Volume 1, No 1, July 2007

MODIFICAREA COMPORTAMENTULUI FARMACOCINETIC AL SUBSTANŢELOR MEDICAMENTOASE CA O CONSECINŢĂ A INTERACŢIUNII ”*IN VIVO*” CU ANESTEZICELE GENERALE

THE CHANGES OF PHARMACOKINETIC BEHAVIOR OF THE MEDICAL SUBSTANCES AS A CONSEQUENCE OF THE „*IN VIVO*” INTERACTION WITH GENERAL ANESTHETICS

Năstasă V., Maria-Magdalena Nechifor

Facultatea de Medicină Veterinară Iaşi

Acceptat 01.07.2007

Cuvinte cheie: farmacocinetică, agenţi farmaceutici, anestezice generale, interacţiuni
Key words: pharmacokinetics, pharmacological agents, general anaesthetics, interactions

Anestezicele generale sunt substanţe care produc o stare reversibilă de inconştienţă şi insensibilitate. Pe lângă acest aspect principal, medicamentele anestezice modifică, aproape întotdeauna, celelalte funcţii principale ale organismului.

Concentrarea unui agent farmacologic la situsurile receptoare şi la organele ţintă va depinde de absorbţia acestuia, distribuţia, biotransformarea şi eliminarea lui.

Frecvent, anestezia alterează considerabil aceşti factori, cu implicaţii în dinamica procesului de farmacocinetică a diverşilor agenţi farmacologici. Se subliniază, în plus, interacţiunea dintre anestezicele generale şi alte medicamente.

Abstract

General anesthetics are substances which produce a reversible state of unconsciousness and insensibility. In addition to these principal effects, anesthetics modify almost always, the other functions of the organism.

The concentration of the pharmacological agent at its receptor sites and at the target organs will depend on its absorption, distribution, biotransformation and its elimination.

Frequently, anesthesia considerably affects these factors, with implications on the pharmacokinetic dynamics of some pharmacological agents. The interaction phenomenon between the general anesthetic substances and other drugs is emphasized.

Metoda de lucru constă în urmărirea a două grupe de subiecţi.

Uneia dintre grupe i se administrează agenţi anestezici, iar celeilalte nu. Se înregistrează cele două serii de date obţinute şi se fac comparaţiile.

Destul de des animalele de experienţă necesită intervenţii chirurgicale pe parcursul cărora pot apare complicaţii dificil de controlat şi anume: hemoragii, tulburări vasomotorii, modificări endocrine etc. În aceste condiţii comparaţiile între cele două grupe îşi pierd semnificaţia.

Se recomandă ca rezultatele obţinute să nu se ia în considerare fără separarea efectelor datorate anesteziei şi a celor legate de procedurile de operare (intervenţii chirurgicale).

O supraveghere minuţioasă a evoluţiei tuturor parametrilor este necesară în timpul unei experienţe.

Absorbţia

Cantitatea de medicament la situsul receptor depinde de solubilitatea şi circulaţia locală. În decursul absorbţiei digestive şi a absorbţiei pulmonare, anestezia poate influenţa cantitatea de substanţă absorbită în realitate.

Depresia respiratorie, care aproape întotdeauna însoţeşte anestezia generală, întârzie penetrarea alveolară a medicamentului inhalat.

Inhibiţia motorie a diferitelor porţiuni a tractului digestiv cauzată de anestezice, se va lua în considerare pentru neregularităţile observate în absorbţia orală a medicamentului (9).

Aceasta este ilustrată de variaţiile întâmpinate în golirea gastrică la câine, timpul depinzând de anestezicul folosit.

O creştere cu 15% a timpului de golire gastrică poate fi observată pentru protoxidul de azot, în comparaţie cu 40% pentru eter şi 64% pentru cloroform.

Neţinându-se seama de calea de administrare a medicamentului, circulaţia locală şi modificările funcţiei cardiovasculare sub anestezie pot afecta absorbţia.

