

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)

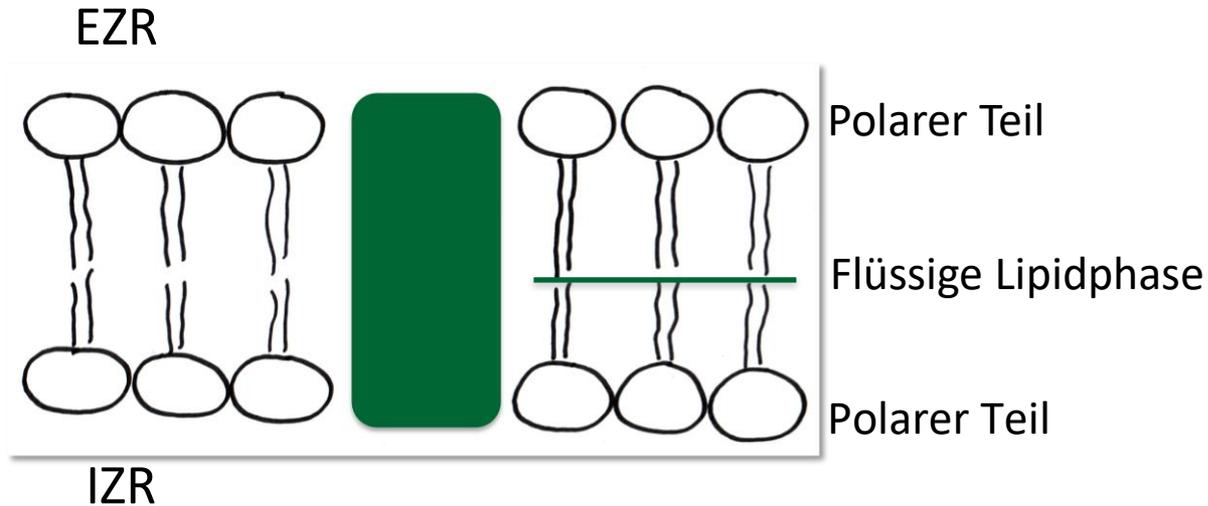
$$\text{Affinität } K_A = k_{+1}/k_{-1}$$

- 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 ( $\alpha$ -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

