

Φαρμακολογία του Βαρέως Πάσχοντα Ασθενή (Μέρος I). Αρχές Φαρμακοκινητικής και Μεταβολές της στη Βαριά Νόσο

Παπαϊωάννου Βασίλειος, MD, MSc, PhD

ABSTRACT

Pharmacology of the critically ill patient (Part I). Basics on pharmacokinetics and their changes in critical illness

Papaioannou V

A majority of current pharmacokinetic and pharmacodynamic data are generated from studies in healthy volunteers and stable patients with single organ dysfunction. However, critically ill patients differ from other patients because of the complex and unstable nature of their illness. Critical illness results in multiple changes that alter drug disposition in the body. As organs fail, so the pharmacokinetic processes of absorption, distribution, and elimination are affected. These alterations change the way drugs are handled by the body, often in unpredictable ways. Furthermore, multiple organ failure may also induce changes in the sensitivity of the target organs to a specific drug. Another problem that arises during treatment of a critically ill concerns polypharmacy, which may sometimes include concomitant administration of more than 20 drugs in a single patient. Evidence suggests that deep understanding of basic pharmacokinetic principles associated with therapeutic drug monitoring might decrease toxicity and could be cost-effective. The aim of this review article is threefold: 1. to describe basic pharmacokinetic principles, 2. discuss their changes during critical illness and 3. emphasize possible alternatives concerning an individualized therapeutic plan design. Its application in every day clinical practice might aid in early intervention, in cases of possible drug-to-drug or drug-to-patient adverse reactions and finally, could decrease morbidity and/or mortality of patients during their stay in the Intensive Care Unit.

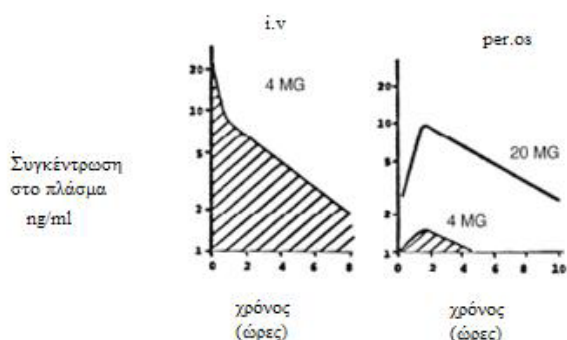
Η εξατομίκευση της εντατικής θεραπείας μέσω της εφαρμογής των αρχών της φαρμακοκινητικής αποσκοπεί στην αναθεώρηση σημαντικών χαρακτηριστικών της αντιμετώπισης του βαρέως πάσχοντα ασθενή, όπως η πολυφαρμακία, η τροποποιημένη εναπόθεση των φαρμάκων στους ιστούς και η ελαχιστοποίηση του κόστους, προκειμένου να επιλεγεί ο κατάλληλος θεραπευτικός παράγοντας. Οι βαρέως πάσχο-

ντες ασθενείς συχνά λαμβάνουν πολλά φάρμακα, κάτι που αυξάνει τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών ουσιών. Επιπλέον, οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν την βαριά νόσο μπορούν να τροποποιήσουν πολλά χαρακτηριστικά της κατανομής των φαρμάκων στους ιστούς, με τρόπο που καθιστά δύσκολη την πρόβλεψή της με βάση τις διαθέσιμες πληροφορίες. Τελικά, η ορθολογική χρήση των φαρμακολογικών παραγόντων στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) αποτελεί σημαντικό εργαλείο στην επίτευξη της ιδανικής σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας, καθώς οι συγκεκριμένες παρεμβάσεις αποτελούν ση-

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

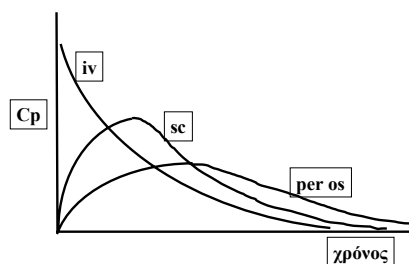
μαντικό ποσοστό του μέσου νοσοκομειακού φαρμακευτικού προϋπολογισμού[1].

Εικόνα 1Α. Υπολογισμός της βιοδιαθεσιμότητας ενός φαρμάκου με βάση την μέτρηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under the curve-AUC), που περιγράφει την σχέση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα ως προς τον χρόνο, μετά από ενδοφλέβια (iv) και από του στόματος χορήγηση. Φαίνεται ότι η βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου που χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 4 mg είναι ισότιμη με την αντίστοιχη βιοδιαθεσιμότητα που προκύπτει από per os χορήγηση σε δόση 20 mg.



Λάθη στην επιλογή ενός φαρμάκου συχνά δεν γίνονται ανεκτά στους ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ. Η άμεση θεραπευτική αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι απαραίτητη για την επιβίωση αλλά οι φυσιολογικές εφεδρείες του οργανισμού ενδέχεται να ανεπαρκούν, αναφορικά με την αντιμετώπιση πιθανής τοξικότητας από τον χορηγούμενο παράγοντα. Είναι επομένως ιδιαίτερα σημαντικές οι προσπάθειες για επίτευξη 'ιδανικής' δόσης χορήγησης φαρμάκων που έχουν χαμηλό θεραπευτικό δείκτη (χαμηλή αναλογία τοξικής προς θεραπευτική συγκέντρωση στο πλάσμα). Η γνώση των αρχών της φαρμακοκινητικής (PK) και της φαρμακοδυναμικής (PD), καθώς επίσης και της εφαρμογής τους στον σχεδιασμό ενός εξατομικευμένου θεραπευτικού πλάνου πρέπει να προηγείται της προσθήκης οποιουδήποτε νέου φαρμάκου σε έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή. Τελικά, κάθε αλλαγή στην εικόνα του βαρέως πάσχοντα πρέπει να διερευνάται και στο πλαίσιο πιθανής ανεπιθύμητης φαρμακευτικής αντίδρασης, ειδικά στην περίπτωση απουσίας κάποιας άλλης προφανούς και εύλογης ερμηνείας [1-6]. Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης, θα συζη-

Εικόνα 1B. Κατανομή της συγκέντρωσης (Cp) ενός χορηγούμενου φαρμάκου ως προς τον χρόνο, με διαφορετικές οδούς χορήγησης [ενδοφλέβια (iv), υποδόρια (sc) και από του στόματος (per os)]. Αν υποθεθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητα είναι η ίδια και για τις τρεις οδούς χορήγησης, φαίνεται ότι με βάση την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη (AUC) η ταχύτητα απορρόφησης και η τιμή της μέγιστης συγκέντρωσης (peak) μειώνονται, ενώ ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης και η διάρκεια παραμονής του φαρμάκου στον οργανισμό αυξάνονται προοδευτικά μεταξύ ενδοφλέβιας, υποδόριας και από του στόματος χορήγησης.



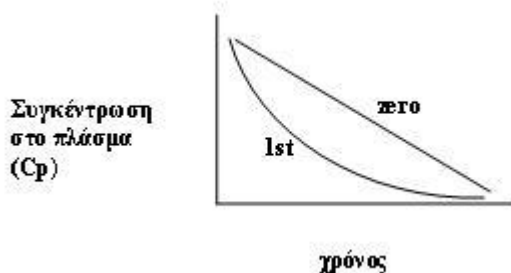
τηθούν οι βασικές αρχές φαρμακοκινητικής, οι μεταβολές της στην βαριά νόσο και οι δυνατότητες εξατομικεύσης της φαρμακευτικής θεραπείας, ενώ οι έννοιες της φαρμακοδυναμικής θα αναπτυχθούν σε μελλοντική δημοσίευση.

Βασικές αρχές φαρμακοκινητικής

Η φαρμακοκινητική είναι η μελέτη της κινητικής του φαρμάκου στο σώμα και εμπεριέχει όλες τις πτυχές της εναπόθεσής του ('τι κάνει ο οργανισμός στο φάρμακο'), περιλαμβάνοντας 1. την είσοδο, 2. την κατανομή και 3. την απομάκρυνση, που είναι οι τρεις πιο σημαντικές ποσοτικές PK παράμετροι που προσδιορίζουν την εναπόθεση του φαρμάκου, δηλαδή: 1. η βιοδιαθεσιμότητα (το κλάσμα της χορηγούμενης δόσης που βρίσκεται στην συστηματική κυκλοφορία), 2. ο όγκος κατανομής και 3. η κάθαρση (η απομάκρυνση με βιο-μετατροπή και /ή απέκκριση). Φαρμακοκινητικά μοντέλα χωρίζουν το σώμα σε ένα ή περισσότερα

διαμερίσματα, προκειμένου η εναπόθεση του φαρμάκου να περιγραφεί από μία σειρά από μαθηματικές εξισώσεις[7-9].

Εικόνα 2. Σχηματική απεικόνιση της κατάνομής της συγκέντρωσης ως προς τον χρόνο δύο φαρμάκων με κινητική 1^{ης} τάξεως και μηδενικής τάξεως αντίστοιχα. Όπως φαίνεται, στις περιπτώσεις 'γραμμικής' ή 'πρώτης τάξεως' κινητικής (first-order kinetics) οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων μεταβάλλονται ανάλογα με την χορηγούμενη δόση ενώ η απομάκρυνσή τους είναι ανάλογη της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Αντιθέτως, στις περιπτώσεις κινητικής 'μηδενικής τάξεως' (zero-order kinetics) η ταχύτητα απομάκρυνσης είναι σταθερή και ανεξάρτητη από την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα λόγω κορεσμού των μηχανισμών απομάκρυνσης σε συγκεντρώσεις που συνήθως επιτυγχάνονται στους ασθενείς.



