

Basale Farmacokinetiek op de Intensive care

Armand R.J. Girbes & Noortje Swart

Intensive Care & Apotheek

VU medisch centrum

Netherlands

Farmaco-terminologie

- **Farmacologie**

- de studie van geneesmiddelen
- observeerbare interactie tussen geneesmiddel - lichaam

- **Farmacodynamiek**

- fundamentele werking van een geneesmiddel
 - (fysiologisch-, biochemisch-, moleculair niveau)

- **Farmacokinetiek**

- het lot van een geneesmiddel gedurende de tijd

Farmaco-terminologie

- **Farmacogenetica**

- relatie geneesmiddelen en genetische factoren

- **Toxicologie**

- vergiftigingen
- overdosis geneesmiddelen

Farmacokinetiek

- Begrippen in de farmacokinetiek
- Lotgevallen van een geneesmiddel
- Speciale situatie intensive care

Farmacokinetiek



- Vraag 1

Bij een man van 70 kg berekent een studente het verdelingsvolume van een bepaald medicament.

Zij berekent 490 liter.

- A. Dit kan niet kloppen. U vermoedt een komma-fout
- B. Het maximale verdelingsvolume is 49 liter
- C. Het maximale verdelingsvolume is 70 liter
- D. Misschien heeft ze wel gelijk

Farmacokinetiek

- **Vraag 2**

Door therapie op de IC neemt het verdelingsvolume vaak toe bij patiënten. Hierdoor verandert ook de klaring van het geneesmiddel.

- Juist
- Onjuist

Farmacokinetiek

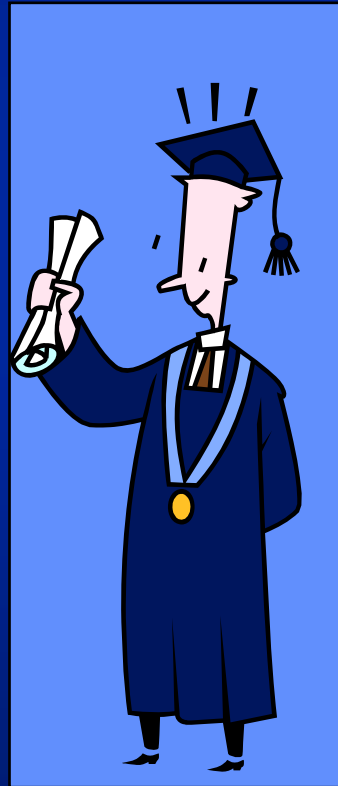
- **Vraag 3**

Door therapie op de IC neemt het verdelingsvolume vaak toe bij patiënten. Hierdoor verandert ook de halfwaardetijd van het geneesmiddel

- Juist
- Onjuist

Farmacokinetiek

- Tja



Farmacokinetiek

- **Toedieningswegen**

- intraveneus
- per os
- sublinguaal
- nasaal
- rectaal
- intramusculair
- transdermaal
- subcutaan
- inhalatie