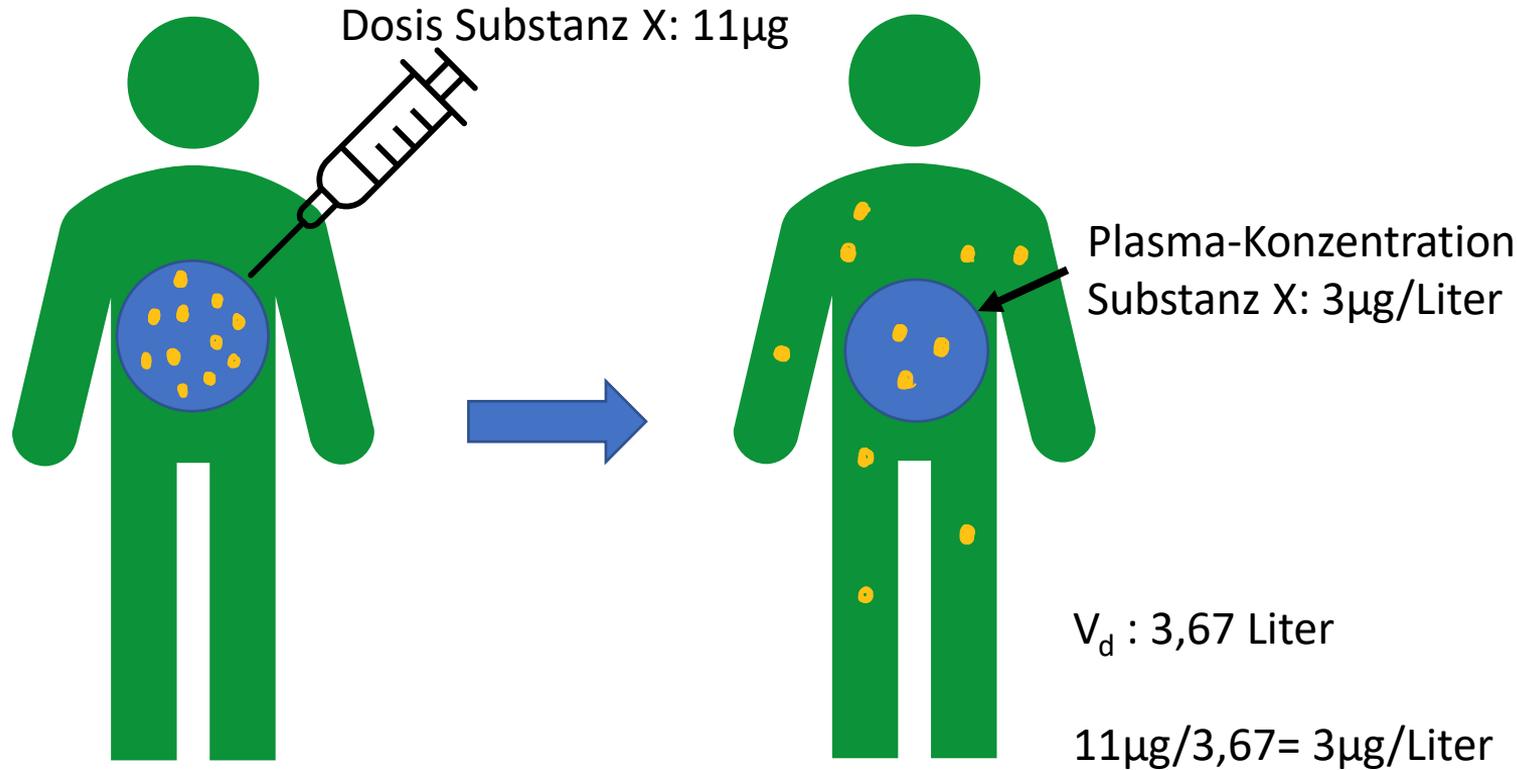
# Kinetische Grössen



- Bioverfügbarkeit:  $f = D_{\text{sys}} / D_{\text{appl}}$  ( $D_{\text{sys}}$  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

