Φαρμακολογία του Βαρέως Πάσχοντα Ασθενή (Μέρος ΙΙ) Αρχές Φαρμακοδυναμικής και η σημασία τους στη βαριά νόσο

Παπαϊωάννου Ε Βασίλειος MD, MSc, PhD

ABSTRACT

Pharmacology of the critically ill (Part II). Pharmacodynamic principles and their significance in critical illness

Papaioannou VE

The study of mechanisms by which drugs can modify cellular and ultimately whole animal and human performance is still one of the most exciting branches of science. However and despite the fact that many physicians are frequently using some times more than 20 drugs simultaneously in critically ill patients, very few of them are able to understand the enormous complexity and variability of different therapeutic responses within patients and/or between patients suffering from critical illness. The way in which most drugs behave in seriously ill subjects cannot be reliable predicted. Except for different distribution and elimination of various therapeutic regimens, altered pathophysiology, genetic predisposition and alterations in the number and/or intrinsic activity of different receptors may have an impact upon therapeutic effect through a myriad of mechanisms, leading to either under-resuscitation or intoxication of the patient. In this review, we will try to discuss basic pharmacodynamic (PD) principles and their association with severity of disease, trying at the same time to illustrate possible efficacy that can arise from their application during antibiotic treatment.

Η φαρμακοδυναμική μελετά την δράση ενός φαρμάκου στον οργανισμό. Επιπλέον, ερευνά τις βιοχημικές και φυσιολογικές μεταβολές, που σχετίζονται με την δράση των φαρμάκων. Τα περισσότερα φάρμακα δεσμεύονται σε διάφορους κυτταρικούς υποδοχείς και επάγουν μία αλυσίδα βιοχημικών αντιδράσεων. Το φαρμακολογικό αποτέλεσμα οφείλεται σε μεταβολές μίας ενδογενούς φυσιολογικής διαδικασίας και όχι στην δημιουργία νέων εξωγενούς προέλευσης διεργασιών. Η έννοια της αναγνώρισης και επακόλουθης σύνδεσης ενός φαρμάκου σε συγκεκριμένους υποδοχείς πρωτοανακαλύφθηκε από τον Ehrlich (1845-1915), ο οποίος μελέτησε την δράση βακτηριακών τοξινών και δειγμάτων όφεων σε διάφορα ιστικά παρασκευάσματα.

Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος
Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης
Κλινική Εντατικής Θεραπείας

Η δράση (**action**) αναφέρεται στον τρόπο δράσης ενός φαρμάκου και συνήθως σχετίζεται με επαγωγή ή αναστολή των κυτταρικών λειτουργιών. Το αποτέλεσμα (**effect**) είναι η επίπτωση της δράσης των φαρμάκων στον οργανισμό, π.χ. τα μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη έχουν ως δράση την αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών και ως αποτέλεσμα την αναλγησία και αναστολή της φλεγμονής.

Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν την δράση τους στο σώμα αλληλεπιδρώντας με διάφορα μακρομόρια στόχους-'υποδοχείς' (**target receptors**), που ανευρίσκονται συνήθως στην επιφάνεια των κυττάρων και υπό φυσιολογικές

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

συνθήκες, διαμεσολαβούν την δράση διαφόρων χημικών 'σημάτων' στο εσωτερικό του κυτταρικού περιβάλλοντος. Αυτοί οι υποδοχείς δομικά είναι πρωτεΐνες και διαχωρίζονται σε ενζυμικές, δομικές και μεταφορικές πρωτεΐνες. Οι διάφοροι υποδοχείς αλληλεπιδρούν με άλλα μόρια, που αποκαλούνται 'αποτελεσματικοί διαμεσολαβητές' (**effectors**). Όταν οι υποδοχείς είναι περισσότεροι από τους effectors αποκαλούνται spare receptors, η παρουσία των οποίων αυξάνει την ευαισθησία του συστήματος καθώς το φαρμακολογικό αποτέλεσμα ενός φαρμάκου μπορεί να λάβει χώρα με χαμηλότερες συγκεντρώσεις[1-4].

Βασικές αρχές Φαρμακοδυναμικής

Θεωρία υποδοχέων-βασικοί ορισμοί

Γενικά οι υποδοχείς όπου συνδέονται τα διάφορα φάρμακα μπορούν να διαχωριστούν στις εξής κατηγορίες: 1. ενδοκυτταρικοί υποδοχείς, 2. διαμεμβρανικά ένζυμα, 3. υποδοχείς που δρουν μέσω των λεγόμενων G πρωτεϊνών, 4. ιοντικά κανάλια και 5. άλλα ένζυμα π.χ αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης (MAO), μεταφορικές πρωτεΐνες (π.χ αντλία Na-K) ή δομικές πρωτεΐνες (π.χ η τουμπουλίνη του κυτταροσκελετού)[5]. Μία άλλη ταξινόμηση των υποδοχέων τους διαχωρίζει σε τέσσερεις κατηγορίες[6]: 1. διακαναλικοί υποδοχείς (channel-linked receptors). Αυτοί είναι γνωστοί και ως ιονοτροπικοί υποδοχείς (ionotropic receptors), αποτελούν μεμβρανικά μόρια που συνδέονται άμεσα με διάφορα ιοντικά κανάλια και συνήθως διαμεσολαβούν την ταχεία δράση διαφόρων νευροδιαβιβαστών π.χ γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), γλουταμικό οξύ και ακετυλοχολίνη (νικοτινικοί υποδοχείς)[7-9]. 2. υποδοχείς συζευγμένοι με ενδοκυτταρικές G πρωτεΐνες (GTP-binding proteins). Αυτοί οι υποδοχείς αποκαλούνται επίσης και μεταβολικοτροπικοί (metabotropic receptors) και διαμεσολαβούν την δράση πολλών ορμονών και βραδείας ταχύτητας νευροδιαβιβαστών, π.χ αδρενεργικοί και μουσκαρινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης. Οι G πρωτεΐνες ως effectors αλληλεπιδρούν με το σύστημα αδενυλκυκλάσης/cAMP[10-12], φωσφολιπάσης C/φωσφο-ινοσιτόλης και με διάφορα ιοντικά κανάλια[13,14]. 3. υποδοχείς συνδεδεμένοι με κινάσες (kinase-linked receptors). Πρόκειται για διαμεμβρανικά μόρια με ενσωματωμένη στη δομή τους μία ενδοκυτταρική κινάση τυροσίνης και συνήθως αποτελούν υποδοχείς της ινσουλίνης και διαφόρων κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων[15,16]. 4. πυρηνικοί υποδοχείς (nuclear receptors), που εντοπίζονται είτε στον πυρήνα είτε στο κυτταροδιάλυμα των κυττάρων και ασκούν ρυθμιστική δράση στην έκφραση και ενεργοποίηση διαφόρων γονιδίων. Συνήθως περιλαμβάνουν υποδοχείς των στεροειδών ορμονών, των θυρεοειδών ορμονών και της βιταμίνης D[4,17,18].

Το πρώτο στάδιο της δράσης ενός φαρμάκου σε ειδικούς υποδοχείς περιλαμβάνει τον σχηματισμό ενός αναστρέψιμου συμπλόκου φαρμάκου-υποδοχέα μέσω μίας αντίδρασης, που διέπεται από το νόμο της δράσης των μαζών. Σύμφωνα με αυτόν, η ταχύτητα της χημικής αντίδρασης είναι ανάλογη των συγκεντρώσεων των συστατικών ουσιών της.

Εξίσωση 1α: D + R<=> DR

Εξίσωση 1β : DR → αποτέλεσμα

Η εξίσωση 1α διέπεται από την σταθερά ισορροπίας k1 (σταθερά σχηματισμού) προς τα δεξιά και την σταθερά k2 (σταθερά διάσπασης) προς τα αριστερά. Η εξίσωση 1β χαρακτηρίζεται από την σταθερά α. Όπου D=φάρμακο, R=υποδοχέας, DR=σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα. Σε συνθήκες ισορροπίας ισχύει η σχέση:

Εξίσωση 2: D*R*k1= DR*k2, οπότε ισχύει

DR/D*R=k1/k2

Η παραπάνω σχέση υποδηλώνει ότι σε ισορροπία, τα σύμπλοκα RD σχηματίζονται (k1) με την ίδια ταχύτητα με την οποία διασπώνται (k2)[1-4].

Η σχέση k1/k2 (**k_e**) αποκαλείται σταθερά συγγένειας (**affinity constant**) σε ισορροπία, ενώ η σταθερά k2/k1 (**k_d**) αποκαλείται σταθερά διάσπασης (**dissociation constant)** σε ισορροπία. Πρακτικά η k_d είναι η συγκέντρωση ενός φαρμάκου, που συνδέεται με το 50% των υποδοχέων σε συνθήκες ισορροπίας. Μία μικρή k_d σημαίνει ότι ο υποδοχέας έχει αυξημένη συγγένεια με το αντίστοιχο φάρμακο, οπότε λιγότερα μόρια της θεραπευτικής ουσίας απαι-

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

τούνται για την κατάληψη του ήμισυ των υποδοχέων. Αντιστρόφως, μεγάλη k_d σημαίνει μικρή συγγένεια υποδοχέα προς φάρμακο. Η σταθερά k_d προσομοιάζει με την σταθερά Km της κινητικής **Michaelis-Menten,** που διέπει τα περισσότερα ένζυμα. Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μαθηματικό μοντέλο, ισχύει η σχέση Km=k2+α/k1, όπου η Km αντιστοιχεί στην συγκέντρωση του υποστρώματος (φαρμάκου), κατά την οποία η ταχύτητα μίας ενζυμικής αντίδρασης είναι το μισό της μέγιστης τιμής, ενώ η μεταξύ τους μαθηματική σχέση περιγράφεται με μία υπερβολική καμπύλη[1].