Modificările în irigarea sangvină a tractusului digestiv a fost studiată la câine (5).

La câinele neanesteziat, cantitatea de sânge primită de jejun era mai mare decât cea primită de ileon şi colon. În timpul primelor 15 minute ale anesteziei, volumul de sânge primit de tubul digestiv creştea în proporţie egală în toate regiunile tractului digestiv şi revenea la nivelele iniţiale o oră mai târziu (9).

Aceste rezultate confirmă rezultatele obţinute în cazul şobolanilor anesteziaţi cu cloralhidrat, rezultate ce constau într-o reducere cu 68% a irigării cu sânge a muşchilor femurali şi într-o creştere a volumului de sânge din duoden (cu 96%), colon (74%) şi rinichi (25%), fără a produce vreo modificare în irigarea cu sânge a inimii, pielii şi ficatului (3, 4).

Distribuţia

Distribuţia va depinde în mare măsură de parametri circulatori, în special de apariţia debitului cardiac la diferite ţesuturi, debit care este profund modificat sub anestezie (4, 6).

Debitul cardiac, circulaţia locală şi rezistenţa vasculară a diverselor organe a fost măsurată la maimuţele anesteziate (cu pentobarbital 30 mg/kgc) şi neanesteziate (8).

Fracţiunea debitului cardiac total transmisă rinichiului, pielii, plămânilor şi scheletului înregistra o creştere în detrimentul creierului, musculaturii striate şi a suprarenalelor, fără schimbări importante pentru ficat.

Fără a ţine seama de mecanismele implicate în aceste modificări circulatorii, distribuţia în ţesut a medicamentului este alterată şi, prin urmare, induce modificarea farmacocineticii.

Nu numai că trebuie să se ia în considerare repartiţia debitului cardiac dar, de asemenea, trebuie avută în vedere şi valoarea irigării cu sânge a ţesuturilor.

O creştere a sulfobromoftaleinei, la câini anesteziaţi cu eter, reduce la jumătate timpul de înjumătăţire a derivatului de etilcarbamat, aspect legat de diminuarea ciclului enterohepatic.

Distribuţia unui medicament depinde, de asemenea, de proporţia legării lui de proteinele plasmatice.

Cloramfenicolul este legat într-un procent mai mare de aceste proteine la animalele anesteziate cu pentobarbital, crescând consecutiv fracţiunea liberă a pentobarbitalului plasmatic, care va putea apoi să se propage mult mai uşor în sistemul nervos, contribuind astfel la prelungirea anesteziei (11,15).

Biotransformarea

Mecanismele implicate sunt oxidările mediate de enzimele microzomale hepatice. Inducţia microzomală este bine cunoscută pentru citocrom P-450, enzimă cheie a procesului de metabolizare oxidativ, concentraţia acestuia crescând considerabil după administrarea barbituricelor. Inducţia enzimatică are consecinţe farmacologice importante pentru mulţi agenţi, spre exemplu: cumarină, prednison şi pentru barbiturice, deoarece durata activităţii lor este mult redusă.

Efectele hipnotice ale barbituricelor, în prezenţa eterului, sunt crescute ca intensitate şi prelungite ca durată.

Acest fenomen se datorează probabil inhibiţiei enzimelor microzomale.

Când şobolanii inhalează diverse anestezice, de exemplu cloroform, eter, enfluran, halotan, isofluran sau metoxifluran, durata somnului produs de hexobarbital este în descreştere.

Se crede că fenomenul se datorează inducţiilor enzimatice ale anestezicelor (12).

Alţi cercetători au demonstrat că expunerea pe termen lung la anestezicele volatile produce o netezire a reticulului endoplasmatic rugos şi o creştere a concentraţiei citocromului P – 450, ca şi a altor enzime implicate în biotransforamarea medicamentului (7).

La şobolani, biotransformarea difenilhydantoinei este în particular inhibată, probabil datorită efectelor hidroxilării.