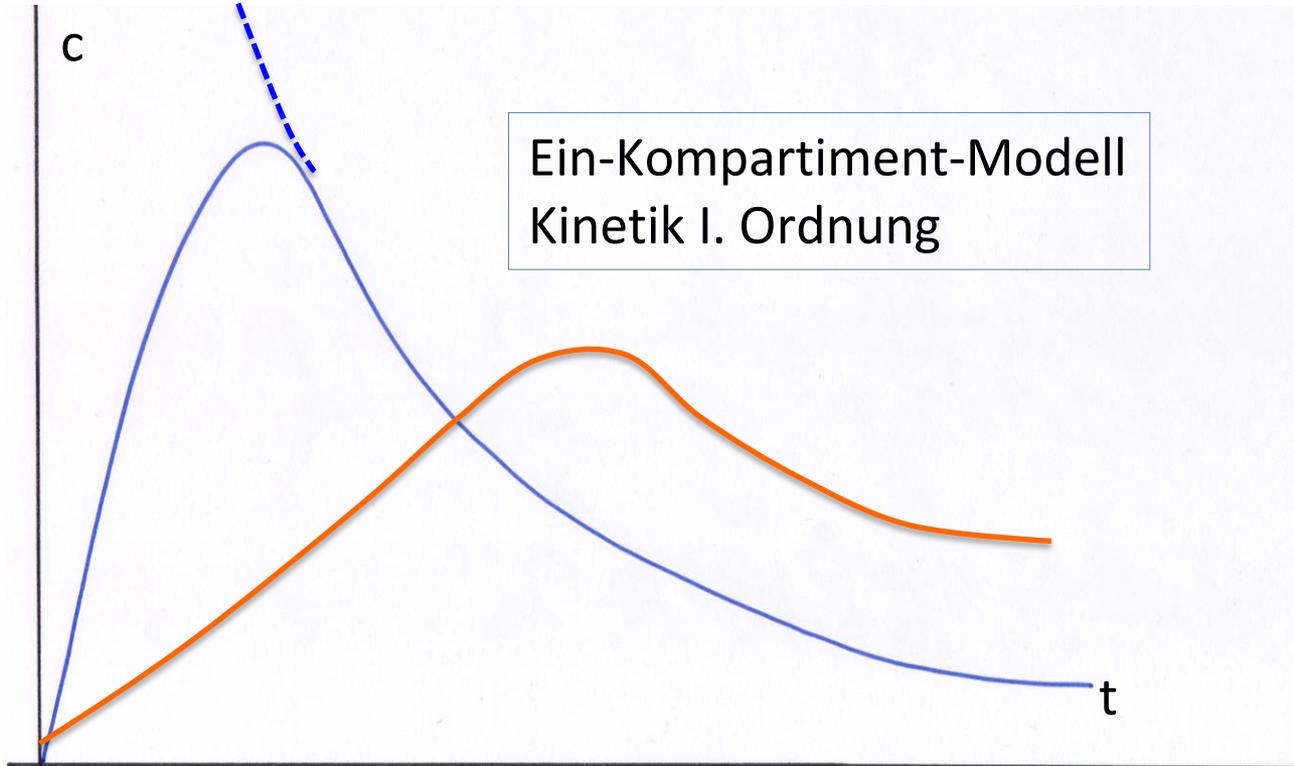


- Plasmaclearance  $Cl_{\text{tot}} = Cl_{\text{renal}} + Cl_{\text{extrarenal}}$  (Summe aller Eliminationsvorgänge)