Η σχέση k1/k2 εκφράζει την συγγένεια (**affinity**) ενός φαρμάκου με τους προς σύνδεση υποδοχείς. Γενικά η σύνδεση μέσω ομοιοπολικών δεσμών θεωρείται σταθερή και ουσιαστικά μη αναστρέψιμη, ενώ ο σχηματισμός ηλεκτροστατικών-ετεροπολικών δεσμών θεωρείται ασθενής-ασταθής και δυνητικά αναστρέψιμος.

Η σχέση **DR → αποτέλεσμα** εκφράζει την αποτελεσματικότητα **α** (**efficacy**) ή ενδογενή δραστικότητα **(intrinsic activity**) και αποτελεί την ικανότητα ενός συνδεδεμένου στους υποδοχείς φαρμάκου να τους τροποποιήσει με έναν τρόπο που μπορεί να επιφέρει φαρμακολογικό αποτέλεσμα, καθώς μερικά φάρμακα μπορεί να έχουν συγγένεια προς τους υποδοχείς αλλά στερούνται αποτελεσματικότητας. Η αποτελεσματικότητα ορίζεται και ως η μέγιστη απάντηση που επάγεται από ένα φάρμακο (**E_{max}**). Αυτή συνήθως εξαρτάται από τον αριθμό των συμπλόκων φαρμάκου-υποδοχέα (DR), που σχηματίζονται. Η εξίσωση 1 μπορεί να τροποποιηθεί στην μορφή:

Εξίσωση 3: κλάσμα δεσμευμένων υποδοχέων (fraction bound) = 1/1+ k_d /D

Η συγκεκριμένη σχέση περιγράφει τη δράση ενός φαρμάκου και το αποτέλεσμα σχετίζεται με το ποσοστό των δεσμευμένων υποδοχέων (**occupancy**). Αυτή η σχέση συνήθως είναι μη-γραμμική, κάτι που εξηγεί το φαινόμενο της 'εφεδρείας των υποδοχέων' (receptor reserve). Σύμφωνα με αυτό η συγκέντρωση ενός φαρμάκου, που προκαλεί δέσμευση του 50% των υποδοχέων είναι τυπικά μεγαλύτερη από την συγκέντρωση, που επάγει το 50% της φαρμακολογικής απάντησης[4].

Η εξίσωση 3 μπορεί επίσης να γραφεί και ως:

Εξίσωση 4: y=DR/R+DR ή y=D/D+K_D

(y= occupancy).

Εφόσον η δέσμευση των υποδοχέων είναι ποσοστό, η μέγιστη τιμή της είναι 1. Οι εξισώσεις της μορφής y=ax/bx+c είναι γεωμετρικά υπερβολικές καμπύλες και περιγράφουν την σχέση συγκέντρωσης φαρμάκου και ποσοστού μέγιστης απάντησης (1 ή 100%). Η λογαριθμική μετατροπή της συγκέντρωσης βοηθά στην 'επέκταση' της χαμηλής κλίμακας τιμών των συγκεντρώσεων, όπου λαμβάνει χώρα το μεγαλύτερο ποσοστό της φαρμακευτικής δράσης, ενώ διατηρείται η επίπτωση των υψηλότερων συγκεντρώσεων στην φαρμακευτική αποτελεσματικότητα. Με βάση αυτές τις αρχές, κατασκευάζονται και οι καμπύλες δόσης-αποτελέσματος, όπως θα αναλυθεί παρακάτω. Η μη γραμμική σχέση μεταξύ ποσοστού δέσμευσης υποδοχέων και συγκέντρωσης φαρμάκου καθιστά αδύνατο τον υπολογισμό της σταθεράς K_D. Η μετατροπή της εξίσωσης 4 στην εξίσωση 5

Εξίσωση 5: y/1-y=D/ K_D

και ο λογαριθμικός μετασχηματισμός της οδηγεί στην σχέση:

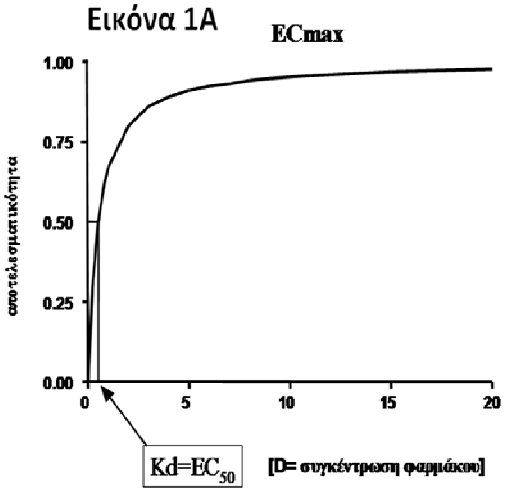
Εξίσωση 6: log[y/1-y]=log[D]-log[K_D]

Η συγκεκριμένη εξίσωση είναι γραμμική και αποτελεί το λεγόμενο **διάγραμμα του Hill,** ενώ η κλίση της αποκαλείται συντελεστής του Hill. Όταν ο συντελεστής Hill είναι αυξημένος (πχ αυξημένη κλίση της γραμμικής σχέσης log[D]/log[y/1-y], η συγγένεια φαρμάκου-υποδοχέα μεταβάλλεται, κάτι που συμβαίνει στην περίπτωση σύνδεσης του οξυγόνου και της αιμοσφαιρίνης, καθώς η επιπλέον σύνδεσή του αυξάνει περισσότερο την ικανότητα πρόσληψής του από το μόριο της αιμοσφαιρίνης, που υφίσταται διάφορες στερεοχημικές μεταβολές (συντελεστής Hill=2.8). Αντίθετα, στην περίπτωση της μυοσφαιρίνης ο συντελεστής ισούται με 1. Αυτό το φαινόμενο αποκαλείται συνεργατική σύνδεση (cooperative binding) και περιγράφει την κινητική των αλλοστερικών ενζύμων[1,4]. Η σημασία του για την φαρμακοδυναμική θα συζητηθεί στη συνέχεια.

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

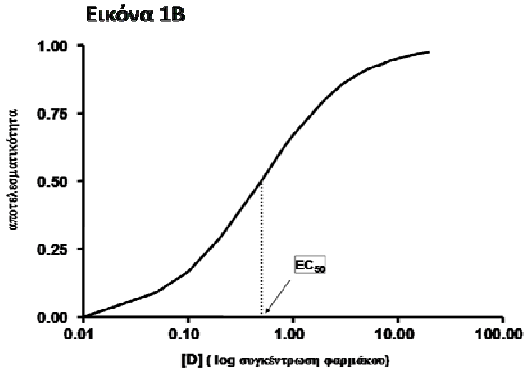
Εικόνα 1A

Αριθμητική σχέση της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος (dose-response curve) ενός φαρμάκου. Αρχικά, η ταχύτητα μεταβολής είναι αυξημένη και ακολούθως μειώνεται προοδευτικά, καθώς αυξάνεται η δόση-συγκέντρωση. Η σταθερά k2/k1 αποκαλείται σταθερά διάσπασης (**k_d**) σε ισορροπία, ενός φαρμάκου (εξίσωση 1). Πρακτικά η k_d είναι η συγκέντρωση ενός φαρμάκου που συνδέεται με το 50% των υποδοχέων σε συνθήκες ισορροπίας. Όταν το αποτέλεσμα είναι το ήμισυ του μέγιστου δυνατού, η συγκέντρωση D του φαρμάκου αποκαλείται **EC_{50}** (effective concentration 50%) και θεωρείται επίσης ως μέτρο της ισχύος (**potency**) του φαρμάκου.



Εικόνα 1B

Ημι-λογαριθμική σχέση δόσης-αποτελέσματος. Η λογαριθμοποίηση της συγκέντρωσης επιφέρει μεταβολές στην γραφική παράσταση της καμπύλης δόσης-απάντησης. Το αποτέλεσμα είναι η μετατροπή της υπερβολικής καμπύλης σε σιγμοειδή που σχεδόν προσομοιάζει με ευθεία γραμμή, καθιστώντας ευκολότερη την μαθηματική ανάλυση.



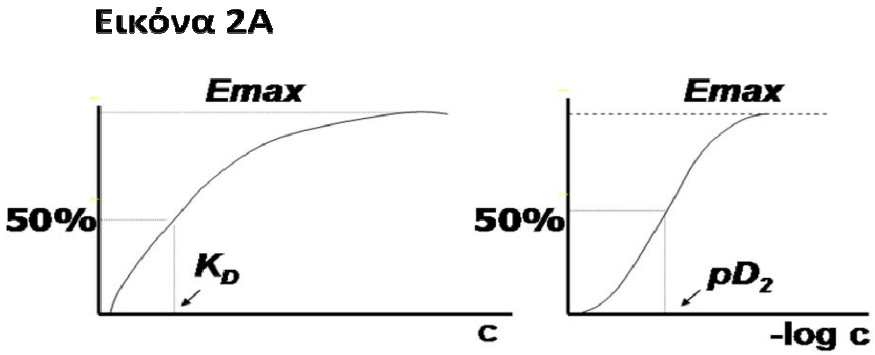
Το σύμπλοκο DR αποτελεί την απάντηση (**response**) της φαρμακολογικής δράσης. Όταν το DR=50% (το αποτέλεσμα είναι το ήμισυ του μέγιστου δυνατού) η συγκέντρωση D του φαρμάκου αποκαλείται **EC_{50}** (effective concentration 50%) και θεωρείται επίσης ως μέτρο της ισχύος (**potency**) του φαρμάκου. Η τελευταία αναφέρεται στο ποσό του φαρμάκου που απαιτείται προκειμένου να επέλθει μία απάντηση και γενικά συσχετίζεται αρνητικά με την σταθερά διάσπασης k_d. Όσο μικρότερη είναι η τελευταία τόσο μεγαλύτερη είναι η ισχύς του φαρμάκου. Επιπλέον, η ισχύς αντανακλά το πόσο 'ισχυρή' είναι η σύνδεση ενός φαρμάκου

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

με τους υποδοχείς του και χρησιμοποιείται για την φαρμακοδυναμική σύγκριση ουσιών που αναφορικά με την κλινική τους αποτελεσματικότητα[1-4].

