

Allgemeine
Pharmakologie II



Lukas Kirchmair

ANÄSTHESIE FORUM



ALPBACH

REPETITORIUM

Begriffe



- Aufnahme (Resorption)
- Verteilung (Distribution)
- Abbau (Elimination)

- Biophase: Raum, in dem ein Pharmakon mit seiner Bindungsstelle reagiert

Pharmakon-Konzentration



- Dosis
- Applikationsart (p.o., i.v.)
- Galenische Verfügbarkeit
- Aufnahme
- präsystemische Elimination/ Bioverfügbarkeit
- Verteilung (ins Gewebe)
- Elimination

weitere kinetische Vorgänge



- Rezeptorkinetik: Interaktion eines Pharmakons mit seinen Bindungsstellen (Assoziation-Dissoziation)

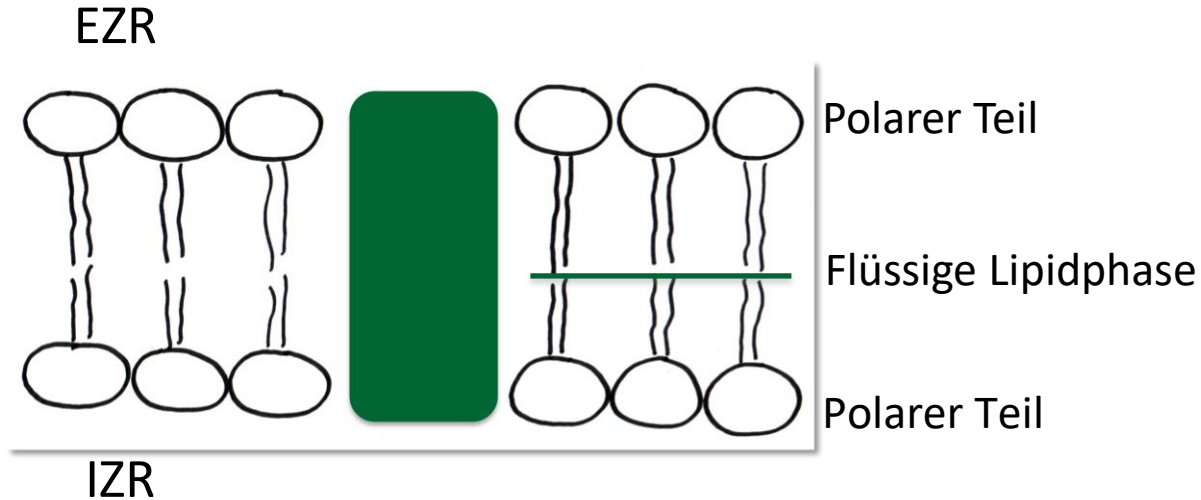
$$\text{Affinität } K_A = k_{+1}/k_{-1}$$

- Transformationskinetik: nach Bindung des Pharmakons am Wirkort erfolgt die Umsetzung in den biologischen Effekt; der langsamste Teilschritt bestimmt die Geschwindigkeit.



AUFNAHME, APPLIKATIONSWEGE

Biologische Membranen



Voraussetzung zur Entstehung eines Membranpotentials

Membranpassage von Pharmaka



- Passive Diffusion: folgt einem Konzentrationsgradienten
- Erleichterte Diffusion (Membrankanäle oder Carrierproteine)
- Aktiver Transport
- Endozytose

Passive Diffusion



- Molekülgröße (Grenze von 300-400 Dalton)
- Konzentrationsgradient
- Löslichkeitsverhalten (hydrophil, hydrophob, amphiphil)
 - abhängig von der Substanz (pK-Wert)
 - dem Milieu (pH-Wert), Ionisierungsgrad
 - Bsp.: Lokalanästhetika, Neostigmin

pH, pKs etc.



- $\text{pH} = -\lg [\text{H}^+]$
- $\text{pK}_s = -\lg ([\text{A}^-] \cdot [\text{H}^+] / [\text{HA}]) = -\lg K_s$
- Henderson-Hasselbalch-Gleichung: $\text{pH} = \text{pK}_s + \lg ([\text{A}^-] / [\text{HA}])$
beschreibt den Zusammenhang zwischen pH und Lage des Gleichgewichts zwischen einer mittelstarken Säure und ihrer korrespondierenden Base in verdünnten, wässrigen Lösungen
- $\text{pH} = \text{pK}_s = \text{H}^+ + \text{A}^- (50\%) = \text{HA} (50\%)$

Applikationswege



- Enteral (oral, rektal, Magensonde)
- Parenteral (iv, im, sc, inhalativ, bukkal)

- Lokal (alle Formen der RA)

} systemisch

Orale Applikation



- Resorption im oberen Dünndarm (z.T. im Magen)
 - Ausnahme: Vit. B12 im Ileum resorbiert
- Freisetzung/ Löslichkeit best. die galenische Verfügbarkeit
- Weiter Beeinflussung durch (HCl, Peptidasen, Komplexbildung, Adsorption, Antazida, Nahrung)

Orale Applikation



- Resorptionsgeschwindigkeit ist abh. von:
 - Galenik (Zubereitung)
 - Interaktion mit Magen-Darm-Inhalt
 - Physikochem. Substanzeigenschaften
 - Funktionszustand des Magen-Darm-Trakts
 - Intramukosale Metabolisierung (= „intestinaler“ first-pass-Effekt)

Resorptionsquote (%) = (res. Substanzmenge / zur Resorption verfügbare Substanzmenge) x 100

Orale Applikation



- Resorption
 - Pfortaderkreislauf → Leber
 - Hepatischer first-pass Effekt
 - Pulmonaler first-pass Effekt
-
- Bioverfügbarkeit: $f = D_{\text{sys}} / D_{\text{appl}}$

} Präsystemische
Elimination

Rektale Applikation



- Resorption in den unteren Rektumabschnitten
 - Umgehung des Pfortaderkreislaufs
- Die Plasmakonzentrationen sind nicht vorhersehbar

Intravenöse Applikation



- Präsystemische „Elimination“ während der Lungenpassage (lipophile, amphiphile Substanzen)
- Mehr Depot bzw. Puffer, keine Metabolisierung
- Verzögerte Freisetzung

- $f = 100\%$ (idealerweise)

im- und sc-Applikation



- Resorption über das Kapillarendothel
- abh. von der Durchblutung im Injektionsareal
- v.a. bei subkutaner Applikation langsame Resorption

Transkutane/ transdermale Appl.



