

PRINCIPII GENERALE DE FARMACOLOGIE

Noțiuni de farmacocinetică. Aplicații clinice la farmacocinetica și farmacodinamia anestezicelor intravenoase

9

Ioana Grigoraș

Farmacocinetica este studiul cantitativ al absorbției, distribuției, biotransformării și eliminării medicamentelor. Deci, ea studiază soarta unui medicament în organism de la administrarea sa și până la eliminarea sa.

Farmacocinetica poate fi definită ca „ceea ce organismul face unui medicament”, spre deosebire de farmacodinamie, care reprezintă „ceea ce medicamentul face organismului”.

Farmacocinetica utilizează modele matematice pentru a descrie și mai ales, pentru a putea prevedea concentrația unui drog în funcție de timp după administrarea sa. Studiarea relației doză-concentrație a unui medicament în diverse stări fiziologice și patologice ajută clinicianul la modularea administrării drogului, astfel încât să rezulte concentrații optime în organism. Nivelele plasmatiche optime ale unui medicament înseamnă maximum de efect terapeutic cu minim de efecte secundare.

Principii de farmacologie

Efectul unui medicament este determinat de disponibilitatea acestuia într-un "compartiment" (spațiu teoretic de distribuție) pentru a se combina cu receptorii asupra cărora acționează pentru a produce efectul specific. Disponibilitatea unui medicament este influențată de transportul moleculelor prin membranele biologice, gradul legării de proteinele plasmatiche și tisula-

re, fluxul sanguin la nivelul locului de acțiune și de metabolizarea și eliminarea medicamentului.

Pentru a produce un efect dorit, medicamentul trebuie să traverseze membranele celulare, adică două straturi fosfolipidice. Traversarea acestor membrane se poate face prin transport pasiv sau activ. Difuziunea într-un mediu apos este un proces pasiv, determinat de un gradient de presiune hidrostatică sau osmotică de o parte și de alta a unei membrane. Prin acest proces moleculele hidrofile traversează membrana la nivelul porilor membranari. Diametrul mediu al acestor pori este de 4 \AA , ceea ce explică de ce doar moleculele mici sunt transportate în acest fel. Transportul activ se face prin intermediul unui transportor. Este un proces selectiv, saturabil și consumator de energie. Realizează transportul unui medicament împotriva unui gradient electrochimic sau de concentrație. Difuziunea facilitată este un proces ce apelează la un transportor, dar nu consumă energie și respectă gradientele de concentrație. Este un proces selectiv și saturabil. Pinocitoza permite transportul substanțelor cu greutate moleculară mare. Moleculele sunt înglobate în vezicule și astfel traversează membrana.

Biodisponibilitatea

În anestezie, cu excepția anestezicelor inhalatorii, majoritatea medicamentelor sunt administrate intravenos în bolus sau în perfuzie. Prin acest mod de administrare medicamentul pătrunde în torentul sanguin în totalitate (deci, biodisponibilitate imediată și 100%) și poate ajunge la locul de acțiune.

Biodisponibilitatea unui medicament este apreciată măsurând concentrația plasmatică a medicamentului în funcție de timp. Curba obținută după administrarea intravenoasă este considerată etalon (100%). Comparativ cu ea este posibil de determinat biodisponibilitatea rezultată din alte căi de administrare. De exemplu, administrarea intramusculară sau subcutană realizează o biodisponibilitate de 70-80% datorită resorbției incomplete sau metabolizării locale parțiale. Administrat pe cale orală, un medicament are o biodisponibilitate mult mai scăzută, în jur de 10-20%, datorită mai multor factori: În primul rând are loc o absorbție incompletă, mai ales în cazul moleculelor puțin liposolubile și cu greutate moleculară mare. Unele medicamente nu pot traversa bariera intestinală, de exemplu curarele sau aminoglicozidele, și, de aceea, au biodisponibilitate 0 în administrarea orală. Alt motiv pentru biodisponibilitatea mai mică a medicamentelor administrate oral este degradarea parțială înainte de a ajunge în circulația sistemică. Aceasta apare în măsură mai mică în lumenul intestinal, cât mai ales cu ocazia primului pasaj hepatic. Morfina administrată oral este