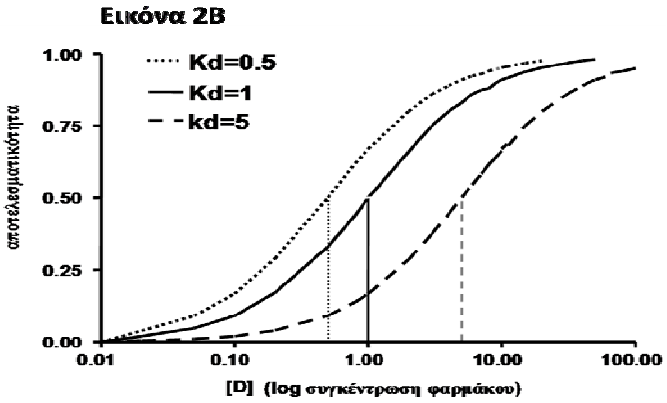
Εικόνα 2Α

Αριθμητική και ημι-λογαριθμική καμπύλη σχέσης δόσης-αποτελέσματος. Η σταθερά k_d που πρακτικά ταυτίζεται με την EC_{50} στην αριθμητική καμπύλη αντιστοιχεί στην παράμετρο pD_2 στην ημι-λογαριθμική καμπύλη. Αυτή εκφράζει την συγγένεια του φαρμάκου σε ημι-λογαριθμική κλίμακα και ισούται με τον αρνητικό λογάριθμο της EC_{50}.



Εικόνα 2Β

Ημι-λογαριθμική καμπύλη δόσης-αποτελέσματος για τρία φάρμακα με διαφορετικές σταθερές k_d και με τον ίδιο μηχανισμό δράσης (παράλληλες καμπύλες). Αυτά χαρακτηρίζονται αφενός από διαφορετική συγγένεια για τους ίδιους υποδοχείς, καθώς φάρμακα με μικρότερη σταθερά διάσπασης (K_d) έχουν μετατοπισμένη την καμπύλη προς τα αριστερά και αφετέρου, από διαφορετική ισχύ. Η ουσία με K_d = 0.5 επιφέρει το μέγιστο αποτέλεσμα με μικρότερη συγκέντρωση σε σχέση με τις ουσίες με K_d = 1 και 5 αντίστοιχα, ενώ επιπλέον, για το ίδιο αποτέλεσμα απαιτείται μικρότερη συγκέντρωση (αυξημένη ισχύς-κάθετες γραμμές στον άξονα χ).



ανήκουν στην ίδια κατηγορία φαρμάκων (πχ αμικασίνη και γενταμυκίνη που ανήκουν στην κατηγορία των αμινογλυκοσιδών). Συμπερασματικά, η ισχύς σχετίζεται με τις διαφορετικές δόσεις δύο φαρμάκων, που επιφέρουν το ίδιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Εντούτοις, η κλινική σημασία της ισχύος είναι περιορισμένη καθώς δεν διαχωρίζει δύο θεραπευτικές ουσίες

Καμπύλες δόσης-αποτελέσματος

Καθώς το μέγεθος του φαρμακολογικού αποτελέσματος εξαρτάται από την συγκέντρωση του φαρμάκου στην επιφάνεια των υποδοχέων και κατ' επέκταση από την χορηγούμενη δόση, οι παραπάνω φαρμακοδυναμικές ιδιότητες μπορούν να μελετηθούν με την χρήση των κα-

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

μπυλών δόσης-αποτελέσματος (**dose-response curves-DRC**). Στην εικόνα 1Α φαίνεται η αριθμητική σχέση αποτελέσματος-συγκέντρωσης ενός φαρμάκου. Αρχικά, η ταχύτητα μεταβολής είναι αυξημένη και ακολούθως μειώνεται προοδευτικά καθώς αυξάνεται η δόση-συγκέντρωση, υποδηλώνοντας, ότι η αύξηση των δόσεων δεν προκαλεί επιπλέον μεταβολή στο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η μαθηματική ανάλυση αυτής της σχέσης είναι αρκετά δύσκολη. Η λογαριθμοποίηση της συγκέντρωσης επιφέρει μεταβολές στην γραφική παράσταση της καμπύλης δόσης-αποτελέσματος (Εικόνα 1Β). Το αποτέλεσμα είναι η μετατροπή της υπερβολικής καμπύλης σε σιγμοειδή που σχεδόν προσομοιάζει με ευθεία γραμμή, καθιστώντας ευκολότερη την μαθηματική ανάλυση[1-4].

Στην Εικόνα 2Α φαίνεται η σχέση της σταθεράς διάσπασης, που ισούται με την EC_{50}, σε αριθμητική κλίμακα και της παραμέτρου pD_2 που εκφράζει την συγγένεια του φαρμάκου σε ημιλογαριθμική κλίμακα και ισούται με τον αρνητικό λογάριθμο της EC_{50}. Στην Εικόνα 2Β καταγράφονται οι DRC τριών φαρμάκων με τον ίδιο μηχανισμό δράσης (παράλληλες καμπύλες) αλλά με διαφορετική συγγένεια για τους ίδιους υποδοχείς, καθώς φάρμακα με μικρότερη σταθερά διάσπασης (K_d) έχουν μετατοπισμένη την καμπύλη προς τα αριστερά. Αυτό σημαίνει ότι τα τρία φάρμακα της εικόνας 2Β με την ίδια αποτελεσματικότητα διαφέρουν ως προς την συγγένεια και την ισχύ. Αφενός, η ουσία με $K_d = 0.5$ επιφέρει το μέγιστο αποτέλεσμα με μικρότερη συγκέντρωση σε σχέση με τις ουσίες με $K_d = 1$ και 5 αντίστοιχα, αφετέρου για το ίδιο αποτέλεσμα απαιτείται μικρότερη συγκέντρωση (αυξημένη ισχύς-κάθετες γραμμές στον άξονα χ). Στην εικόνα 3Α φαίνονται οι καμπύλες DRC τριών φαρμάκων με διαφορετική ισχύ και αποτελεσματικότητα. Το φάρμακο Α έχει την μεγαλύτερη ισχύ και την μικρότερη αποτελεσματικότητα, το φάρμακο Β έχει την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ενδιάμεση ισχύ και τέλος, το φάρμακο Γ έχει ενδιάμεση αποτελεσματικότητα και την μικρότερη ισχύ.

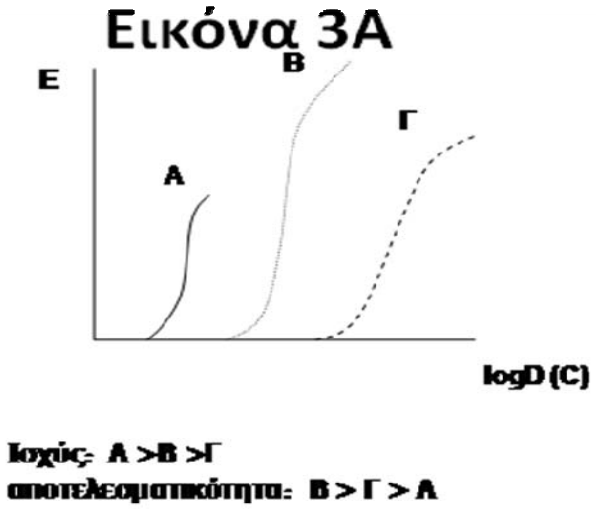
Με βάση τις καμπύλες DRC ένα φάρμακο μπορεί να χαρακτηριστεί ως: 1. πλήρης αγωνιστής (full agonist), υποδηλώνοντας ότι μπορεί να επιφέρει αλλαγές στην κυτταρική φυσιολογία μέσω σύνδεσης στην πλασματική μεμβράνη ή σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς και διαθέτει και συγγένεια και αποτελεσματικότητα (ενδογενή δραστικότητα), 2. μερικός αγωνιστής (partial agonist), όταν δεν παράγει το μέγιστο αποτέλεσμα ακόμη και όταν συνδεθεί με όλους τους υποδοχείς, κάτι που σχετίζεται με την ύπαρξη συγγένειας και παράλληλα μειωμένης αποτελεσματικότητας, 3. αναστολέας (antagonist), όταν αναστέλλει την απάντηση, που προκαλείται από άλλους αγωνιστές και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη συγγένειας χωρίς αποτελεσματικότητα, 4. ανταγωνιστικός αναστολέας (competitive antagonist), όταν ανταγωνίζεται έναν αγωνιστή για τους ίδιους υποδοχείς, μετατοπίζει την καμπύλη DRC προς τα δεξιά και ελαττώνει την σταθερά συγγένειας K_e, εντούτοις η αυξημένη συγκέντρωση του δεύτερου μπορεί να υπερκεράσει τον πρώτο και 5. μη-ανταγωνιστικός αναστολέας (noncompetitive antagonist), ο οποίος συνδέεται σε διαφορετική θέση του υποδοχέα από τον αγωνιστή, επιφέρει δομική μετατροπή του υποδοχέα με αποτέλεσμα την μη αναγνώρισή του από τον αγωνιστή, μετατοπίζει ελαφρώς την καμπύλη DRC προς τα δεξιά και ιδίως στο χαμηλό εύρος συγκεντρώσεων και αποκλείει την άρση της ανασταλτικής του δράσης η οποιαδήποτε αύξηση της συγκέντρωσης του αγωνιστή[1-4,19,20]. Στην Εικόνα 3Β φαίνονται οι καμπύλες DRC ενός πλήρους και ενός μερικού αγωνιστή.