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

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

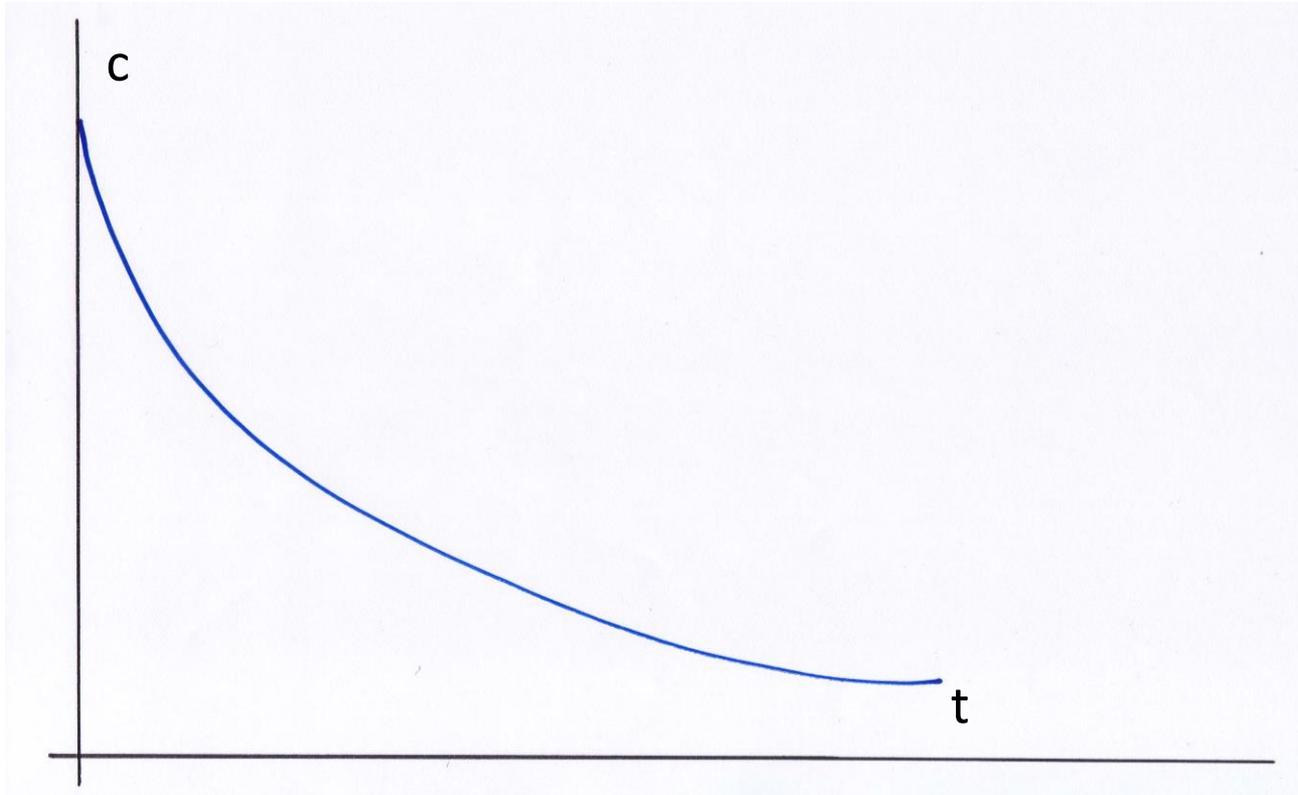


- Kinetik I. Ordnung: die Eliminationsgeschwindigkeit ist proportional zur Plasmakonzentration