glucuronoconjugată la primul pasaj hepatic, astfel biodisponibilitatea sa devine 10%. Propranololul suferă hidroxilare la primul pasaj hepatic, astfel biodisponibilitatea sa la administrarea orală este 20%. Trecerea de la tratamentul oral la tratamentul intravenos cu propranolol presupune scăderea dozei de 5 ori. Administrarea pe cale rectală duce la o absorbție incompletă și variabilă a medicamentului, de exemplu, metohexital și la o metabolizare parțială la primul pasaj hepatic, înaintea pătrunderii în circulația sistemică. Administrarea sublinguală evită „efectul primului pasaj hepatic” și scurtează timpul de pătrundere în circulația sistemică, de exemplu, buprenorfina, nifedipina, nitroglicerina ș.a.). Administrarea transcutană a unor medicamente permite realizarea unei absorbții lente, constante și continue, de exemplu, nitroglicerina, scopolamina, fentanylul, xilina.

Legarea de proteinele plasmatic

Ajuns în sânge, medicamentul se distribuie în organism. În sânge, medicamentul se găsește liber, dizolvat în apa plasmatică, legat de proteinele plasmatic (albumine, α -1 glicoproteine sau amândouă) sau pe elementele figurate ale sângelui. Proteinele plasmatic favorizează absorbția de la locul de administrare (im,sc, sau intrarectal), prin scăderea concentrației substanței în faza apoasă a plasmiei. Proteinele au rol de transportor. Efectul farmacologic al unui medicament depinde de fracțiunea sa liberă și nu de fracțiunea legată de proteine. Fracțiunea liberă poate difuza prin peretele capilar și ajunge la locul de acțiune. Legarea de proteinele plasmatic este un proces reversibil, guvernat de legea acțiunii maselor. Fracția liberă realizează efectul farmacologic, iar fracția legată realizează un depozit cu eliberare continuă a medicamentului pentru realizarea unui nou echilibru. Medicamentele care sunt acizi slabi (de ex., thiopentalul) se leagă preponderent de albuminele plasmatic, în timp ce medicamentele baze slabe (de ex., analgeticele centrale, anestezele locale tip amidă) se leagă mai ales de α -1 glicoproteine.

Legarea de proteinele plasmatic este un fenomen deosebit de variabil. Din păcate, nu poate fi prezisă legarea plasmatică a unui medicament după structura sa chimică sau după proprietățile fizice. Gradul legării de proteine este influențat de numeroși factori fiziologici sau patologici. Vârsta influențează legarea de proteine, aceasta fiind relativ scăzută la nou-născuți și într-o oarecare măsură și la bătrâni. Legarea poate fi mai mică la femei decât la bărbați, poate fi scăzută în sarcină. Febra și variațiile pH-ului pot influența numărul de situsuri disponibile pentru legare.

Competiția pentru legarea de proteinele plasmatic poate apare între droguri și substanțe endogene sau între diverse medicamente. Unele substanțe

endogene (de ex, bilirubina neconjugată, acizii grași liberi) pot scădea legarea de albumine, deci crește fracția liberă a medicamentului. Competiția între diverse droguri pentru legarea de proteinele plasmatică poate scădea gradul legării unui medicament sau al ambelor.

Numeroase stări patologice influențează legarea de proteine a drogurilor. În caz de hipoalbuminemie (insuficiență hepatică, renală, denutriție severă) fracția liberă a unor medicamente crește (de ex., thiopental, benzodiazepine). Concentrația plasmatică a α -1 glicoproteinelor crește în postoperator, în cancer, infecții acute, infarct acut de miocard, obezitate, neoplazii.

Scăderea gradului de legare a unui medicament de proteinele plasmatică, de exemplu, prin dislocarea temporară de către alt medicament, crește concentrația plasmatică a fracției libere, crește concentrația sa la nivel tisular și astfel crește efectul sau durata sa de acțiune. Scăderea legării de proteine a unui drog poate complica interpretarea concentrației sanguine măsurate, care măsoară drogul atât liber, cât și legat. De exemplu, un nivel plasmatic al fenitoinului de $20\mu\text{g/ml}$ la un pacient uremic cu legare scăzută poate fi asociat cu semne de toxicitate medicamentoasă, fenomen absent la un pacient normal cu același nivel plasmatic.