Πρόσφατα διατυπώθηκε η άποψη, ότι οι υποδοχείς βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες καταστάσεις διαφορετικής ενεργοποίησης (two state model). Έτσι, υπάρχουν ταυτόχρονα υποδοχείς σε κατάσταση αδρανοποίησης R και πλήρους ενεργοποίησης R^* σε ποσοστό που ποικίλλει ανάλογα με τον ιστό ή τον ίδιο τον υποδοχέα. Η δράση ενός αγωνιστή αυξάνει σημαντικά την ισομορφή του υποδοχέα R^*, ενώ ο ανταγωνιστής δρα εξίσου στις μορφές R και R^* , χωρίς να αλλάζει τις ισορροπίες και χωρίς να σταθεροποιεί καμία μορφή. Στο πλαίσιο αυτής της θεωρίας, πιστεύεται ότι κάποια φάρμακα δρουν όχι ως ανταγωνιστές αλλά ως ανάστροφοι αγωνιστές (inverse agonists), καθώς αλληλεπιδρούν μόνο με την αδρανή μορφή R (π.χ μερικοί β-

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

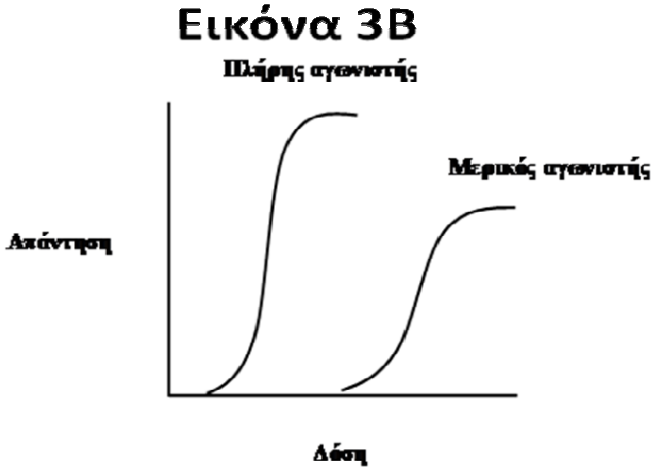
Εικόνα 3Α

Ημι-λογαριθμικές καμπύλες δόσης-αποτελέσματος τριών φαρμάκων με διαφορετική ισχύ και αποτελεσματικότητα. Το φάρμακο Α έχει την μεγαλύτερη ισχύ και την μικρότερη αποτελεσματικότητα, το φάρμακο Β έχει την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ενδιάμεση ισχύ και τέλος, το φάρμακο Γ έχει ενδιάμεση αποτελεσματικότητα και την μικρότερη ισχύ.



Εικόνα 3Β

Καμπύλες δόσης-αποτελέσματος ενός πλήρους (full) και ενός μερικού (partial) αγωνιστή. Ο δεύτερος δεν παράγει το μέγιστο αποτέλεσμα ακόμη και όταν συνδεθεί με όλους τους υποδοχείς, κάτι που σχετίζεται με την ύπαρξη συγγένειας και παράλληλα μειωμένης αποτελεσματικότητας. Επομένως, τόσο η ισχύς όσο και η αποτελεσματικότητα είναι μειωμένες σε σχέση με εκείνες ενός πλήρους αγωνιστή.



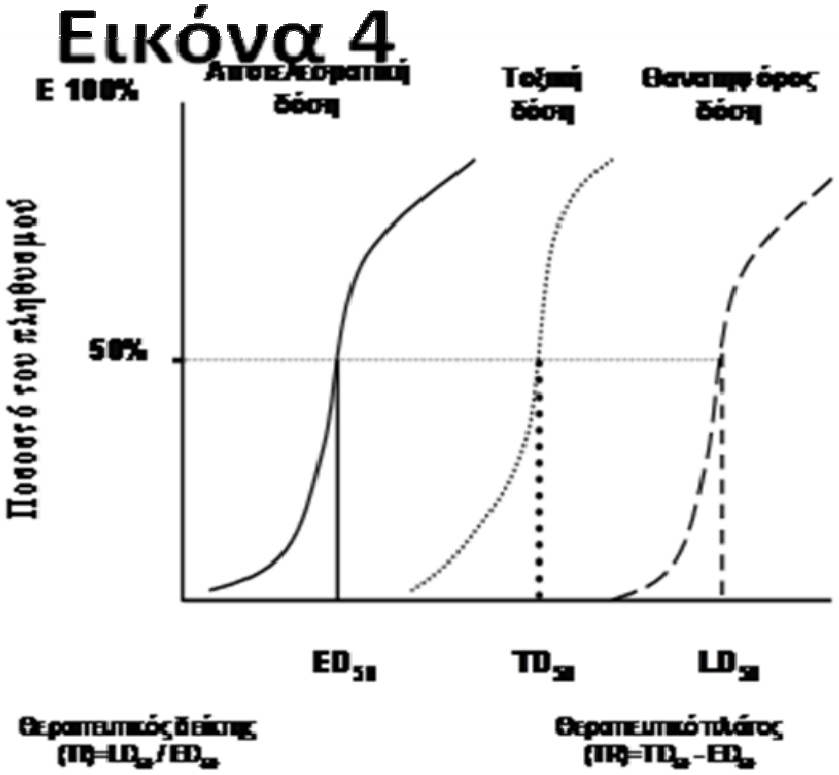
αποκλειστές όπως μετοπρολόλη και προπρανολόλη). Με βάση αυτά τα δεδομένα οι αγωνιστές και οι ανάστροφοι (ή αντίστροφοι) ανταγωνιστές θα μπορούσαν να θεωρηθούν σαν αλλοστερικοί ρυθμιστές, που σταθεροποιούν την ενεργό και την μη ενεργό μορφή αντίστοιχα, ενώ η σχέση δόσης αποτελέσματος περιγράφεται από την κινητική του Hill[1,21-23].

Η κλινική σημασία μίας ποσοτικής σχέσης δόσης-αποτελέσματος σε έναν μεμονωμένο ασθενή μπορεί να έχει περιορισμένη αξία, όταν εφαρμοστεί σε άλλους ασθενείς, λόγω της

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

Εικόνα 4

Καμπύλες δόσης-ποσοστού ασθενών, που απαντούν στο φάρμακο (dose-percent curves). Αυτές οι καμπύλες χαρακτηρίζονται από: 1. την διάμεση αποτελεσματική δόση (**median effective dose-ED_{50}**), που αποτελεί την δόση με την οποία στο 50% των ασθενών εμφανίζεται το αναμενόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα, 2. την διάμεση τοξική δόση (**median toxic dose-TD_{50}**), που αναφέρεται στη δόση που προκαλεί ένα συγκεκριμένο τοξικό αποτέλεσμα στο 50% των πειραματόζωων και 3. την διάμεση θανατηφόρο δόση (**median lethal dose-LD_{50}**), που είναι ουσιαστικά ταυτόσημη με την TD_{50} εφόσον το τοξικό αποτέλεσμα είναι ο θάνατος. Η σχέση LD_{50}/ED_{50} αποκαλείται θεραπευτικός δείκτης (therapeutic index-TI) και η διαφορά TD_{50}-ED_{50} ονομάζεται θεραπευτικό πλάτος.



πιθανής μεταβλητότητας μεταξύ ασθενών αναφορικά με την βαρύτητα της νόσου αλλά και την απάντηση στο υπό εξέταση φάρμακο. Επιπλέον η κατασκευή των καμπυλών DRC έχει αυξημένες δυσκολίες, όταν η φαρμακολογική απάντηση είναι του τύπου όλον ή ουδέν, π.χ. πρόληψη σπασμών, αρρυθμίας ή θανάτου (κβαντικές καμπύλες). Μία λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι ο υπολογισμός της ποσότητας του φαρμάκου που απαιτείται για να προκαλέσει αποτέλεσμα ενός συγκεκριμένου μεγέθους σε μεγάλο αριθμό ασθενών ή πειραματόζωων. Για τα περισσότερα φάρμακα, η δόση που απαιτείται για κβαντικά αποτελέσματα, εφόσον λογαριθμοποιηθεί, ακολουθεί κανονική κατανομή, οπότε στην περίπτωση που αθροιστούν οι φαρμακολογικές απαντήσεις, η αθροιστική συχνότητα κατανομής σχηματίζει τη νέα καμπύλη δόσης-ποσοστού ασθενών που απαντούν στο φάρμακο (**dose-percent curve**). Αυτή η καμπύλη χαρακτηρίζεται από: 1. την διάμεση αποτελεσματική δόση (**median effective dose-ED_{50}**), που αποτελεί την δόση με την οποία στο 50% των ασθενών εμφανίζεται το αναμενόμενο φαρμακολογικό αποτέλεσμα, 2. την διάμεση τοξική δόση (**median toxic dose-TD_{50}**), που αναφέρεται στη δόση που προκαλεί ένα συγκεκριμένο τοξικό αποτέλεσμα στο 50% των πειραματόζωων και 3. την διάμεση θανατηφόρο δόση (**median lethal dose-LD_{50}**), που είναι ουσιαστικά ταυτόσημη με την TD_{50},

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

εφόσον το τοξικό αποτέλεσμα είναι ο θάνατος (Εικόνα 4)[2,3,20].

