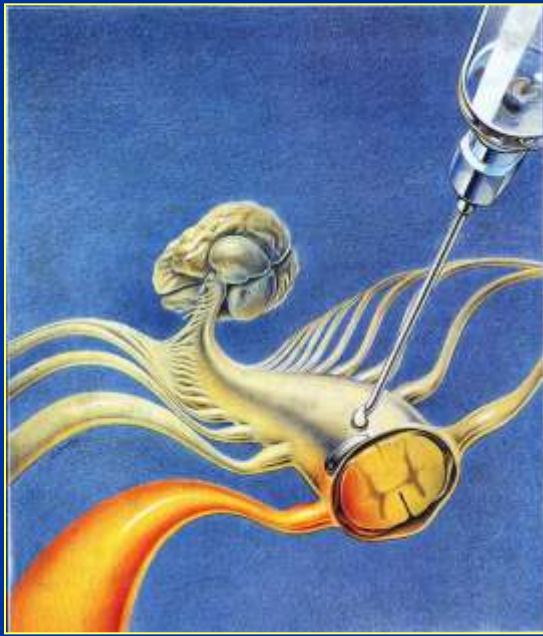


ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΣΤΟΝ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟ & ΥΠΑΡΑΧΝΟΕΙΔΗ ΧΩΡΟ

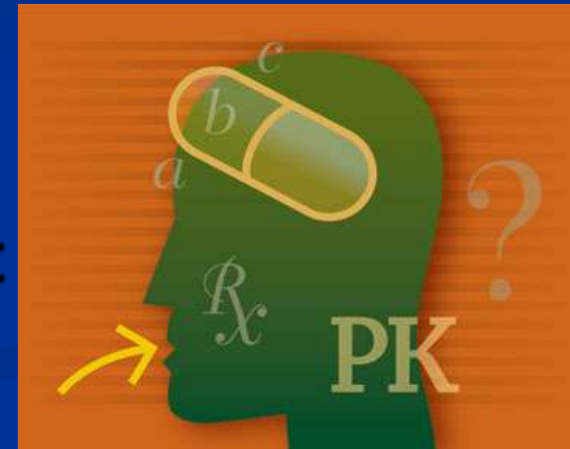


Ιωάννα Σιαφάκα

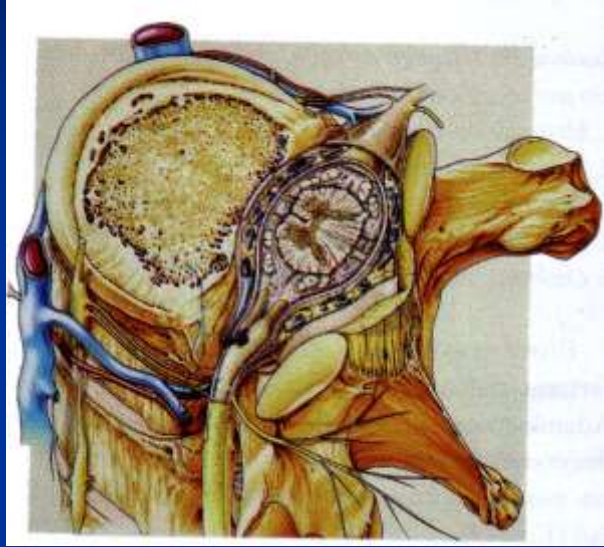
Α' Αναισθησιολογική Κλινική
Κέντρο Θεραπείας Πόνου &
Παρηγορητικής Αγωγής
Αρεταίειο Νοσοκομείο
Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τι είναι Φαρμακοκινητική

- ✓ Μέρος της Φαρμακολογίας
- ✓ Ο όρος **Φαρμακοκινητική** προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις:
 - *φάρμακον*
 - *κινητική / κίνηση*
- ✓ Τι κάνει το ανθρώπινο σώμα στο φάρμακο
- ✓ Συσχέτιση μεταξύ δόσης φαρμάκου & συγκέντρωσής του στις θέσεις δράσης