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

- 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

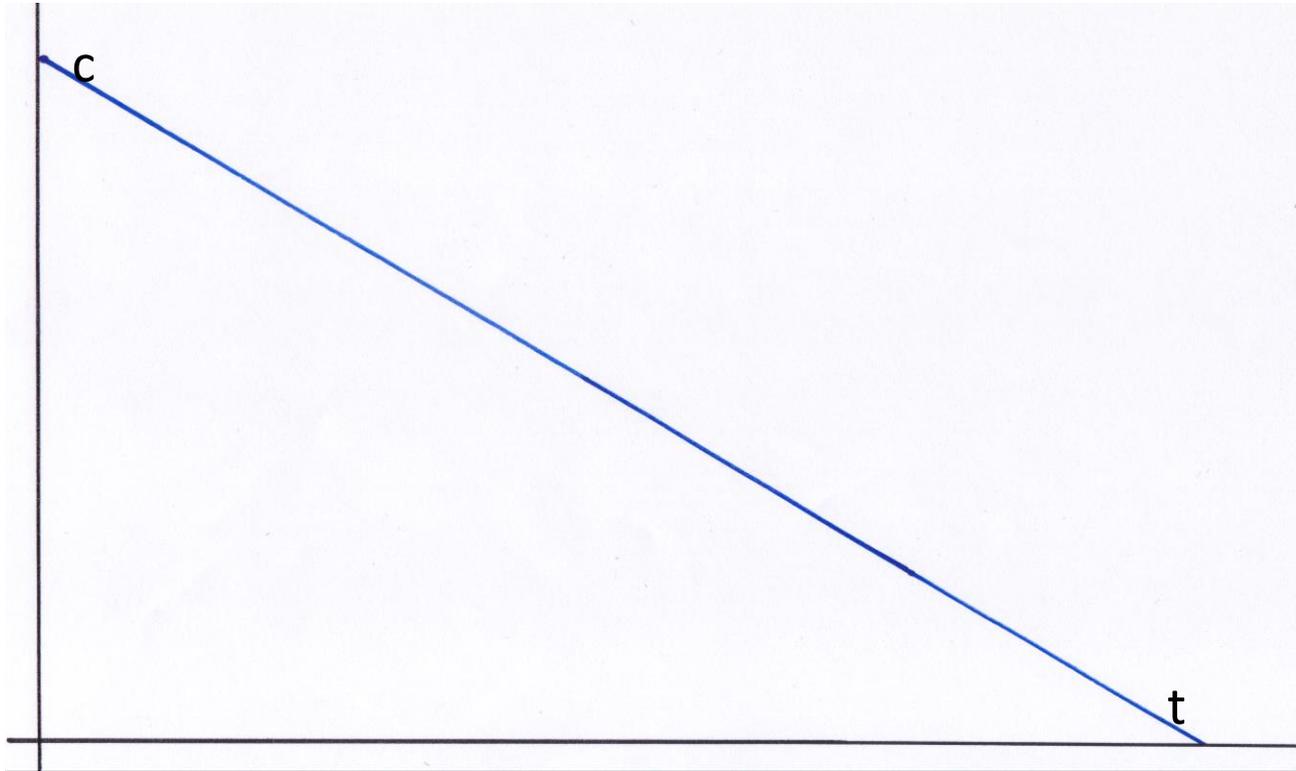


# Lineare und nichtlineare Kinetik



- 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

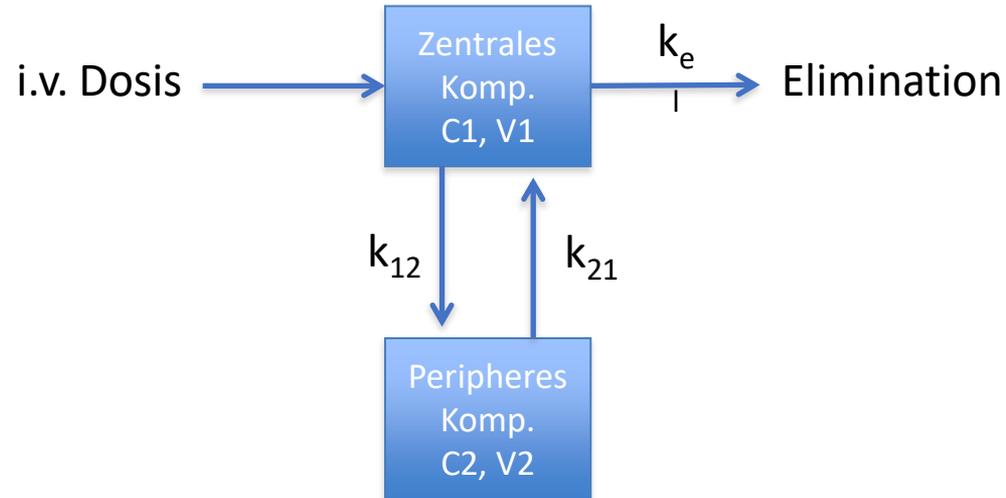
- Ein-Kompartimentmodell:



Bsp.: Heparin

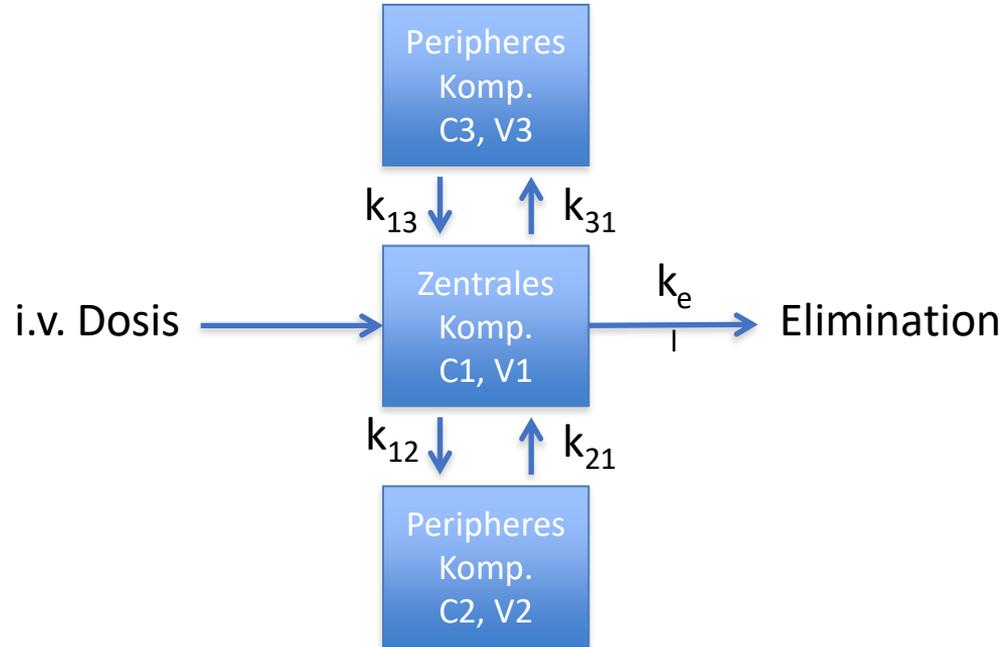
# Kompartimentmodelle

- 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

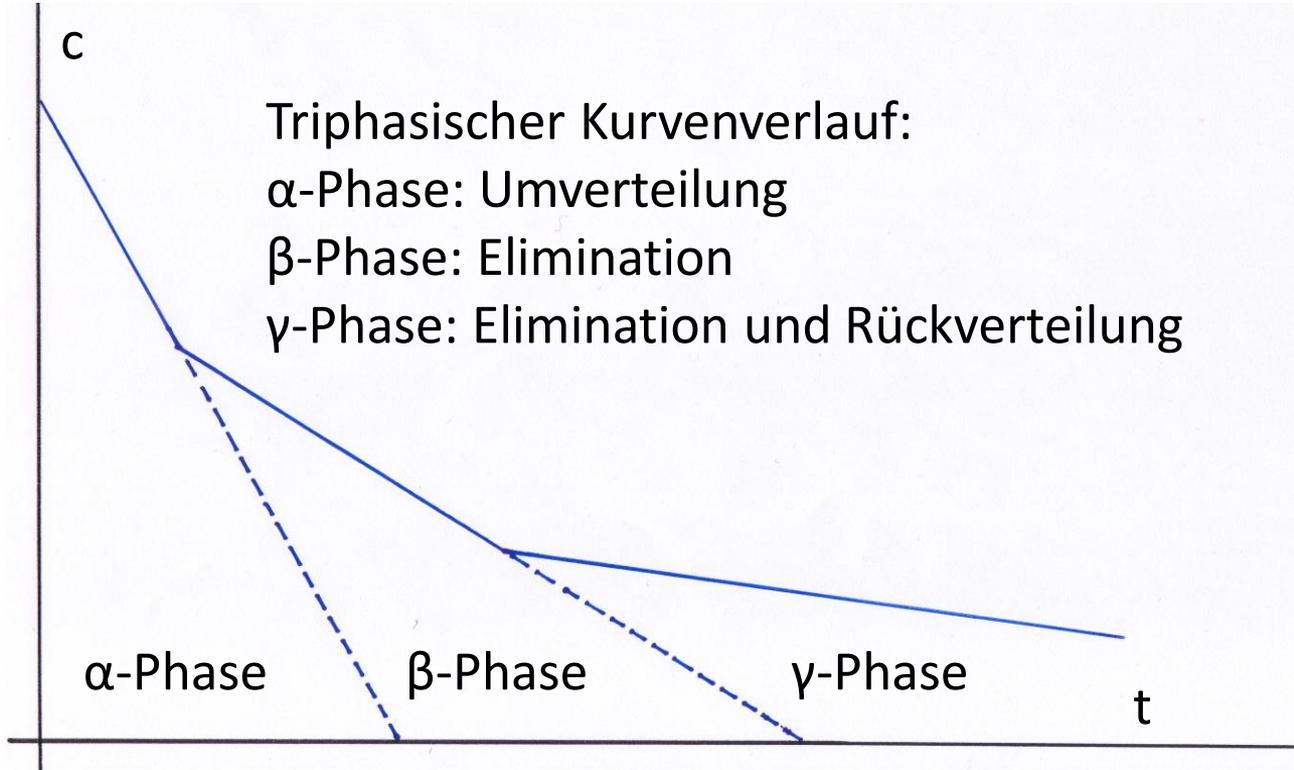


- Konzentrationsverlauf im 3K-Modell:

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

- $\alpha, \beta, \gamma$  = 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