Στις πειραματικές μελέτες η σχέση LD_{50}/ED_{50} αποκαλείται θεραπευτικός δείκτης (**therapeutic index-TI**) και η διαφορά TD_{50}-ED_{50} ονομάζεται θεραπευτικό πλάτος (Εικόνα 4). Ο θεραπευτικός δείκτης αποτελεί ένα μέτρο ασφάλειας του φαρμάκου καθώς μία αύξηση της δόσης μπορεί να επιφέρει είτε αυξημένο θεραπευτικό αποτέλεσμα είτε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Ο θεραπευτικός δείκτης των περισσότερων φαρμάκων στους ανθρώπους παραμένει λίγο έως πολύ άγνωστος, ενώ μόνο οι διάφορες κλινικές δοκιμές και η συσσωρευμένη εμπειρία των κλινικών ιατρών μπορεί να αναδείξουν ένα πιθανό εύρος αποτελεσματικών δόσεων. Γενικά στη βαριά νόσο, η αποδεκτή διαφορά μεταξύ θεραπευτικών και τοξικών δόσεων θεωρείται σαφώς μικρότερη. Ο TI κυμαίνεται μεταξύ 1 (π.χ. διάφορα αντινεοπλασματικά φάρμακα) και >1000 (για την πενικιλίνη). Όσο μεγαλύτερος είναι ο TI τόσο ασφαλέστερο θεωρείται ένα φάρμακο. Ουσίες με παρόμοιο μηχανισμό δράσης, που δρουν στον ίδιο υποδοχέα ή στο ίδιο ενζυμικό σύστημα, συνήθως έχουν τον ίδιο θεραπευτικό δείκτη. Καθώς ο TI μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός σε περιπτώσεις που οι καμπύλες δόσης-ποσοστού ασθενών έχουν διαφορετικές κλίσεις για την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα, πρόσφατα έχει υιοθετηθεί ο λεγόμενος δείκτης ασφάλειας (**safety index-SI**), που ισούται με το κλάσμα LD_5/ED_{95} όπου ο αριθμητής αναφέρεται στη θανατηφόρο δόση για το 5% των πειραματόζωων και ο παρανομαστής στην αποτελεσματική δόση για το 95% αντίστοιχα[2,20].

Απευαισθητοποίηση υποδοχέων - το φαινόμενο της ανοχής

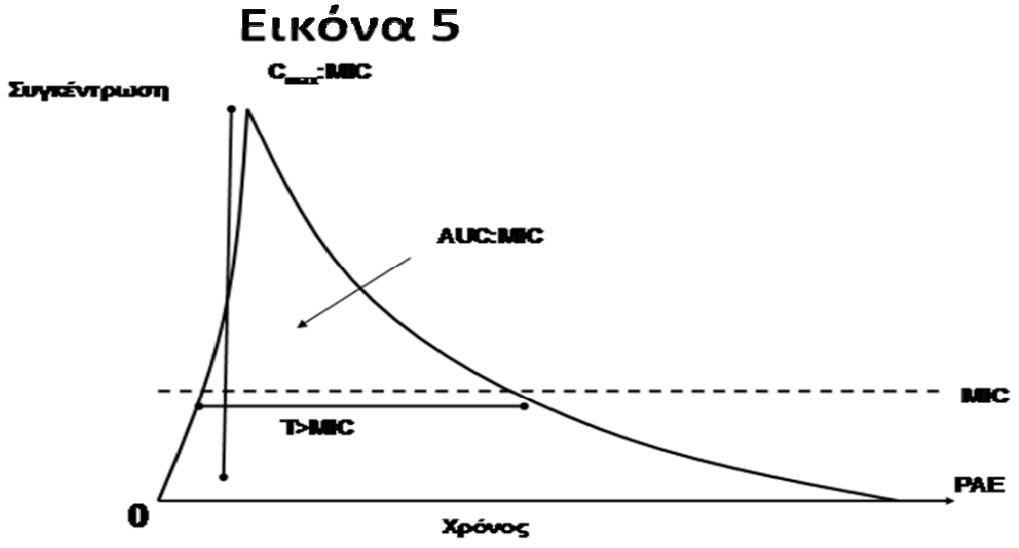
Η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων είναι μία βιολογική διαδικασία, που δίνει χρόνο στα κύτταρα να αντιδρούν σωστά στα πολλαπλά εξωκυττάρια ερεθίσματα. Διακρίνεται στη φάση ενδοκύττωσης, που σχετίζεται με την παρουσία ενός αγωνιστή και στην φάση ανακύκλωσης, που αποτελεί μία δομική διαδικασία. Η απευαισθητοποίηση των υποδοχέων γίνεται με την φωσφορυλίωσή τους μετά την αποδέσμευση από την πρωτεΐνη G. Ακολούθως οι υποδοχείς απομονώνονται στον ενδοκυττάριο χώρο, όπου και επανενεργοποιούνται ή αποδομούνται αφού πρώτα αποφωσφορυλιωθούν[20].

Ο αριθμός των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη δεν είναι σταθερός, αλλά μεταβάλλεται διαρκώς. Κατά την χρόνια λήψη ενός φαρμάκου αγωνιστή ο αριθμός τους ελαττώνεται και η λειτουργικότητά τους υποβαθμίζεται. Με αυτόν τον τρόπο αναπτύσσεται το φαινόμενο της ανοχής (tolerance). Όταν η ανοχή σχετίζεται με μειωμένη ενδοκυτταρική μετάδοση του σήματος, αποκαλείται ετερόλογη. Για παράδειγμα η διαρκής χορήγηση οπιοειδών προκαλεί αδυναμία των υποδοχέων να συνδεθούν με τις G πρωτεΐνες και να μεταδώσουν ενδοκυτταρικά το σήμα σύνδεσης[24,25]. Ανοχή στους β-διεγέρτες σχετίζεται με την αδυναμία άλληλεπίδρασης των β-υποδοχέων και της αδενυλκυκλάσης, προκειμένου να λάβει χώρα η παραγωγή του κυκλικού AMP[10]. Άλλοι μηχανισμοί ανάπτυξης ανοχής οφείλονται στην μεταβολή του αριθμού των υποδοχέων (αυτόλογη απευαισθητοποίηση), ο οποίος μειώνεται σε παρουσία διαφόρων αγωνιστών (εμβύθιση-down regulation), πχ β-υποδοχείς[10,24]. Τέλος, διάφορες παθολογικές καταστάσεις και γονιδιακοί πολυμορφισμοί μπορούν να επηρεάσουν την απάντηση ενός ασθενή στα χορηγούμενα φάρμακα. Για παράδειγμα οι κατασταλτικές δράσεις των αναισθητικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα είναι αυξημένες σε ασθενείς με ελαττωμένες καρδιακές εφεδρείες[26]. Επιπλέον ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συχνά εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία στην κατασταλτική ως προς το αναπνευστικό κέντρο δράση των οπιοειδών και των βενζοδιαζεπινών[27,28]. Τέλος ασθενείς με σήψη και εγκαύματα συχνά εμφανίζουν ανοχή στα αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά, είτε λόγω εμβύθισης των νικοτινικών υποδοχέων της ακετυλοχολίνης, είτε λόγω επαγωγής άτυπων νικοτινικών υποδοχέων σε έκτοπες θέσης της κυτταρικής μεμβράνης και μακριά από τη νευρομυική σύναψη[29]. Ανάλογα με την χορήγηση αγωνιστών πιστεύεται, ότι η μακροχρόνια χορήγηση ανταγωνιστών επάγει την αυξημένη έκφραση των αντίστοιχων υποδοχέων (up-regulation).

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

Εικόνα 5

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές (PK/PD) παράμετροι και αντιβιοτικά. Αυτά μπορούν να χωριστούν σε τρεις κατηγορίες: 1. χρόνο-εξαρτώμενα (time-dependent), όπου η αποτελεσματικότητα είναι συνάρτηση του χρόνου κατά τον οποίο η συγκέντρωσή τους είναι μεγαλύτερη της MIC (minimal inhibitory concentration) ή T>MIC. 2. εξαρτώμενα από την συγκέντρωση (concentration-dependent), όπου η αποτελεσματικότητα είναι συνάρτηση είτε της σχέσης μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) /MIC (2A), είτε της σχέσης της 24ωρης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve-AUC)/MIC (2B).



Φαρμακοδυναμικές μεταβολές στη βαριά νόσο

Τα περισσότερα φάρμακα ασκούν την δράση τους στους ιστούς και όχι στο αίμα. Επομένως, η τοπική ιστική τους συγκέντρωση έχει μεγαλύτερη κλινική σημασία από την μετρούμενη συγκέντρωση στο πλάσμα, προκειμένου να προσδιοριστεί η σχέση δόσης αποτελέσματος. Εντούτοις μεταβολές στον αριθμό, στη λειτουργικότητα-στερεοχημεία και τελικά στην συγγένεια των διαφόρων υποδοχέων προς τα αντίστοιχα χορηγούμενα φάρμακα λαμβάνουν συχνά χώρα στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Το αποτέλεσμα είναι, οι φαρμακοδυναμικές μεταβολές να προκαλούν είτε αποτυχία στην θεραπεία που τα κλασικά φαρμακοκινητικά μοντέλα αδυνατούν να εξηγήσουν (απουσία συσχέτισης συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα και αποτελέσματος), είτε ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις που είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αναγνωριστούν (συνδυασμός πολυφαρμακίας και δυναμικών μεταβολών της φυσιολογίας του ασθενή)[2,3].

Κλασικό παράδειγμα φαρμακοδυναμικών μεταβολών στη βαριά νόσο είναι οι μεταβολές της απάντησης του οργανισμού στα ινότροπα και αγγειοσυσπαστικά φάρμακα. Σε πειραματικές μελέτες έχει βρεθεί, ότι κατά την διάρκεια της βαριάς σήψης και του σηπτικού shock παρατηρείται αρχικά (12 ώρες μετά την χορήγηση ενδοτοξίνης) μία αυξημένη ευαισθησία των καναλιών ασβεστίου στην β-αδρενεργική διέγερση, η οποία εντούτοις ελαττώνεται 36 ώρες μετά[30,31]. Αυτό το φαινόμενο σχετίζεται με τις μεταβολές της δραστικότητας του ενζύμου της αδενυλκυκλάσης, καθώς στην όψιμη φάση της σήψης παρατηρείται εμβύθιση των β υποδοχέων στα καρδιακά κύτταρα και αναστολή των G πρωτεϊνών, πιθανότατα λόγω αυξημένης δράσης του Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α). Ο τελευταίος αναστέλλει επίσης τα κανάλια ασβεστίου, ασκώντας έτσι επιπλέον αρνητική ινότροπη δράση[31].