- Zufuhr über die Haut
- Vermeidung des hepatischen first-pass-Effekt
- Nur bei lipophilen Substanzen mit geringer Molekülgröße
- Langsame Resorption

- Bsp.: Fentanyl TTS



Verteilung, Verteilungsräume

Verteilungsprozess



- Substanzübertritt ins Gewebe entlang eines Konzentrationsgradienten
- Bestreben nach Verteilungsgleichgewicht
- Substanzübertritt:
 - organismusabhängig (Durchblutung, Permeabilität, pH)
 - substanzabhängig (Molekülgröße, Proteinbindung, physikochem. Eigenschaften)

Verteilungsräume



- Plasma → zentrales Kompartiment
- Interstitium/ IZR → periphere Kompartimente

- Spezielle Kompartimente (ZNS, Embryo/ Fetus, Kammerwasser des Auges), getrennt durch besondere Barrieren (BH-Schranke, Plazentaschranke)

Flüssigkeitsanteil am KG



- zentral:
 - Blutplasma 4%
 - peripher:
 - Interstitium 15%
 - IZR 40%
 - Transzellulär 1%
- 60%



Verteilungsklassen von Pharmaka



- Nur Plasma: Makromoleküle >70000 Dalton (Bsp. HES), hohe Proteinbindungsrate (PBR)
- Nur EZR: rein hydrophile Verbindungen, Ionen
- EZR + IZR: lipophile Verbindungen

Spezielle Kompartimente



- Blut-Hirn-Schranke/ Blut-Plazenta-Schranke:
 - Typ I Endothel: keine Endothelporen, tight junctions, kaum Pinozytose
 - keine Durchlässigkeit für hydrophile Verbindungen, außer über Transportproteine
- BH-Schrankenstörung: Sepsis, Trauma, Entzündung, Toxine (Leber- und Niereninsuffizienz), „capillary leak“

Proteinbindung



- Unspezifisch (H-Brückenbindung, van der Waal'sche Kräfte)
- Ausmaß abhängig von:
 - Lipophilie (Affinität Zur Proteinbindungsstelle)
 - Konzentration
 - Temp./ pH-Wert
 - Injektionsgeschwindigkeit (relevant bei hoher PBR)
- Bsp.: Propofol

Proteinbindung-Arzneimittelinteraktionen



- Glz. verabreichte Pharmaka können um die Plasmaproteinbindungsstelle konkurrieren („Verdrängungseffekt“)
- Zunahme des freien Anteils!
- **Klinische Relevanz:**
 - hochdosierte Pharmaka mit hoher PBR
 - Hypoproteinämie
 - Hohe PBR bei Anästhetika (auch LA)



Metabolisierung, Exkretion

ELIMINATION

Metabolisierung, Exkretion



- Moleküle bis 70000 Dalton werden renal ausgeschieden
- Größere Moleküle werden enzymatisch gespalten
- Häufig bereits im Plasma enzymatische Spaltung (α -Amylase)

Metabolisierung



- Ausgangssubstanz:
 - **Unwirksame Metabolite**
 - Metabolite mit abgeschwächter Wirkung (Bsp.: Morphin)
 - Tox. Metabolite (Bsp.: Paracetamol)
 - Aktivierung i.F. von pro-drugs (Bsp.: Enalapril, L-DOPA)

Hepatische Metabolisierung



- Mikrosomale Enzyme des endoplasmatischen Retikulums (wenig substratspezifisch)
 - Cytochrom P450 Monooxygenasen (ca. 40 Isoenzyme)
 - Glucuronyltransferasen
- CYP 3A4: am wichtigsten für Anästhetika, Opiate, LA (und 50-60% aller Arzneistoffe)

Hepatische Metabolisierung



- Phase-I-Reaktion: Oxidation, Reduktion, Hydrolyse, Decarboxilierung = „multiple step“ Kinetik
→ *Metabolite (aktiv/ inaktiv)*
- Phase-II-Reaktion: Acetylierung, Glucuronidierung = „single step“ Kinetik
→ *Wasserlöslichkeit (Niere, Galle)*

Phase-I-Reaktion: störanfälliger (Erkrankungen, Alter, Enzyminduktion, -inhibition)

Sonderfälle



- Nicht strukturgebundene Phase-I-Reaktionen:
 - PChE und Succinylcholin: Spaltung im Plasma
 - Unspezifische Esterhydrolyse von Remifentanil

Hepatische Metabolisierung



- Toxifizierung: Überschreiten der enzymatischen Kapazität durch zu hohe Ausgangskonzentrationen, Entstehung von hochreaktiven Zwischenprodukten bzw. freien Radikalen
- Reaktivierung: selten führe Phase-II-Reaktionen zu noch wirksamen Metaboliten, Bsp. Morphin-6-glucuronid, Kumulation bei Niereninsuffizienz

Ausscheidung



- Niere:
 - Ultrafiltration: Moleküle bis 70.000 Dalton glomerulär filtriert, Rückresorption lipophiler Substanzen
 - Tubuläre Sekretion: aktiver Prozess, Carriersysteme (sättigbar)
- Galle: Ausscheidung mit Fäzes, enterohep. Kreislauf
- Darm
- Lunge: volatile Anästhetika

Einflussfaktoren



- Lebensalter:
 - unreife Leber- und Nierenfunktion beim Früh- bzw. Neugeborenen
 - Abnahme der Nierenfunktion um 1%/ Jahr ab 20. LJ
 - Beeinträchtigung der Phase-I-Reaktion beim alten Pat.
- Enzyminduktion
- Enzyminhibition

Enzyminduktion



- Steigerung der Synthese und Aktivität von biotransformierenden Enzymen
 - Phenobarbital-Typ
 - Rifampicin-Typ
- Proliferation des ER in der Leber, Induktion einer ganzen CYP-Familie
- Höhepunkt nach 3-5 Tagen

Starke Induktoren: Barbiturate, Tuberkulostatika (Rifampicin), INH, Phenytoin, Carbamazepin, Ethanol

Enzyminhibition



- Hemmung der Metabolisierung von Pharmaka
 - verminderte Enzymsynthese
 - verstärkter Enzymabbau
 - kompetitive Hemmung
 - nichtkompetitive Hemmung
- Genetische Polymorphismen der CYP-Familie („Langsam-Metabolisierer“)



Verteilungsvolumen, Clearance, Halbwertszeit, Kinetik etc.