Rapiditatea injectării intravenoase a unui drog cu legare mare de proteinele plasmatică poate influența intensitatea efectului acestuia. În timpul injectării intravenoase rapide a unui astfel de medicament, capacitatea de legare a proteinelor din volumul limitat de sânge în care se face injectarea rapidă este depășită, ceea ce va duce la realizarea unei concentrații crescute a fracției libere a drogului. Astfel, la nivelul țesuturilor bogat vascularizate va rezulta o concentrație crescută a drogului. În timpul injectării intravenoase lente, drogul va avea posibilitatea să se amestece cu un volum mai mare de sânge, deci, conținând mult mai multe situsuri de legare proteică, deci, vor rezulta concentrații plasmatică mai mici a fracției libere, farmacologic active a drogului respectiv. Acest fenomen de efect farmacologic mai intens sau mai prelungit după injectarea intravenoasă rapidă comparativ cu injectarea lentă a fost demonstrat pentru thiopental și diazoxid. De aceea, la pacienții cu capacitate de legare proteică scăzută este mai prudent de injectat medicamentele cu legare crescută mai lent decât normal.

Difuziunea tisulară

Depinde de proprietățile fizico-chimice ale medicamentului și de proprietățile țesutului respectiv (pH, intensitatea perfuziei tisulare, ș.a.). În general, un medicament vehiculat în sânge difuzează în toate țesuturile. În fiecare țesut există un echilibru între fracțiunea liberă și fracțiunea legată a medi-

camentului. Forma liberă tisulară este în echilibru cu forma liberă plasmatică a aceluiași medicament.

Țesuturile organismului se pot clasifica în patru categorii în funcție de intensitatea perfuziei tisulare. Grupul I se referă la țesuturi foarte vascularizate: creier, inimă, plămâni, ficat, rinichi, glande endocrine., grupul II la țesuturi mai puțin vascularizate: mușchi scheletici, piele, grupul III la țesuturi slab vascularizate: țesutul adipos și grupul IV la țesuturi cu vascularizație neglijabilă: oase, dinți, tendoane, ligamente, cartilaje, fanere. Intensitatea fluxului sanguin către țesuturi influențează rapiditatea cu care un medicament poate ajunge într-un anumit țesut. De exemplu, thiopentalul ajunge la creier foarte repede și produce pierderea conștienței după injectarea iv datorită perfuziei intense a țesutului cerebral, în schimb acumularea în țesutul adipos este lentă datorită perfuziei scăzute a acestui țesut.

Cantitatea de medicament care este stocată într-un țesut depinde de masa țesutului și capacitatea drogului de a se concentra acolo. Afinitatea drogului pentru un anumit țesut este descrisă de coeficientul de partiție țesut/sânge și care reprezintă raportul între cantitatea de drog din țesut și din sânge atunci când este atinsă starea de echilibru. De exemplu, coeficientul de partiție lipide/sânge pentru thiopental este 11, adică thiopentalul va trece din sânge către țesuturi atât timp cât concentrația în țesutul adipos este mai mică decât de 11 ori concentrația sanguină.

Redistribuția unui medicament între țesuturi

Continuând exemplul thiopentalului, după injectarea intravenoasă în scurt timp se ajunge la echilibru între concentrația sanguină și cea din țesuturile bogat vascularizate, datorită ratei crescute a perfuziei tisulare, masei relativ mici a acestui compartiment și coeficientului mic de partiție. În continuare concentrația plasmatică scade datorită redistribuției către alte țesuturi, iar thiopentalul părăsește țesuturile bogat vascularizate și revine în sânge, de unde va fi redistribuit către alte țesuturi care nu au atins încă echilibrul. În primele 5 minute de la injectare, aproape toată cantitatea de drog se redistribuie către țesutul muscular, explicînd trezirea rapidă după administrarea acestui drog.

Modificarea perfuziei tisulare influențează semnificativ distribuția drogurilor. Scăderea debitului cardiac prin insuficiență cardiacă sau hemoragie afectează perfuzia tisulară, scade volumul de distribuție a drogului și duce la apariția de concentrații plasmatică crescute. Compensarea fiziologică în asemenea stări tinde să mențină perfuzia organelor vitale prin sacrificarea altor teritorii (vasoconstricție în teritoriul splanhnic și adipos). Astfel la nivelul

țesuturilor adecvat perfuzate pot apare concentrații toxice ale medicamentului. Distribuția către alte țesuturi nu va scădea concentrația plasmatică crescută, pentru că perfuzia în aceste țesuturi este scăzută.