Ένα άλλο παράδειγμα αφορά την απάντηση των α1 μετα-συναπτικών υποδοχέων των ενδοθηλιακών κυττάρων στα περιφερικά αγγεία στη φαρμακολογική δράση των χορηγούμενων α-

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

διεγερτών (αγγειοσυσπαστικά, π.χ νορεπινεφρίνη). Τόσο η μειωμένη δραστικότητα της αντλίας Na-K λόγω ιστικής υποξίας και χαμηλών επιπέδων του ATP, όσο και η αυξημένη έκφραση των καναλιών καλίου, που επάγονται από την αδενοσίνη, έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης (αυξημένη έξοδος καλίου από το κύτταρο), την υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και τελικά, την αδυναμία διέγερσης των καναλιών ασβεστίου (που είναι συνάρτηση της μείωσης του μεμβρανικού δυναμικού-voltage-gated ion channels) [32-34]. Επιπλέον τα αυξημένα επίπεδα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που σχετίζονται με την ιστική υποξία, φαίνεται ότι αδρανοποιούν την δράση των β- αλλά και των α-διεγερτών[35].

Η κλινική μελέτη των φαρμακοδυναμικών μεταβολών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς είναι ιδιαίτερα δυσχερής, με αποτέλεσμα τα υπάρχοντα ερευνητικά αλλά και κλινικά δεδομένα να υπολείπονται σημαντικά από τα αντίστοιχα ευρήματα που σχετίζονται με την φαρμακοκινητική της βαριάς νόσου. Πρόσφατα, η εφαρμογή της τεχνολογίας της μικροδιάλυσης έχει επιτρέψει την διενέργεια των πρώτων ερευνών σχετικά με τον προσδιορισμό των επιπέδων των φαρμάκων στο διάμεσο υγρό του υπό εξέταση ιστού[36]. Επιπλέον αυτή η μέθοδος παρέχει την δυνατότητα άμεσου υπολογισμού διαφόρων ενδογενών ουσιών, όπως π.χ, νευροδιαβιβαστές, ορμόνες κλπ, που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βιολογικοί δείκτες της φαρμακολογικής απάντησης.

Συμπερασματικά, για φάρμακα με ταχεία έναρξη, μικρή διάρκεια δράσης και εύκολα τιτλοποιήσιμη απάντηση (πχ ινότροπα, αγγειοσυσπαστικά) η δόση χορήγησης καθορίζεται από το μετρούμενο αποτέλεσμα και όχι από την γνώση φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών μοντέλων. Στην περίπτωση όμως φαρμάκων με λιγότερα εύκολο τιτλοποιήσιμο αποτέλεσμα και αυξημένη συσχέτιση μεταξύ απάντησης και συγκέντρωσης στο πλάσμα ή στους ιστικούς υποδοχείς, π.χ. αντιβιοτικά, η βελτιστοποίηση της δόσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη[3,36].

Φαρμακοδυναμική μοντελοποίηση

Αποτελεί βασική αρχή της συγκεκριμένης προσέγγισης το γεγονός ότι η φαρμακολογική απάντηση είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Τέσσερις επιπλέον παράμετροι του φαρμακολογικού αποτελέσματος χρειάζονται ιδιαίτερη ανάλυση: 1. η έννοια της 'θέσης δράσης' (effect site), 2. η σημασία του 'ελεύθερου' (μη συνδεδεμένου με πρωτεΐνες) φαρμάκου στο πλάσμα, 3. η μεταβλητή φαρμακολογική δράση μεταξύ διαφορετικών ασθενών και 4. οι δοσοεξαρτώμενες μεταβολές της ενεργοποίησης των υποδοχέων και της φαρμακολογικής δράσης.

Η θέση δράσης

Η έννοια της θέσης δράσης εφαρμόστηκε προκειμένου να περιγραφεί αναλυτικότερα η σχέση της εναπόθεσης του φαρμάκου και της φαρμακολογικής απάντησης. Ο όρος αυτός αναφέρεται στο ιστικό διαμέρισμα, που περιέχει τους υποδοχείς που πρέπει να δεσμευτούν προκειμένου να λάβει χώρα η όποια φαρμακολογική δράση. Αν η θέση δράσης βρίσκεται σε ένα διαμέρισμα ταχείας και υψηλής αιμάτωσης, τότε η ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου θα επιφέρει άμεση απάντηση. Παράδειγμα μιας τέτοιας συμπεριφοράς είναι η αντι-αρρυθμική δράση της λιδοκαΐνης και επομένως τα αρχικά επίπεδα του φαρμάκου στον ορό συσχετίζονται άμεσα με την δράση του. Η καθιερωμένη μάλιστα πρακτική της εμπειρικής χορήγησης επιπλέον δόσεων μετά από μία αρχική φόρτιση στηρίζεται στην αναγκαιότητα διατήρησης επαρκών επιπέδων του φαρμάκου στο πλάσμα, το οποίο τείνει να μειώνεται, καθώς το φάρμακο κατανέμεται σε άλλους ιστούς ή απομακρύνεται. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής ($t_{1/2}\alpha$) της λιδοκαΐνης είναι μόνο 8 λεπτά, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από μία αρχική bolus χορήγηση να μπορεί να ελαττωθεί σε υποθεραπευτικά επίπεδα, νωρίτερα από την περίπτωση όπου μία ταυτόχρονη συνεχής στάγδην έγχυση οδηγήσει σε συσσώρευση του φαρμάκου ικανή για την διατήρηση της επιθυμητής σταθερής συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αντιθέτως, τα επίπεδα δακτυλίτιδας στο πλάσμα δεν συσχετίζονται με την φαρμακολογική της δράση μέχρι την μετά την κατανομή φάση (2-4

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

ώρες μετά από ενδοφλέβια χορήγηση), καθώς απαιτείται η κατανομή της στους ιστούς για την δέσμευση με τους τελικούς υποδοχείς των ιστών στόχων. Η συνολική συνήθης δόση εφόδου της δακτυλίτιδας του 1 mg χορηγείται σε μικρότερες ποσότητες (συνήθως 0.5 αρχικά και ακολούθως 0.25 mg κάθε 6 με 12 ώρες), επειδή η πλήρης δράση της κάθε δόσης εφόδου δεν μπορεί να εκτιμηθεί, μέχρι να ολοκληρωθεί η κατανομή στους ιστούς. Σε αυτή την χρονική περίοδο η διαδικασία φόρτισης μπορεί να συνεχιστεί, αν κριθεί σκόπιμο και ασφαλές[2,3].

Ελεύθερη ή μη δεσμευμένη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα

Μόνο το ελεύθερο κλάσμα του φαρμάκου είναι διαθέσιμο για δέσμευση με τους υποδοχείς, με αποτέλεσμα οι μεταβολές των πρωτεϊνών δεσμευσης του πλάσματος να επηρεάζουν σημαντικά την ερμηνεία της μετρούμενης συνολικής (ελεύθερη και δεσμευμένη) συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Για παράδειγμα, η πρωτεϊνική δέσμευση της φαινυτοΐνης ελαττώνεται είτε σε περίπτωση χαμηλής συγκέντρωσης αλβουμίνης, είτε σε ουραιμία. Το πρώτο συμβαίνει σε περίπτωση μείωσης της απόλυτης διαθεσιμότητας των θέσεων δέσμευσης της αλβουμίνης, ενώ το δεύτερο είναι αποτέλεσμα ανταγωνιστικής κατάληψης αυτών των θέσεων από άλλες 'ουραιμικές ουσίες'. Ως αποτέλεσμα του παραπάνω φαινομένου, η συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι παραπλανητική σε αυτούς τους ασθενείς. Η φαινυτοΐνη δεσμεύεται φυσιολογικά κατά 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με αποτέλεσμα το σύνηθες εύρος της συγκέντρωσής της στο πλάσμα να κυμαίνεται μεταξύ 10 και 20 mg/L, ενώ το επίπεδο του ελεύθερου κλάσματος μεταξύ 1-2 mg/L. Αν η συγκέντρωση αλβουμίνης ελαττωθεί από 4 σε 2 g/dL, τότε μία θεραπευτική συνολική συγκέντρωση φαινυτοΐνης στο πλάσμα της τάξης των 16 mg/L, μπορεί να σχετίζεται με τοξικά επίπεδα ελεύθερης φαινυτοΐνης πάνω από 7 mg/L. Αυτό συμβαίνει, καθώς το ελεύθερο κλάσμα αυξάνεται από το φυσιολογικό ποσοστό 10% προς το 50%. Επομένως, σε ασθενείς με υπο-αλβουμιναιμία ή νεφρική ανεπάρκεια είναι ορθότερη η μέτρηση της συγκέντρωσης της ελεύθερης φαινυτοΐνης στο πλάσμα[2-4].

Μεταβλητότητα στην απάντηση (ευαισθησία)

Ένα άλλο σημείο, που πρέπει να τονιστεί, είναι η μεταβλητότητα μεταξύ διαφόρων ασθενών αναφορικά με ένα συγκεκριμένο επίπεδο φαρμάκου στο πλάσμα. Η ευαισθησία στην δράση ενός φαρμάκου μπορεί να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών ασθενών. Για παράδειγμα, οι υπερήλικες ασθενείς είναι πιο ευαίσθητοι στις κατασταλτικές δράσεις των βενζοδιαζεπινών (και πολλών άλλων κατασταλτικών) από ότι οι νεότεροι ασθενείς[26]. Επίσης πρόσφατες έρευνες αποδίδουν στην φαρμακογενετική την αιτία της διαφορετικής ευαισθησίας στις δράσεις των φαρμάκων μεταξύ φυλών αλλά ακόμη και μεταξύ ατόμων της ίδιας φυλής[2,37,38].