Νωτιαία Χορήγηση Φαρμάκων



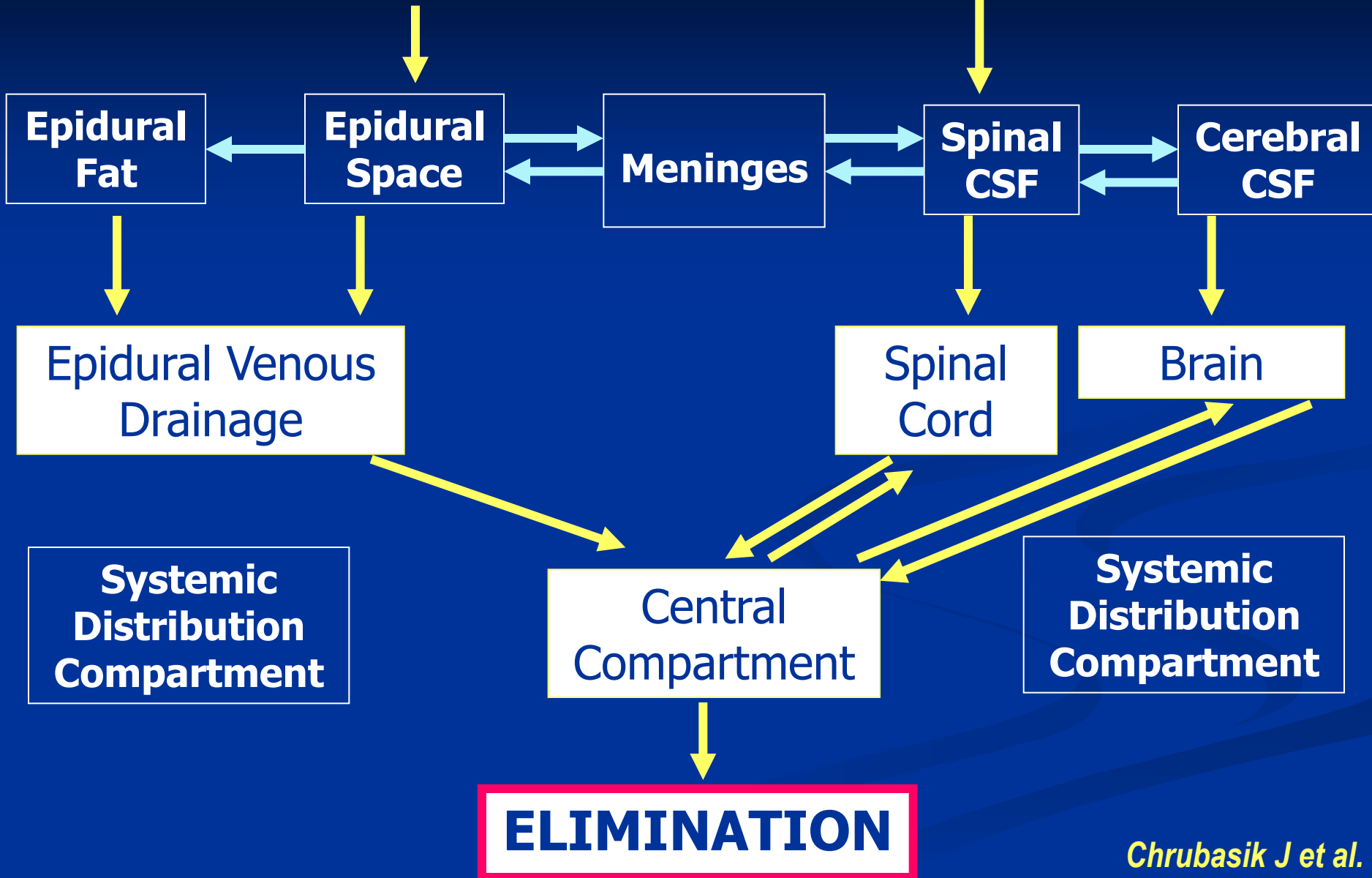
- Καλσιτονίνη
- Σωματοστατίνη
- Οκτρεοτίδη
- Αντιοξειδωτικές ουσίες
- Ziconotide
- Τοπικά Αναισθητικά
- Αγγειοσυσπαστικά
- Οπιοειδή
- α_2 – αδρενεργικοί αγωνιστές
- Ανταγωνιστές NMDA υποδοχέων (κεταμίνη)
- Μιδαζολάμη
- Μπακλοφένη
- Αντιχολινεστερασικά φάρμακα, χολινεργικοί αγωνιστές
- Αδενοσίνη
- Στεροειδή

Φαρμακοκινητική Επισκληριδίου και Υπαραχνοειδούς Χώρου

- Φαρμακολογία Νωτιαίως Χορηγουμένων Φαρμάκων
αντικείμενο πολλαπλών κλινικών & πειραματικών μελετών
- Φαρμακοκινητική Νωτιαίων Φαρμάκων
 - πολλές μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία
 - πειραματικά μοντέλα σε ζώα models
 - ελάχιστα δεδομένα σε ανθρώπους
- Μέχρι σήμερα: Μελέτες έμμεσης προσέγγισης
 - αδυναμία λήψης δειγμάτων από επισκληρίδιο χώρο
 - Μέτρηση C φαρμάκου: πλάσμα & ENY (περιστασιακά)
 - όχι άμεση πειραματική απόδειξη
 - αμφίβολη αξιοπιστία γνώσης



INJECTION - INFUSION

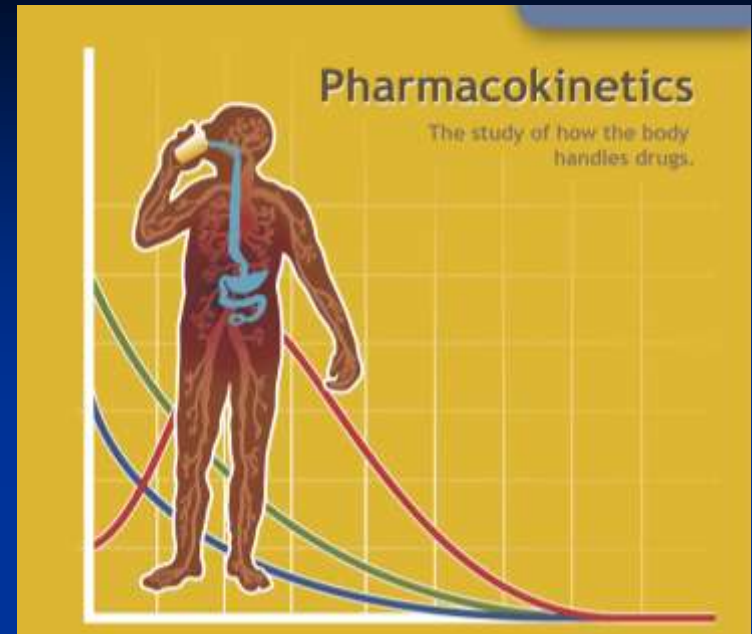


Φαρμακοκινητική Νωτιαίας Χορήγησης

- Μεταβολές Συγκέντρωσης στο χρόνο σε διάφορα Διαμερίσματα
 - Αίμα
 - Επισκληρίδιος Χώρος
 - ΕΝΥ
 - Θέση Δράσης: Νωτιαίος Μυελός
- Καθορίζονται από:
 - φυσιολογικές ιδιότητες φαρμάκου
 - πλειάδα βιολογικών λειτουργιών