La aceleaşi specii, o întârziere a eliminării antipirinei şi paracetamolului este cauzată de eter, pe când acelaşi agent stimulează uşor acetilarea sulfanilamidei (1).

Un studiu recent al interacţiunii dintre eter – antipirină – paracetamol arată că această eliminare tardivă poate fi atribuită unui catabolism hepatic scăzut a acestor substanţe.

Consecinţele eterului sunt observate chiar dacă substanţele studiate sunt

administrate după trezire. În acest caz, eliminarea paracetamolului indică o întârziere mai mare decât cea observată la antipirină comparativ cu rata revenirii conştienţei.

Această diferenţă este legată de timpul de înjumătăţire a acestor medicamente (15 minute pentru paracetamol şi respectiv 75 de minute pentru antipirină). La şobolanii aparent conştienţi, creşterea concentraţiei eterului la nivelul ficatului inhibă biotransforamarea paracetamolului pentru timpii de înjumătăţire (10).

Pe de altă parte, se poate presupune că o cantitate mai mare de eter rămasă în ficat ar fi eliminată în timpul primei durate de înjumătăţire a antipirinei.

Deoarece utilizarea eterului era interzisă pentru studierea acelor substanţe cu un timp de înjumătăţire mai mic, el poate fi folosit în studiul substanţelor cu un timp de înjumătăţire mai mare.

In vitro, eterul inhibă funcţionarea normală a mitocondriilor şi sinteza proteinelor în hepatocitele izolate de la şobolani.

În ţesutul hepatic omogenizat, anumite reacţii de oxidare ca şi anumite reacţii combinate sunt inhibate de anestezice puternic volatile (de exemplu, halotanul, izofluranul, sevofluranul etc).

Aceeaşi întârziere întâlnită în procesul de oxidare, dependent de doză (substrat), in vitro a antipirinei şi a biotransformării paracetamolului sub influenţa eterului a fost demonstrată şi în cazul metabolizării hipnoticelor, a barbituricelor şi a anestezicelor locale (13).

Eliminarea

Orice perturbare în funcţionalitatea ţesuturilor sau organelor responsabile de eliminarea medicamentelor sau metabolizării acestora afectează constanta de epurare (clearence-ul).

O reducere în viteza de eliminare este mult mai frecvent observată pentru anestezicele volatile ca urmare a acţiunii lor deprimante asupra ventilaţiei pulmonare.

Modificările de durată în irigarea cu sânge a ficatului afectează rata de eliminare a medicamentelor de către ficat.

Efectele anesteziei asupra circulaţiei au fost larg studiate (4, 6, 8, 10, 16). Irigarea cu sânge a ficatului este micşorată în cazul anesteziei cu halotan a câinilor, datorită reducerii debitului cardiac (16).

Cantitatea de medicament stocată de hepatocite depinde nu numai de irigarea cu sânge, ci şi de eficienţa excreţiei.

Anestezicele a căror excreţie este mică (antipirina, fenilbutazona) au o eliminare mai puţin afectată de schimbările în circulaţia hepatică.

În orice caz, modificările în circulaţia hepatică afectează substanţele a căror excreţie este mare (de exemplu, propranololul).

Deşi un număr mare de cercetători au studiat influenţa anesteziei asupra debitului urinar, puţine lucrări tratează relaţia dintre irigarea renală cu sânge şi clearence-ul renal al medicamentelor (2).

Este clar că clearence-ul renal al medicamentelor eliminate exclusiv prin filtrare depinde de nivelul filtrării glomerulare.

Întrucât rata filtrării glomerulare rămâne destul de constantă, se poate presupune că anestezicele generale au un efect mic asupra eliminării unor astfel de medicamente.

Eliminarea renală a medicamentelor prin secreţie activă, este influenţată de condiţiile circulatorii, care se modifică în concordanţă cu anestezicul folosit.

Vasoconstricţia de durată mare, medie sau mică este observată la eter, respectiv la barbiturice (14).