PHARMAKOKINETISCHE BERECHNUNGEN

Konzentration an den Wirkorten



- Resorption
- First-pass-Effekt
- Organdurchblutung/ HZV
- Konzentration im arteriellen Blut
- Ionisationsgrad
- Proteinbindung
- Aktivität biotransformierender Enzyme

Pharmakokinetische Modelle



- Konzentrationen an den Wirkorten (z.B. ZNS) werden mit den Plasmaspiegeln korreliert
- Kinetische Größen:
 - Bioverfügbarkeit
 - Verteilungsvolumen
 - (Plasma-)Clearance
 - Plasmahalbwertszeit

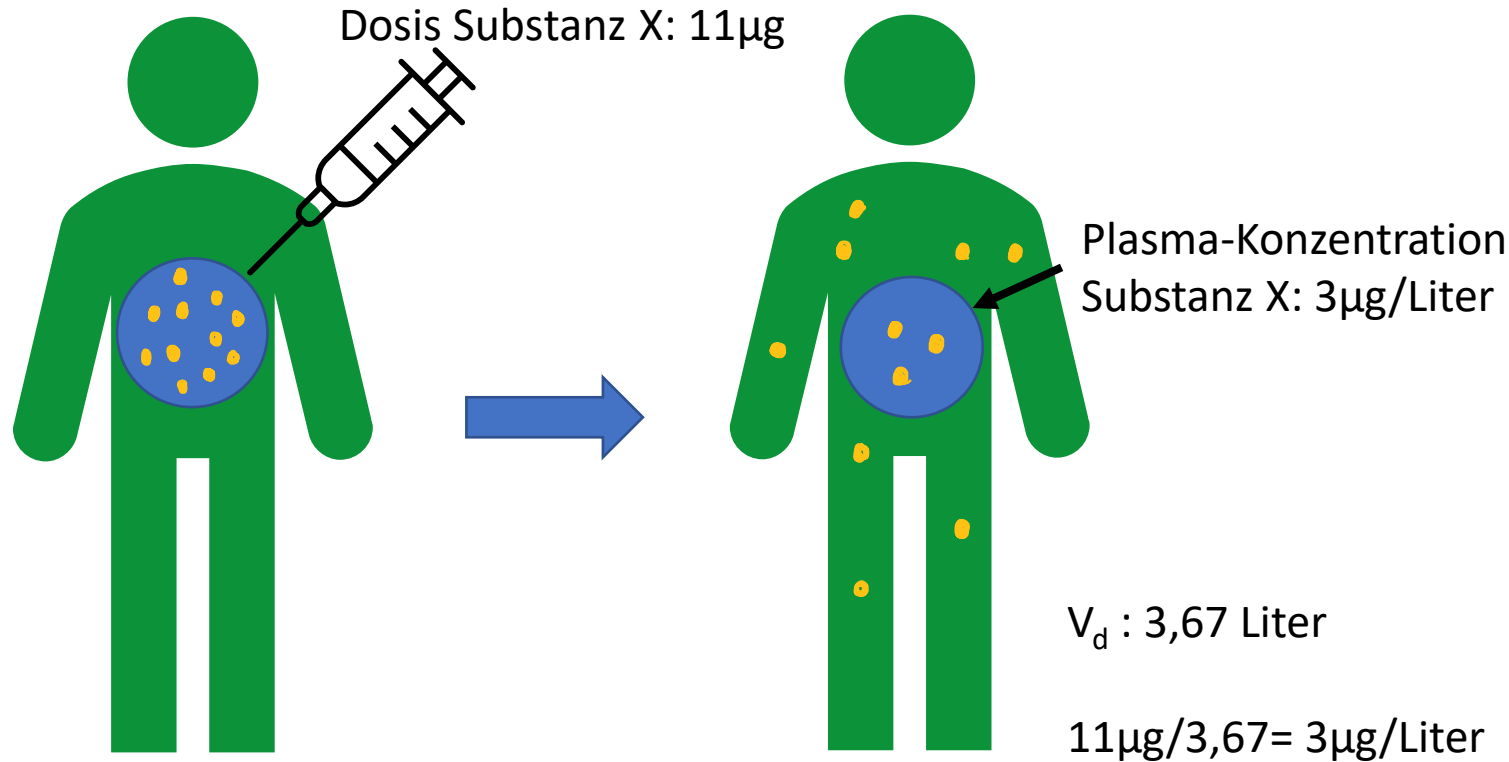
Kinetische Grössen



- Bioverfügbarkeit: $f = D_{\text{sys}} / D_{\text{appl}}$ (D_{sys} nicht messbar)
- $f_{\text{abs}} = \text{AUC}_x / \text{AUC}_{\text{i.v.}}$ ($\text{AUC}_{\text{i.v.}}$ als Referenz = 100%)
- Verteilungsvolumen $V_{\text{d0}} = D / c_0$ (c_0 Anfangskonz.)

Das Verteilungsvolumen (inapparente Verteilungsvolumen) ist ein pharmakokinetisches Maß für für die fiktive Verteilung einer Substanz in einem homogenen, wässrigen, plasmaähnlichen Flüssigkeitsraum.