Constanta de disociere

Majoritatea medicamentelor utilizate în anestezie sunt fie acizi slabi (barbituricele), fie baze slabe (analgeticele centrale, anesteziicele locale). Distribuția acestor substanțe se face prin difuziunea pasivă a formei neionizate. Concentrația ionilor de hidrogen (pH-ul sanguin) influențează proprietățile fizico-chimice ale medicamentului (solubilitatea, coeficientul de partiție lipide/apă, ș.a.) și proprietățile celulare (potențialul de membrană, permeabilitatea membranei, ș.a.). Fiecare medicament are o constantă de disociere specifică (pKa). La un pH egal cu constanta de disociere, 50% din moleculele unei substanțe se găsesc sub formă ionizată. În cazul substanțelor ce se comportă ca acizi slabi, creșterea pH-ului (mediu alcalin) determină creșterea fracției ionizate a medicamentului. În cazul bazelor slabe, scăderea pH-ului (mediu acid) determină creșterea fracției ionizate a medicamentului. Numai forma neionizată este suficient de liposolubilă pentru a traversa membranele celulare. Proportia între forma ionizată și neionizată a unui medicament este dependentă, deci, de pH și de constanta pKa de disociere a medicamentului respectiv. În funcție de pKa specific al medicamentului respectiv, repartiția sa va fi diferită în mediul intracelular (mai acid) și mediul extracelular (mai neutru). Anesteziicele locale se comportă ca baze slabe. Frația neionizată este cea care traversează membranele celulare, iar fracția ionizată este forma farmacologic activă. Concentrația intracelulară a formei ionizate a anesteziicului local este mai mare intracelular decât în sectorul extracelular, în timp ce concentrația formei neionizate, difuzibile este egală de o parte și de alta a membranei.

De reținut că metodele analitice de măsurare a concentrației plasmatică a drogurilor determină cantitatea totală de drog și nu diferențiază între fracția ionizată și cea neionizată.

Volumul de distribuție

Distribuția tisulară este apreciată prin determinarea volumului aparent de distribuție. Volumul aparent de distribuție este definit ca volumul fictiv în care se distribuie un medicament pentru a realiza aceeași concentrație cu cea plasmatică. Se exprimă în litri sau litri/kg greutate corporală. Cel mai mic volum de distribuție posibil este volumul plasmatic. Nu există limită

superioară. Un volum de distribuție crescut semnifică faptul că medicamentul posedă o mare afinitate pentru țesuturi în general sau pentru un anumit țesut, în mod specific. Volumul de distribuție depinde în primul rând de medicamentul administrat și nu de greutatea individului.

Modalități de eliminare

Eliminarea unui medicament din organism corespunde dispariției formei active. Unele medicamente se elimină neschimbate prin urină sau bilă (curarele), în timp ce majoritatea suferă biotransformare cu apariția de metaboliți, majoritatea inactivi.

Calea principală de eliminare a drogurilor anestezice (hipnotice, analgetice centrale, anestezice locale) este metabolismul hepatic. Metabolizarea determină o scădere a concentrației plasmatice a medicamentului, favorizând eliberarea sa de la locul de acțiune. Metabolizarea hepatică permite transformarea drogurilor liposolubile în compuși hidrosolubili, care pot fi filtrați la nivel glomerular și/sau excretați la nivel urinar sau biliar.

Un număr de anestezice (suxametoniu, procaina, mivacurium, ș.a.) sunt direct hidrolizate în plasmă prin colinesterazele plasmatice.

Pentru unele medicamente folosite în anestezie există și o metabolizare extrahepatică, accesorie: metabolizarea la nivelul mucoasei intestinale (clorpromazina, isoprenalina), metabolism renal (dopamina), metabolism pulmonar (procaina).

Metabolizarea hepatică

Se caracterizează prin două tipuri de reacții: reacții de faza I (oxidare, reducere, hidroliză) și reacții de faza II (reacții de conjugare sau acetilare). Metabolizarea unui drog presupune parcurgerea unui tip de reacții, dar cel mai frecvent parcurgerea secvențială a ambelor tipuri.