CONCLUZII

Având în vedere faptul că marea majoritate a medicamentelor este destinată folosirii la animalele neanesteziate, concentrarea lor la nivelul situsurilor receptoare din ţesuturile ţintă va depinde de dinamica procesului farmacocinetic.

Acest proces poate varia însă în funcţie de modificările fiziologice şi farmacologice datorate anesteziei şi de diferenţele dintre specii. Interpretarea datelor se va face ţinând cont de influenţele anesteziei asupra farmacocineticii şi biodisponibilităţii biologice a medicamentului studiat.

Aceste observaţii permit cea mai bună alegere a tehnicii de anestezie.

Se recomandă a se lua în considerare rezultatele obţinute odată cu separarea

efectelor datorate anesteziei şi a celor ce rezultă din procedurile chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alune H., Olsen H. And Morland J., (1981)** – Diethyl ether influence on the metabolism of antipyrin, paracetamol, and sulphanilamide in isolated rat hetaptocytes. Br. J. Anaesth, 53, 621 – 6.
2. **Bie P., (1980)** – Osmoreceptors, vasopressin, and control of renal water excretion. Physiol. Rev., 60, 961 – 1048.
3. **Bond J.H., Pretins R.A. and Levitt M.D., (1980)** – The effect of anesthesia and laparatomy on blood flow to the stomach, small howel, and colon of the dog. Surgery, 87, 313 – 18.
4. **Bralet A.M., Wepierre J. And Bralet J., (1973)** – Influence de l'anesthesie sur la distribution du debit cardiaque ches la rat. J. Physiol., Paris, 66, 101 – 5.
5. **Cox R.H., (1972)** – Influence of pentobarbital anesthesia on cardiovascular function in trained dogs. Am. J. Physiol., 223, 651 – 9.
6. **Dupont C. and Wepierre J., (1977)** – Modification de la reactivite cardiovasculaire a l'egard de l'isoprenaline sous l'influence de l'anestesique chez le rat. C.R. Soc. Biol., 1003–7.
7. **Duvaldestin Ph., Maze R.I., Nivoche Y. et al., (1981)** – Occupational exposure to halothane results in enzime induction in anesthetic. Anesthesiology, 54, 57 – 60.
8. **Forsyth R.P. and Hoffbrand B.I., (1970)** – Redistribution of cardiac output after sosdium pentobarbital anesthesia in the monkey. Am. J. Physiol., 217, 214 – 17.
9. **Healey T.E.J., Foster G.E., Evans D.F. et al., (1981)** – Effects of some I.V. anesthetic agents on canine gastrointestinal motility. Br. J., Anaesth., 53, 229 – 33.
10. **Johannessen W., Gadeholt G. and Aarbakke J., (1981)** – Effects of diethyl ether anesthesia on the pharmacokinetics of antipirine and paracetamol in the rat. J. Pharm. Pharmacol., 33, 365 – 8.
11. **Lawrence D. and Livingstone A., (1981)** – Opiate like analgesic activity in general anaesthetics. Br. J. Pharmacol., 73, 435 – 42.
12. **Linde H.W. and Berman M.L., (1971)** – Nonspecific stimulation of drug – metabolizing enzymes by inhalation anesthetic agents. Anesth. Analg., 50, 656 – 65.
13. **Poppers P.J., (1980)** – Hepatic drug metabolism and anesthesia Anaesthetist, 29, 55 – 8.
14. **Prince H.L., (1975)** – General anesthetics. In Goodman, A. and Gilman (eds.). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 5-th Ed., pp. 89 – 96. (New York: Mac Millan).
15. **Sanford T.D. and Colby E.D., (1980)** – Effect of xylazine and ketamine on blood pressure, heart rate and respiratory rate in rabbits. Lab. Anim. Sci., 30, 519 – 23.
16. **Su J.Y., Amory D.W., Sands M.P. et al., (1979)** – Effects of ether anaesthesia and surface induced hypotermia on regional blood flow. Am. Heart J., 97, 53 – 60.