Verteilungsvolumen: V_d



Kinetische Grössen

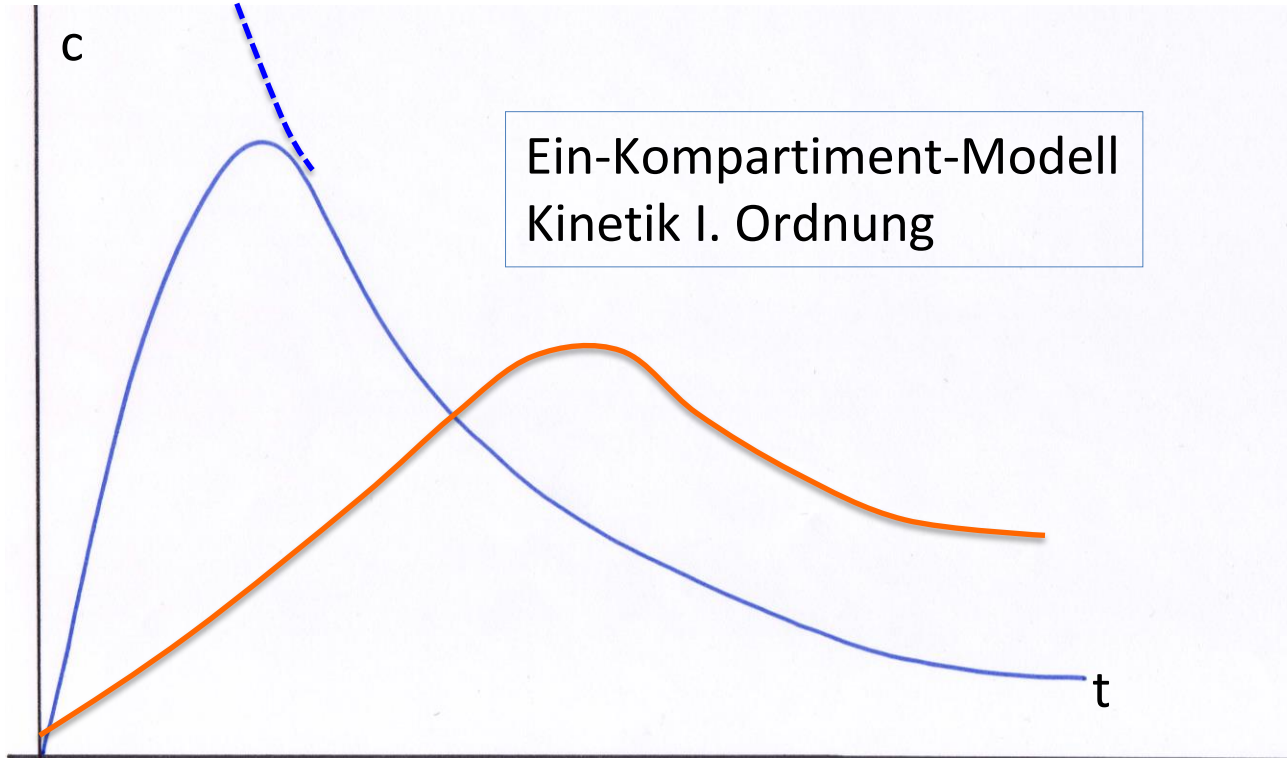


- Plasmaclearance $Cl_{tot} = Cl_{renal} + Cl_{extrarenal}$ (Summe aller Eliminationsvorgänge)

virtuelles Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einem Wirkstoff befreit wird.

- Renale Clearance: $Cl_{renal} = c_u * V_u / c_p$ (ml/min)
- Hepatische Clearance: $Cl_{hep} = Q_{hep} * E_q$ (ml/min)
- Gesamtclearance: $Cl_{tot} = D / AUC$ (ml/min)

Konzentrations-Zeit-Verlauf



Hepatische Clearance



- Perfusionslimitiert (high clearance drugs):
 - Elimination abh. von der Leberdurchblutung
 - $E_q > 0,8$; Elimination bereits während der ersten Leberpassage
 - z.B. Lidocain, MEGX-Test (Monoethylenglycinxylylidid)

- Kapazitätslimitiert (low clearance drugs):
 - Enzymkapazität der Leber geschwindigkeitsbestimmend
 - $E_q < 0,2$
 - z.B. Diazepam, Bupivacain

Kinetische Grössen



- Plasmahalbwertszeit: $t_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$ ($= 0,693 / k_{el}$)
Zeitraum, in dem sich die Plasmakonzentration einer Substanz halbiert.
- Voraussetzung ist eine Kinetik I. Ordnung, d.h. die Eliminationsgeschwindigkeit ist prop. zur Ausgangssubstanz
- Eliminationsgeschwindigkeit $V_{el} = K_{el} * c$ ($\text{mg} * \text{ml}^{-1} * \text{min}^{-1}$)

Dosisberechnungen



- Der Effekt eines Pharmakons ist abh. von der Konzentration am Wirkort und daher prop. zur Plasmakonzentration
- Sättigungsdosis („loading dose“):
 - $f * D_s = c * V_d$ (mg); abh. vom Verteilungsvolumen
- Erhaltungsdosis (Dosis pro Zeiteinheit):
 - $f * D_E/t = c * Cl$ (mg); abh. von der Gesamtclearance

Zusammenhang zwischen $t_{1/2}$, V_d und Cl_{tot}



Ein Prozess, der einer Kinetik I. Ordnung folgt, lässt sich mit Hilfe der HWZ charakterisieren. Ein Prozess I. Ordnung ist nach 4-5 HWZ abgeschlossen.