Βιοδιαθεσιμότητα

Το κλάσμα του χορηγούμενου φαρμάκου που φτάνει στη συστηματική κυκλοφορία ονομάζεται βιοδιαθεσιμότητα (bioavailability-F). Η ενδοφλέβια χορήγηση γενικά οδηγεί σε 100% βιοδιαθεσιμότητα. Άλλες παρεντερικές (ενδομυϊκή, υποδόρια, διαδερμική, ενδο-περιτοναϊκή και εισπνεύσιμη) και εντερικές (στοματική, μέσω καθετήρων εντερικής σίτισης και από το ορθό) οδοί χορήγησης συχνά επιτυγχάνουν βιοδιαθεσιμότητα που είναι και λιγότερο πλήρης και λιγότερο προβλέψιμη, αν και συγκεκριμένοι παράγοντες χορηγούμενοι υπογλώσσια ή δια της εισπνοής δύνανται να υποστούν εκτεταμένη και ταχεία απορρόφηση (Εικόνα 1A & B). Η βιοδιαθεσιμότητα F ενός φαρμάκου μπορεί να προσδιοριστεί από τον υπολογισμό της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (Area under the

curve-AUC), που προκύπτει από την σχέση της συγκέντρωσης της ουσίας στο πλάσμα ως προς τον χρόνο, κατά την από του στόματος (per os) και ενδοφλέβια (iv) χορήγησή του[7-9].

(εξίσωση 1) $F = AUC \text{ per os} / AUC \text{ iv}$

Εντερικά χορηγούμενοι παράγοντες, με εξαίρεση την υπογλώσσια και την οδό χορήγησης από το ορθό υφίστανται την πιθανή επίδραση του προ-συστηματικού μεταβολισμού (first-pass) από την εντερική χλωρίδα και από εντερικά και ηπατικά ένζυμα, που τείνουν να ελαττώνουν την συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της αρχικής ουσίας. Ο προ-συστηματικός μεταβολισμός μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή μεταβολιτών που είναι ανενεργείς (π.χ οι περισσότεροι μεταβολίτες της προπρανολόλης) ή ενεργείς (π.χ 4-υδροξυπροπρανολόλη από την προπρανολόλη, μορφίνη από κωδεΐνη ή εναλαπρίλη από εναλαπρίλη) μετά από εντερική χορήγηση. Ουσίες που απαιτούν μεταβολισμό σε ενεργείς μεταβολίτες προκειμένου να ασκήσουν φαρμακολογικό αποτέλεσμα, όπως η εναλαπρίλη και η κωδεΐνη, συχνά χαρακτηρίζονται ως προφάρμακα[9].

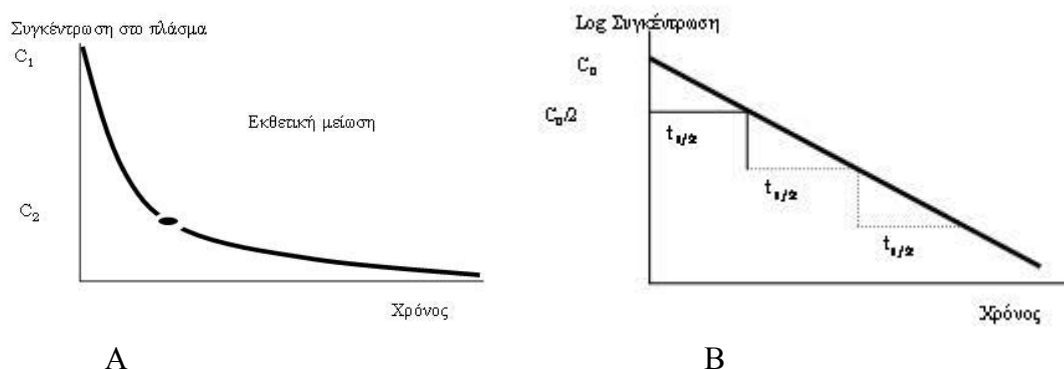
Κατανομή και απομάκρυνση των φαρμάκων

1. Κατανομή

Κατανομή είναι ο καταμερισμός των φαρμάκων σε διάφορα 'διαμερίσματα' του σώματος. Μετά την απορρόφηση και είσοδό τους στην συστηματική κυκλοφορία, τα μόρια των φαρμάκων συχνά συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Γενικά, τα όξινα φάρμακα δεσμεύονται στην αλβουμίνη και τα βασικά στην α1-γλυκοπρωτεΐνη, μέχρι να επιτευχθεί μία ισορροπία μεταξύ του δεσμευμένου και του ελεύθερου κλάσματος. Τα δεσμευμένα φάρμακα δεν διαπερνούν τις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ μόνο το ελεύθερο κλάσμα μπορεί να κατανεμηθεί εντός των διαφόρων ιστικών διαμερισμάτων[9-12].

Ο όγκος κατανομής (volume of distribution-Vd) αναφέρεται στο μέγεθος του διαμερίσματος, που είναι απαραίτητο για τον υπολογισμό του συνολικού ποσού του φαρμάκου στο σώμα αν αυτό κατανέμονταν στο σύνολο του οργανισμού με συγκέντρωση παρόμοια με εκείνη του πλάσματος. Όγκοι κατανομής μεγαλύτεροι από τον αντίστοιχο όγκο του πλάσματος υποδηλώνουν ότι το φάρμακο βρίσκεται επιπλέον

Εικόνα 3: PK μοντέλο ενός διαμερίσματος. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ως προς τον χρόνο (A) αν λογαριθμοποιηθεί εμφανίζει γραμμική ελάττωση στο χρόνο σε ημιλογαριθμικό διάγραμμα (B). Η κλίση της ευθείας σε αυτή την περίπτωση είναι ανάλογη της σταθεράς K_e και αντιστρόφως ανάλογη του νεπέρειου λογαρίθμου του 2 ($\ln 2=2.3$). Η προς τα πίσω στον χρόνο μετατόπιση της καμπύλης μπορεί να προσδιορίσει την αρχική συγκέντρωση C_0 του φαρμάκου την στιγμή της χορήγησής του και πριν λάβει χώρα οποιαδήποτε κατανομή και απομάκρυνσή του από τον οργανισμό. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης ($t_{1/2}$) ενός φαρμάκου αποτελεί τον χρόνο που απαιτείται για την μείωση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα κατά 50% και μπορεί να προσδιοριστεί από την εξίσωση: $T_{1/2} = 0.693 / K_e$. Χρησιμοποιώντας την παραπάνω εξίσωση μπορεί να αποδειχθεί ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου ελαττώνεται κατά 50% κατά την διάρκεια κάθε ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα ελάχιστη από την αρχική bolus δόση να παραμένει στην κυκλοφορία μετά από τέσσερις με πέντε χρόνους ημίσειας ζωής.



στους ιστούς ή σε υγρά του οργανισμού εκτός του πλάσματος.

Το απλούστερο PK διαμερισματικό μοντέλο περιγράφει τον οργανισμό ως ένα απλό ομοιογενές διαμέρισμα. Ένα ποσό ή μία δόση φαρμάκου (D) χορηγείται ενδοφλέβια και άμεσα κατανέμεται σε έναν όγκο κατανομής (Vd), ενώ η άμεση συγκέντρωση (C) στον ορό ή στο πλάσμα δύναται να μετρηθεί. Με βάση αυτές τις απλουστεύσεις, ο όγκος αυτού του θεωρητικού διαμερίσματος Vd υπολογίζεται από την σχέση $Vd=D/C$, καθώς ισχύει: $C=D/Vd$. Με την υπόθεση της στιγμιαίας κατανομής και της άμεσης μέτρησης της συγκέντρωσης (πριν λάβει χώρα η οποιαδήποτε απομάκρυνση), αυτό το μοντέλο περιγράφει τον θεωρητικό όγκο στον οποίο το χορηγούμενο φάρμακο πρέπει να κατανεμηθεί προκειμένου να προκύψει η παρατηρούμενη φαρμακευτική συγκέντρωση[8].

Ο όγκος κατανομής των περισσότερων φαρμάκων δεν ανταποκρίνεται συνήθως σε έναν φυσιολογικό όγκο (όπως ο εξωκυτταρικός όγκος [0.2 L/Kg] ή το ολικό ύδωρ του σώματος [0.5-

0.7 L/Kg]), αλλά συχνά είναι πολύ μεγαλύτερος από το συνολικό σωματικό όγκο. Παράγοντες που επηρεάζουν τον όγκο κατανομής περιλαμβάνουν τον όγκο του εξωκυτταρίου υγρού, την λιποδιαλυτότητα και την πρωτεϊνική δεσμευτική ικανότητα των φαρμάκων. Τα φάρμακα με μεγάλο όγκο κατανομής συνήθως χαρακτηρίζονται από μικρή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, υψηλή λιποδιαλυτότητα και έντονη δέσμευση από τους ιστούς. Αντιθέτως, παραμονή των φαρμάκων στην συστηματική κυκλοφορία συνοδεύεται από χαμηλό όγκο κατανομής[8,10-12].

Τα φάρμακα των οποίων η κατανομή μπορεί να περιγραφεί από ένα κινητικό μοντέλο ενός διαμερίσματος εκδηλώνουν λογαριθμική συγκέντρωση στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον χρόνο. Στις περιπτώσεις 'γραμμικής' ή 'πρώτης τάξεως' κινητικής (first-order kinetics) οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων μεταβάλλονται ανάλογα με την χορηγούμενη δόση ενώ η απομάκρυνσή τους είναι ανάλογη της συγκέντρωσης στο πλάσμα. Εντούτοις, μερικά φάρμακα

Πίνακας 1. Αριθμός χρόνων ημίσειας ζωής που απαιτούνται για την απομάκρυνση μίας bolus χορήγησης φαρμάκου με κινητική πρώτης τάξεως.