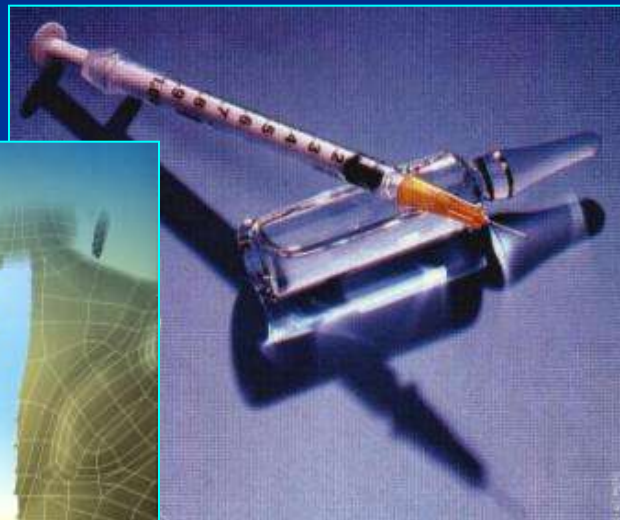
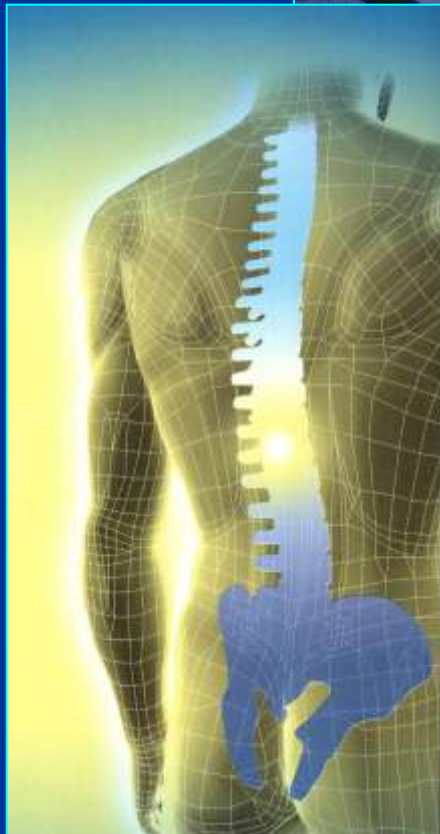
Φαρμακοκινητική

- Χορήγηση
- Απορρόφηση
- Κατανομή
- Δέσμευση - Βιοδιαθεσιμότητα
- Μεταβολισμός (Βιομετασχηματισμός)
- Απέκκριση



ΝΩΤΙΑΙΑ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Φαρμακοκινητική



?

Νωτιαίως Χορηγούμενα Φάρμακα

■ Σκοπός:

Έντονη Νωτιαία Αναλγησία

Μηχανισμός διαμέσου Νωτιαίου Μυελού

χωρίς δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες
σχετιζόμενες με συστηματική χορήγηση

■ Παρανόηση:

κάθε φάρμακο

- επισκληριδώς χορηγούμενο
- υπαραχνοειδώς χορηγούμενο



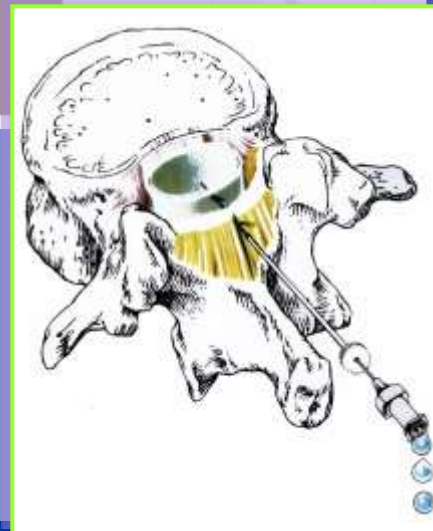
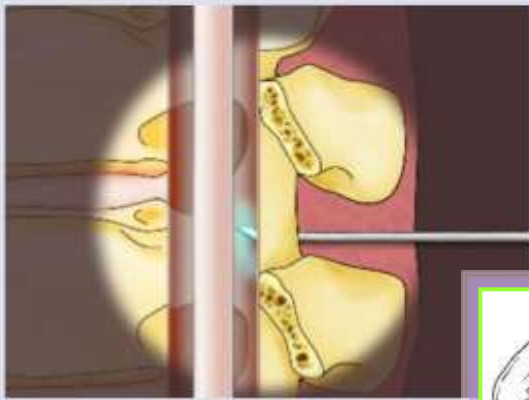
- ## ■ Ακόλουθη αναλγησία **όχι πάντα** με μεσολάβηση εκλεκτικού νωτιαίου μηχανισμού

Νωτιαία Οπιοειδή

- Κοινός μηχανισμός δράσης
- Διαφορές στη φαρμακοκινητική - φαρμακοδυναμική
- Τα οπιοειδή διαφέρουν στην ικανότητα δέσμευσης νωτιαίων υποδοχέων
- Τελικό Αναλγητικό Αποτέλεσμα:
Πολλαπλές διαδικασίες
πριν την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης G