$$t_{1/2} = \ln 2 * V_d / Cl_{tot}$$

Elementare Formel für Prozesse I. Ordnung

Lineare und nichtlineare Kinetik

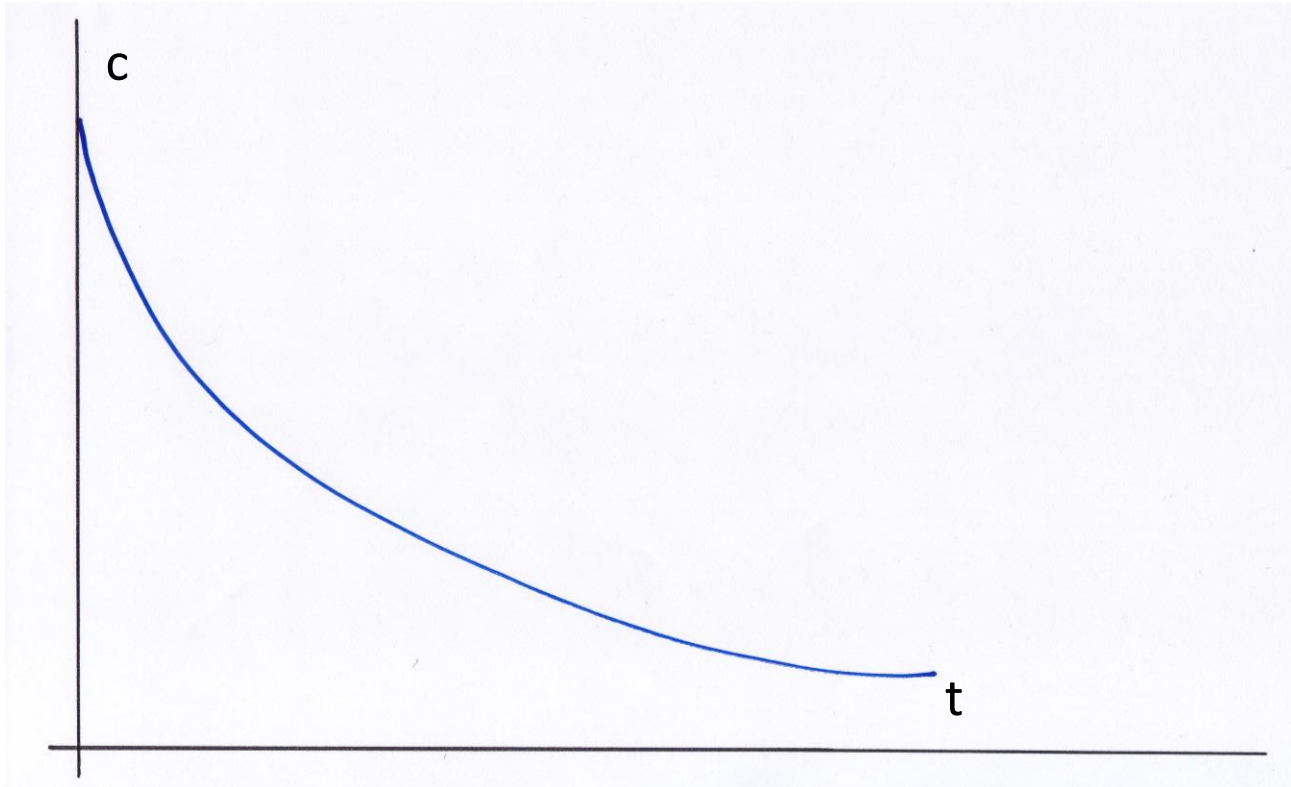


- Kinetik I. Ordnung: die Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur Plasmakonzentration

$$c_t = C_0 * e^{-k_{el} * t}$$

- hyperbolischer Kurvenverlauf, nach halb-logarithmischer Darstellung ergibt sich eine Gerade (lineare Kinetik)
- Die beteiligten Enzymsysteme weisen eine sehr hohe Sättigungskapazität auf (unspez. Phase I+II)