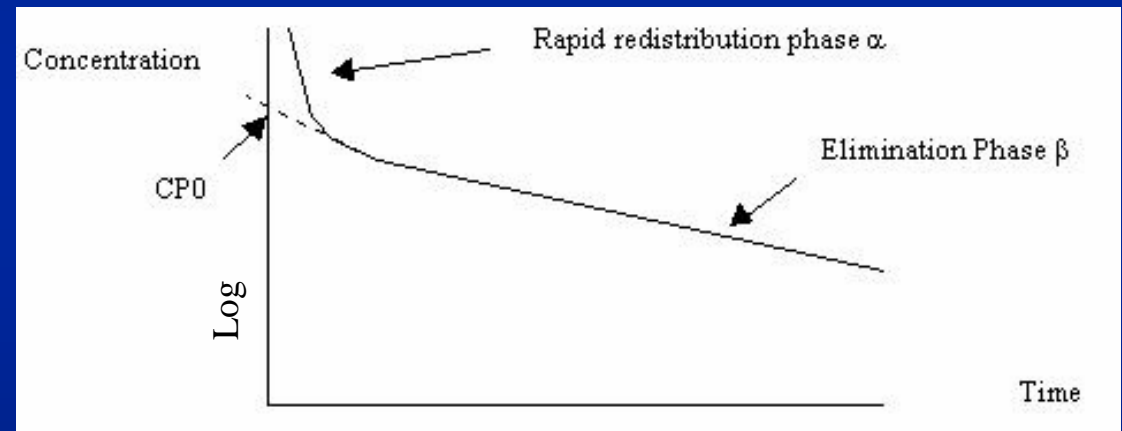
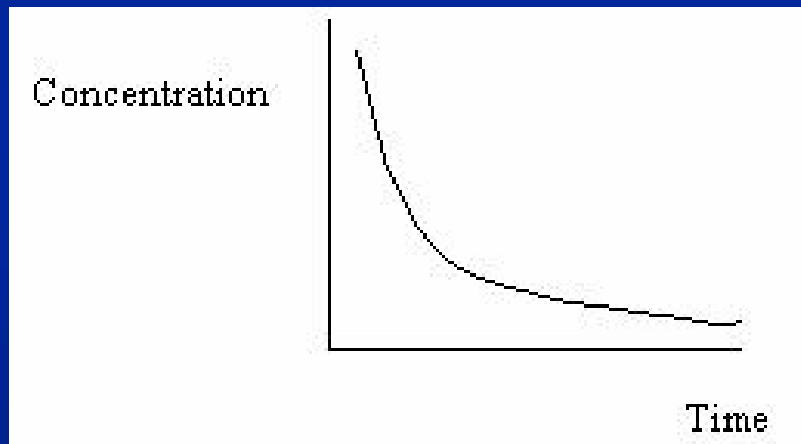


Farmacokinetiek

- Distributie (verdelings) volume (V_d)
- Eliminatiesnelheid constante
- Klaring (Clearance) Cl

Farmacokinetiek

- Geneesmiddel in bloed



CP_0

Farmacokinetiek

- CP_0
 - Verdelingsvolume te berekenen
 - $CP_0 = \text{gegeven dosis} / \text{volume}$
- dus:
- $Vd = \text{gegeven dosis} / CP_0$