Δοσοεξαρτώμενες δράσεις

Το κύριο σύμπλοκο φαρμάκου-υποδοχέα μέσω του οποίου λαμβάνει χώρα η φαρμακολογική δράση μπορεί να τροποποιηθεί ανάλογα με την συγκέντρωση του φαρμάκου, οδηγώντας σε διαφορετικές απαντήσεις για διαφορετικά επίπεδα στο πλάσμα. Για παράδειγμα, η ντοπαμίνη ενεργοποιεί κυρίως τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς (και προκαλεί μεσεντέρια και νεφρική αγγειοδιαστολή) μόνο σε δόσεις μέχρι 2 μgr/Kg/min. Η β1-αδρενεργική (ινότροπη) και η α1-αδρενεργική (αγγειοσυσπαστική) ενεργοποίηση εμφανίζεται σε δόσεις 2-4 μgr/Kg/min και 5-10 μgr/ Kg/min αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, οι αιμοδυναμικές δράσεις του διαλύματος ντοπαμίνης αλλάζουν με την αύξηση της δόσης. Παρά τους παραπάνω περιορισμούς, αναμένεται η επίτευξη των επιπέδων του φαρμάκου στα συνήθη θεραπευτικά όρια να προκαλέσει την επιθυμητή δράση στους περισσότερους ασθενείς[2,4].

Τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στις ΜΕΘ, συνταγογραφούνται με βάση ευρέως εφαρμόσιμες στο σύνολο του πληθυσμού φαρμακοκινητικές (PK) και φαρμακοδυναμικές (PD) παραμέτρους και τιτλοποιούνται για φαρμακολογική απάντηση, μόνο όταν αυτό είναι εύκολα ποσοτικοποιήσιμο, ενώ δεν χρησιμοποιούνται αυστηρά PK μοντέλα, με αντίστοιχο monitoring των θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα. Η τελευταία προσέγγιση εφαρμόζεται σε ουσίες, που έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη και συγκεντρώσεις στο

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

πλάσμα που συσχετίζονται άμεσα με την φαρμακολογική δράση. Η ενδιάμεσης πολυπλοκότητας πρακτική του ελέγχου φυσιολογικών παραμέτρων (PD monitoring) της δράσης ενός φαρμάκου εφαρμόζεται καλύτερα στις ΜΕΘ (και στα Χειρουργεία) σε σχέση με άλλα Τμήματα των Νοσοκομείων, λόγω της συχνής χρήσης τεχνολογίας monitoring των ζωτικών λειτουργιών. Η καταστολή, η μυοχάλαση, ο έλεγχος των σπασμών, η διουρητική δράση, οι επιπτώσεις των αιμοδυναμικών φαρμάκων (αντιαρρυθμικές, χρονότροπες, ινότροπες, αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσυσπαστικές δράσεις) και η βρογχοδιαστολή ελέγχονται με αυτόν τον τρόπο σε καθημερινή βάση, σε συνδυασμό με το τυπικό PK monitoring που χρησιμοποιεί τα επίπεδα φαρμάκων στο αίμα[39].

Αυτό που προκύπτει είναι το πλαίσιο χορήγησης ενός φαρμάκου που στηρίζεται στην φυσιολογική μοντελοποίηση του ασθενή και την εφαρμογή γνωστών φαρμακευτικών χαρακτηριστικών σε αυτό το μοντέλο, προκειμένου να βελτιωθεί η θεραπευτική προσέγγιση του βαρέως πάσχοντα αλλά και να ελαχιστοποιηθεί η δυνατότητα πρόκλησης ανεπιθύμητων ιατρογενών αντιδράσεων. Επιπλέον, αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τακτικό έλεγχο ρουτίνας για την πρόληψη ανεπιθύμητων παρενεργειών και αυξημένη 'υποψία' για την πιθανότητα ένα τέτοιο φαινόμενο να ευθύνεται για οποιαδήποτε αλλαγή της φυσιολογίας του ασθενή.

Η δυναμική των πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων μπορεί να συμβούν λόγω μεταβολών στην εναπόθεση των φαρμάκων (PK αλληλεπιδράσεις) ή λόγω φαρμακευτικών δράσεων (PD αλληλεπιδράσεις). Οι PK αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν μέσω τεσσάρων μηχανισμών: 1. γαστρεντερική απορρόφηση, 2. κατανομή, 3. ηπατικός μεταβολισμός και 4. νεφρική απέκκριση. Οι PD αλληλεπιδράσεις συμβαίνουν με τρεις μηχανισμούς: 1. φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις, που συνήθως βασίζονται στην δέσμευση ενός ανταγωνιστή στους υποδοχείς 'στόχους' των φαρμάκων (π.χ χρήση ενός μη-εκλεκτικού β αποκλειστή, όπως η προπρανολόλη, σε ασθενή που χρειάζεται εισπνεόμενους β αγωνιστές για θεραπεία του βρογχόσπασμου), 2. φυσιολογικές αλληλεπιδράσεις, όπως η αθροιστική δράση πολλών κατασταλτικών ή αγγειοδιασταλτικών, ή η ανταγωνιστική δράση της ουαρφαρίνης και της βιταμίνης Κ στην σύνθεση των παραγόντων πήξεως και 3. φαρμακογενείς μεταβολές στο ενδοκυτταρικό περιβάλλον, που οδηγούν σε τροποποίηση της δράσης άλλων φαρμάκων (το καλύτερο παράδειγμα είναι η επαγόμενη τοξικότητα της δακτυλίτιδας από την υποκαλιαιμία και την υπομαγνησιαιμία, που προκαλούνται από τα συνχορηγούμενα διουρητικά της αγκύλης). Πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι η ευαισθησία ενός ασθενή στις δράσεις κάποιων φαρμάκων (π.χ. οι δράσεις των κατασταλτικών σε ηλικιωμένους ασθενείς) μπορεί να προδιαθέτει κάποιους στο να υποστούν συχνότερα τις επιπτώσεις των PD αλληλεπιδράσεων. Η πρόληψη αυτών των φαινομένων επιτυγχάνεται μέσω της βασικής κατανόησης του μηχανισμού δράσης, των κοινών παρενεργειών και θεμάτων που αφορούν συγκεκριμένες ομάδες του πληθυσμού (αν υπάρχουν) του οποιοδήποτε χορηγούμενου φαρμάκου[1-4].

Φαρμακοδυναμική/Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση και αντιβιοτικά

Στο πλαίσιο της επαρκούς αντιμικροβιακής κάλυψης των βαρέως πασχόντων ασθενών, αλλά και της μείωσης των ποσοστών εμφάνισης αντοχής στην χορήγηση αντιβιοτικών φαρμάκων ευρέος φάσματος, πολλές πειραματικές αλλά και λίγες αναδρομικές κυρίως κλινικές μελέτες έχουν τονίσει την σημασία του συνδυασμού φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών και της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (Minimal Inhibitory Concentration-MIC) των αντιβιοτικών για ασφαλή αντιμικροβιακή αγωγή. Η MIC είναι η μικρότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στον ορό, που αναστέλλει πλήρως την ανάπτυξη του μικροβιακού πληθυσμού in vitro[40]. Με άλλα λόγια, η MIC είναι δείκτης της ισχύος (potency) των αντιβιοτικών.

Γενικά θεωρείται, ότι οι κεφαλοσπορίνες, οι πενικιλίνες, οι καρβαπενέμες, η λινεζολίδη και η ερυθρομυκίνη είναι χρόνο-εξαρτώμενα αντιβιοτικά (time-dependent killing), δηλαδή η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από τον χρόνο κατά τον οποίο η συγκέντρωση τους στον ορό παραμένει πάνω από την MIC. Για τις πρώτες δύο κατηγορίες έχει υπολογιστεί, ότι

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

συγκέντρωση φαρμάκου στον ορό >MIC για τουλάχιστον 50% του χρόνου στα μεσοδιαστήματα των δόσεων επιφέρει ικανοποιητικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα, ενώ για τις καρβαπενέμες 40% θεωρείται αποδεκτό (Εικόνα 5). Ειδική περίπτωση χρόνο-εξαρτώμενων αντιβιοτικών αποτελούν τα γλυκοπεπτίδια με κύριο αντιπρόσωπο την βανκομυκίνη, οι τετρακυκλίνες, η αζιθρομυκίνη, η κλινταμυκίνη και οι οξαζολιδινόνες Καθώς η αντιμικροβιακή τους δράση εξελίσσεται αργά, φαίνεται ότι πειραματικά τουλάχιστον θεραπευτικός στόχος από φαρμακοδυναμική άποψη είναι η επίτευξη 24ωρης σχέσης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve-AUC) > MIC μεγαλύτερη από 125[40-42]. 'Οσον αφορά τις φλουοροκινολόνες και τις αμινογλυκοσίδες, αυτές θεωρούνται φάρμακα των οποίων η αντιμικροβιακή δράση εξαρτάται από την συγκέντρωση (concentration-dependent killing). Στην πρώτη περίπτωση, η επίτευξη μίας σχέσης επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC)/MIC ≥125/1 για λοιμώξεις από Gram(-) μικρόβια και ≥10/1 για Gram(+) μικρόβια θεωρείται κλινικά αποτελεσματική (Εικόνα 5). Ειδικά για τον στρεπτόκοκκο της πνευμονίας, μία σχέση AUC/MIC ≥30/1 θεωρείται ικανοποιητική [40,41]. Για την δεύτερη περίπτωση των αμινογλυκοσιδών, έχει προταθεί ως δείκτης αποτελεσματικότητας η σχέση Cmax/MIC>8-10/1, καθώς τα συγκεκριμένα αντιβιοτικά προκαλούν το λεγόμενο 'μετά την χορήγηση αντιβιοτικού αποτέλεσμα' (post-antibiotic effect-PAE), το οποίο επιφέρει αντιμικροβιακή δράση για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά την χορήγηση του φαρμάκου[43].