Φάρμακα στον επισκληρίδιο & υπαραχνοειδή χώρο

Epidural analgesia



Μηχανισμός Δράσης - Βιοδιαθεσιμότητα

- Το αποτέλεσμα εξαρτάται από:
 - «Συγγένεια»
 - Ικανότητα προσέγγισης υποδοχέων
- Διείσδυση στο νευρικό ιστό: The rate limiting step
- Παράγοντες που επιδρούν στη διαμεμβρανική κίνηση
 - pK_a (όσο μικρότερο pK , τόσο μεγαλύτερο κλάσμα μη ιονισμένης μορφής σε pH 7.4)
 - Μοριακό Βάρος
 - Δέσμευση με πρωτεΐνες
 - Λιποδιαλυτότητα

EPIDURAL DRUGS – ROUTES OF UPTAKE

POTENTIAL FATES

EPIDURAL ADMINISTRATION

Paraspinous
Muscle Space
through
intervertebral
foramina

Diffusion into
ligaments that
border epidural
space

Diffusion
across
meninges
(CSF mixture)

Vascular Uptake by
Epidural Vessels

Diffusion to
lipophilic tissues in
epidural space
(epidural fat)

Στόχος Δράσης: Υποδοχείς

■ Επισκληριδίως Χορηγούμενα Φάρμακα:

Σκληρά



Αραχνοειδής



ΕΝΥ



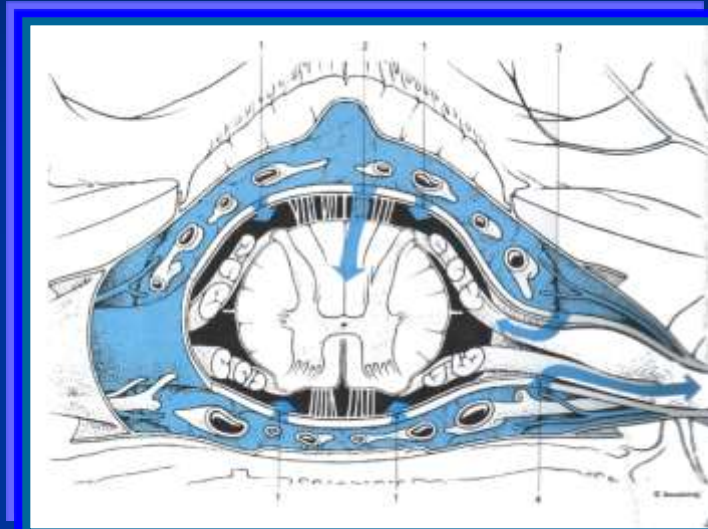
Χοριοειδής



Λευκή Ουσία ΝΜ



Φαία Ουσία ΝΜ → οπίσθια κέρατα



■ Ανταγωνιστικές Οδοί

- Πρόσληψη στο επισκληρίδιο λίπος
- Πρόσληψη στη συστηματική Κυκλοφορία

Στόχος Δράσης: Υποδοχείς

■ Υπαραχνοειδώς Χορηγούμενα Φάρμακα:



ΕΝΥ



Χοριοειδής

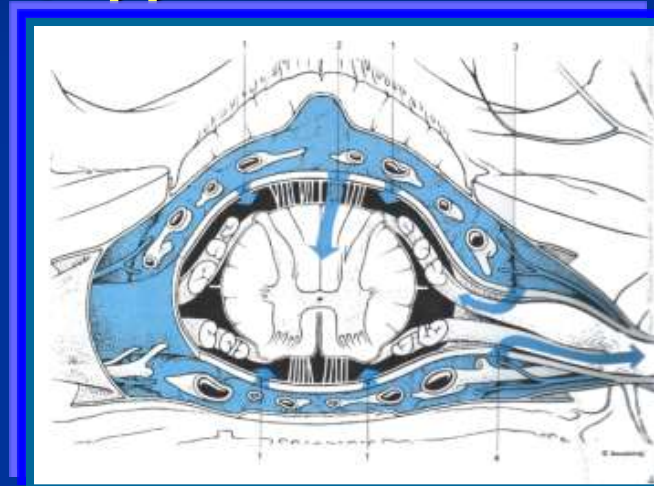


Λευκή Ουσία ΝΜ



Φαία Ουσία ΝΜ

→ οπίσθια κέρατα



■ Ανταγωνιστικές Οδοί

- Πρόσληψη στο επισκληρίδιο λίπος
- Πρόσληψη στη συστηματική Κυκλοφορία

Απορρόφηση - Κατανομή

Ο ρυθμός & και ο βαθμός εξαρτώνται από

- Χημική Δομή φαρμάκου
- Ρυθμό Αιματικής Ροής
- Διαπερατότητας διαμέσου μεμβρανών
- Δέσμευση με πρωτεΐνες αίματος
- Διαδικασίες αποδόμησης

Ο ΜΟΝΟΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΑΚΑΤΑΝΟΜΗΣ
ΑΠΟ ΕΧ ΣΕ ΥΧ:

Διάχυση μέσω μηνίγγων

Bernards CM et al.
Anesthesiology 1994; 80: 872 – 878
Curr Opin Anesthesiol 2003; 17: 441 - 447

Φυσιοχημικές Ιδιότητες Φαρμάκου

■ Pk_a

■ Partition coefficient

- Λιποδιαλυτότητα

- Octanol:Buffer distribution coefficient

■ Permeability coefficient

Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 1)

Differences among Opioids

Christopher M. Bernard, M.D.,* Danny D. Shen, Ph.D.,† Emily S. Sterling, Pharm.D.,‡ Jason E. Adkins, B.S.,‡
Linda Risler, B.S.,§ Brian Phillips, B.S.,§ Wolfgang UmmeHofer, M.D.||

Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 2)

Effect of Epinephrine

Christopher M. Bernard, M.D.,* Danny D. Shen, Ph.D.,† Emily S. Sterling, Pharm.D.,‡ Jason E. Adkins, B.S.,‡
Linda Risler, B.S.,§ Brian Phillips, B.S.,§ Wolfgang UmmeHofer, M.D.||