Kinetik I. Ordnung

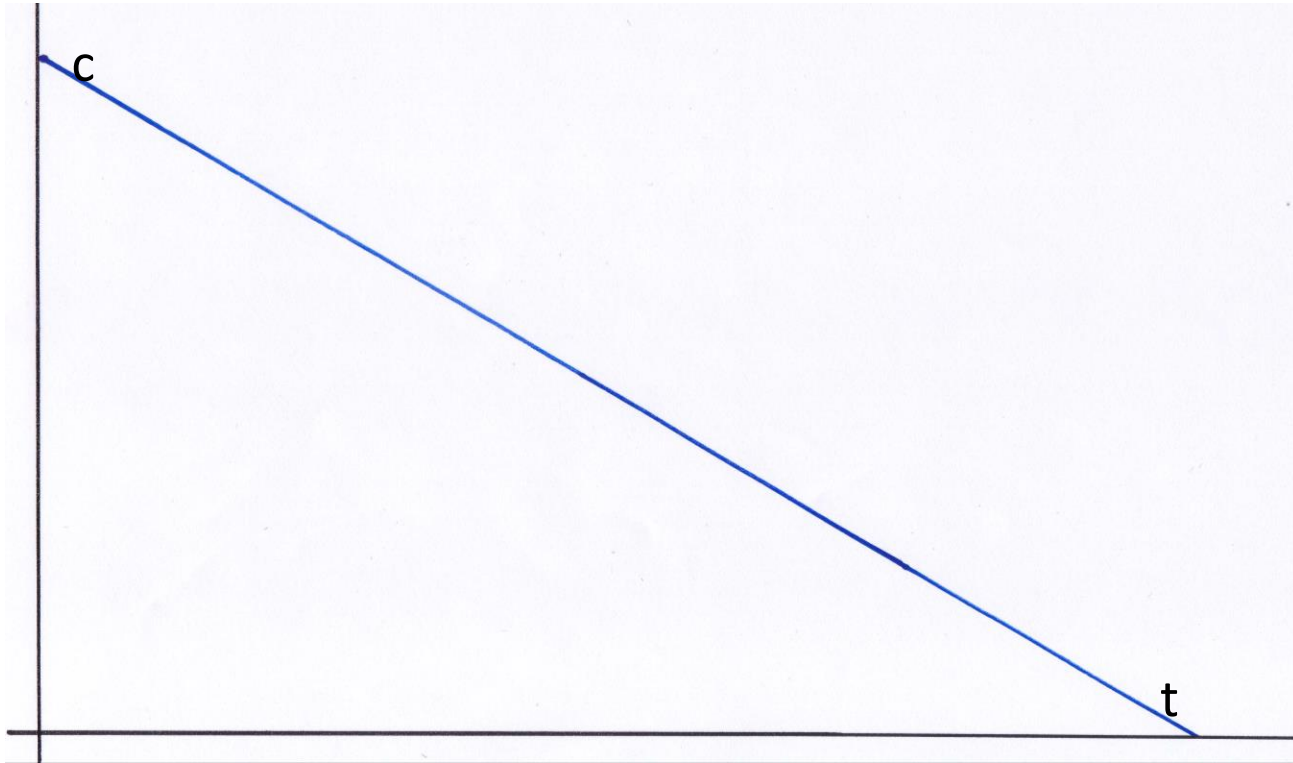


Lineare und nichtlineare Kinetik



- Kinetik 0. Ordnung: die Eliminations-geschwindigkeit ist unabh. von der aktuellen Plasmakonzentration (Michaelis Menten Kinetik)
- V_{el} = konstant
- gerader Kurvenverlauf (nicht linear!)
- Die beteiligten Enzymsysteme weisen eine begrenzte Sättigungskapazität auf (Bsp. Ethanol)

Kinetik 0. Ordnung



Lineare und nichtlineare Kinetik



Kinetik I. Ordnung	Kinetik 0. Ordnung
v_{el} konzentrationsabh., kein Maximum	v_{el} konzentrationsunabh., Maximum
$t_{1/2}$ konzentrationsunabh., konst.	$t_{1/2}$ konzentrationsabh., nicht konst.
Cl_{tot} konzentrationsunabh., konst.	Cl_{tot} konzentrationsabh., nicht konst.

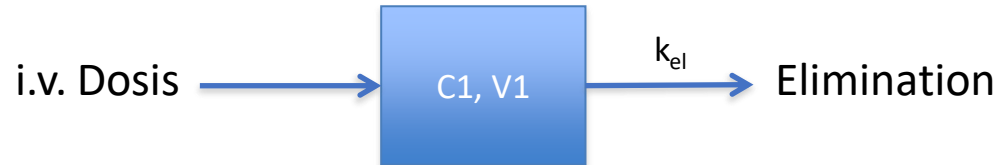
Kompartimentmodelle



- Die Kompartimenttheorie geht von folgenden Vorstellungen aus:
 - Die pharmakokinetischen Teilprozesse überlappen sich zeitlich
 - Die Verteilung eines Pharmakons aus dem Blutplasma ist ein sequentieller Vorgang
 - Innerhalb eines Kompartiments herrschen idente Wirkstoffkonzentrationen
 - Die Plasmakonzentration verläuft proportional zu den Konzentrationen in den anderen Kompartimenten, daher sind Rückschlüsse möglich

Kompartimentmodelle

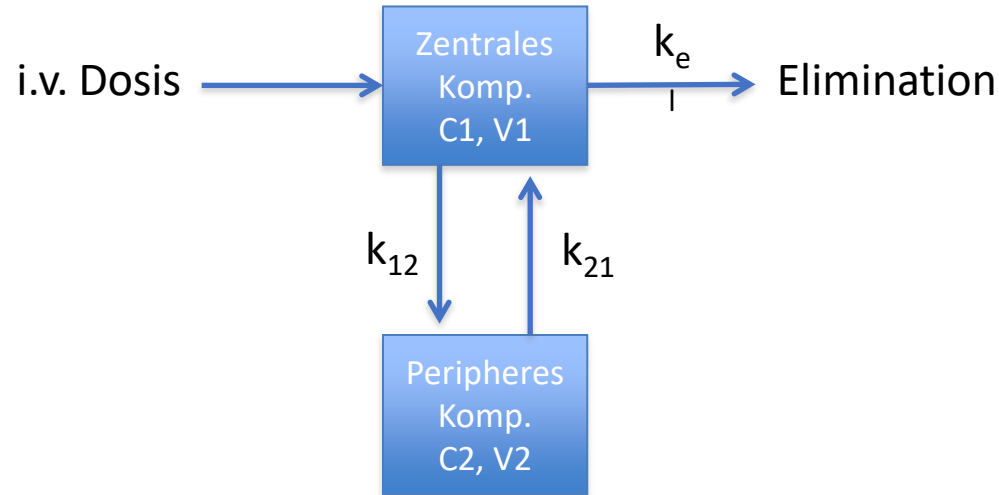
- Ein-Kompartimentmodell:



Bsp.: Heparin

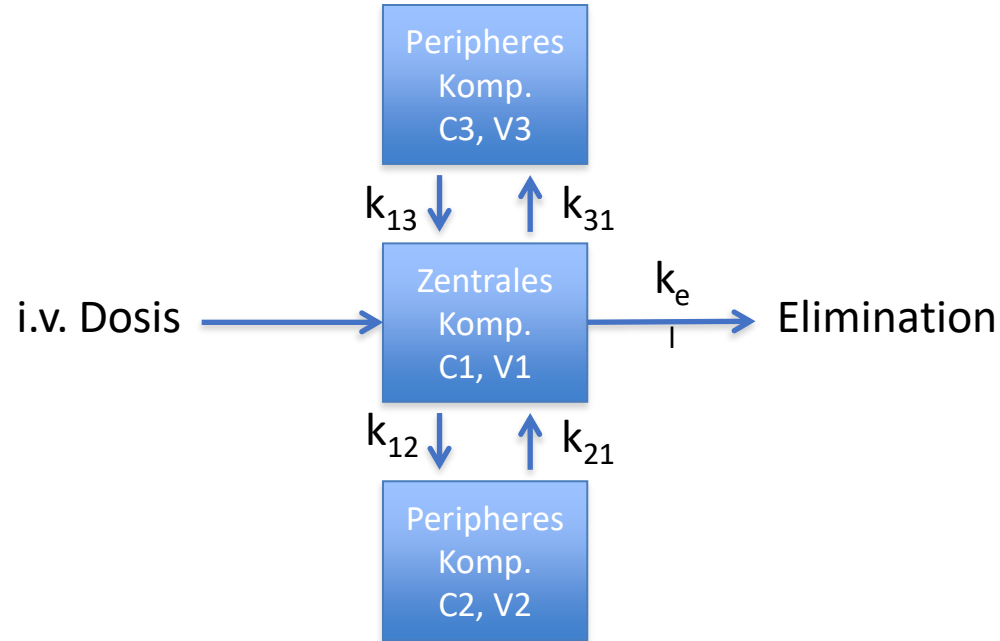
Kompartimentmodelle

- Zwei-Kompartimentmodell:



Kompartimentmodelle

- Drei-Kompartimentmodell:



Kompartimentmodelle



- Zentrales Kompartiment:
 - Plasmavolumen
 - Organe mit sehr hohem bzw. hohem HZV-Anteil (Gehirn, Herz, Lunge, Leber etc.)
- Peripheres Kompartiment I:
 - Skelettmuskulatur, Haut
- Peripheres Kompartiment II (tiefes Kompartiment):
 - Fettgewebe (fungiert als Speicher)

Kompartimentmodelle

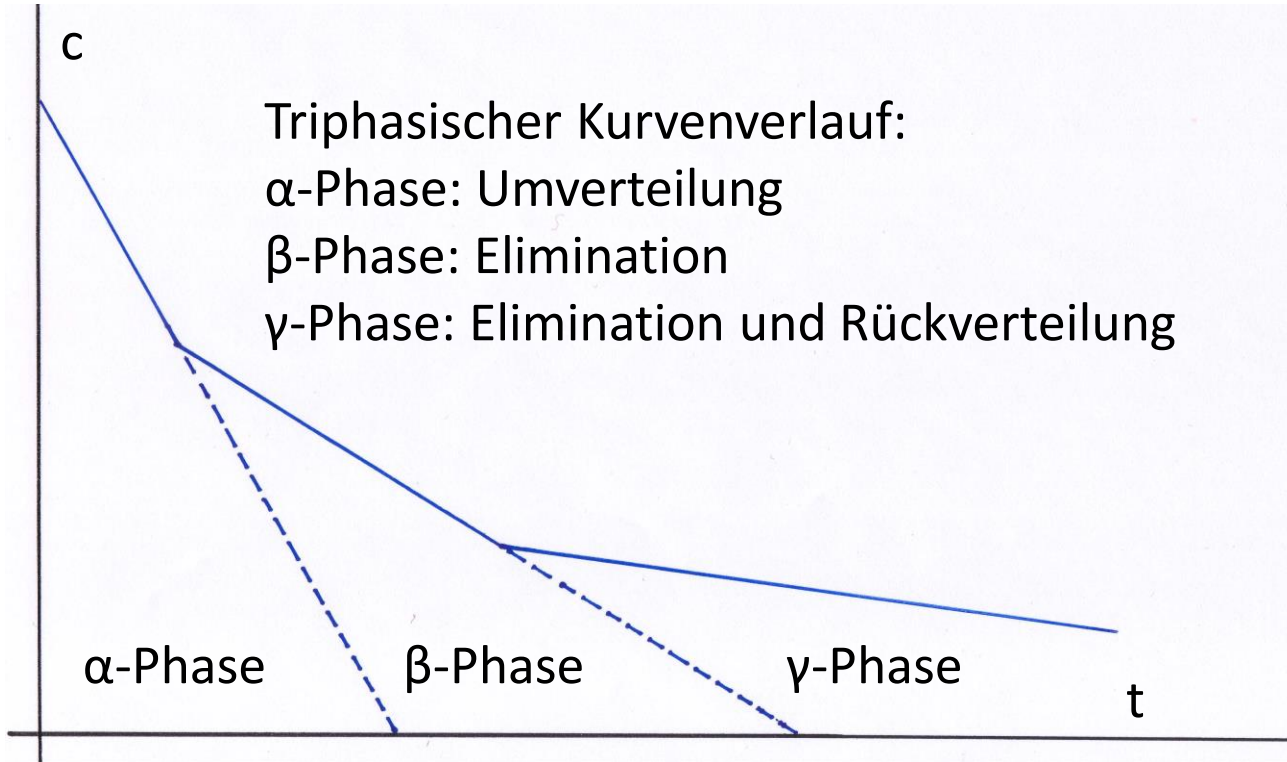


- Konzentrationsverlauf im 3K-Modell:

$$c_t = c_1 * e^{-\alpha * t} + c_2 * e^{-\beta * t} + c_3 * e^{-\gamma * t}$$

- α, β, γ = Geschwindigkeitskonst. (Hybridkonst.)
 - Verteilung
 - Elimination

Konzentrations-Zeit-Verlauf im Drei-Kompartiment-Modell



Verteilungsgleichgewicht



- Dynamisches Verteilungsgleichgewicht:
 - kein Nettotransport zwischen den Komp.
 - kein Konzentrationsausgleich!
 - konst. Konzentrationsverhältnisse zwischen den Komp.
- Ein wirkliches Verteilungsgleichgewicht kann erst bei kontinuierlicher Applikation entstehen.
 - Kompensation der Elimination
 - „geschlossenes Kompartimentmodell“

Einflüsse auf die Verteilung



- Organ- bzw. Gewebedurchblutung (% HZV)
 - Bsp. Hypnotika
- Verteilungskoeffizient (z.B. Blut/ Gas)
- Plasmaproteinbindung
- Unspezifische Bindung im Gewebe
 - steigt mit dem Grad der Lipophilie
- pH-Differenzen
 - pH Erythrozyt= 7,3
 - pH in anderen Zellen= 6,8-7
 - pH Lysosomen= 5

Substanzanreicherung
im Gewebe

Kumulation



- Proportionale Kumulation: Kinetik I. Ordnung
- Überproportionale Kumulation: Kinetik 0. Ordnung