Reacțiile de faza I au loc în majoritate în reticulul endoplasmatic al hepatocitelor sub influența enzimelor microsomale, reacții catalizate de monooxigenaze. Acest sistem este extrem de nespecific și funcționează ca un transportor de electroni. Enzima terminală a sistemului este o hemoproteină, citocromul P450; acesta fixează oxigenul molecular, transportă electronii proveniți de la NADPH și oxidează medicamentul fixat pe situsul activ. Hidroliza este o altă reacție de faza I, responsabilă de metabolizarea esterilor și amidelor. Hidroliza este de asemenea, dependentă de enzimele microzomale, dar ea poate avea loc și în plasmă (prin colinesterazele plasmatice), la nivelul joncțiunii neuro-musculare (acetilcolinesterazele) sau la nivelul

citoplasmei hepatocitelor (hidroliza lidocainei prin amidaze).

Reacțiile de faza II constau în formarea de compuși între droguri sau metaboliții lor rezultați din reacțiile de faza I și acidul glucuronic, realizând glucuroconjugarea, dar și sulfoconjugare sau glucoconjugare. Glucuroconjugarea este catalizată de o enzimă microzomală, glucuronil-transferaza, care asigură transferul acidului glucuronic pe substratul neconjugat (medicament sau substrat endogen). Glucuroconjugarea dă naștere la metaboliți acizi cu un pKa scăzut (acizi puternici), ceea ce crește hidrosolubilitatea lor și astfel favorizează eliminarea lor. Cea mai mare parte din metaboliții rezultați din reacțiile de faza II sunt inactivi, cu excepția anumitor metaboliți acetilați (de ex., N-acetil procainamida). Activitatea enzimelor microzomale poate fi crescută sub influența unor substanțe, numite inductori enzimatici. Acești inductori (barbituricele, alcoolul) sunt responsabili de creșterea activității sistemului monooxigenazelor (citocromul P450) și a glucuroconjugării.

Excreția medicamentelor

Toate anestezicele intravenoase și/sau metaboliții lor sunt eliminate în urină și/sau bilă. Călea de eliminare, bilă sau urină, depinde de greutatea moleculară a medicamentului sau a metaboliților săi. Producții cu greutate moleculară mică sunt eliminați preferențial prin urină, în timp ce cei cu greutate moleculară mare sunt eliminați prin bilă (D-tubocurarină, unele antibiotice).

Eliminarea renală se face prin filtrare glomerulară, secreție la nivelul tubului proximal și difuziune la nivelul tubului distal. Filtrarea glomerulară este responsabilă de eliminarea fracției libere, nelegate de proteinele plasmatiche. Secreția la nivelul tubului proximal se face sub formă de anioni (acizii slabi) sau cationi (bazele slabe), deci privește fracția liberă a drogurilor sau a metaboliților. Difuziunea la nivelul tubului distal implică acizii, care sunt excretați în urina alcalină și bazele care sunt excretate în urina acidă.

Excreția biliară implică molecule polarizate, cu greutate moleculară mare. Medicamentele eliminate preponderent prin bilă sunt secretate activ de hepatocite în canaliculii biliari. După excreția biliară, medicamentul ajuns în lumenul intestinal poate fi resorbit (ciclul entero-hepatic). Excreția biliară este călea preferențială de eliminare a anumitor medicamente (de ex., rifampicina).

Căi minore de eliminare a medicamentelor sunt prin salivă, transpirație, lapte și lacrimi.

Modele farmacocinetice

Sunt utilizate pentru a descrie comportamentul unui medicament în organism. Sunt structuri ipotetice, realizate cel mai frecvent prin determinări repetate ale concentrației plasmatice a drogului respectiv, și care permit precizarea comportamentului unui medicament o dată introdus într-un sistem biologic. Țesuturile și organele care au caracteristici farmacocinetice comune (intensitatea perfuziei tisulare, solubilitatea medicamentelor, ș.a.) sunt grupate împreună, realizând un compartiment.

Modelul unicompartimental consideră organismul ca o structură omogenă, în care distribuția medicamentului se face instantaneu în întregul compartiment, din care se elimină o proporție constantă de drog în unitatea de timp.