• in vivo pig model

• Τεχνική Μικροδιάλυσης

• Συνεχή Δείγματα

• Bolus Επισκληριδίας

μορφίνη, αλφεντανύλη,
σουφεντανύλη, φαιντανύλη

• Ποσοτικοποίηση Ανακατανομής

• Μετρούμενες Συγκεντρώσεις

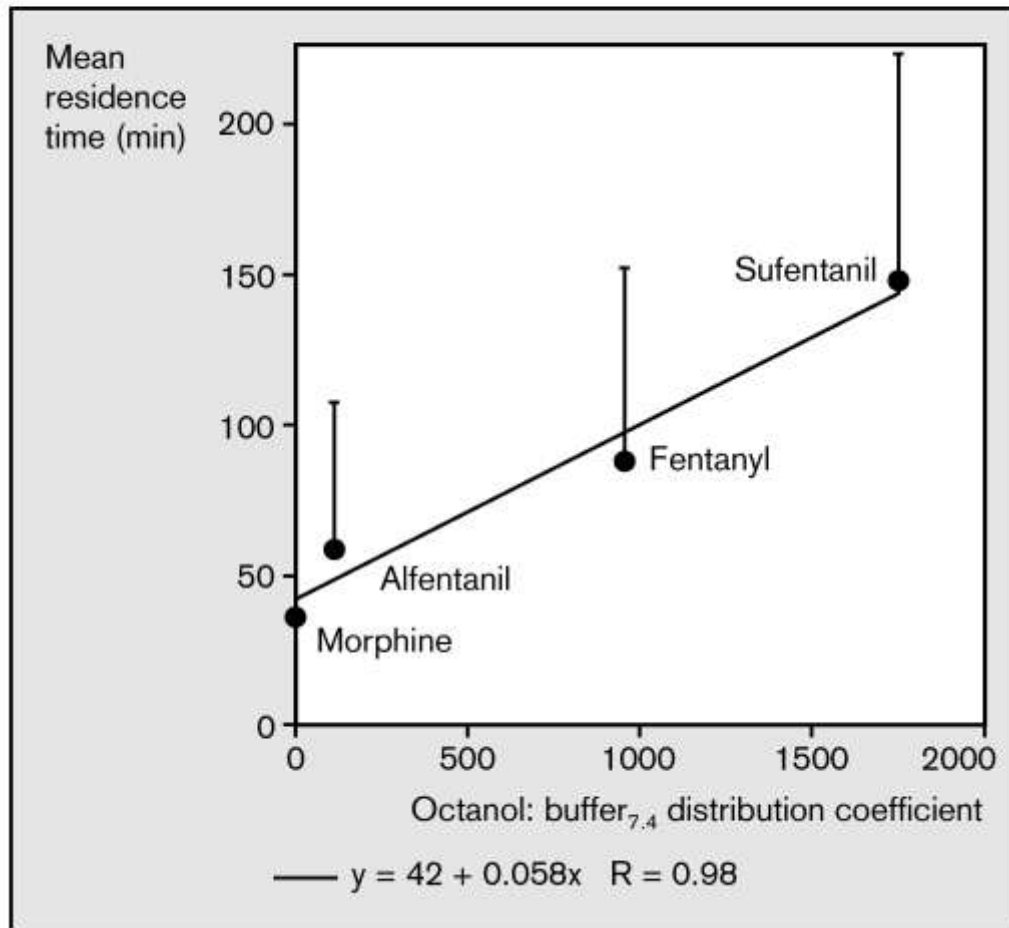
- Επισκληριδίου Χώρος

- Υπαραχνοειδής Χώρος

- Πλάσμα Φλεβικής κυκλοφορίας

- Πλάσμα Φλεβικού Αίματος επισκληριδίας

Figure 1. Relationship between opioid mean residence time in the epidural space and opioid lipid solubility (octanol:buffer distribution coefficient)