Farmacokinetiek

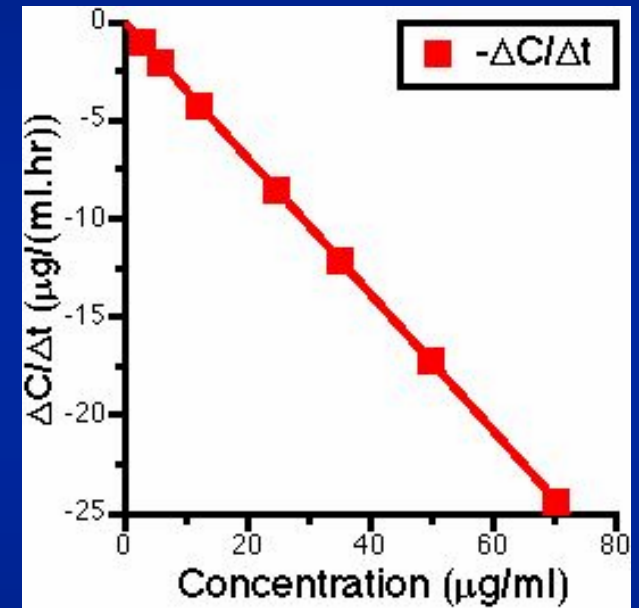
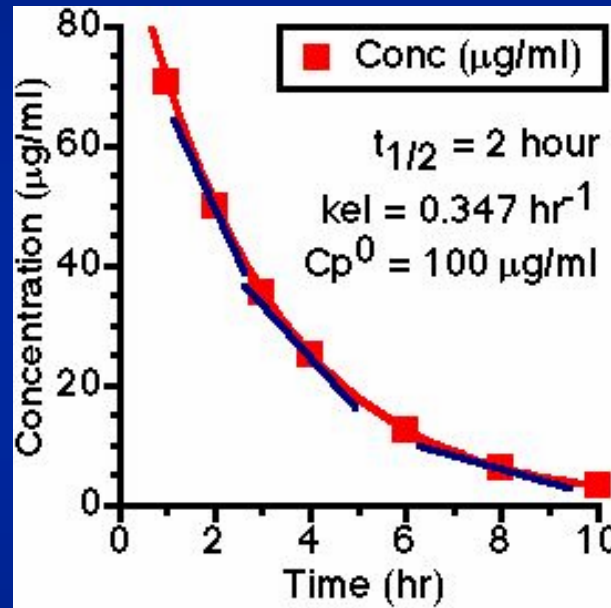
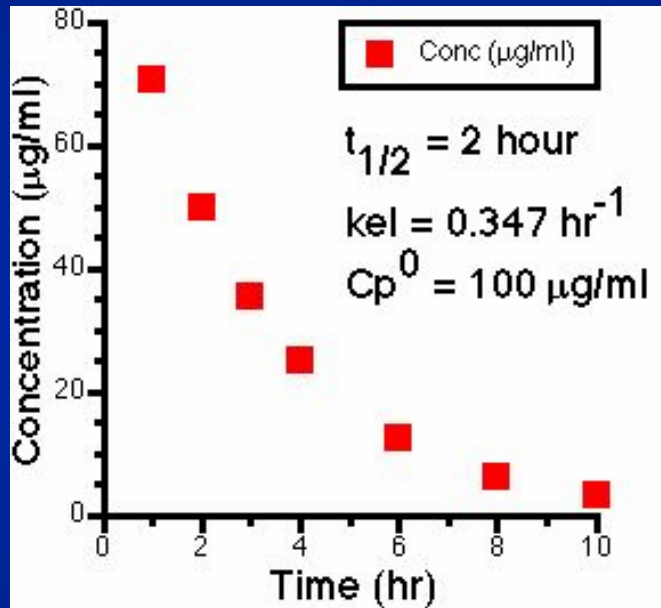
- **Voorbeeld:**
 - 200 mg i.v geven
 - (berekende) $CP_0 = 20 \text{ mg/l}$

 - dus

 - $V_d = 10 \text{ liter}$

Farmacokinetiek

- Toediening bolus geneesmiddel



Rate of Change of C_p versus time = $-\frac{\Delta C_p}{\Delta t} = k_{el} \cdot C_p$

Change in time $\rightarrow \Delta t$

Change in C_p $\rightarrow \Delta C_p$

Proportionality constant called the elimination rate constant, k_{el}

Farmacokinetiek

- Eliminatiesnelheidsconstante (k)

☞ $dC/dt = k \cdot C \implies$

$C = C_0 \cdot e^{-k \cdot t} \implies$

$$\ln C = \ln C_0 - k \cdot t$$

$t_{1/2}$ berekenen: $C = 0,5 \cdot C_0$

☞ $t_{1/2} = 0,693/k$

$$t_{1/2} = 0,693 / k$$

Farmacokinetiek

- **Klaring**

Het volume dat per tijdseenheid volledig wordt ontdaan van het geneesmiddel.