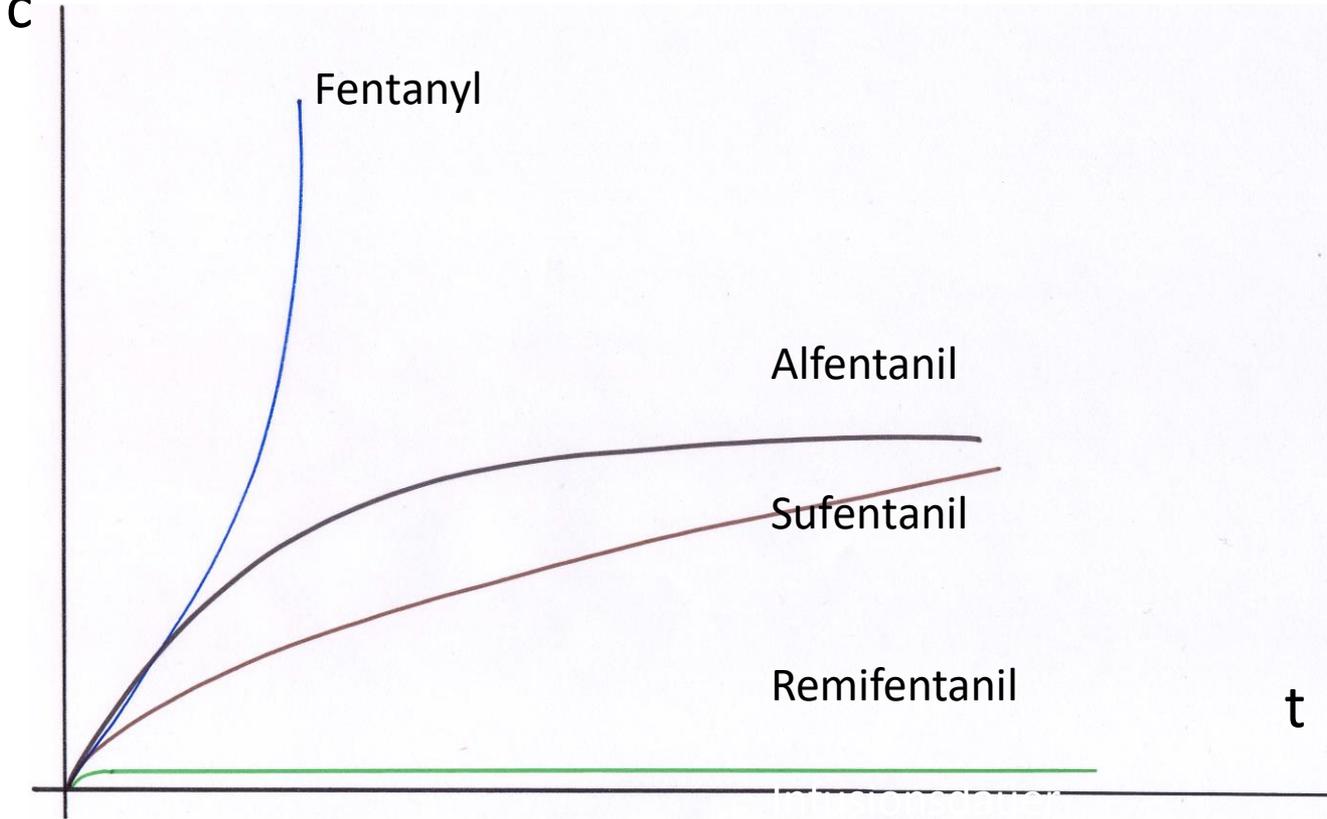
- Bsp. Propofol
  - Hohe Lipidlöslichkeit ( $c_{IZR} > c_{EZR}$  im steady state)
  - bei rep. Bolusgabe trifft Propofol auf ein gesättigtes tiefes Kompartiment
  - Kumulation, Anpassung der Dosis

# 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
- Vermindertes HZV
  - Hypnotika → Reduktion