Λιποδιαλυτότητα

&

Μέσος Χρόνος Παραμονής (MRT) στον επισκληρίδιο χώρο

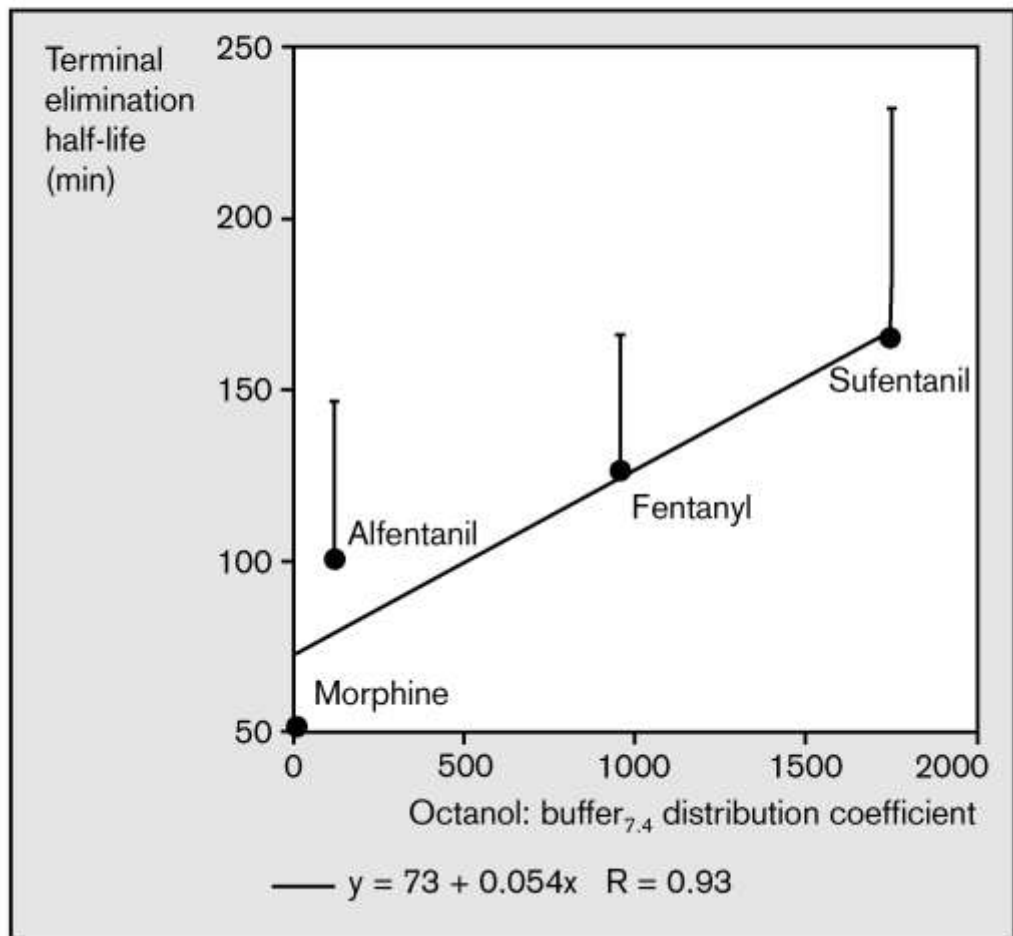
ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Bernards CM et al.

Anesthesiology 2003; 99: 455 – 465

Curr Opin Anesthesiol 2003; 17: 441 - 447

Figure 2. Relationship between opioid lipid solubility (octanol:buffer_{7.4} distribution coefficient) and terminal elimination half-life in the epidural space



Lipid Solubility

&

Terminal Elimination Half – Life in epidural space

ΓΡΑΜΜΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Bernards CM et al.

Anesthesiology 2003; 99: 455 – 465

Curr Opin Anesthesiol 2003; 17: 441 - 447

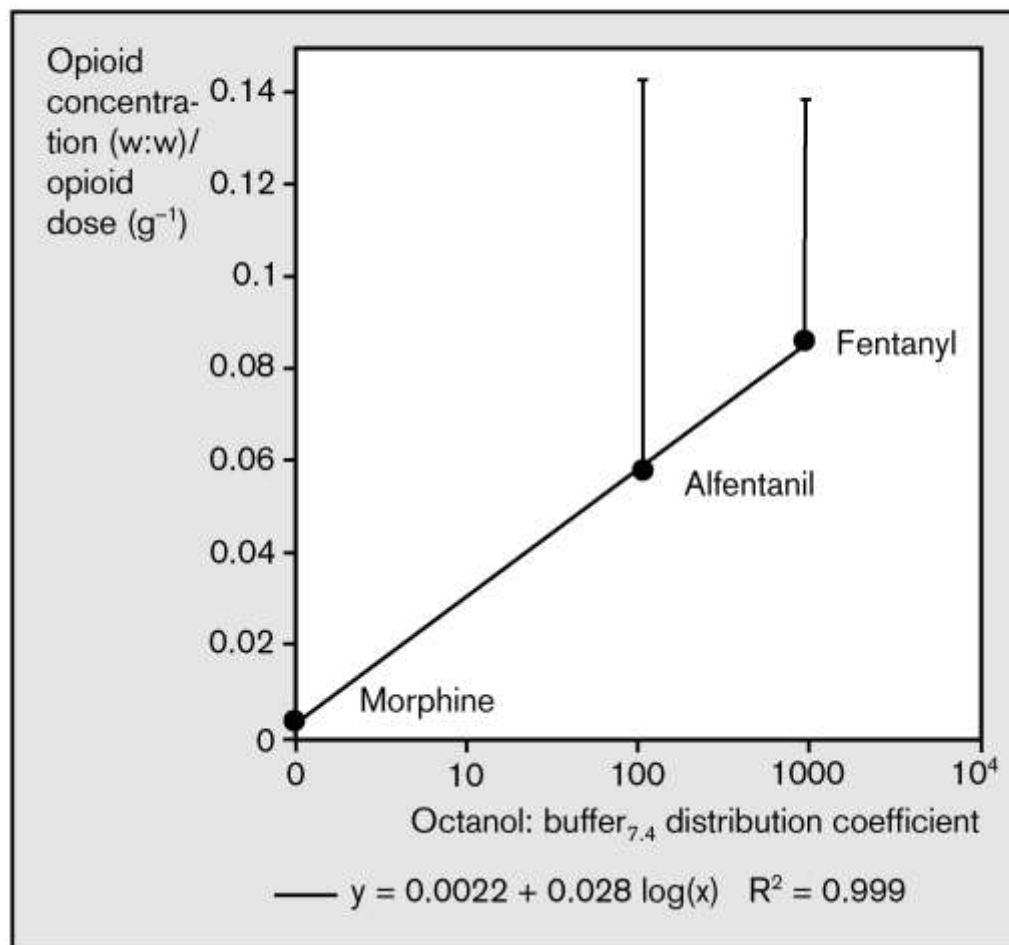
Lipid Solubility

&

Dose –
Normalized C
in epidural fat
(lumbar ES)

ΓΡΑΜΜΙΚΗ
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

Figure 3. Relationship between the opioids' octanol:buffer_{7.4} distribution coefficients and their dose-normalized concentration (w:w) in fat taken from the lumbar epidural space at the conclusion of the experiment



Bernards CM et al.