Timpul de înjumătățire-eliminare este intervalul de timp necesar pentru ca concentrația plasmatică să scadă la jumătate. Este utilă cunoașterea timpului de înjumătățire-eliminare a unui medicament pentru a preciza intervalul dintre administrări pentru a obține o stare de echilibru și pentru estimarea acumulării în timp a drogului.

Modelul bicompartimental este aplicabil majorității medicamentelor utilizate în anestezie. Scăderea concentrației plasmatice se realizează în două faze. Prima fază corespunde fazei de distribuție a medicamentului din sectorul intravascular în sectorul tisular. A doua fază, mai lentă corespunde eliminării din organism a medicamentului. Pentru a explica acest comportament bifazic, organismul este divizat teoretic în două compartimente: un compartiment central, reprezentat de sânge și țesuturile bogat vascularizate și un compartiment periferic, reprezentat de celelalte țesuturi. Modelul bicompartimental permite calcularea timpului de înjumătățire -distribuție și a timpului de înjumătățire-eliminare.

Modelul tricompartmental (compartiment central, periferic superficial, periferic profund) este aplicabil comportamentului unor droguri anestezice intravenoase. În acest model drogul este injectat într-un compartiment central din care se face și eliminarea. Din compartimentul central drogul trece reversibil în două compartimente periferice cu comportamente diferite: un compartiment periferic "superficial", care are echilibrare rapidă cu compartimentul central, și un compartiment "profund", care are echilibrare lentă cu compartimentul central. Astfel, în acest model există 3 volume de distribuție (central, periferic superficial și periferic profund) și trei clearance-uri (clearance intercompartimental rapid, clearance intercompartimental lent și clearance-ul de eliminare).

Există droguri care se comportă în concordanță cu modelul bicompartmental și altele cu modelul tricompartmental. Este interesant că uneori

un drog se poate comporta bicompartimental la un pacient și tricompartmental la un altul. Evoluția în funcție de timp a concentrației unui medicament într-un asemenea model (uni-, bi- sau tricompartmental) permite descrierea unor parametri ca timp de înjumătățire, volum de distribuție, clearance, parametri esențiali pentru o administrare judicioasă a unui medicament. Până de curând timpul de înjumătățire-eliminare era principalul parametru farmacocinetic de predicție a duratei de acțiune a unui anesteziec. Dar numai în modelul unicompartimental timpul de înjumătățire-eliminare reprezintă timpul în care concentrația drogului se înjumătățește, deoarece eliminarea este singurul proces care duce la scăderea concentrației în compartimentul central și unic, de altfel. Dar majoritatea drogurilor utilizate în anestezie sunt lipofile, de aceea se comportă în concordanță cu un model multicompartmental. De aceea, pentru multe droguri anestetice eliminarea și sau metabolizarea pot avea contribuție minoră în scăderea concentrației drogului și terminarea efectului acestuia. Cea mai mare contribuție la scăderea concentrației în compartimentul central o are distribuția intercompartimentală.

Pentru a înțelege mai bine comportamentul anesteziecilor în concordanță cu modelul multicompartmental a fost creat conceptul de timp de înjumătățire dependent de context (*context-sensitive half-time*). Efectele dispoziției plasmatice a anesteziecilor variază ca amplitudine și durată și depind de gradientele de concentrație a anesteziecilor între diferitele compartimente de distribuție a drogului. De exemplu, în prima parte a administrării continue și constante a unui drog lipofil factorii de distribuție vor tinde să scadă concentrația plasmatică pe măsură ce situsurile nesaturate din țesuturile periferice captează anesteziec. Mai târziu, o dată cu întreruperea administrării drogul se întoarce din țesuturile periferice și are tendința să crească concentrația plasmatică. Astfel, efectul relativ al redistribuției drogului față de eliminarea sa variază în timp și variază de la un anesteziec la altul. Timpul de înjumătățire dependent de context descrie durata de timp necesară pentru ca concentrația sanguină a drogului să scadă la jumătate după o administrare de o anumită durată. Acest parametru poate fi calculat utilizând o simulare computerizată a unui model multicompartmental de distribuție a drogului. Astfel, acest concept sugerează că timpul de înjumătățire dependent de context crește pe măsură ce crește durata de administrare a drogului. Acest fenomen nu este descris de timpul de înjumătățire-eliminare. Timpul de înjumătățire dependent de context este crescut în cazul fentanylului și thiopentalului. În cazul fentanylului, drogul care este eliminat prin metabolizare hepatică este rapid înlocuit de drogul care vine către sânge din țesuturile periferice. Astfel, cu toate că fentanylul are un timp