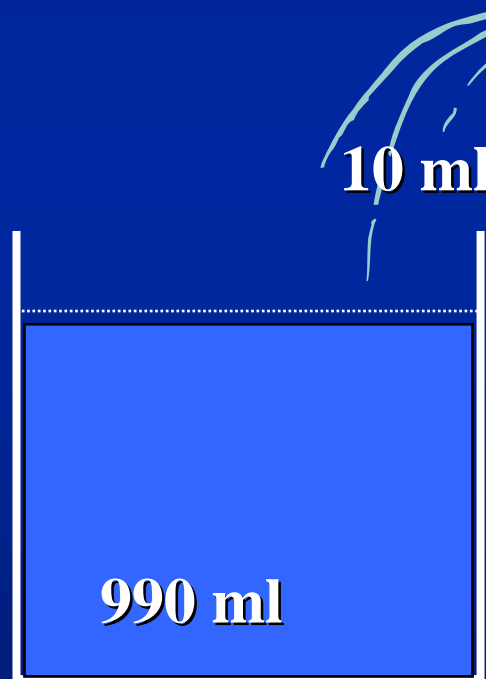
$$t_{1/2} = 0,693 \cdot Vd / Cl$$

$$Cl = 0,693 \cdot Vd / t_{1/2}$$

Farmacokinetiek

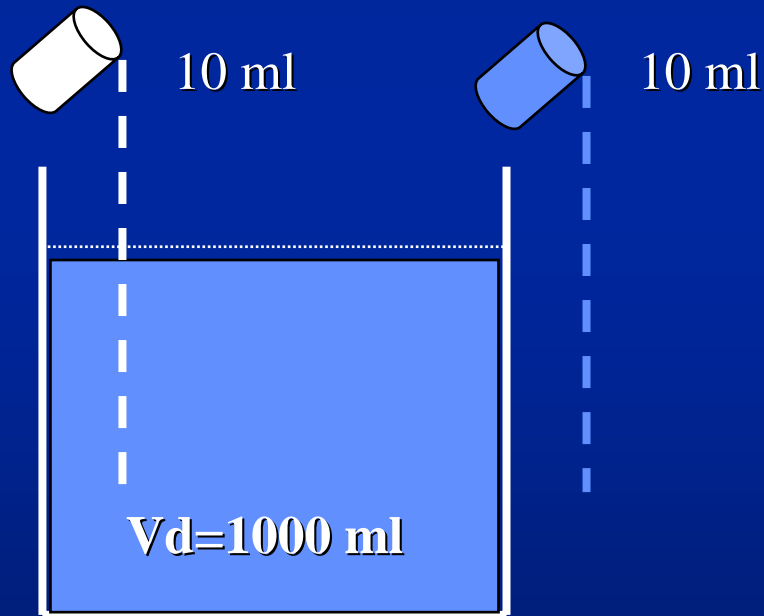
- Intraveneus

Concentratie c



Farmacokinetiek

- Na eenmalige toediening



Klaring = 10 ml/minuut

$t_{1/2} = ?$

$$Cl = \ln 2 \cdot V_d / t_{1/2}$$

$$10 \text{ ml/min} = 0.693 \times 1000 / t_{1/2}$$

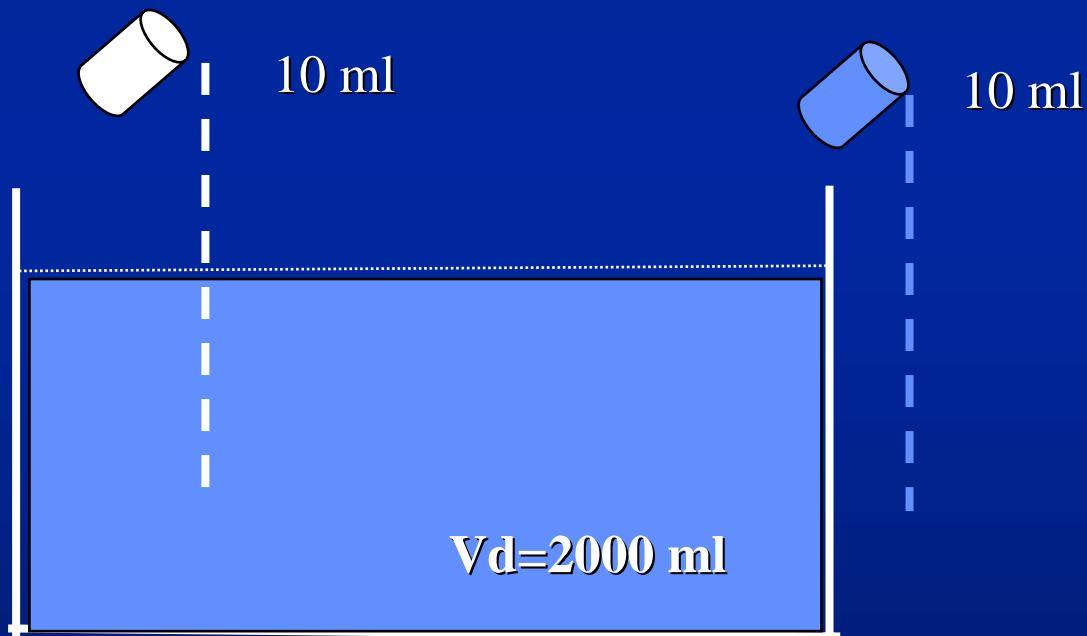
$$t_{1/2} = 0.693 \times 1000 / 10 = 69 \text{ min}$$