Anesthesiology 2003; 99: 455 – 465

Curr Opin Anesthesiol 2003; 17: 441 - 447

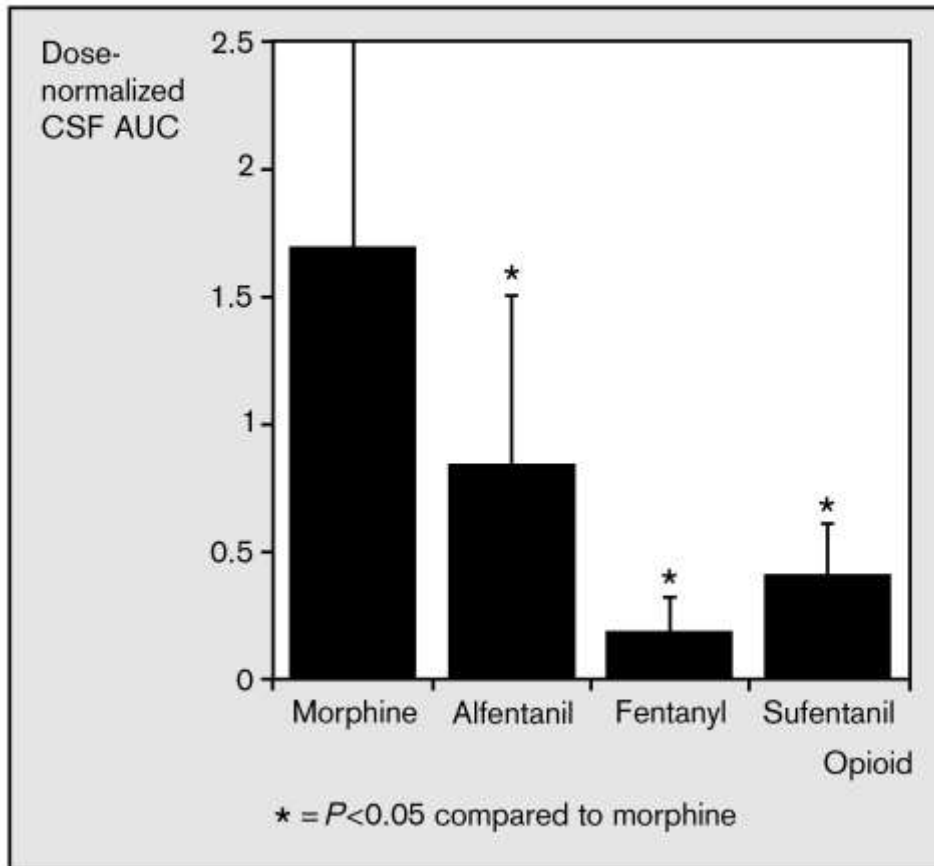
Επισκληρίδια Χορήγηση Φαρμάκων Λιποδιαλυτότητα

Λιποδιαλυτά Φάρμακα

- Περνούν σημαντικά **μεγαλύτερο χρόνο** στον επισκληρίδιο χώρο
- Απαιτούν σημαντικά **μεγαλύτερο χρόνο αποδόμησης** από τον επισκληρίδιο χώρο
- **Μεγαλύτερη Κατανομή** στο επισκληρίδιο λίπος
- Συνεχής Αργή **Απελευθέρωση** στον επισκληρίδιο χώρο

Λιποδιαλυτά οπιοειδή

Figure 4. Dose-normalized area under the curve (AUC) for morphine, alfentanil, fentanyl and sufentanil in the spinal cerebrospinal fluid (CSF) opposite the site of epidural administration



Morphine's AUC exceeds that of all other opioids. Data from Bernards et al. [10••].

Bernards CM et al.

Anesthesiology 2003; 99: 455 – 465

Curr Opin Anesthesiol 2003; 17: 441 - 447

- Μικρότερη C στο ΕΝΥ
- Μικρότερη βιοδιαθεσιμότητα στο ΕΝΥ
- Μεγαλύτερο ποσοστό μορφίνης φθάνει στο ΕΝΥ σε σχέση με τα πιο λιπόφιλα οπιοειδή
- Ταχεία Αποδόμηση / Κάθαρση από ΕΧ στην Κυκλοφορία
- Μικρό ποσοστό φαρμάκου διαθέσιμο σε νωτιαίο επίπεδο
- Συστηματική δράση

Epidural, Cerebrospinal Fluid, and Plasma Pharmacokinetics of Epidural Opioids (Part 2)

Effect of Epinephrine

Christopher M. Bernard, M.D.,* Danny D. Shen, Ph.D.,† Emily S. Sterling, Pharm.D.,‡ Jason E. Adkins, B.S.,‡ Linda Risler, B.S.,§ Brian Phillips, B.S.,§ Wolfgang UmmeHofer, M.D.||