de înjumătățire-eliminare mai scurt decât sufentanylul (462 vs 577 minute) timpul de înjumătățire dependent de context este mult mai lung decât al sufentanylului la o infuzie de 2 ore. Trecerea fentanylului din țesuturile periferice întârzie scăderea concentrației plasmatice. Deși timpul de înjumătățire dependent de context al thiopentalului este asemănător cu cel al propofolului după infuzie de scurtă durată, cum crește durata administrării timpul de înjumătățire dependent de context al thiopentalului crește foarte rapid, în timp ce cel al propofolului rămâne relativ constant, de fapt crește foarte puțin la durate mari de administrare. Această diferență de comportament a propofolului față de thiopental este explicată prin metabolizarea hepatică rapidă a propofolului și prin rata lentă de revenire în plasmă din situsurile tisulare. Alfentanylul a fost intens promovat până de curând ca agent opioid de elecție în chirurgia ambulatorie datorită timpului de înjumătățire-eliminare foarte scurt (111 minute comparativ cu 577 minute pentru sufentanyl). Dar, cu toate că are timpul de înjumătățire-eliminare de 5 ori mai lung decât alfentanylul, sufentanylul are timpul de înjumătățire dependent de context mai scurt decât al alfentanylului după administrarea de până la 8 ore. Aceasta se explică prin volumul de distribuție extrem de mare al sufentanylului. Astfel după terminarea infuziei concentrația plasmatică scade nu numai prin metabolizare, ci și prin trecerea continuă către compartimentele periferice. În schimb, alfentanylul are un volum mic de distribuție, ceea ce face ca la sfârșitul infuziei redistribuția să nu joace un rol în scăderea concentrației plasmatice.

Timpul de înjumătățire dependent de context nu descrie rapiditatea trezirii, ci durata de timp în care concentrația sanguină scade la 50%. Durata trezirii depinde și de alți factori. De exemplu, dacă în timpul anesteziei concentrația sanguină a anesteziului este menținută puțin deasupra nivelului de trezire (anestezie superficială), atunci durata trezirii este scurtă. Dacă concentrația plasmatică a anesteziului este menținută mult deasupra nivelului la care apare trezirea, durata trezirii va fi lungă.

Aplicații clinice

Capacitatea de a prezice efectele drogurilor anestezice depinde de înțelegerea proprietăților lor terapeutice și a comportamentului lor în organism. Această înțelegere este condiția esențială pentru conceperea regimului de administrare a unui anesteziu și crește probabilitatea (nu certitudinea) obținerii unui efect terapeutic dorit. Scopul oricărei administrări a unui drog este obținerea unei concentrații terapeutice la locul de acțiune. Aceasta se obține prin intersecția dintre proprietățile farmacocinetice și farmacodina-

mice particulare drogului respectiv și particularitățile fiziologice și patologice ale aceluși pacient. Astfel răspunsul terapeutic la o anumită concentrație a drogului este descris de efectele farmacodinamice ale acelei combinații specifice, particulare, unice drog-pacient. Există o largă variabilitate a caracteristicilor farmacocinetice și farmacodinamice la fiecare pacient în parte, ceea ce determină ca în practica clinică să existe o largă variabilitate a relației doză-răspuns.

Ideal prin administrarea unui anesteziec se dorește obținerea rapidă a unei concentrații eficiente la locul de acțiune, deci, la nivelul creierului. Apoi în funcție de intensitatea variabilă a stimulului nociceptiv se va crește sau scade corespunzător concentrația anesteziecului. Iar la sfârșitul anesteziei concentrația de drog trebuie să permită o trezire rapidă. Administrarea tradițională în bolusuri repetate se însoțește de mari variații ale concentrației sanguine a drogului. Astfel concentrația plasmatică, și implicit, concentrația la locul de acțiune se găsește frecvent, dacă nu majoritatea timpului, în afara domeniului terapeutic. Utilizarea pompelor de infuzie în anestezie a apropiat foarte mult maniabilitatea anesteziecilor intravenoase de cea a anesteziecilor inhalatorii permițând varierea rapidă a dozelor și a efectelor în condiții de securitate.