Αριθμός χρόνων ημίσειας ζωής	Ποσοστό (%) αρχικής συγκέντρωσης
0	100.0
1	50.0
2	25.0
3	12.5
4	6.25
5	3.125

Πίνακας 2. Αριθμός χρόνων ημίσειας ζωής που απαιτούνται για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης (C_{ss}) στο πλάσμα.

Αριθμός χρόνων ημίσειας ζωής	Ποσοστό (%) του C _{ss}
0	0.0
1	50.0
2	75.0
3	87.5
4	93.75
5	96.875

(πχ αιθανόλη, φαινυτοΐνη, σαλικυλικό οξύ) ακολουθούν 'μη γραμμική' ή 'μηδενικής τάξεως' (zero-order kinetics) κινητική και χαρακτηρίζονται από συγκεντρώσεις που μεταβάλλονται περισσότερο ή λιγότερο από το αναμενόμενο με βάση μία αλλαγή της χορηγούμενης δόσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ταχύτητα απομάκρυνσης είναι σταθερή και ανεξάρτητη από την συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, λόγω κορεσμού των μηχανισμών απομάκρυνσης σε συγκεντρώσεις που συνήθως επιτυγχάνονται στους ασθενείς (Εικόνα 2). Μερικά φάρμακα ακολουθούν μικτούς τύπους κινητικής, εκδηλώνοντας πρώτης τάξεως συμπεριφορά σε χαμηλές συγκεντρώσεις και μηδενικής τάξης απομάκρυνση σε υψηλότερες συγκεντρώσεις (κινητική Michaelis-Menten)[6].

Μετά από μία απλή ενδοφλέβια bolus χορήγηση (και υποτιθέμενη άμεση στιγμιαία κατανομή), η

συγκέντρωση στο πλάσμα ελαττώνεται με βάση μία 'πρώτης τάξεως' διαδικασία απομάκρυνσης (βιο-μετασχηματισμός και/ή απέκκριση), με αποτέλεσμα γραμμική σχέση μεταξύ του λογαρίθμου της συγκέντρωσης στο πλάσμα (log C_p) και του χρόνου σε ένα ημιλογαριθμικό διάγραμμα. Προς τα πίσω προέκταση αυτού του γραφήματος στο χρόνο μηδέν επιτρέπει την εκτίμηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα αμέσως μετά την bolus (C₀) χορήγηση και κατ' επέκταση την εκτίμηση του V_d, καθώς ισχύει η σχέση V_d=D/C₀. Η κλίση αυτής της γραμμής αποκαλείται σταθερά ταχύτητας απομάκρυνσης K (elimination rate constant K, ή K_e) (Εικόνα 3A & B).

Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο μοντέλο ενός διαμερίσματος μετά από μία απλή bolus ενδοφλέβια δόση περιγράφεται από την εξίσωση:

$$\text{(εξίσωση 2)} \quad C_{p(T_2)} = C_{p(T_1)} * e^{-k(T_2-T_1)}$$

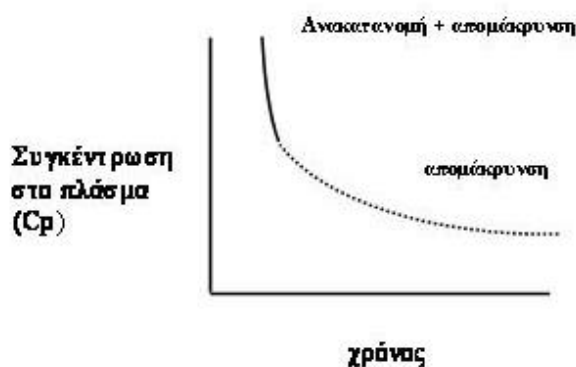
όπου C_{p(T₂)} και C_{p(T₁)} αποτελούν τις συγκεντρώσεις του φαρμάκου σε μεταγενέστερα και πρωιμότερα χρονικά σημεία, αντίστοιχα. Η διαφορά T₂-T₁ είναι ο χρόνος που παρήλθε μεταξύ των δύο διαφορετικών χρονικών σημείων και K είναι η σταθερά ταχύτητας απομάκρυνσης (σε μονάδες χρόνου⁻¹).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης (t_{1/2}) ενός φαρμάκου αποτελεί τον χρόνο που απαιτείται για την μείωση της συγκέντρωσής του στο πλάσμα κατά 50% και μπορεί να προσδιοριστεί από την εξίσωση:

$$\text{(εξίσωση 3)} \quad T_{1/2} = 0.693 / K_e$$

Χρησιμοποιώντας την παραπάνω εξίσωση μπορεί να αποδειχθεί ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου ελαττώνεται κατά 50% κατά την διάρκεια κάθε ημίσειας ζωής, με αποτέλεσμα ελάχιστη από την αρχική bolus δόση να παραμένει στην κυκλοφορία μετά από τέσσερις με πέντε χρόνους ημίσειας ζωής (Εικόνα 3B)[8,9]. Ο πίνακας 1 περιέχει τους αριθμούς των χρόνων ημίσειας ζωής που απαιτούνται για την απομάκρυνση ενός φαρμάκου από τον οργανισμό μετά από μία bolus χορήγηση.

Εικόνα 4: PK μοντέλο δύο διαμερισμάτων. Σε αυτές τις περιπτώσεις η κινητική του φαρμάκου περιλαμβάνει: 1. την φάση κατανομής (distribution phase) από τον κεντρικό στον τελικό όγκο κατανομής, αν και μέρος της μείωσης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε αυτήν την περίοδο συχνά οφείλεται και στην ταυτόχρονη απομάκρυνση και 2. την φάση απομάκρυνσης (elimination phase). Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο μοντέλο δύο διαμερισμάτων μετά από μία απλή bolus ενδοφλέβια δόση περιγράφεται από την εξίσωση: $C_p = ae^{-at} + be^{-bt}$ Όπου η α φάση αντιστοιχεί στην φάση κατανομής και η β φάση στην φάση απομάκρυνσης.



Το θεωρητικά απλό γραμμικό PK προφίλ ενός φαρμάκου που προβλέπεται από ένα μοντέλο ενός διαμερίσματος είναι ανεπαρκές στο να περιγράψει πλήρως την εναπόθεση στον οργανισμό των περισσότερων φαρμάκων. Μοντέλα πολλών διαμερισμάτων περιγράφουν πιο αναλυτικά την ταχύτητα και το μέγεθος των φαρμακευτικών μετακινήσεων μεταξύ διάφορων χώρων (διαμερισμάτων) και απαιτούν πολλαπλούς υπολογισμούς κλίσεων για να συμπεριλάβουν την κατανομή και απομάκρυνση από το σώμα μεταξύ των διαφορετικών διαμερισμάτων. Αυτά τα μοντέλα χωρίζουν το σώμα σε ένα κεντρικό διαμέρισμα (ο όγκος αίματος και οι ιστοί με αυξημένη αιμάτωση, V_d_c) και σε ένα ή περισσότερα περιφερικά διαμερίσματα ή ιστούς (λίπος, μύες, ή δέρμα). Ο τελικός όγκος κατανομής ($V_{d_{TOT}}$) αντανakλά το άθροισμα του κεντρικού και των περιφερικών διαμερισμάτων. Ο V_d_c υπολογίζεται με την μέτρηση της στιγμιαίας συγκέντρωσης στο πλάσμα (C_p) μετά μία ενδοφλέβια χορήγηση, ακολούθως ο

$V_{d_{TOT}}$ προσδιορίζεται με προς τα πίσω προέκταση (στον άξονα y της συγκέντρωσης τη χρονική στιγμή 0) της γεωμετρικής σχέσης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα και του χρόνου. Το μοντέλο των δύο διαμερισμάτων περιλαμβάνει μία ακόμη παράμετρο της κατανομής του φαρμάκου: την ταχύτητα κατανομής από τον κεντρικό στον τελικό όγκο κατανομής (φάση κατανομής - distribution phase), η οποία υπολογίζεται ποσοτικά με την ημίσεια ζωή κατανομής ($\alpha_{1/2}$), αν και μέρος της μείωσης της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα σε αυτήν την περίοδο συχνά οφείλεται στην ταυτόχρονη απομάκρυνση κατά την διάρκεια της αρχικής φάσης κατανομής. Η ημίσεια ζωή απομάκρυνσης ($\beta_{1/2}$) υπολογίζει τον αντίστοιχο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλαίσιο του μοντέλου ενός διαμερίσματος (φάση απομάκρυνσης-elimination phase)(Εικόνα 4).

Η συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο μοντέλο δύο διαμερισμάτων μετά από μία απλή bolus ενδοφλέβια δόση περιγράφεται από την εξίσωση:

(εξίσωση 4) $C_p = ae^{-at} + be^{-bt}$

Όπου η α φάση αντιστοιχεί στην φάση κατανομής και η β φάση στην φάση απομάκρυνσης[8].

Αν το ίδιο φάρμακο που χορηγήθηκε παραπάνω με μορφή bolus για την εκτίμηση απλών (ένα-διαμέρισμα) PK παραμέτρων χορηγηθεί με μορφή στάγδην συνεχούς έγχυσης και αν η ταχύτητα χορήγησης ξεπερνά την ταχύτητα της ταυτόχρονης (πρώτης τάξεως) απομάκρυνσης, τότε η συγκέντρωσή του στο πλάσμα θα αυξάνεται καθώς λαμβάνει χώρα η συσσώρευση στους ιστούς. Τελικά, καθώς το ποσό του φαρμάκου που απεκκρίνεται στη μονάδα του χρόνου αυξάνεται με την παράλληλη άνοδο της συγκέντρωσης στο πλάσμα, η ταχύτητα απομάκρυνσης θα γίνει ίση με την ταχύτητα χορήγησης. Η συγκέντρωση στο πλάσμα από αυτή την στιγμή παραμένει σταθερή (εκτός αν οι ταχύτητες χορήγησης ή απομάκρυνσης αλλάζουν) και ονομάζεται συγκέντρωση σταθερής κατάστασης (steady state- C_{ss}) (Εικόνα 5A). Η παραπάνω συγκέντρωση επιτυγχάνεται κατά 90% μετά από 4 χρόνους ημίσειας ζωής. Ο πίνακας 2 περιέχει τους χρόνους ημίσειας ζωής

που απαιτούνται για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα.

Η συσσώρευση φαρμάκων που χορηγούνται με επαναληπτικές δόσεις διαφοροποιείται από την σταθερή ενδοφλέβια χορήγηση μόνο στην παρουσία διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα. Η σταθερή κατάσταση εξακολουθεί να προκύπτει στο ίδιο ποσό χρόνων ημίσειας ζωής με διακυμάνσεις μεταξύ μέγιστης συγκέντρωσης και συγκέντρωσης ισορροπίας περίξ της μέσης τιμής Cavss (Εικόνα 5B)[7-9].

2. Κάθαρση

Η κάθαρση περιλαμβάνει όλες τις διαδικασίες που απομακρύνουν το φάρμακο από τον οργανισμό, δηλαδή τόσο την απέκκριση όσο και την βιο-μετατροπή. Η κάθαρση (clearance-CL) είναι μία φυσιολογική μεταβλητή, μία μέτρηση του όγκου του πλάσματος από τον οποίο απομακρύνεται πλήρως με κάθαρση μία ουσία στη μονάδα του χρόνου (σε μονάδες όγκου ανά μονάδα χρόνου, συνήθως ml/min), ποσοτικοποιεί την συνολική απομάκρυνση (elimination)

του φαρμάκου από τον οργανισμό και συνήθως είναι σταθερή. Καθορίζει την σταθερή συγκέντρωση του φαρμάκου για μία συγκεκριμένη δόση, ενώ η ταχύτητα της κάθαρσης στηρίζεται στην ισορροπία των ταχυτήτων κατανομής και απέκκρισης:

$$\text{(εξίσωση 5)} \quad CL = -k_e * Vd_{tot} \text{ (min}^{-1} * \text{mL)}$$

Συμπερασματικά, είναι χρήσιμη η μετατροπή της σχέσης με τον ακόλουθο τρόπο:

$$\text{(εξίσωση 6)} \quad k_e = CL / Vd_{tot}$$

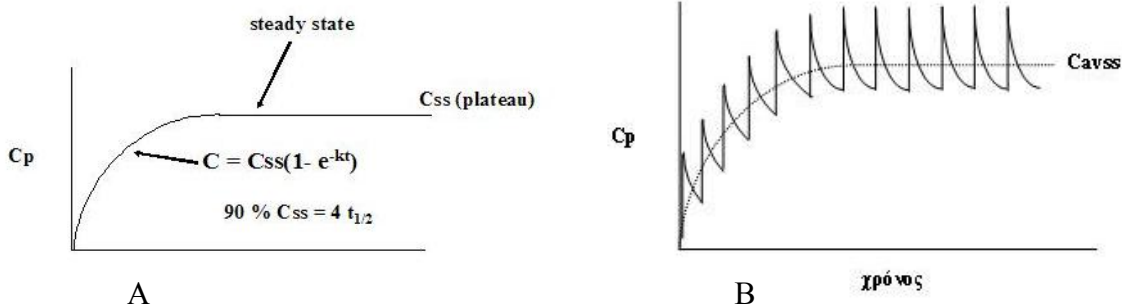
και εφόσον ισχύει $t_{1/2} = 0.693 / k_e$,

$$\text{τότε } t_{1/2} = (0.693 * Vd_{tot}) / CL$$

Με άλλα λόγια, ο χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης ενός φαρμάκου είναι ανάλογα μεγάλος ενός αυξημένου όγκου κατανομής ή μίας μικρής τιμής κάθαρσης και μειώνεται αντίστοιχα με περιορισμένη κατανομή ή έντονη διαδικασία κάθαρσης. Η υπολογιζόμενη κάθαρση μίας ουσίας CL_{TOT} συνήθως αναπαριστά το αλγεβρικό άθροισμα πολλών διαδικασιών

Εικόνα 5A: Σχέση της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα ως προς τον χρόνο σε συνθήκες συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης. Όταν επιτευχθεί μία σταθερή κατάσταση (steady state) η ταχύτητα χορήγησης είναι ίση με την ταχύτητα απομάκρυνσης και η συγκέντρωση φτάνει σε μία τιμή C_{ss} στο plateau της καμπύλης. Ο χρόνος επίτευξης κατά 90% της παραπάνω συγκέντρωσης C_{ss} είναι 4 χρονικές σταθερές ενώ η εξίσωση που περιγράφει την παραπάνω συνάρτηση είναι: $C = C_{ss} * (1 - e^{-k_{el} * t})$. Με βάση τις αρχές που διέπουν τις αύξουσες εκθετικές συναρτήσεις, η φάση ανόδου της καμπύλης επηρεάζεται από την ταχύτητα απομάκρυνσης ενώ το ύψος του plateau καθορίζεται από την ταχύτητα έγχυσης.

Εικόνα 5B: Σχέση της συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο πλάσμα ως προς τον χρόνο σε συνθήκες διαλειπούσας ενδοφλέβιας χορήγησης. Η συσσώρευση του φαρμάκου που χορηγείται διαλειπόντως διαφοροποιείται από την σταθερή ενδοφλέβια έγχυση μόνο στην παρουσία διακυμάνσεων στις συγκεντρώσεις του στο πλάσμα. Η σταθερή κατάσταση εξακολουθεί να προκύπτει στο ίδιο ποσό χρόνων ημίσειας ζωής με διακυμάνσεις μεταξύ μέγιστης συγκέντρωσης και συγκέντρωσης ισορροπίας περίξ της μέσης τιμής Cavss.



κάθαρσης και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να υπολογιστεί από την σχέση:

(εξίσωση 7)

$$CL_{TOT} = CL_{NEΦΡΙΚΗ} + CL_{ΗΠΑΤΙΚΗ} + CL_{ΑΛΛΗ}$$

Για τα περισσότερα φάρμακα είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη το μέγεθος της κάθε μίας από τις παραπάνω διαδικασίες κάθαρσης καθώς επίσης και οι επιπτώσεις της διαταραγμένης φυσιολογίας της βαριάς νόσου στη τελική επίτευξη κάθαρσης του αρχικού φαρμάκου και των μεταβολιτών του. Η κάθαρση οποιασδήποτε ουσίας από ένα όργανο απομάκρυνσης είναι: 1. ανάλογη, αν και δεν μπορεί να ξεπεράσει, της αιματικής ροής στο αντίστοιχο όργανο: $CL = Q (\text{ροή}) * (C_A - C_V)$, όπου C_A και C_V είναι οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αρτηριακό και στο φλεβικό αίμα αντίστοιχα που αρδεύει το αντίστοιχο όργανο και 2. ανάλογη της αποτελεσματικότητας του οργάνου απομάκρυνσης για δέσμευση (extraction ratio-ER) του φαρμάκου από την συστηματική κυκλοφορία.

Η CL μπορεί επίσης να υπολογιστεί εύκολα, γνωρίζοντας την βιοδιαθεσιμότητα F του φαρμάκου, από την ακόλουθη εξίσωση:

(εξίσωση 8) $CL = F * \text{Δόση} / AUC$

(όπου AUC= area under the curve)

Η προβλεπόμενη απομάκρυνση του φαρμάκου συνήθως ανταποκρίνεται στην αντίστοιχη χορήγησή του που ασκεί την βέλτιστη θεραπευτική απάντηση στους περισσότερους ασθενείς. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ουσιών με μικρό θεραπευτικό δείκτη, με σκοπό η δόση συντήρησης να ισούται με το γινόμενο $CL * C_{ss}$. Η επιθυμητή C_{ss} επιλέγεται με βάση την απαιτούμενη θεραπευτική απάντηση (π.χ τα επίπεδα στόχος στο πλάσμα της λιδοκαΐνης για την καταστολή των κοιλιακών αρρυθμιών) και η ταχύτητα κάθαρσης υπολογίζεται με βάση γνωστά δημοσιευμένα δεδομένα (που συνήθως προέρχονται από φυσιολογικούς μάρτυρες). Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, η ταχύτητα χορήγησης (R_a) ισούται με την ταχύτητα απέκκρισης (R_e). Η R_a είναι η δόση (mg) διαιρεμένη με τον χρόνο χορήγησης (min) και η R_e ισούται με το γινόμενο $CL * C_{ss}$ [8].

Η νεφρική κάθαρση των φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους συνήθως επιτυγχάνεται με

σπειραματική διήθηση. Η σπειραματική διήθηση των ουσιών του πλάσματος πρωταρχικά περιορίζεται από το μέγεθος (≤ 50.000 Da), την υδατοδιαλυτότητα, την πρωτεϊνική δέσμευση (μόνο το ελεύθερο φάρμακο διηθείται) και τον όγκο κατανομής (ουσίες με έντονη ιστική δέσμευση έχουν μικρότερη δυνατότητα νεφρικής απέκκρισης). Μερικά φάρμακα υφίστανται σημαντική νεφρική σωληναριακή έκκριση ή επαναπορρόφηση (παθητική ή ενεργητική). Η παθητική επαναπορρόφηση ασθενών οξέων ή βάσεων από τον αυλό των νεφρικών σωληναρίων μπορεί να επηρεαστεί από την αλκαλοποίηση ή οξινολοποίηση των ούρων αντίστοιχα. Η ενεργητική σωληναριακή έκκριση από κατιονικές ή ανιονικές αντλίες που βρίσκονται στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια μπορεί να υποστεί ανταγωνιστική αναστολή, οδηγώντας σε ελαττωμένη νεφρική κάθαρση και παράταση της ημίσειας ζωής του πλάσματος των ουσιών με χαμηλότερη δεσμευτική ικανότητα (affinity) [13].

Τα περισσότερα φάρμακα είναι λιπόφιλα, οπότε τείνουν να επαναπορροφηθούν κατά μήκος των νεφρικών ή διάμεσων μεμβρανών μετά από σπειραματική διήθηση ή χολική απέκκριση αντίστοιχα. Αυτά τα φάρμακα πρέπει να υποστούν βιο-μετασχηματισμό προς πιο πολικά/υδρόφιλα μόρια προκειμένου να απεκκριθούν από τα ούρα ή την χολή. Οι αντιδράσεις βιομετατροπής των φαρμάκων ταξινομούνται σε αντιδράσεις φάσης I (λειτουργικές αντιδράσεις-έκθεση ή εισαγωγή μίας λειτουργικής ομάδας), ή σε αντιδράσεις φάσης II (βιοσυνθετικές). Οι αντιδράσεις φάσης I είναι κυρίως οξειδώσεις, αναγωγές και αντιδράσεις υδρόλυσης και συνήθως καταλύονται από ένζυμα του συστήματος του κυτοχρώματος P450 (CYP450) που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο των ηπατικών κυττάρων. Οι αντιδράσεις φάσης II είναι αντιδράσεις σύζευξης που καταλύονται από μία ποικιλία ενζύμων (κυρίως κυττοσολικά) τα οποία συνήθως συνδέουν ομοιοπολικά το αρχικό φάρμακο ή τον μεταβολίτη του με μία ποικιλία μορίων. Η χολική έκκριση μίας συζευγμένης ουσίας μπορεί να οδηγήσει στην εντερο-ηπατική επανακυκλοφορία του αρχικού φαρμάκου αν η εντερική χλωρίδα διασπάσει τον δεσμό σύζευξης. Οι αντιδράσεις και των δύο φάσεων I και II οδηγούν σε απώλεια της

φαρμακολογικής δράσης αν και παράγονται, λιγότερο συχνά, διάφοροι δραστικοί μεταβολίτες[14-16].

Ο ηπατικός μεταβολισμός των φαρμάκων λειτουργικά χαρακτηρίζεται από δύο μηχανισμούς κάθαρσης, που μπορεί να εξαρτώνται από την ροή (flow-limited) ή από την χωρητικότητα (capacity-limited). Το ηπατικό κλάσμα απομάκρυνσης (hepatic extraction ratio-ER) προκύπτει ως εξής: $ER = (C_A - C_V) / C_A$ όπου C_A και C_V είναι οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο ηπατικό αρτηριακό (ή πυλαίο φλεβικό) και στο ηπατικό φλεβικό αίμα, αντίστοιχα. Το ηπατικό ER είναι μικρό για capacity-limited φάρμακα (τα οποία διαθέτουν οδούς βιο-μετατροπής που υφίστανται κορεσμό) και υψηλό για flow-limited φάρμακα. Το ήπαρ πρακτικά μεταβολίζει κάθε χορηγούμενο φάρμακο, μία διαδικασία που περιορίζεται μόνο από την αιματική ροή που μεταφέρει τα φάρμακα[14].

Το μεγαλύτερο ποσοστό του βιο-μετασχηματισμού των φαρμάκων διενεργείται από τα ηπατικά ένζυμα ενώ ένα μικρότερο ποσοστό γίνεται στα νεφρικά σωληνάκια, καθώς επίσης και από εντερικά, δερματικά και πνευμονικά ένζυμα. Το σύστημα CYP450 που περιλαμβάνει τουλάχιστον 12 οικογένειες (στους ανθρώπους) ενζύμων του ενδοπλασματικού δικτύου που εμπεριέχουν το μόριο της αίμης, είναι ο κύριος καταλύτης των αντιδράσεων βιο-μετατροπής των φαρμάκων στο ήπαρ. Τρεις οικογένειες (CYP1, CYP2 και CYP3) είναι υπεύθυνες για όλους τους φαρμακευτικούς μετασχηματισμούς, μέσω των αντιδράσεων της φάσης I (κυρίως οξειδώσεις). Η ονοματολογία του κυτοχρώματος P450 στηρίζεται στην ακολουθία των αμινοξέων. Διάφορες οικογένειες (που καθορίζονται από αριθμούς, όπως CYP 1) περιέχουν τουλάχιστον κατά 40% κοινά αμινοξέα (ομόλογα), ενώ υπο-οικογένειες (που καθορίζονται από κεφαλαία γράμματα, όπως CYP3A) είναι κατά 55% ομόλογες (κοινά αμινοξέα). Μεμονωμένα P450 ένζυμα προσδιορίζονται από αραβικούς αριθμούς (για παράδειγμα CYP 3A4). Οι αντιδράσεις της φάσης II (σύνδεση) σχηματίζουν έναν ομοιοπολικό δεσμό μεταξύ της λειτουργικής ομάδας του φαρμάκου και ενός άλλου μορίου όπως: γλυκουρονικό οξύ, γλουταθειόνη,θειικές

ομάδες, ακετοξικό οξύ ή αμινοξέα. Αυτά τα συζευγμένα μόρια είναι ιδιαίτερα πολικά, συχνά ανενεργή και υφίστανται απέκκριση από τα ούρα ή τα κόπρανα[15].

Ο βιο-μετασχηματισμός των φαρμάκων μπορεί να αυξηθεί ή να ελαττωθεί από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, παρουσίας επαγωγέων ή αναστολέων των ενζύμων, φαρμακογενετικών παραγόντων αλλά και των επιδράσεων της ηπατικής δυσλειτουργίας ή άλλων παθολογικών καταστάσεων (π.χ αυτές που ελαττώνουν την ηπατική αιμάτωση). Καταστάσεις που επηρεάζουν αρνητικά τον βιο-μετασχηματισμό των φαρμάκων μπορούν να οδηγήσουν σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις, που προκαλούνται από συσσώρευση τοξικών ποσοστών του αρχικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του[16].

Οι φαρμακοκινητικές μεταβολές στη βαριά νόσο

Η νεφρική ανεπάρκεια, η ηπατική νόσος και η αιμοδυναμική αστάθεια ενδέχεται να επηρεάσουν την κάθαρση των 'πατρικών' φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους. Υπάρχουν πολλά γνωστά παραδείγματα φαρμάκων των οποίων οι μεταβολίτες είναι φαρμακολογικά δραστικοί ή ακόμη και τοξικοί. Η συσσώρευση ενεργών ή τοξικών μεταβολιτών σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας αποτελεί πιθανόν το πιο συχνό κλινικό σενάριο, όπου αυτό το χαρακτηριστικό της φαρμακευτικής εναπόθεσης αποκτά κλινική σημασία. Η μη νεφρική (συνήθως ηπατική) απόμάκρυνση του αρχικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του είναι ιδιαίτερα σημαντική και πρέπει να υπολογίζεται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Παρομοίως, η νεφρική απομάκρυνση φαρμάκων και μεταβολιτών αποκτά έναν αυξημένο ρόλο σε ασθενείς με ηπατική νόσο[17].

Επιπτώσεις της κυκλοφορικής ανεπάρκειας

Οι επιπτώσεις της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) στην εναπόθεση των φαρμάκων αποτελούν τα καλύτερα μελετημένα παραδείγματα μεταβολών της απορρόφησης, κατανομής και απομάκρυνσης των φαρμάκων που σχετίζονται με κυκλοφορική ανεπάρκεια. Συνήθως παρατηρείται μειωμένη απορρόφηση

των φαρμάκων λόγω οίδηματος του εντερικού τοιχώματος. Η παθητική ηπατική συμφόρηση μπορεί να επηρεάσει τον προ-συστηματικό μεταβολισμό. Το περιφερικό οίδημα αναστέλλει την απορρόφηση σε περίπτωση μη ενδοφλέβιας παρεντερικής χορήγησης. Το ποσό και η λειτουργία των πρωτεϊνών τροποποιείται στον βαθμό που η νεφρική και η ηπατική λειτουργία επηρεάζονται από την κυκλοφορική ανεπάρκεια. Επιπλέον, μπορεί να συμβεί ανταγωνιστική δέσμευση των πρωτεϊνών του πλάσματος με κοινά συνχορηγούμενα φάρμακα για την θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας (π.χ φουροσεμίδα). Η παρουσία σημαντικού περιφερικού και πνευμονικού οίδηματος μπορεί να τροποποιήσει τον Vd ιδιαίτερα υδατοδιαλυτών ουσιών (π.χ αμινογλυκοσίδες)[18,19].

Δευτεροπαθείς μεταβολές στην ηπατική και νεφρική αιματική ροή οδηγούν σε διαταραχή της κάθαρσης μερικών φαρμάκων που χρησιμοποιούν τις παραπάνω οδούς. Η κάθαρση των ηπατικά απομακρυνόμενων φαρμάκων επηρεάζεται περισσότερο από την ΚΑ αν ο μεταβολισμός τους είναι εξαρτώμενος από την ροή (π.χ χαρακτηρίζονται από αυξημένο λόγο απομάκρυνσης-extraction ratio, όπως η λιδοκαΐνη). Ελάχιστα δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με την κατανομή των περισσότερων φαρμάκων σε ασθενείς με υποογκαιμικό ή σηπτικό shock, ή ακόμη σε περίπτωση σοβαρής σήψης χωρίς πραγματική υποογκαιμία. Όπως στη περίπτωση της ΚΑ, η σηπτική υπο-άρδευση μπορεί επιπρόσθετα να συμπεριλάβει τη σπλαχνική και νεφρική κυκλοφορία, οδηγώντας σε μείωση της ηπατικής ή της νεφρικής αιμάτωσης, σε βαθμό που δεν ανταποκρίνεται στα κλασικά αιμοδυναμικά δεδομένα[20,21].

Επιπτώσεις της νεφρικής ανεπάρκειας

Τα περισσότερα βιβλιογραφικά δεδομένα αφορούν ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) και σε συνθήκες αιμοκάθαρσης/αιμοδιήθησης. Εντούτοις οι φαρμακοκινητικές μεταβολές των περισσότερο συχνά χορηγούμενων φαρμάκων στη ΜΕΘ μπορεί να εκτιμηθούν με βάση τις καλά μελετημένες επιπτώσεις της νεφρικής δυσλειτουργίας σε όλα τα στάδια της κατανομής και απομάκρυνσής τους από τον οργανισμό[22,23].

Η απορρόφηση μερικών φαρμάκων διαταράσσεται από το αυξημένο γαστρικό pH (λόγω της παραγόμενης αμμωνίας από την γαστρική ουρέαση), την δημιουργία χηλικών ενώσεων με από του στόματος χορηγούμενα φωσφοροδεσμευτικά φάρμακα ή από το οίδημα του εντερικού τοιχώματος. Αντιθέτως, η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί από τον διαταραγμένο, λόγω ουραιμίας, προ-συστηματικό μεταβολισμό (first-pass). Οι ουραιμικές επιπτώσεις στην κινητικότητα του εντέρου (είλεός) επηρεάζουν κυρίως την ταχύτητα, παρά την ποσότητα της απορρόφησης του φαρμάκου.

Η δέσμευση των όξινων φαρμάκων με την αλβουμίνη ελαττώνεται, λόγω ανταγωνισμού με συσσωρευμένα οργανικά οξέα και λόγω παράλληλων δομικών μεταβολών της αλβουμίνης από την ουραιμία, με αποτέλεσμα την ελάττωση της συγγένειας (affinity) δέσμευσής τους (π.χ βαρβιτουρικά, κεφαλοσπορίνες, πενικιλίνες, φαινυτοΐνη, σαλικυλικά, σουλφοναμίδες, βαλπροϊκό και βαρφαρίνη).

Ο Vd μπορεί να τροποποιηθεί σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Τα φάρμακα που είναι όξινα, έχουν υψηλή δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μικρό όγκο κατανομής και παρουσιάζουν τις περισσότερες πιθανότητες να επηρεαστούν σημαντικά. Μπορεί να επηρεαστούν επίσης και άλλα φάρμακα (π.χ οι αμινογλυκοσίδες) από μεταβολές του υδατικού περιεχομένου.

Η μη νεφρική (π.χ ηπατική) κάθαρση μπορεί επίσης να επηρεαστεί. Αυτό το φαινόμενο συνήθως παρατηρείται στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (παρά στην οξεία) όπου επηρεάζεται ο οξειδωτικός μεταβολισμός (ένζυμα φάσης I).

Φάρμακα που απομακρύνονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 30% αμετάβλητα από τα ούρα, έχουν αυξημένη πιθανότητα για σημαντική μείωση της κάθαρσης σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσης φαρμάκων όπως η δακτυλίτιδα, οι αμινογλυκοσίδες και η ινσουλίνη[22,23].

Επιπτώσεις της ηπατικής ανεπάρκειας

Με βάση τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι επιπτώσεις της ηπατικής νόσου στις παραμέτρους της κινητικής των φαρμάκων,

είναι πολύ πιο δύσκολο να προβλεφθούν σε σχέση με τις αντίστοιχες επιπτώσεις της νεφρικής νόσου. Οι κλασικοί δείκτες της ηπατικής λειτουργίας, όπως τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι βιοχημικές τιμές που εμπεριέχονται στο Child-Pugh score δεν συσχετίζονται ούτε καν ποιοτικά με την ικανότητα του ήπατος για βιο-μετασχηματισμό[24]. Η δραστηριότητα συγκεκριμένων ισο-ενζύμων του κυττοχρώματος P450 ή άλλων ενζύμων σύζευξης μπορεί να ελαττώνεται, να διατηρείται αναλλοίωτη ή και να αυξάνεται σε παρουσία διαφορετικού τύπου και βαρύτητας νόσων του ήπατος. Οι περισσότερες πληροφορίες συνηγορούν στο ότι η κίρρωση επηρεάζει με διάφορους τρόπους το ηπατικό περιεχόμενο αλλά και την δραστηριότητα συγκεκριμένων ισο-ενζύμων του P450. Η ομάδα του CYP3A δεν επηρεάζεται, οι δραστηριότητες των CYP1A2 και CYP2E1 μειώνονται, ενώ η δραστηριότητα του CYP2C μπορεί και να αυξηθεί[25-30].

Επιπλέον, η παρουσία γαστρεντερικής υποκινητικότητας, υπολευκωματιναιμίας, αυξημένων ή ελαττωμένων επιπέδων γλυκοπρωτεΐνης στο πλάσμα, ασκίτη/οιδήματος και τροποποιημένης ηπατικής αιματικής ροής μπορούν από κοινού να μεταβάλουν την απορρόφηση, κατανομή, απομάκρυνση και τις δράσεις των φαρμάκων με απρόβλεπτο τρόπο. Η γαστρική υποκινητικότητα δεν μεταβάλλει την βιοδιαθεσιμότητα αλλά καθυστερεί την απορρόφηση και μειώνει τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. Οι μεταβολές στο επίπεδο των κύριων δεσμευτικών πρωτεϊνών του πλάσματος στην κίρρωση ή σε άλλες μορφές ηπατικής νόσου έχουν πολύπλοκες δευτερογενείς επιπτώσεις.

Η συχνά συνυπάρχουσα υπολευκωματιναιμία ελαττώνει την δέσμευση των όξινων φαρμάκων, όπως η φαινοτοΐνη. Η παραγωγή της α 1-γλυκοπρωτεΐνης, που δεσμεύει πολλά φάρμακα βάσεις (π.χ λιδοκαΐνη και κινιδίνη) ελαττώνεται σε σοβαρή κίρρωση αλλά αυξάνεται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις (αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως). Η σημασία της ελαττωμένης πρωτεϊνικής δέσμευσης στο πλάσμα (προκαλούμενη από ελάττωση του επιπέδου των πρωτεϊνών ή από παρεκτόπιση λόγω παρουσίας άλλης ανταγωνιστικής ουσίας) καθορίζεται από το ηπατικό extraction ratio του φαρμάκου και

από την παρουσία ή απουσία συνυπάρχουσας διαταραχής της ικανότητας ηπατικού βιο-μετασχηματισμού. Οι μεταβολές στην πρωτεϊνική δέσμευση δεν επηρεάζουν την κάθαρση φαρμάκων με υψηλό extraction ratio (εξαρτώμενα από την ροή), αλλά αν ελαττωθεί ο ηπατικός μεταβολισμός και ταυτόχρονα η πρωτεϊνική δέσμευση ενός φαρμάκου με χαμηλό extraction ratio (εξαρτώμενη από την χωρητικότητα), τότε τα ελεύθερα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα θα αυξηθούν[24,31,32].

Η νεφρική απομάκρυνση των φαρμάκων ή των μεταβολιτών τους (αδρανείς, ενεργοί ή τοξικοί) επηρεάζεται επίσης σε ασθενείς με κίρρωση από την συνυπάρχουσα μείωση της σπειραματικής διήθησης, η οποία συχνά δεν διαγιγνώσκεται λόγω της φτωχής συσχέτισης μεταξύ της κρεατινίνης του πλάσματος και των τιμών του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate-GFR) σε κίρρωτους ασθενείς[33,34]. Τέλος, οι ηπατοπαθείς φαίνεται να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε πολλά φάρμακα ή στους μεταβολίτες τους. Ένα μέρος αυτού του φαινομένου αποδίδεται σε αδιάγνωστη συσσώρευση ενεργών ή τοξικών μεταβολιτών ή από παθολογικά αυξημένη κατανομή τους στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)[31,32].