Farmacokinetiek

- Wat gebeurt er bij vergroting V_d met de $t_{1/2}$?
 - (Bij gelijkblijvende klaring)
 - a. blijft gelijk
 - b. wordt hoger
 - c. wordt lager

Farmacokinetiek

- Na eenmalige toediening



Klaring = 10 ml/minuut

$t_{1/2} = ?$

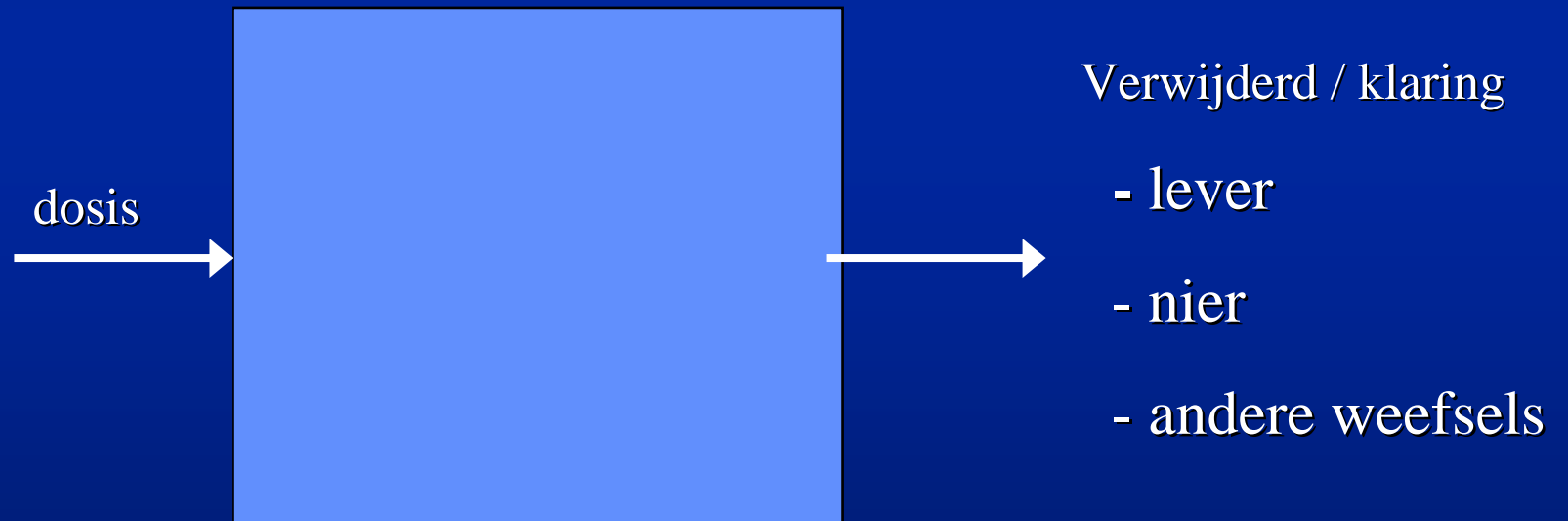
$$Cl = \ln 2 \cdot V_d / t_{1/2}$$

$$10 \text{ ml/min} = 0.693 \times 2000 / t_{1/2}$$

$$t_{1/2} = 0.693 \times 2000 / 10 = 138,6 \text{ min}$$

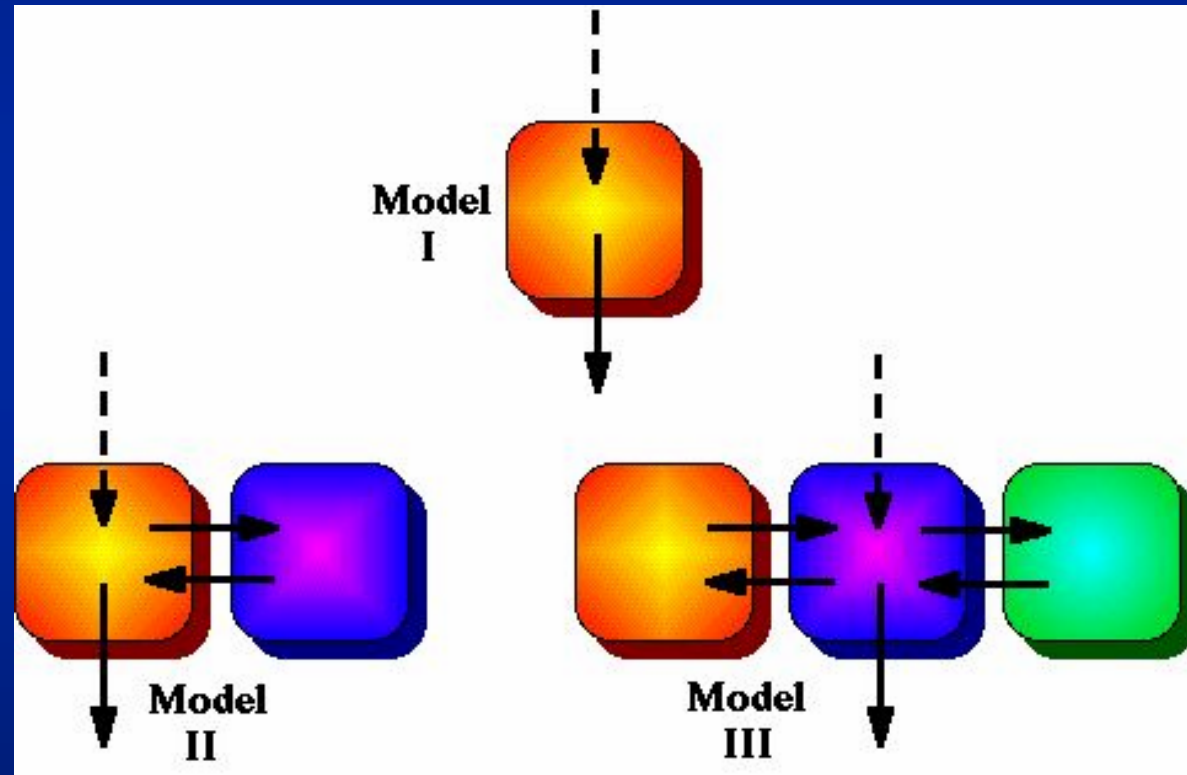
Farmacokinetiek

- Eén compartiment model