Modelul farmacocinetic cel mai simplu, unicompartimental deschis, ne permite o abordare logică și obiectivă a calculării dozelor. Doza de încărcare reprezintă doza inițială dintr-un drog pentru a atinge o anumită concentrație plasmatică și depinde de volumul de distribuție. Prin administrarea repetată a unui drog se ajunge la un nivel plasmatic constant, atunci când rata administrării drogului egalizează rata eliminării sale din organism. Când se ajunge la starea de echilibru, rata eliminării drogului depinde de clearance-ul plasmatic al drogului respectiv. Pentru majoritatea drogurilor intervalul dintre administrări trebuie să fie egal cu timpul de înjumătățire-eliminare. Dacă administrarea este mai frecventă, apare acumularea progresivă și creșterea progresivă a concentrației drogului. Dacă administrarea se face la intervale prea mari apar perioade de timp în care concentrația plasmatică scade sub nivelul terapeutic minim. Administrarea intermitentă a drogului înseamnă realizarea unor oscilații ale concentrației plasmatice, adică în unele perioade drogul nu este eficient (concentrație prea scăzută) sau în altele apare ușoară toxicitate (nivele prea crescute). Administrarea în perfuzie continuă elimină aceste fluctuații ale concentrației plasmatice, scade cantitatea de medicament administrată și duce la un mai bun (constant) efect terapeutic.

Perfuzarea continuă se poate face după mai multe scheme. Administrarea cu o rată constantă realizează o concentrație plasmatică, care depinde

doar de clearance-ul medicamentului, dar efectul terapeutic este atins după aprox. 4 timpuri de înjumătățire. Administrarea poate fi bifazică: doza de încărcare administrată ca bolus, urmată de perfuzia cu o rată constantă. Doza de încărcare permite atingerea rapidă a concentrației terapeutice. În modelul multicompartmental bolus inițial trebuie să satureze toate compartimentele, nu numai cel central, căci altfel redistribuția către celelalte compartimente va scădea concentrația plasmatică sub nivelul optim.

Perfuzia continuă secvențială se bazează pe modelul bicompartimental: administrarea continuă cu o rată mai crescută inițial va duce la saturarea compartimentului central, iar o rată mai scăzută de administrare ulterioară va satura compartimentul periferic. Acest mod de administrare nu expune pacientul dozei inițiale mari de încărcare, iar atingerea concentrației plasmatice terapeutice se va face mai lent.

Perfuzia cu o rată variabilă constă din administrarea unei doze inițiale de încărcare, urmată de perfuzarea cu o rată care scade continuu, exponențial, care compensează pentru trecerea drogului în compartimentul periferic și eliminarea sa.

Studierea unor modele farmacocinetice tot mai complexe a permis elaborarea unor scheme complexe de administrare, scheme aplicate în administrarea continuă asistată de calculator.

Deci, farmacocinetica este deosebit de utilă în înțelegerea și aplicarea modului de administrare al medicamentelor. Însă precizia matematică adusă de modelele farmacocinetice, teoretice este confruntată cu variabilitatea specifică sistemelor biologice, deci, variabilitatea de la un pacient la altul. De aceea, clinicianul trebuie să confrunte continuu modul de administrare al unui medicament, bazat pe datele teoretice cu efectul clinic obținut și să ajusteze dozele în consecință.

BIBLIOGRAFIE

1. Stoelting R, Hillier S. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Injected and Inhaled Drugs, în R. Stoelting, S. Hillier: *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, p.3-23.
2. Hudson RJ, Henthorn TK. Basic Principles of Clinical Pharmacology, în PG Barash, BF Cullen, RK Stoelting: *Clinical Anesthesia*, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, p.247-274.
3. Hillier SC, Mazurek MS. Monitored anesthesia care, în PG Barash, BF Cullen, RK Stoelting: *Clinical Anesthesia*, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, p.1246-1260.
4. Schnider TW, Minto CF. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Drug Action în Evers AS, Maze M: *Anesthetic Pharmacology*, Churchill Livingstone 2004, p. 3-20.
5. Shafer SL, Flood P, Schwin DA. Basic Principles of Pharmacology în: *Miller's Anesthesia*, 7th Edition, Churchill Livingstone 2009.