Συμπερασματικά, η συνδυαστική χρήση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών μοντέλων για την βελτιστοποίηση της αντιμικροβιακής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στην επίτευξη κλινικά ωφέλιμου αποτελέσματος, παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες προοπτικές κλινικές μελέτες έχουν γίνει σε διαφορετικές κατηγορίες ασθενών και με λιγότερο διαταραγμένες ζωτικές λειτουργίες. Ο συνδυασμός ανάλογων μοντέλων με την χρήση της τεχνικής της μικροδιάλυσης φαίνεται να αποτελεί μία νέα δυνατότητα για την επίτευξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής φαρμακοθεραπείας στον βαρέως πάσχοντα ασθενή, καθώς πρόσφατες μελέτες προσδιορισμού της συγκέντρωσης της λεβοφλοξασίνης στο διάμεσο υγρό των σκελετικών μυών σε σηπτικούς ασθενείς απέδειξε απουσία συσχέτισης μεταξύ 'αποδεκτών' ορίων του φαρμάκου στον ορό και ιστικής συγκέντρωσης[44]. Τέλος, η ανάπτυξη νέων μαθηματικών μοντέλων σχεδιασμού και PK/PD μοντελοποίησης (Net Multicellular Pharmacodynamics - Net MCPD) επιτρέπει την ταυτόχρονη μελέτη της αλληλεπίδρασης διαφόρων φαρμάκων και διαφορετικών ιστών, τόσο σε στατικές όσο και σε δυναμικές καταστάσεις[45].

Συμπεράσματα

Η συνταγογράφηση στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς στις Μονάδες Εντατικής Θεαπείας (ΜΕΘ) αποτελεί ένα ιδιαίτερα δύσκολο έργο λόγω της πολυπλοκότητας των παθοφυσιολογικών διαταραχών, που χαρακτηρίζουν την βαριά νόσο, αλλά και επιπλέον λόγω των μεταβολών, που αυτή επιφέρει τόσο στην φαρμακοκινητική όσο και στην φαρμακοδυναμική των χορηγούμενων θεραπευτικών ουσιών. Καθώς η μελέτη των μεταβολών των διαφόρων υποδοχέων είναι ιδιαίτερα δύσκολη, τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα πειραματικά και κλινικά δεδομένα περιορίζουν τις ικανότητες του Εντατικολόγου για μία 'εξατομικευμένη' θεραπεία, που να στηρίζεται αφενός στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και αφετέρου, στην εφαρμογή επιλεγμένων φαρμακοδυναμικών μοντέλων, που να παρέχουν δυνατότητα για αξιόπιστο monitoring αλλά και πρόληψη ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων. Φαίνεται εντούτοις, ότι η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών όπως η μικροδιάλυση, αλλά και η εφαρμογή μαθηματικών και στατιστικών εργαλείων σε μεγάλες κατηγορίες πληθυσμού για την διερεύνηση της σχέσης δόσης-αποτελέσματος θα μπορέσουν να περιγράψουν καλύτερα τα κινητικά και δυναμικά προφίλ των χορηγούμενων φαρμάκων και τέλος, να κάνουν πιο αξιόπιστες προβλέψεις για ασφαλέστερες αλλά και αποτελεσματικότερες δόσεις στο εγγύς μέλλον.

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

Βιβλιογραφία

1. Bourne H, Roberts J. Drug receptors and Pharmacodynamics. In: Katzung B. (Eds). Basic and clinical pharmacology. Prentice-Hall Intern Inc. Con. USA. 1995, pp 9-32.
2. Krishman V, Corbridge T, Murray P. Critical care pharmacology. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH (Eds). Principles of Critical Care. Third edition. New York, McGraw-Hill, 2005, pp: 1547-1573.
3. Park G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Park G, Shelly M (Eds). Pharmacology of the critically ill. First edition. London, BMJ books, 2001, pp: 16-36.
4. Ross E. Pharmacodynamics. In: Hardman J et al eds. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York. McGraw-Hill 1996, pp 29-41.
5. Stephenson RP. A modification of receptor theory. Br J Pharmacol 1956; 11:379-93.
6. Humphrey P, Spedding M, Vanhoute P. Receptor classification and nomenclature. The revolution and the resolution. Trends Pharmacol Sci 1994; 15:203-04.
7. Bernard E. The transmitter-gated channels. A range of receptor types and structures. Trend Pharmacol Sci 1996; 17:305-09.
8. Johnston GA. $GABA_A$ receptor pharmacology. Pharmacol Ther 1996; 69:173-78.
9. Changeux JP, Giraudat J, Dennis M. The nicotinic acetylcholine receptor: molecular architecture of a ligand regulated ion channel. Trend Pharmacol Sci 1987; 8:459-65.
10. Gilman AG. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. J Am Med Assoc 1989; 262:1819-25.
11. Kaziro Y, Itoh H, Kozaza T, Nakafuku M, Satoh T. Structure and function of signal transducing GTP-binding proteins. Annu Rev Biochem 1991; 60:349-400.
12. Selbie L, Hill S. G-protein-coupled receptor cross-talk. Trends Pharmacol Sci 1998; 19: 87-93.
13. Mikoshita K. Inositol 1,4,5 triphosphate receptor. Trends Pharmacol Sci 1993; 13: 86-8.
14. Downes C, Berrie C, Hawkins P, Boyer J, Harden T. G-protein dependent regulation of phospholipace C in turkey erythrocyte membranes. In: Nahorski St (eds). Transmebrane signalling. New York, A. Wiley-Interscience Publications, 1990, pp 91-100.
15. Fantl WL, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 1993; 62:453-81.
16. Eder J. Tumor necrosis factor and interleukin 1 signalling. Do MAPKK kinases connect it all? Trends Pharmacol Sci 1997; 18:319-22.
17. Naftilan A, Pratt R, Eldridge C, Lin H, Dzau V. Angiotensin II induces c-fos expression in smooth muscle via transcriptional control. Hypertension 1989; 13: 706-11.
18. Chatterjee VKK. Steroid receptor superfamily. In: Kendrew J, (ed). The encyclopaedia of molecular biology. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1994, pp 1033-6.
19. Schwartz W, Ijzerman A. Principles of agonism. Undressing efficacy. Trends Pharmacol Sci 1998; 19:433-6.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. How drugs act: molecular aspects. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, (eds). Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999, pp 19-44.
21. Milligan G, Bond RA, Lee M. Inverse agonism: pharmacological curiosity or potential therapeutic strategy. Trends Pharmacol Sci 1995; 16:10-3.
22. Milligan G, Bond RA. Inverse agonism and the regulation of receptor number. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:468-74.
23. Tucek St. Is the R and R^* dichotomy real? Trends Pharmacol Sci 1997; 18;414-6.
24. Chuang T, Iacovelli L, Sallese M, Blasi A. G-protein coupled receptors. Heterologus

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

regulation of homologus desentization and its implications. Trends Pharmacol Sci 1996; 17;416-21.

25. Koenig J, Edwardson J. Endocytosis and recycling of G-protein-coupled receptors. Trends Pharmacol Sci 1997; 18:276-81.
26. Franks NP, Lieb WR. Selectivity of general anesthetics: a new dimension. Nature Med 1997; 3:377-8.
27. Smart D, Lambert D. The stimulatory effects of opioids and their possible role in the development of tolerance. Trends Pharmacol Sci 1996; 17:264-8.
28. Pleuvry BJ. Induction and prevention of tolerance to opioid drugs. Curr Opin Anaesth 1992; 5:555-8.
29. Tschida SJ, Hoey LL, Nahum A, Vance-Bryan K. Atracurium resistance in a critically ill patient. Pharmacotherapy 1995; 15:533-9.
30. Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazza A, Faivre V, et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:1196-204.
31. Silverman H, Penaranda R, Orens J, Lee N. Impaired beta-adrenergic receptor stimulition of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. Crit Care Med 1993; 21:31-9.
32. Edwards G, Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1994; 33:597-637.
33. Melamed-Frank M, Terzic A, Carrasco AJ, Nevo E, et al. Reciprocal regulation of expression of pore-forming K_{ATP} channel genes by hypoxia. Mol Cell Biochem 2001; 225:145-50.
34. Buckley JF, Singer M, Clapp LH. Role of K_{ATP} channels in sepsis. Cardiovasc Res 2006; 72:220-30.
35. Macarthur H, Westfall T, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. PNAS 2000; 97:9753-8.
36. Liu X, Kruger P, Roberts MS. Optimizing drug dosing in the ICU. In: J-L Vincent (Ed). Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer Verlag 2009, pp 859-869.
37. Alton E. Gene therapy: where are we now? Pharm J 1997; 258:106.
38. Crispin PS, Park GR. Unexpected drug reactions and interactions in the critical care unit. Curr Opin Crit Care 1997; 3:262-7.
39. Papaioannou V. Pharmacology of the critically ill patient (Part I). Basics on pharmacokinetics and their changes in critical illness. The Greek e-journal of Perioper Med 2009; 7:14-29.
40. Craig WA. Pharmacodynamic targets for treating bacterial infections. Infect Dis Clin N Am 2003; 17:479-501.
41. Nikolau DP. Optimizing outcomes with antibiotic therapy through pharmacodynamic profiling. J Infect Chemother 2003; 9: 292-6.
42. Mohr JF, Wanger A, Rex JH. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling can help guide targeted antimicrobial therapy for nosocomial gram-negative infections in critically ill patients. Diagn Microbiol Infec Dis 2004; 48:125-30.
43. Reaand RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. Semin Respir Crit Care Med 2007; 28:596-603.
44. Zeitlinger MA, Dehghanyar P, Mayer BX, et al. Relevance of soft-tissue penetration by levofloxacin for target tissue bacterial killing in patients with sepsis. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:3548-53.
45. Jackson RC. Predictive software for drug design and development. Pharmaceutical development and regulation 2003; 1:159-68.

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:
Παπαϊωάννου Ε Βασίλειος, Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Πολυβίου 6-8, 55132 Θεσσαλονίκη
Τηλ: 6942551414
e-mail: papabil69@vodafone.net.gr, vapapa@med.duth.gr

Λέξεις κλειδιά: Βαριά νόσος, δόση, εντατική θεραπεία, φαρμακολογία, φαρμακοδυναμική.

©2010 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece
©2010 Εταιρεία Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος