

Basal cirkulationsfarmakologi

Fredrik Lennmyr

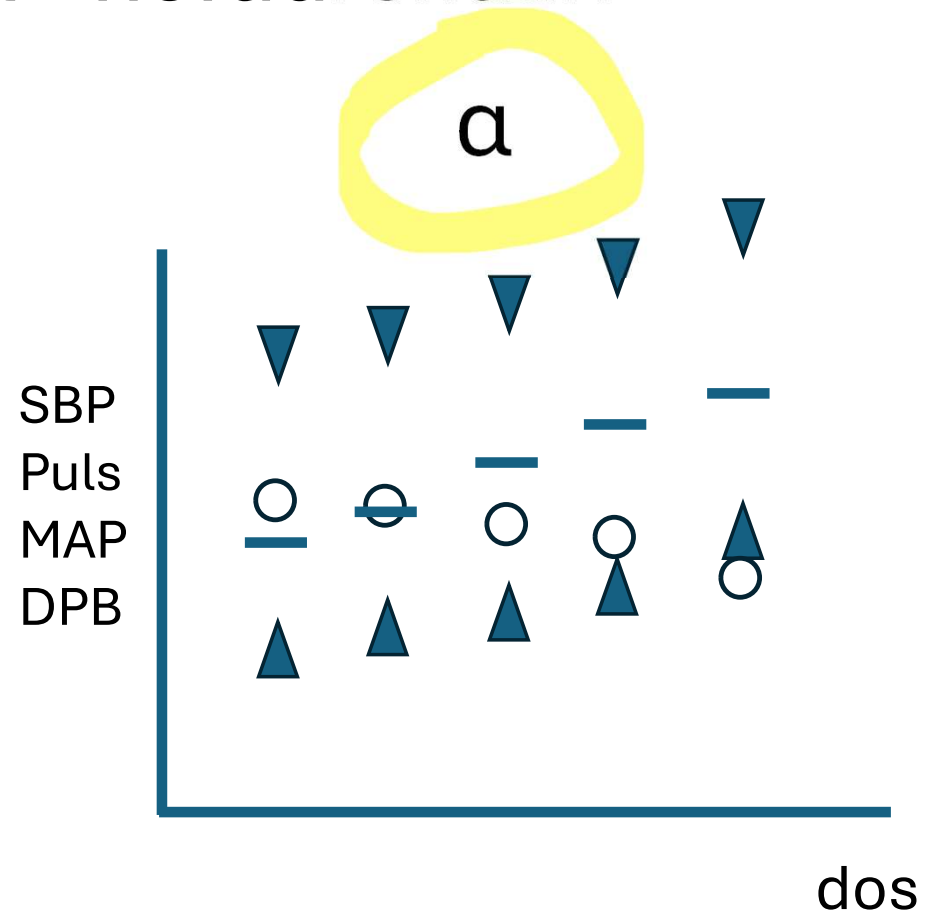
2024-04-26

Presentation

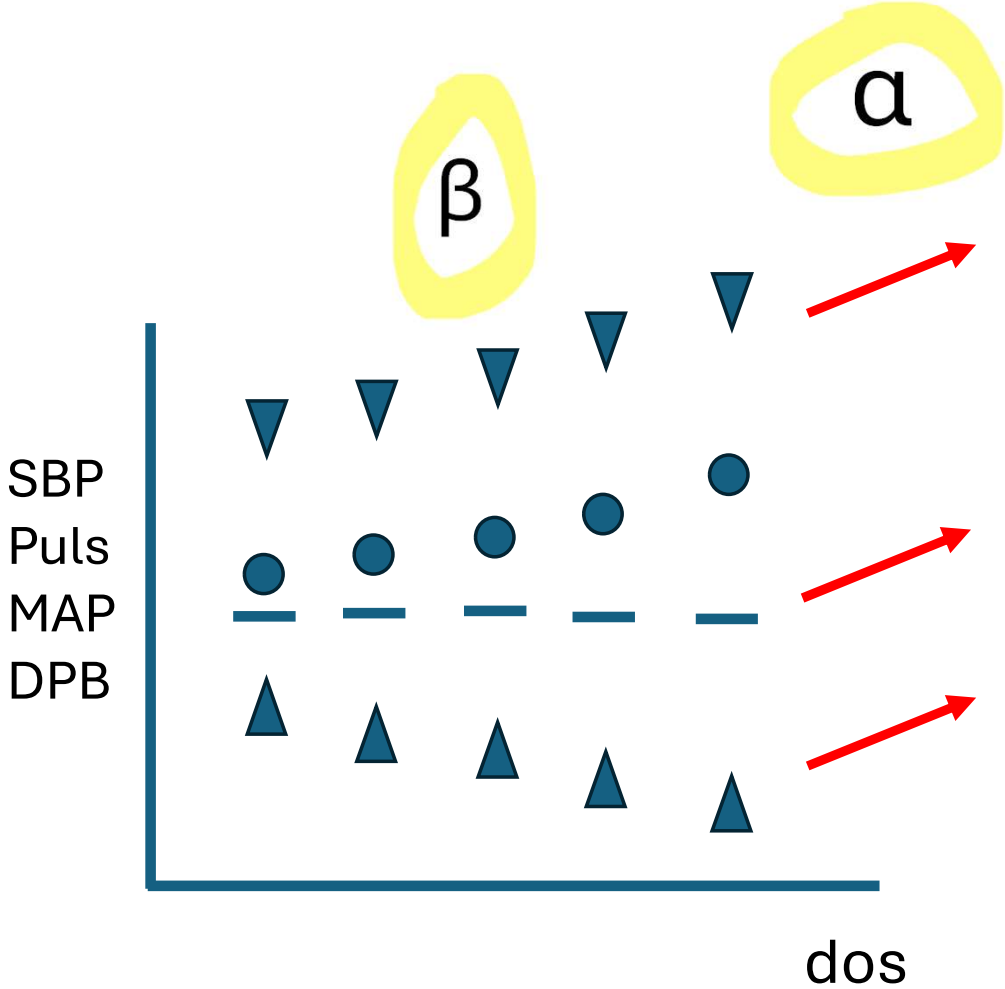
- Medicinsk chef på Remeo AB
- Specialist anesthesi 2004
- Thoraxanesthesiolog
- Docent, fd lektor i thoraxanesthesi i Uppsala
- Forskningsmässigt fokus cerebral ischemi, perfusion
- Vice ordf i Chefsföreningen
- Farmakologi....?



Från blodtryckslabbet - noradrenalin



Adrenalinets effekter



Perspektiv

- Aktuellt vs önskat läge
- Hjärtat vs blodkärlen
- Metabolism vs ischemi
- Normalt läge vs intensivvård



Sympatiska receptorer

- Huvudgrupperna α och β
- Tillhör GPCR
 - Högt upp i kedjan av signaltransduktion
- Cirkulatorisk profil
 - $\alpha 1$ – kontraktion SMC
 - $\alpha 2$ – variabel
 - $\beta 1$ – positiv kronotropi, inotropi
 - $\beta 2$ – dilatation SMC

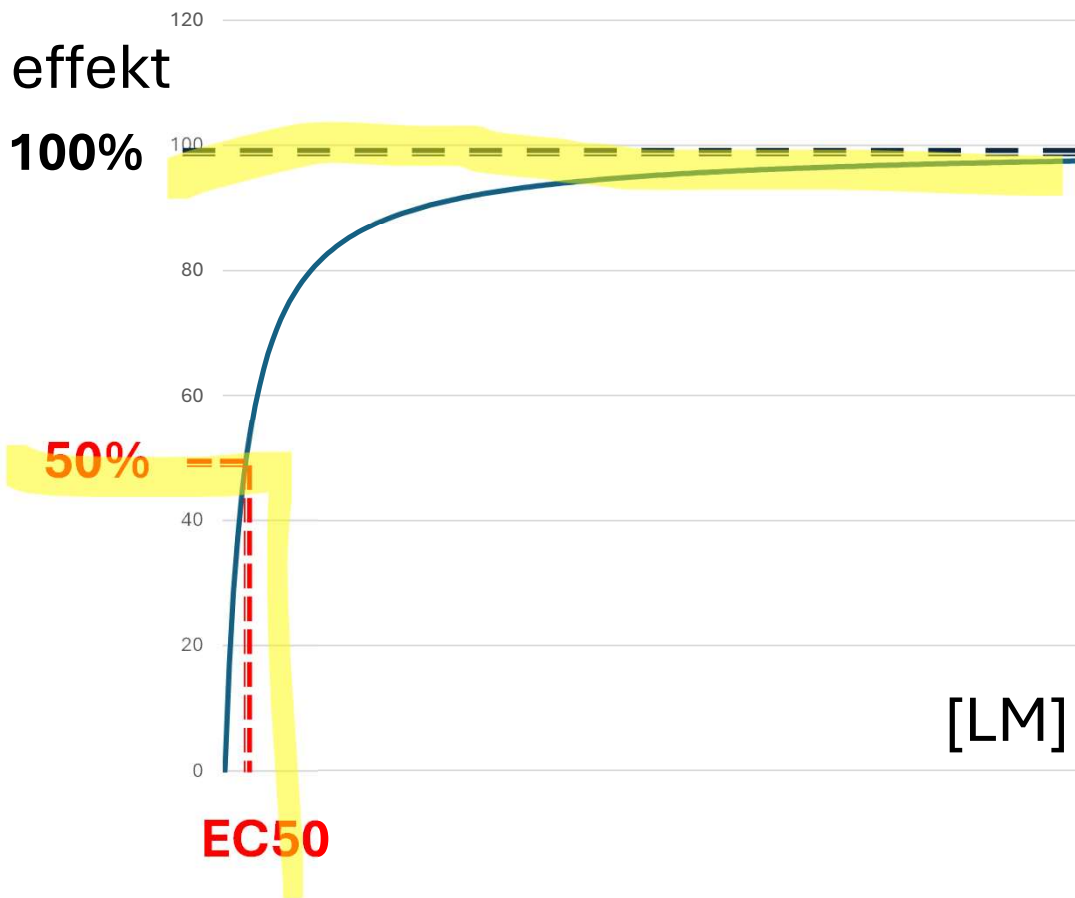
TABLE 4. STRUCTURES OR FUNCTIONS CONTAINING OR ASSOCIATED WITH EACH OF THE TWO TYPES OF ADRENOTROPIC RECEPTORS¹

ALPHA RECEPTOR	BETA RECEPTOR
Vasoconstriction	Vasodilation
Viscera	Skeletal muscle
Skin	Coronary
Nictitating membrane	Viscera (few)
Uterus (excitatory)	Myocardium
Rabbit	Uterus (inhibitory)
Dog	Rat
Human	Cat
Intestine	Dog
Ureter	Human
<i>Dilator pupillae</i>	Bronchi (20)

¹ The following structures or functions have not as yet been completely tested: spleen, *erectores pilorum*, urinary bladder, glands and glycogenolysis.

Raymond Ahlquist, AJP 1948

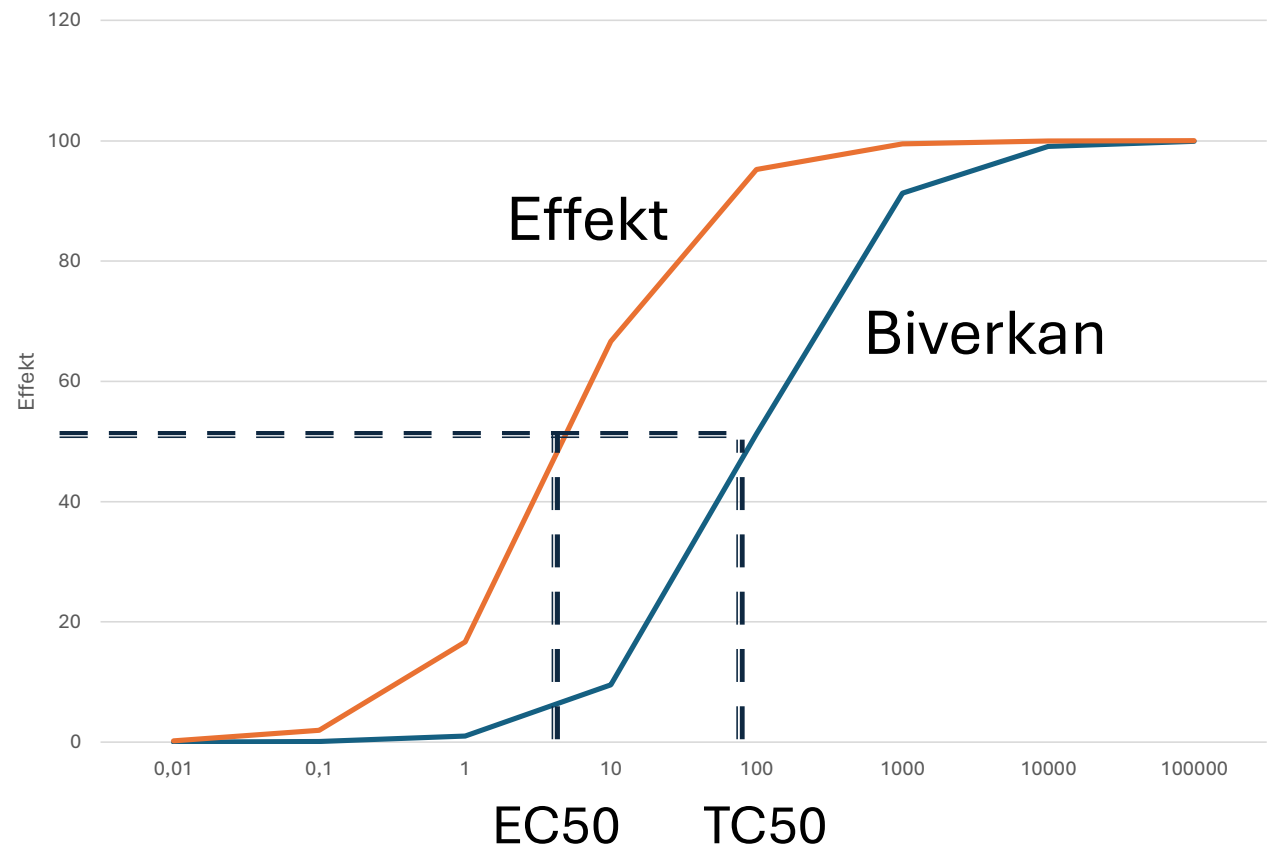
Dos-respons



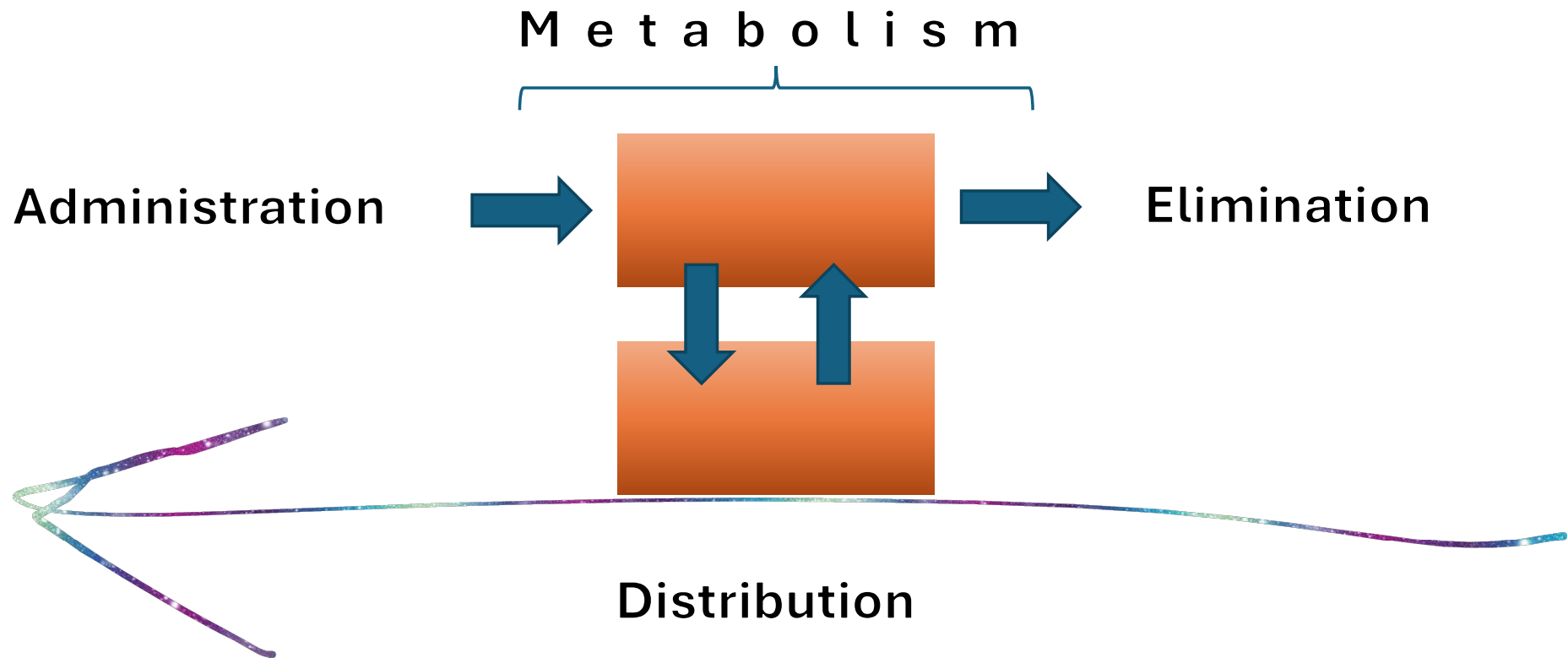
- Konc-effekt
- Vanligen enligt Hill
 - $E = E_{\max} * [LM] / (EC50 + [LM])$
- Efficacy – max effekt
- Potens – affinitet
- EC50 – den koncentration som utlöser halva maxeffekten

Terapeutiskt index/bredd/intervall

- Beskriver marginalen mellan effekt och biverkan
 - Toxicitet
 - Letalitet
- Population-individ
- Smalt, brett?
 - Utvärdera effekt
- Timing
 - (Hysteres)
 - Farmakokinetik



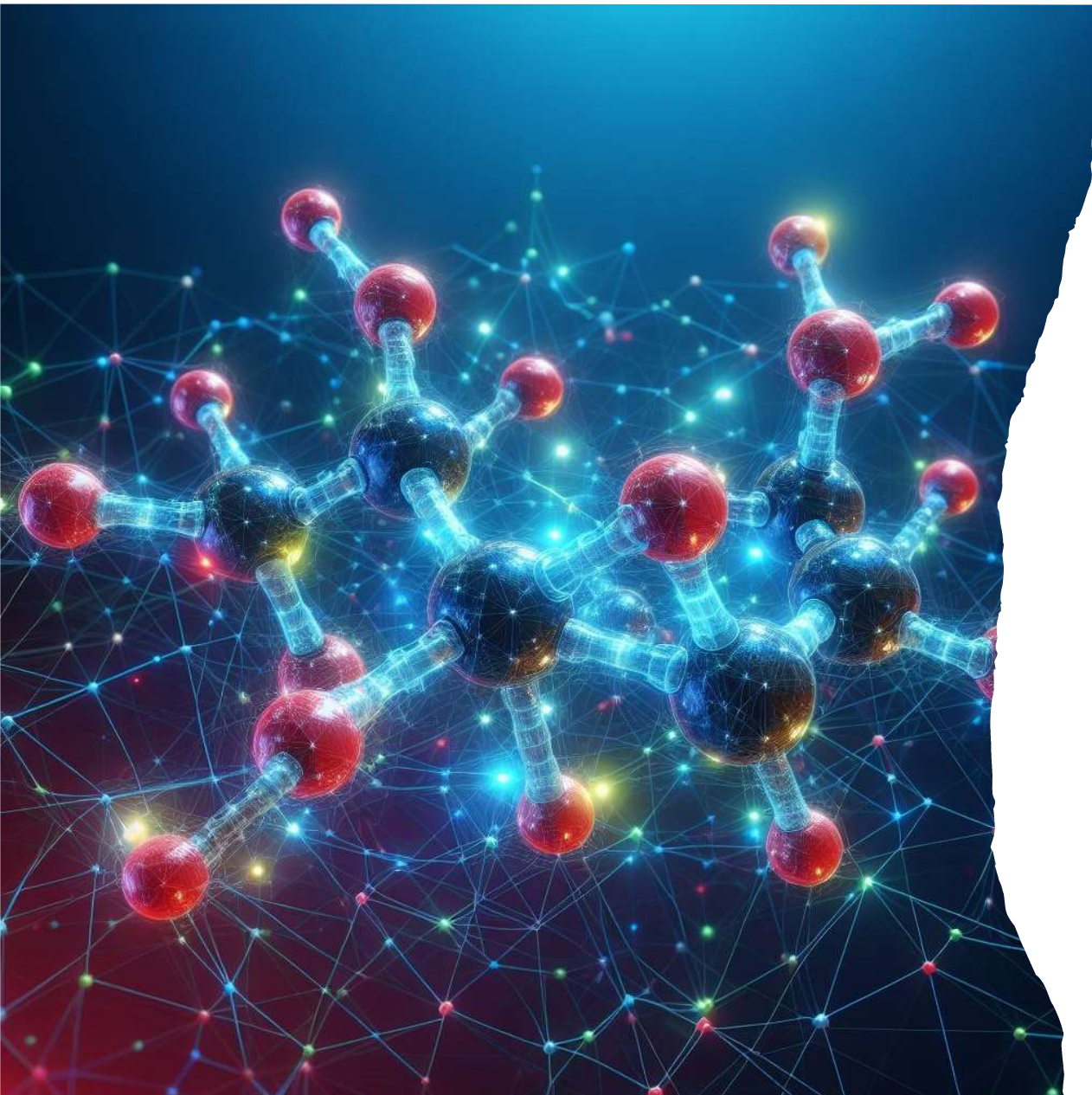
Farmakokinetik – vad kroppen gör ”ADME”



Vad händer med adrenalinet?

- FASS
 - Metaboliseras i levern.
 - MAO och COMT
 - Metaboliter utsöndras i urin
 - Plasmahalveringstid 2-3 min



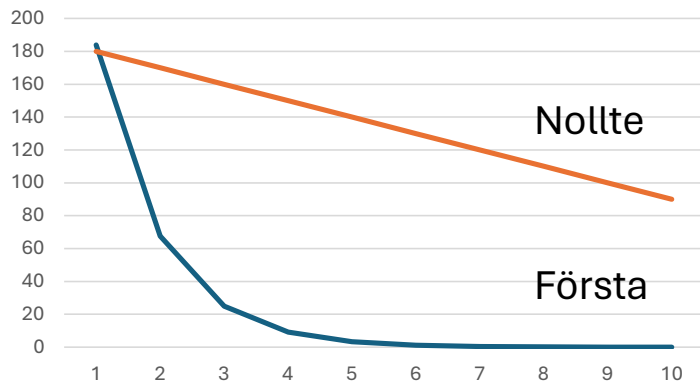


”All half-lives are wrong,
but some are useful”

- Faktorer
 - First order kinetics
 - Clearance
 - Distributionsvolym V_D
- Konfidensintervall
- Hänsyn till doshistorik (context)
- Farmakodynamisk endpoint

Wright JG, Boddy AV. All half-lives are wrong, but some half-lives are useful. Clin Pharmacokinet. 2001;40(4):237-44

Elimination

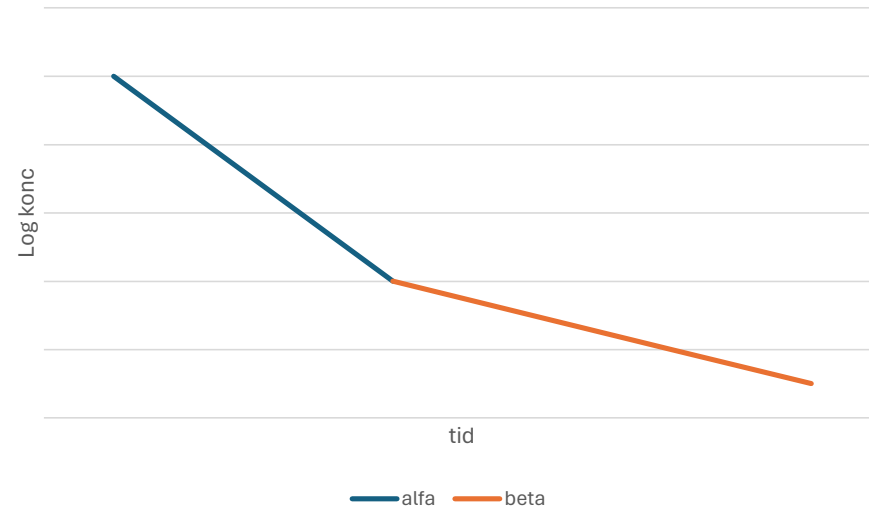
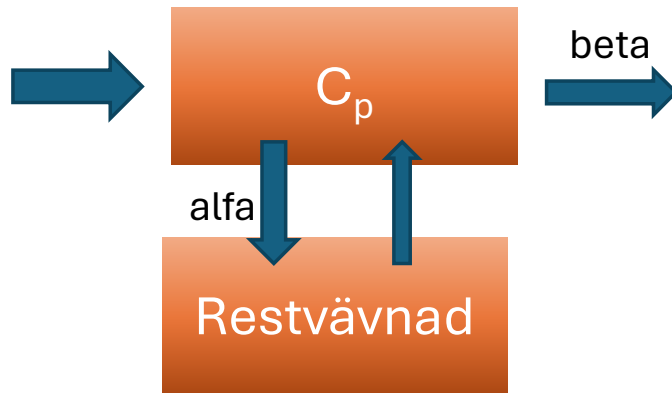


- Nollte ordningen = mättad
- Första ordningen = koncentrationsberoende
- Koncentration = C_p (mg/mL)
- Eliminationshastigheten (mg/min) = $k * C_p$
 - $k = Cl$ (clearance, mL/min)

$$\text{Eliminationshastigheten} = \text{Cl} * \text{C}_p$$

(mg/min) (mL/min) (mg/mL)

Distribution



- I en 2-kompartimentmodell fördelas dosen i centralt och perifert kompartiment
- $V_d = \text{dos}/C_p$
- Efter **bolusdos** sjunker C_p baserat på distribution (alfa) och terminal elimination (beta, första ordningen)
- ”All half-lives are wrong....”

$$V_d = \text{dos} / C_p$$

(mL)

(mg) (mg/mL)

Exempel – bolusdosering

- Hur mycket propofol vill du ge för att uppnå C_p på 5 mcg/mL?
- $V_d = \text{dos}/C_p$

Table 11-4. Volume of Distribution at the Time of Peak Effect

DRUG	V_1 (L)	VD_{PE} (L)
Fentanyl	12.7	75
Alfentanil	2.19	5.9
Sufentanil	17.8	89
Remifentanil	5.0	17
Propofol	6.7	37

V_1 , volume of the central compartment; $V_{d_{pe}}$, apparent volume of distribution at the time of peak effect.

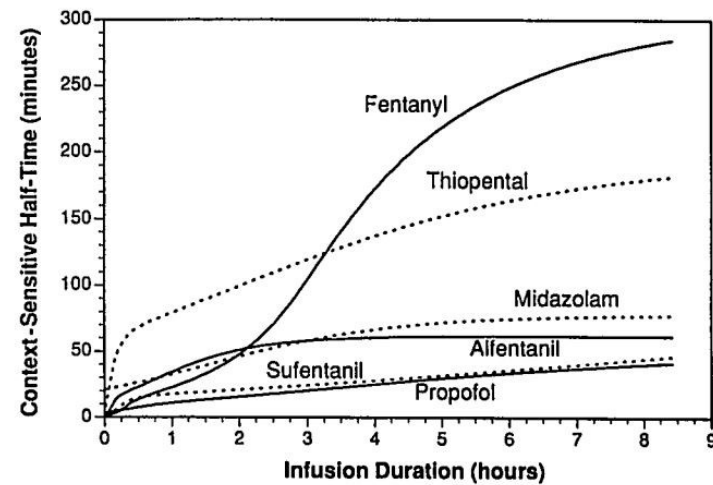
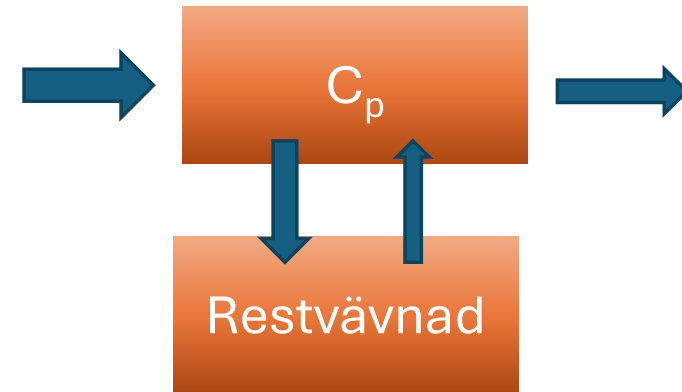
$$V_1 \quad V_1 * C_p = 6,7 \text{ L} * 5 \text{ mcg/mL} = 33500 \text{ mcg} = 33,5 \text{ mg}$$

$$\text{Peak} \quad V_{DPE} * C_p = 37 \text{ L} * 5 \text{ mcg/mL} = 185000 \text{ mcg} = 185 \text{ mg}$$

Ur Miller 5th Ed

Upprepad tillförsel

- **Kontinuerlig infusion**
- Distributionen påverkar tiden det tar att halvera plasmakoncentrationen
- ”Context-sensitive” avseende infusionens duration
- $t_{1/2} = \ln 2 * V_d / Cl$

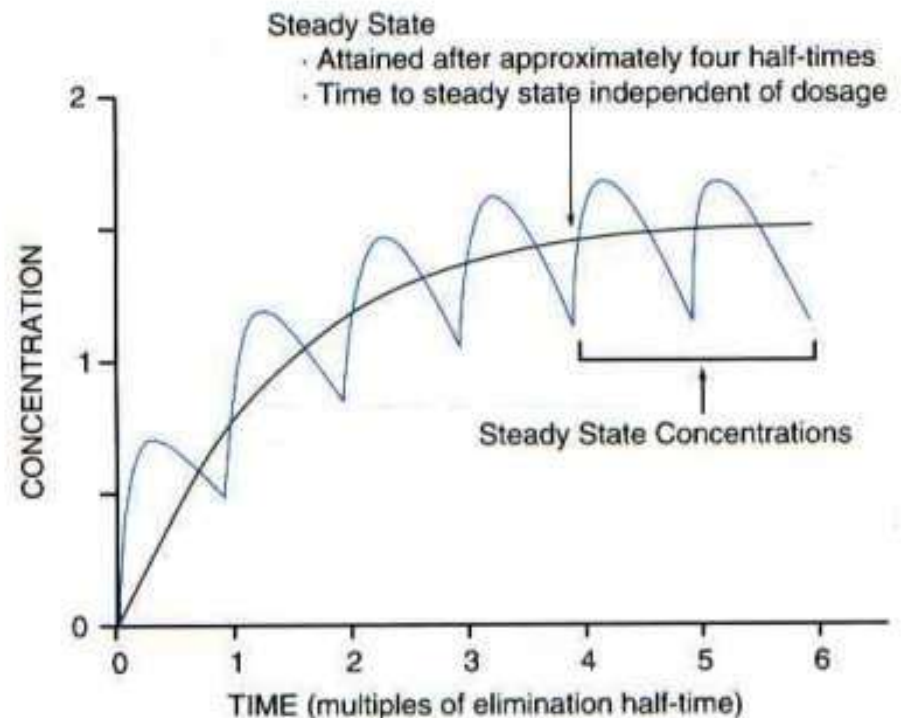


$$t_{1/2} = \ln 2 * V_d / Cl$$

(min) 0,693 (mL) (mL/min)

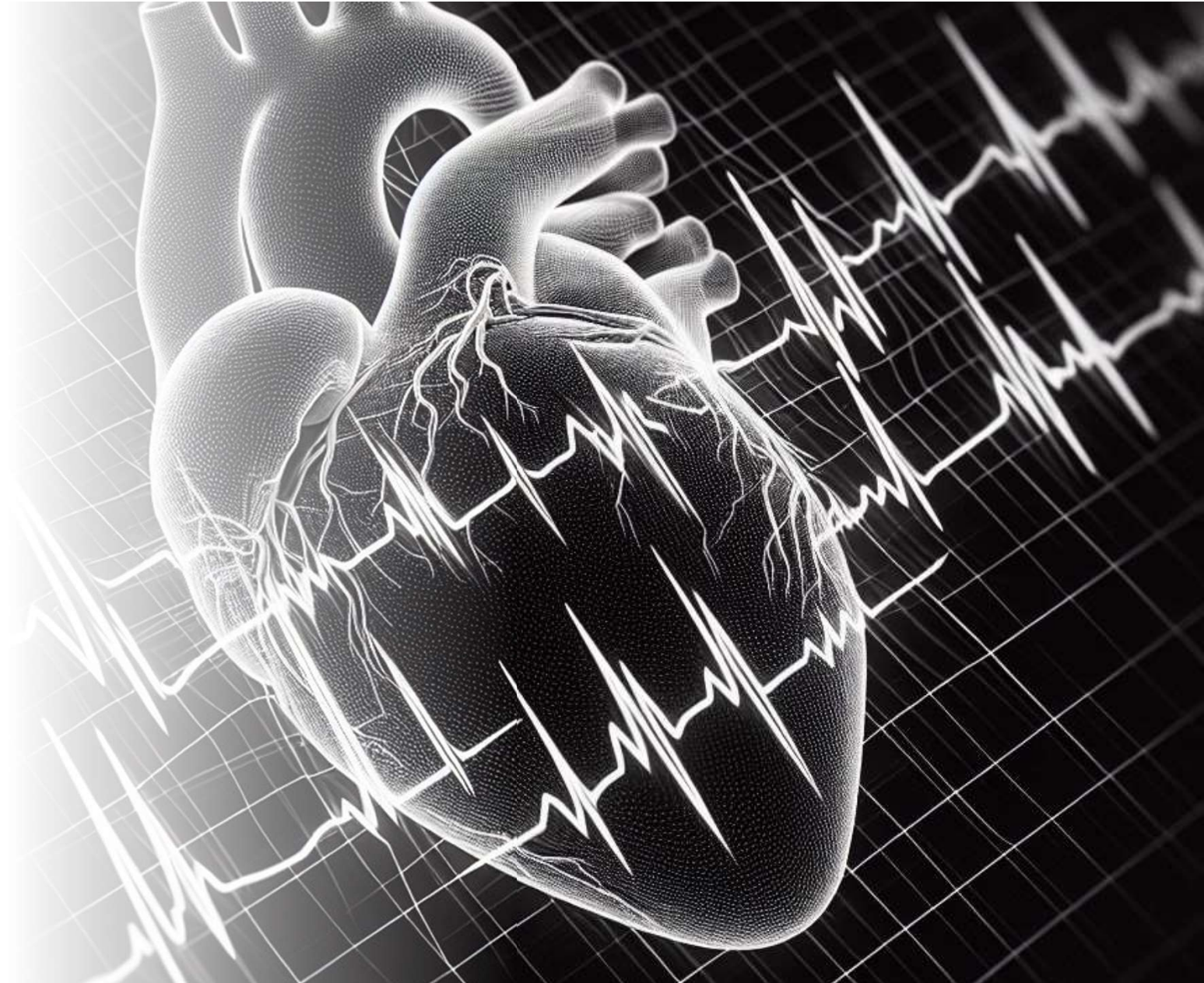
Tid till steady state beror på $t_{1/2}$

- Steady state
 - Tillförsel = elimination = $Cl * C_p$
 - EJ samma som terapeutisk nivå
- Vid kontinuerlig tillförsel nås (nästan) jämvikt efter 4-5 halveringstider
- Oberoende av storlek på dos, men
 - Laddningsdos kan förkorta tiden till terapeutisk nivå – samt vara informativ



Snabb kinetik ($t_{1/2}$)

- Dobutamin (2-3 min)
- Nitroglycerin (2-3 min)
- Nitroprussid (2-3 min)
- Landiolol (2-3 min)
- Adenosin (? sec)





Mindre snabb kinetik ($t_{1/2}$)

- Vasopressin (6-35 min)
- Esmolol (9 min)
- Milrinon (2-3 h)
- Labetalol (4 h)
- Vernalakant (3-5 h)
- Metoprolol (1-9 h)
- Digoxin (1-2 dagar)
- Levosimendan (1 h)
 - Aktiv metabolit (70-80 h)
- Amiodaron (20-100 dagar)

Faktorer som påverkar eliminationskinetik ($t_{1/2}$)

- Ökad metabolism tex CYP-induktion
- Minskad metabolism tex CYP-inhibition
- Ändrad proteinbindning och fri fraktion
- Förändrad distributionsvolym
- Njursvikt med och utan CRRT
- Augmented renal clearance

$$t_{1/2} = \ln 2 * \frac{Vd}{Cl}$$



CYP (cytokrom P450)

- Hepatocyternas ER och mitokondrier Fas 1 och fas 2-reaktioner
- Ca 60-tal humana varianter
- Hem-innehållande
- Vissa varianter särskilt viktiga och känsliga för induktion/inhibition, tex
 - CYP2C19
 - CYP2D6 – omfattande polymorfism; står för ca 25% av LM



AI-genererad
med Copilot

LQTS

- QTc > 45/46 cs (m/k)
- Risk för torsade de pointes
- Obs QT-förlängande läkemedel
 - Neuroleptika
 - SSRI
 - Antiarytmika
- **Kontrollera**
 - **Interaktioner**
 - **EKG, upprepa vb**
- Behandlingsalternativ
 - Betablockad; klass I-antiarytmika
 - Pacemaker; DC



Extravaserat noradrenalin

- Viktigt att uppmärksamma vid perifer nål – farligt men reversibelt med antidot
- Låt PVK sitta kvar
- Späd **fentolamin** till 1 mg/ml och ge i PVK samt ge subcutant i påverkat område
- Övervaka, ev upprepa!



Tack!

fredrik.lennmyr@remeo.se