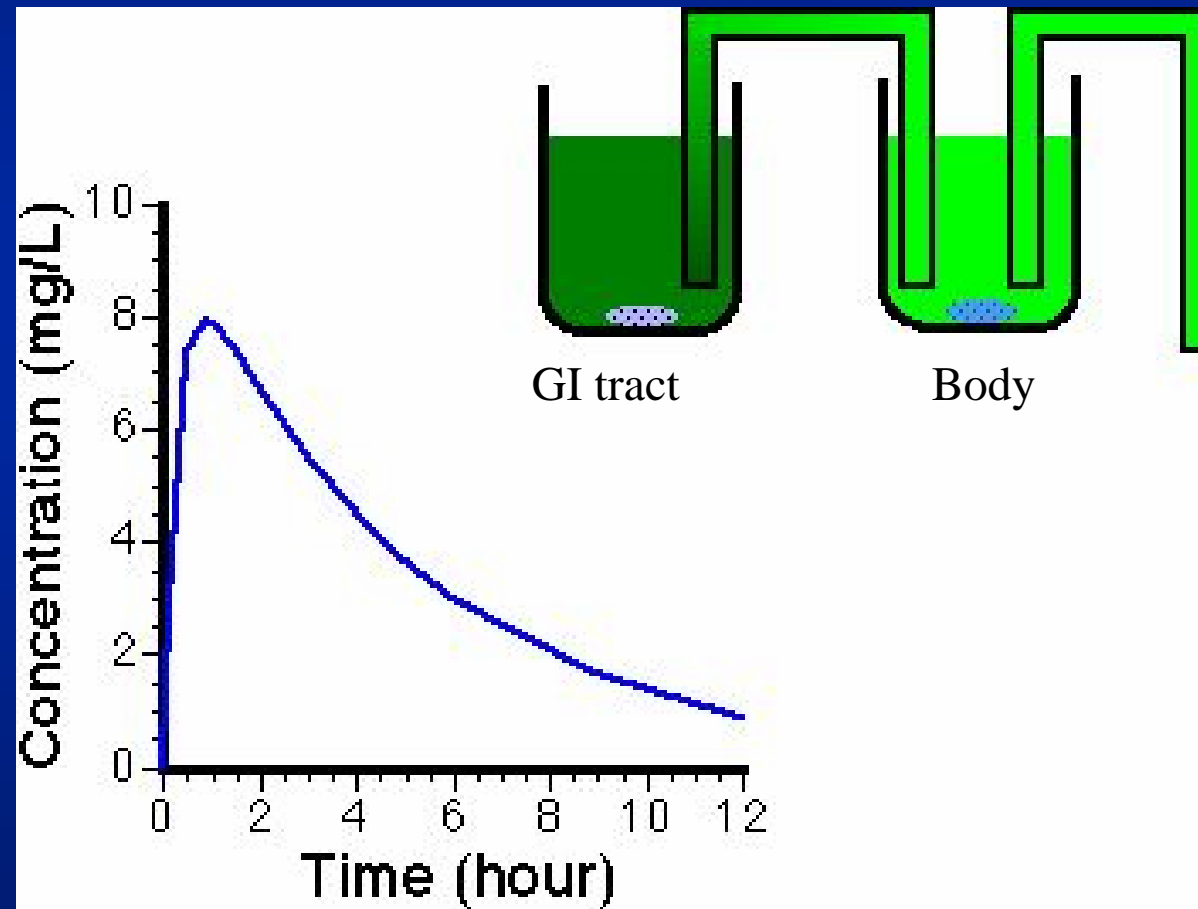


Farmacokinetiek

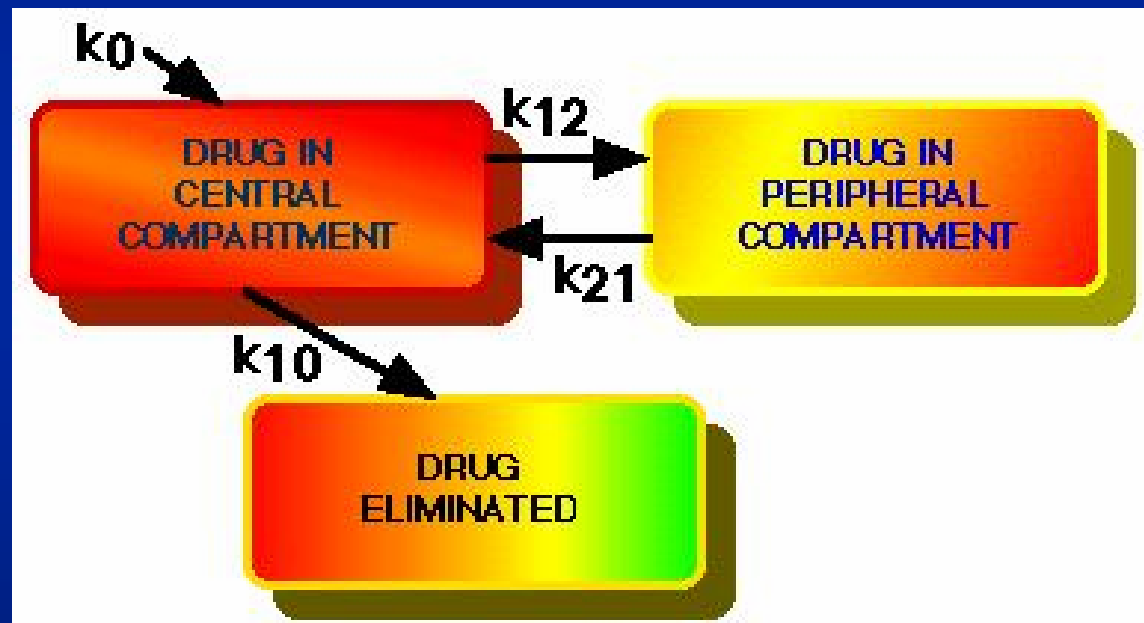
- Maar:



Farmacokinetiek



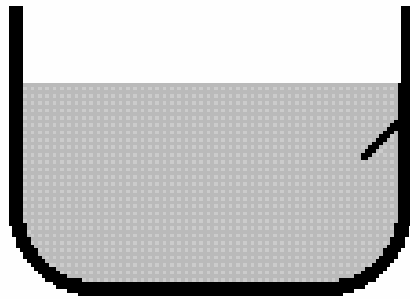
Farmacokinetiek



Farmacokinetiek

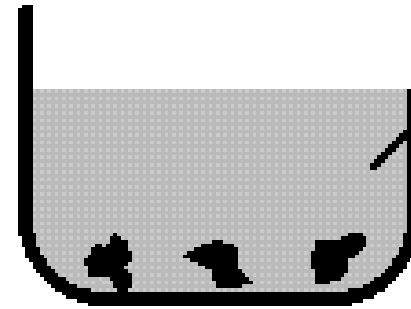
- Groot verdelingsvolume

Drug concentration in beaker:



Dose = 10 mg
 $C_p^0 = 20 \text{ mg/L}$
Apparent
Volume = 500 ml

With charcoal in beaker:



Dose = 10 mg
 $C_p^0 = 2 \text{ mg/L}$
Apparent
Volume = 5000 ml

Farmacokinetiek

- **Wateroplosbare middelen**
 - Relatief klein V_d
 - Toename V_d bij IC patiënten!
- **Vetoplosbare middelen**
 - Relatief groot V_d
 - Weinig verschil bij IC patiënten

Farmacokinetiek

- Farmacodynamisch effect afhankelijk van
 - vrije concentratie op plaats van werking
- Binding van geneesmiddelen
 - albumine
 - alfa-1 zuur glycoproteïne

Farmacokinetiek

- **Op de intensive care**
 - Weinig farmacokinetische studies
 - Vaak circulatiestoornissen en orgaanfalen
 - veranderde klaring
 - verandert in de tijd
 - Intraveneuze toediening
 - 100% biologische beschikbaarheid
 - Enterale toediening
 - onzekere absorptie !

Farmacokinetiek

- **Op de intensive care**
 - Interacties
 - cyp3A4 (midazolam, erythromycine, ciclosporine, fluconazol)
 - cyp2D6 (propafenon, flecainide, betablokkers)
 - Toxiciteit
 - bv. Renale toxiciteit - renale klaring

Farmacokinetiek

- Basisprincipes blijven van belang
- Lastig op de IC
 - veel veranderende factoren
 - niet-i.v. toediening geneesmiddelen vermijden
- Waar blijft het onderzoek op dit gebied?