Συμπερασματικά, η βαριά νόσος μπορεί να επηρεάσει το σύνολο των μεταβλητών που καθορίζουν την κινητική των χορηγούμενων φαρμάκων σε έναν βαρέως πάσχοντα ασθενή. Έτσι, η απορρόφηση από το στόμα θα επηρεαστεί λόγω υποκινησίας του γαστρεντερικού σωλήνα, αγγειοσύσπασης, οιδήματος του εντερικού βλεννογόνου και συγχορηγούμενης εντερικής σίτισης. Ο όγκος κατανομής με την σειρά του θα εξαρτηθεί από το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης, της απώλειας υγρών στον τρίτο χώρο, της υπο-αλβουμιναιμίας, της αύξησης της α 1-γλυκοπρωτεΐνης, της έντονης αναζωογόνησης με υγρά και της απώλειας καθαρής σωματικής μάζας λόγω υπερ-καταβολισμού. Το αποτέλεσμα θα είναι η αύξησή του για υδατοδιαλυτά φάρμακα (πχ αμινογλυκοσίδες) και για όσα εμφανίζουν αυξημένη πρωτεϊνική δέσμευση (πχ κεφτριαξόνη), ενώ η συνοδός μείωση της K_e και η αύξηση του χρόνου ημίσειας ζωής θα επιφέρουν παράταση της αποβολής των φαρμάκων (σε συνθήκες αμετάβλητης κάθαρ-

σης). Ο ηπατικός μεταβολισμός θα επηρεαστεί καθώς οι διάφορες κυτταροκίνες που εκκρίνονται στο πλαίσιο του stress της φλεγμονής αναστέλλουν τα CYP450 ένζυμα και επηρεάζουν τον μεταβολισμό φαρμάκων με χαμηλό extraction ratio. Επιπλέον, η μείωση της αλβουμίνης επιφέρει αύξηση του ελεύθερου κλάσματος (βιο-δραστικό) των όξινων φαρμάκων (πχ φαινυτοΐνη, διαζεπάμη), ενώ η αύξηση της α1-γλυκοπρωτεΐνης μειώνει το ελεύθερο κλάσμα των βασικών φαρμάκων (πχ προπρανολόλη, πεθιδίνη, λιδοκαΐνη). Τέλος, η υπερδυναμική κυκλοφορία μέσω της αυξημένης καρδιακής παροχής μπορεί να επιβάλει αύξηση των δόσεων συντήρησης λόγω αυξημένης κάθαρσης, ενώ σε συνθήκες shock και πολυοργανικής ανεπάρκειας παρατηρείται το αντίθετο φαινόμενο[1-4,17].

Εξατομίκευση της φαρμακοθεραπείας στη ΜΕΘ

Οι αρχές της φαρμακοκινητικής που αναπτύχθηκαν προηγουμένως μπορούν να εφαρμοστούν προκειμένου να σχεδιαστεί η ιδανικότερη φαρμακευτική θεραπεία των βαρέως πασχόντων ασθενών. Οι βασικές αρχές που διέπουν την παραπάνω λογική και συσχετίζουν τις PK παραμέτρους με την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος είναι οι ακόλουθες[8,35]:

1. Η κατάλληλη δόση εφόδου καθορίζεται από την εκτίμηση του όγκου κατανομής του συγκεκριμένου φαρμάκου στον ασθενή. Το αντίστοιχο φάρμακο επιλέγεται με βάση την επιθυμητή θέση δράσης και τον χρόνο ημίσειας ζωής της κατανομής.
2. Η δόση συντήρησης επιλέγεται προκειμένου να είναι ίση με την ταχύτητα απομάκρυνσης του φαρμάκου σε καταστάσεις steady state (το γινόμενο $CL \cdot C_{ss}$).
3. Τα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα που αντιστοιχούν σε σταθερή κατάσταση και οι αντίστοιχες σταθερές φαρμακολογικές δράσεις προκύπτουν μετά το πέρασμα τριών με πέντε χρόνων ημίσειας ζωής.
4. Πολλές ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις είναι προβλέψιμες και μπορούν να προληφθούν με την εξατομίκευση της θερα-

πείας αλλά και με την επαγρύπνηση για γνωστές ή πιθανές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου μπορεί να είναι ανεπαρκής για την επίτευξη συστηματικών δράσεων λόγω συνθηκών που επικρατούν στον εντερικό αυλό (π.χ αλκαλικό pH, εντερική διατροφή), ή λόγω προσυστηματικού μεταβολισμού (first-pass) από την εντερική χλωρίδα, εντερικά ή ηπατικά ένζυμα. Η ενδοφλέβια χορήγηση ενός φαρμάκου είναι η προτιμότερη οδός στη ΜΕΘ, ακόμη και για χορήγηση ουσιών με μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα, για διάφορους λόγους. Η ταχεία έναρξη αλλά και λήξη μίας φαρμακολογικής δράσης μπορεί να είναι επιθυμητή για άμεση έναρξη της θεραπείας, διατηρώντας παράλληλα την ικανότητα της τιτλοποίησης. Η δυσλειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα (ειλεός ή οίδημα του εντερικού τοιχώματος) μπορεί να οδηγήσει σε απρόβλεπτη απορρόφηση του φαρμάκου από την εντερική οδό.

Πολλές θεραπευτικές παρεμβάσεις που γίνονται στη ΜΕΘ αποσκοπούν στην ταχεία επίτευξη θεραπευτικού αποτελέσματος. Είτε τα φάρμακα χορηγούνται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση, είτε με διαλείπουσα bolus ενδοφλέβια έγχυση, είτε από το στόμα, η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα και οι θεραπευτικές τους δράσεις δεν θα προσεγγίσουν τα επίπεδα σταθερής κατάστασης πριν περάσουν τρεις με πέντε χρόνοι ημίσειας ζωής. Μία τέτοια καθυστέρηση θεωρείται απαράδεκτη, ειδικά για φάρμακα με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής. Αντιθέτως, φάρμακα που διαθέτουν πολύ μικρούς χρόνους ημίσειας ζωής (π.χ νιτρώδη αγγειοδιασταλτικά, εσμολόλη, cis-atracurium και προποφόλη) μπορούν να επιτύχουν ταχέα θεραπευτικά αποτελέσματα όταν χορηγηθούν με έγχυση αλλά χωρίς δόση εφόδου, καθώς τρεις με πέντε χρόνοι ημίσειας ζωής ολοκληρώνονται σε λίγα λεπτά. Η χορήγηση δόσης εφόδου, που υπολογίζεται με τον ακόλουθο τρόπο, επιτυγχάνει άμεσα τα επιθυμητά θεραπευτικά επίπεδα (αλλά δεν επηρεάζει τον χρόνο που απαιτείται για την επίτευξη συνθηκών σταθερής κατάστασης):

(εξίσωση 9) Δόση εφόδου = $V_d \cdot C_p$

όπου Cp, είναι η επιθυμητή συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα[8].

Η κατάλληλη δόση εφόδου καθορίζεται πρωτίστως από τα χαρακτηριστικά κατανομής του φαρμάκου (Vd) και το ισοζύγιο υγρών του ασθενή. Οι συνήθεις όγκοι κατανομής είναι διαθέσιμοι για τα περισσότερα φάρμακα, εντούτοις, οι επιπτώσεις των μεταβολών της θρέψης και του ισοζυγίου των υγρών είναι πολύ πιο δύσκολο να υπολογιστούν. Εκτιμήσεις των χαρακτηριστικών κατανομής των φαρμάκων περιπλέκονται ακόμη περισσότερο στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς λόγω της δυναμικής υπερκαταβολικής απώλειας λίπους και καθαρής σωματικής μάζας, που συνοδεύεται από μαζική κατακράτηση υγρών στον τρίτο χώρο ή απώλεια ενδο-αγγειακού όγκου, συχνά συσχετιζόμενη με την ανάπτυξη υποπρωτεϊναιμίας. Μετά από μία περίοδο έντονου θετικού ισοζυγίου υγρών σε ένα νοσοκομειακό ασθενή, η αύξηση του βάρους σώματος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του ολικού σωματικού ύδατος [6,36].

Σε ασθενείς με υπο-ογκαιμική νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται μείωση της δόσης εφόδου των αμινογλυκοσιδών. Επιπλέον, διάφορες 'ουραιμικές τοξίνες' που συσσωρεύονται στην κυκλοφορία, μετατοπίζουν μερικά φάρμακα από τις θέσεις δέσμευσης στους ιστούς, ελαττώνοντας έτσι τον όγκο κατανομής τους ανεξάρτητα από το συνολικό όγκο υγρών του οργανισμού. Ως αποτέλεσμα, η κατάλληλη δόση φόρτισης της δακτυλίτιδας μειώνεται κατά 50% σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Αντιθέτως, οιδηματώδεις καταστάσεις όπως η σήψη, η κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συχνά αυξάνουν τον Vd. Ο προσδιορισμός του ιδανικού ή του ελεύθερου λίπους σωματικού βάρους είναι δύσκολος σε παρουσία παχυσαρκίας, καχεξίας ή σε συνδυασμό των παραπάνω καταστάσεων, όπως σε έναν τυπικό υπερκαταβολικό ασθενή με σήψη, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης με υγρά μετά από έντονη αναζωογόνηση[37].

Αναφορικά με τη δόση συντήρησης, όταν χορηγούνται διαλειπόντως φάρμακα με μικρό θεραπευτικό δείκτη, οι διακυμάνσεις της συγκέντρωσης στο πλάσμα ενδέχεται να απαιτούν

τυπικό monitoring των συγκεντρώσεων και εκτίμηση PK παραμέτρων, προκειμένου να εξασφαλιστεί αποτελεσματική θεραπεία χωρίς τοξικότητα. Αντιθέτως, η συνεχής χορήγηση καταργεί τις όποιες διακυμάνσεις του φαρμάκου στο πλάσμα που συμβαίνουν με τον προηγούμενο τρόπο χορήγησης. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση μπορεί επομένως να βελτιώσει την θεραπευτική δράση μερικών φαρμάκων. Έχει αναφερθεί ότι η συνεχής χορήγηση διουρητικών της αγκύλης αυξάνει την απέκκριση νατρίου, συγκρινόμενη με ισοδύναμες διαλείπουσες δόσεις[38]. Με τον ίδιο τρόπο, η γαστρική οξύτητα ελέγχεται καλύτερα με συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση H₂ ανταγωνιστών παρά με ισοδύναμη διαλείπουσα χορήγηση[39].

