +1,5 mg/ml Na ₂ CO ₃ pH = 10-11	3-5	15,6	5-8	12,1	3,4	85	2,3
Metoheksytal	10 mg/ml w roztworze wodnym + 1,5 mg/ml Na ₂ CO ₃ pH = 10-11	1-2	10	4-7	3,9	10,9	85	2,2
Propofol	10 mg/ml 10% oleju sojowym, 2,25% glicerolu, 1,2% PL jaja, 0,005% EDTA lub 0,025% Na-MBS; pH+4,5-7	1,5-2,5	1,1	4-8	1,8	30	98	2,3
Etomidat	2 mg/ml w 35% PG; pH=6.9	0,2-0,4	0,3	4-8	2,9	17,9	76	2,5
Ketamina	10,50 lub mg/ml w roztworze wodnym; pH=3,5-5,5	0,5-1,5	1	10-15	3,0	19,1	27	3,1

Niektóre działania farmakologiczne dożylnych leków znieczulających

Lek	CBF	CMR _{o₂}	ICP	MAP	HR	CO	RR	$\dot{V}_E$
Tiopental	- - -	- - -	- - -	-	+	-	-	-
Etomidat	- - -	- - -	- - -	0	0	0	-	-
Ketamina	+ +	0	+ +	+	+ +	+	0	0
Propofol	- - -	- - -	- - -	- -	+	-	- -	- - -

The background features a series of overlapping, slanted rectangular blocks in various shades of blue, creating a sense of depth and movement. Interspersed among these blocks are several thin, white lines that crisscross the frame at different angles, some appearing as double lines. The overall composition is dynamic and modern.

K O N I E C