Langsam zunehmende Plasma- und Gewebekonzentration bei Zufuhr in regelmäßigen Abständen

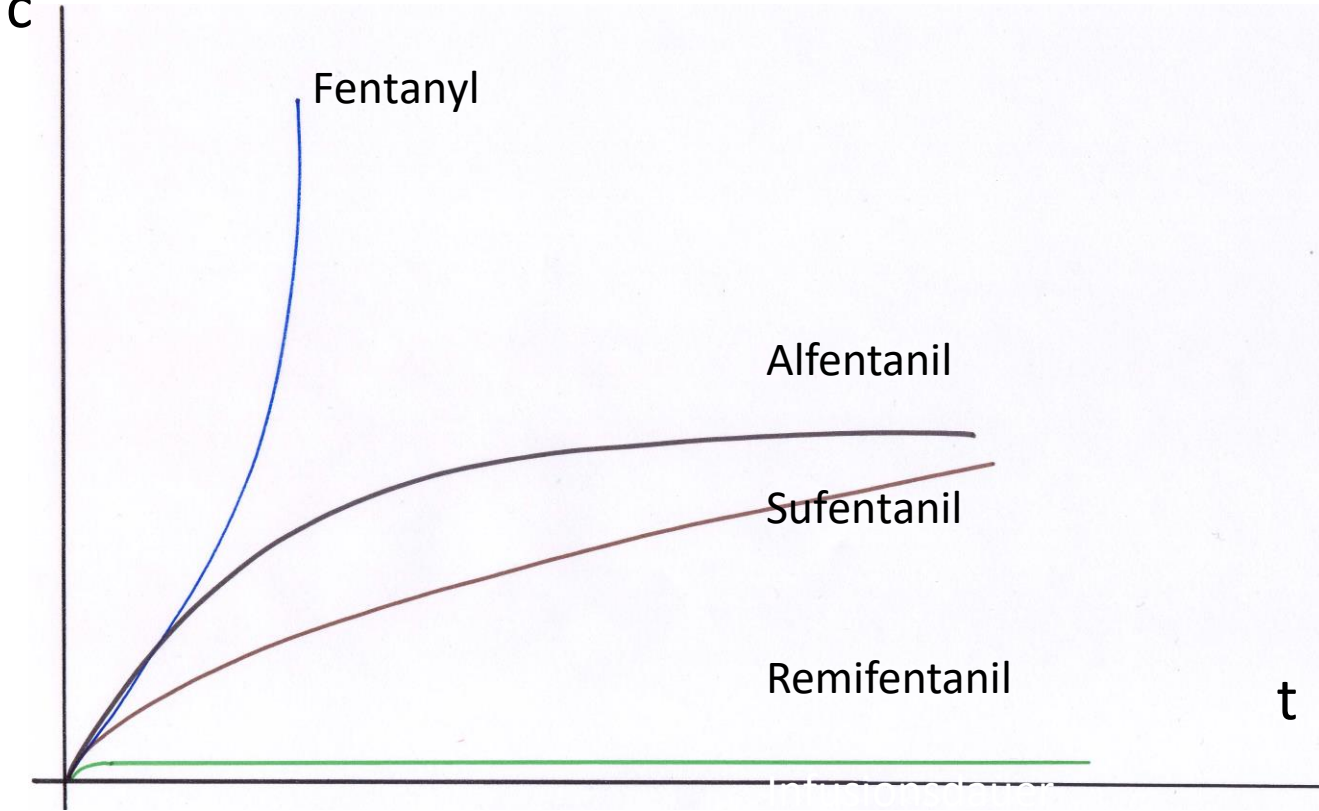
- Bsp. Propofol
 - Hohe Lipidlöslichkeit ($c_{IZR} > c_{EZR}$ im steady state)
 - bei rep. Bolusgabe trifft Propofol auf ein gesättigtes tiefes Kompartiment
 - Kumulation, Anpassung der Dosis

Besondere Halbwertszeiten



- Äquilibrierungs-HWZ:
 - entsch. für den Wirkeintritt einer Substanz ist die Geschwindigkeit des Übertritts in das Effektkomp.
 - Charakterisiert durch die Äquilibrierungs-HWZ („onset“)
- Kontextsensitive HWZ
 - Beschreibung der v_{el} bei kont. Zufuhr
 - Zeitspanne von Beendigung einer Infusion bis zum Erreichen einer 50%igen Plasmakonzentration
 - Abhängig von der Applikationsdauer
 - Ausnahme: z.B.: Remifentanyl

Kontextsensitive HWZ



Grenzen der Kompartimenttheorie



- Hysterese: die Plasmakonzentration ist disproportional im Vgl. zur Konz. am Wirkort
 - Bsp. Morphin und Fentanyl
 - Hysterese vor allem bei hydrophilen Pharmaka (Konz. im Effektkomp. fällt nur langsam wieder ab)
- Substanzanreicherung im Gewebe (\neq Kumulation)
 - Konz. im Gewebe $>$ Plasmakonzentration
 - erkennbar an hohem V_d
- Wirkdauer \neq Eliminationshalbwertszeit

Grenzen der Kompartimenttheorie



- Wirkdauer:
 - Umverteilungsphänomene
 - Dosis
 - Beziehung zwischen Plasma- und Gewebskonz. (Rückverteilung)
 - Intensität der Rezeptorbindung (Affinität)
 - Art des Wirkungsmechanismus (reversibel – irreversibel)
 - Bsp.: ASS und COX
- Biologische Streuung/ Pharmakogenetik
 - Bsp. Muskelrelaxantien

Dosisanpassung



- Verändertes V_d :
 - Hypovolämie, Dehydratation → Reduktion
- Verminderte Proteinbindung:
 - Hypoproteinämie → Reduktion
- Verminderte Clearance
 - Hepatisch, renal → Reduktion (Erhaltungsdosis)
- Enzyminduktion
 - Ethylalkohol (im Frühstadium) → Erhöhung
- Vermindert HZV
 - Hypnotika → Reduktion