Η συνεχής χορήγηση φαρμάκων βραχείας δράσης είναι επίσης επιθυμητή προκειμένου να τιτλοποιηθεί καλύτερα η θεραπευτική τους δράση. Τα νιτρόδη αγγειοδιασταλτικά, η εσμολόλη, η προποφόλη και το cis-atracurium μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον καλύτερο δυνατό έλεγχο της αγγειοδιαστολής, του β-αποκλεισμού, της καταστολής ή της μυοχάλασης αντίστοιχα. Είναι γενικά παραδεκτό ότι η συνεχής έγχυση φαρμάκων με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής απομάκρυνσης εξασφαλίζει ταχεία αναστροφή της φαρμακολογικής τους δράσης μετά από διακοπή της χορήγησης. Τελικά, η διευκόλυνση του νοσηλευτικού έργου στην περίπτωση συνεχούς χορήγησης σε σχέση με την περιοδική έγχυση, βελτιώνουν την συνολική αποτελεσματικότητα της θεραπείας[40].

Ακολουθεί ένα παράδειγμα εφαρμογής απλού PK μοντέλου προσαρμογής του μεσοδιαστήματος χορήγησης μίας αμινογλυκοσίδης, σε περίπτωση αυξημένων επιπέδων της στο πλάσμα και με φυσιολογική νεφρική λειτουργία:

1. Απόκτηση 2 τιμών συγκεντρώσεων στην συστηματική κυκλοφορία σε 2 χρονικές στιγμές t1 και t2.
2. Προσδιορισμός του Δt (ώρες μεταξύ των 2 μετρήσεων).
3. Υπολογισμός της σταθεράς Ke (με βάση την εξίσωση 2):

$$Ke = [\ln(1^n \text{συγκέντρωση} / 2^n \text{συγκέντρωση})] / \Delta t,$$

όπου ln=νεπέρειος λογάριθμος.

4. Υπολογισμός του χρόνου ημίσειας ζωής με βάση την εξίσωση 3:

$$T_{1/2} = 0.693 / Ke.$$

5. Οι συγκέντρωση στον ορό θα ελαττωθεί κατά 50% για κάθε $T_{1/2}$

Παράδειγμα: συγκέντρωση $C_1 = 8\text{mg/L}$ και $C_2 = 4\text{mg/L}$ για $t_1 = 0$ και $t_2 = 12$ ώρες ($\Delta t = 12$), οπότε: $Ke = [\ln(8/4)]/12 = 0.058$. Ακολουθώς ισχύει: $T_{1/2} = 0.693/0.058 = 12$ ώρες (υπό φυσιολογικές συνθήκες: 2-3 ώρες).

Συμπερασματικά, η συγκέντρωση του φαρμάκου θα ελαττώνεται κατά 50% κάθε 12 ώρες, σε συνθήκες φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας.

Συμπεράσματα

Η θεραπεία του βαρέως πάσχοντα θα πρέπει να εξατομικεύεται προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα με παράλληλη ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων φαρμακευτικών αντιδράσεων. Η γνώση των βασικών αρχών φαρμακοκινητικής, τουλάχιστον για τα πλέον συχνά χορηγούμενα φάρμακα στη ΜΕΘ, μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τον κλινικό ιατρό στην έγκαιρη αντιμετώπιση οξέων διαταραχών της φυσιολογίας αλλά και στη διάγνωση πιθανών τοξικών επιπλοκών της χορηγούμενης φαρμακευτικής θεραπείας. Η απαραίτητη δόση εφόδου θα πρέπει να καθορίζεται πρωτίστως από τον όγκο κατανομής του φαρμάκου στον οργανισμό του ασθενή ενώ η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι ανάλογη της κάθαρσης και της επιθυμητής σταθερής συγκέντρωσης ισορροπίας (steady state) στο πλάσμα.

Η γνώση των παραπάνω παραμέτρων είναι ιδιαίτερα σημαντική αλλά και συχνά ανέφικτη λόγω της πολυπλοκότητας της βαριάς νόσου και των πολλών συν-χορηγούμενων φαρμάκων στον βαρέως πάσχοντα ασθενή. Εντούτοις, φαίνεται ότι η χρήση ηλεκτρονικών συστημάτων καταγραφής, ελέγχου και παρακολούθησης των χορηγούμενων φαρμάκων, καθώς επίσης και η συνεπικουρία ειδικά εκπαιδευμένων Φαρμακοποιών του εκάστοτε Νοσοκομείου, θα μπορούσε να ελαττώσει συχνές ανεπιθύμητες φαρμακευτικές αντιδράσεις και επιπλέον, να βοηθήσει στην ορθο-

λογικοποίηση της συνταγογραφούμενης θεραπείας[8,40].

Βιβλιογραφία

1. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14:347-54.
2. Park G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the critically ill patient. *Xenobiotica* 1993; 23:1195-230.
3. Power BM, Forbes AM, van Heerden PV, et al. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34:25-56.
4. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:1135-51.
5. Kennedy JM, Van RAM. Effects of surgery on the pharmacokinetic parameters of drugs. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:293-312.
6. Wolfe TA, Dasta JF. Pharmacokinetic issues in the critically ill patient. *Curr Opin in Crit Care* 1995; 1:272-8.
7. Bauer LA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al (Eds). *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. Fifth edition. New York, McGraw-Hill, 2002, pp:33-54.
8. 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:1547-73.
9. 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.
10. Wood M. Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 1986; 65:786-804.

11. Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions-why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:125-8.
12. Scheife RT. Protein binding: what does it mean? *Drug Intell Clin Pharm* 1989; 23:27-31.
13. Farrel GC. Drug metabolism in extrahepatic disease. *Pharmacol Ther* 1987; 35:375-404.
14. Wilkinson GR, Shand DG. A physiologic approach to hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:370-90.
15. Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 1991; 10:1-14.
16. Barry M, Feely J. Enzyme induction and inhibition. *Pharmacol Ther* 1990; 48:71-94.
17. Park GR. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77:32-49.
18. Vrhovac B, Sarapa N, Bakran I, et al. Pharmacokinetic changes in patients with oedema. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:405-18.
19. Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:94-113.
20. Williams RL, Bennet LZ. Drug pharmacokinetics in cardiac and hepatic disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20:389-413.
21. Pentel P, Benowitz N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in drug therapy in cardiac emergencies. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9:273-308.
22. Reidenberg MM. The biotransformation of drugs in renal failure. *Am J Med* 1977; 62:482-485.
23. Talbert RL. Drug dosing in renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1994; 34:99-110.
24. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:370-91.
25. Park GR, Pichard L, Tinel M, et al. What changes drug metabolism in critically ill patients? Two preliminary studies in isolated hepatocytes. *Anaesthesia* 1994; 49:188-91.
26. Park GR, Miller E, Navapurkar V. What changes drug metabolism in critically ill patients? II. Serum inhibits the metabolism of midazolam in human microsomes. *Anaesthesia* 1996; 51:11-5.
27. Ghezzi P, Saccardo B, Villa P, et al. Role of interleukin-1 in the depression of liver drug metabolism by endotoxin. *Infect Immun* 1986; 54:837-40.
28. Morgan ET. Suppression of constitutive cytochrome P450 gene expression in livers of rats undergoing an acute phase response to endotoxin. *Mol Pharmacol* 1989; 36:699-707.
29. Moolhalla SM. Alteration of drug biotransformation by interferon and host defence mechanism. *Ann Acad Med* 1991; 20:13-8.
30. Chen YL, Florentin I, Batt AM, et al. Effects of interleukin-6 on cytochrome P450-dependent mixed-function oxidases in the rat. *Biochem Pharmacol* 1992; 44:137-48.
31. Hawker F. Liver dysfunction in critical illness. *Anaesth Intens Care* 1991; 19:165-81.
32. Hayes PC. Liver disease and drug disposition. *Br J Anaesth* 1992; 68:459-61.
33. Elston A, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth* 1993; 71:282-90.
34. Caregaro L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154:201-5.

35. Zaritsky A. Too much pharmacokinetics? Crit Care Med 1993; 21:1620-2.
36. Edwards DJ, Lalka D, Cerra F, et al. Alpha-1 acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma. Clin Pharmacol Ther 1982; 31:62-7.
37. Leehey DJ, Braun BI, Tholl DA, et al. Can pharmacokinetic dosing decrease nephrotoxicity associated with aminoglycoside therapy? J Am Soc Nephrol 1993; 4:81-90.
38. Krasna M, Scott G, Scholz P, et al. Postoperative enhancement of urinary output in patients with acute renal failure using continuous furosemide therapy. Chest 1986; 89:294-5.
39. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazol, pantoprazol, and rabeprazol in the treatment of acid-related diseases. J Am Pharm Assoc 2000; 40:52-62.
40. Tonkin AL, Bochner F. Therapeutic drug monitoring and patient outcome. Clin Pharmacokinet 1994; 27:169-74.

ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ:

Παπαϊωάννου Ε. Βασίλειος: Αναισθησιολόγος-Εντατικολόγος, Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας ΔΠΘ

Διεύθυνση: Πολυβίου 6-8, 55132 Θεσσαλονίκη
τηλ. +306942551414

e-mail: papabil69@vodafone.net.gr

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