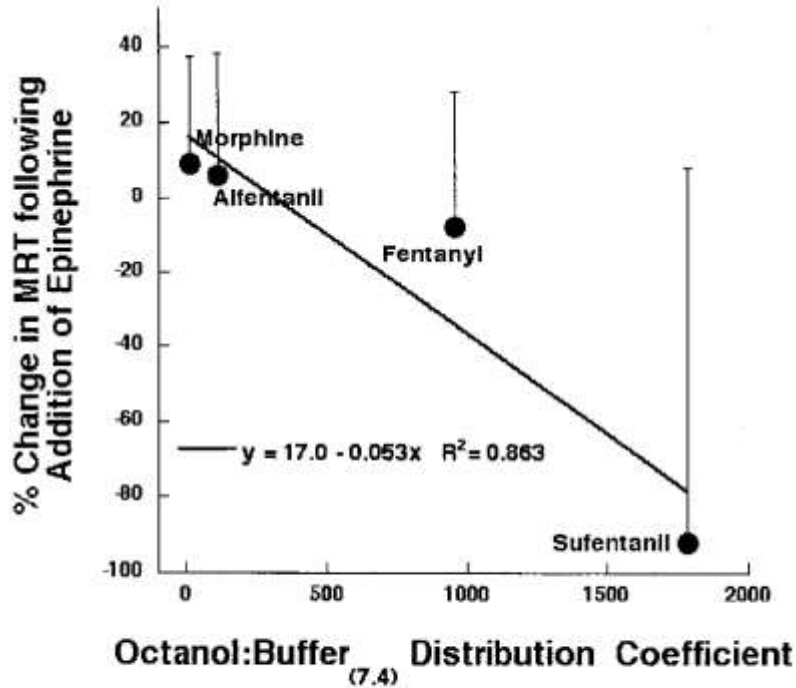


Fig. 2. Relationship between the octanol:buffer_(7.4) distribution coefficient and MRT of the opioids in the lumbar (L5) epidural space.

Δράση Επινεφρίνης

ΟΜΣΣ Επισκληριδίας

↑ MRT μορφίνης

↓ MRT φαιντανύλης, σουφεντανύλης

Καμιά επίδραση στην αποδόμηση της μορφίνης στον ΕΧ

↓ terminal elimination half life φαιντανύλης σουφεντανύλης

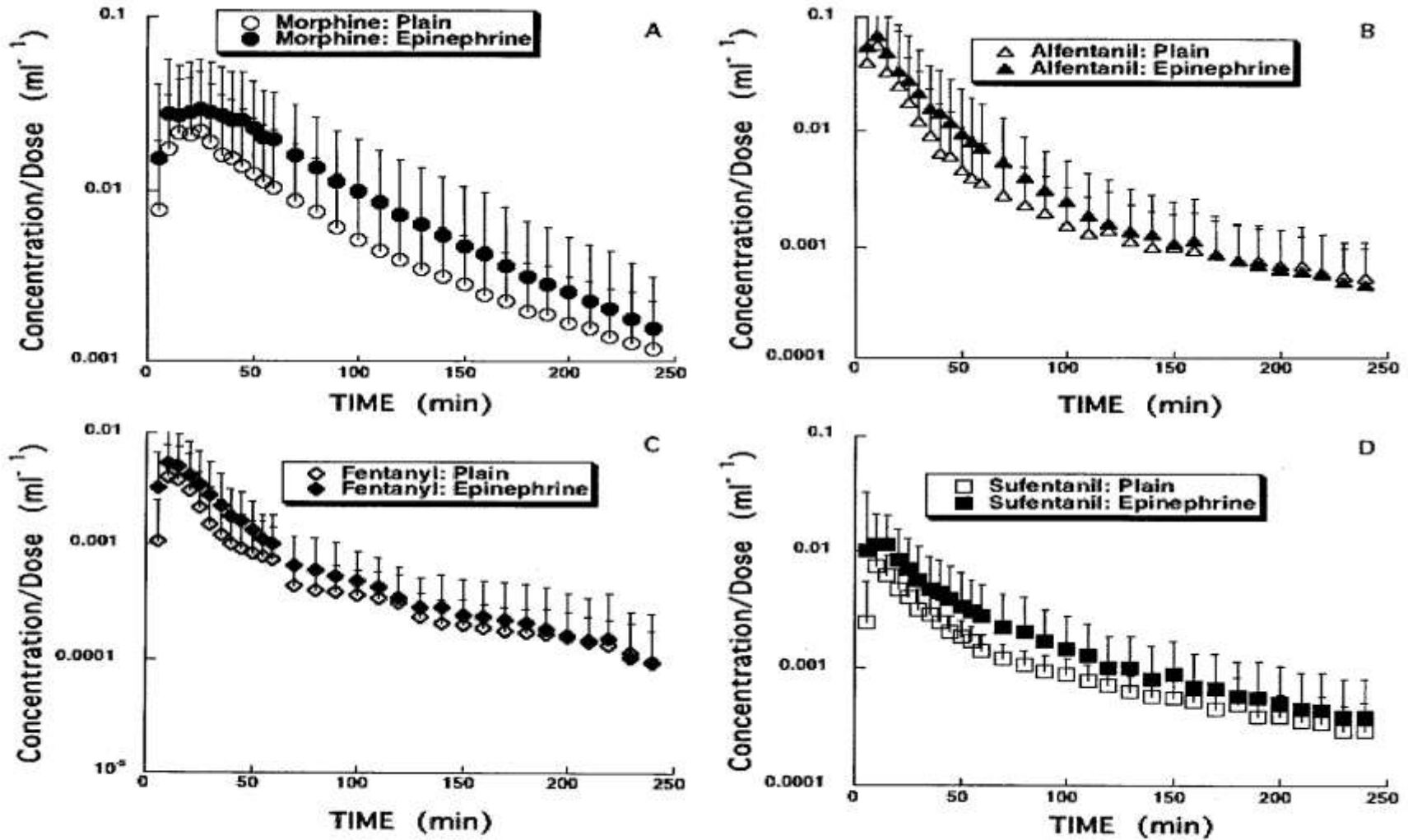


Fig. 4. Dose-normalized concentration–time plots of morphine (A), alfentanil (B), fentanyl (C), and sufentanil (D) in the cerebrospinal fluid of the lumbar (L5) intrathecal space with and without epinephrine.

Increased AUC concentration time in the intrathecal space of morphine

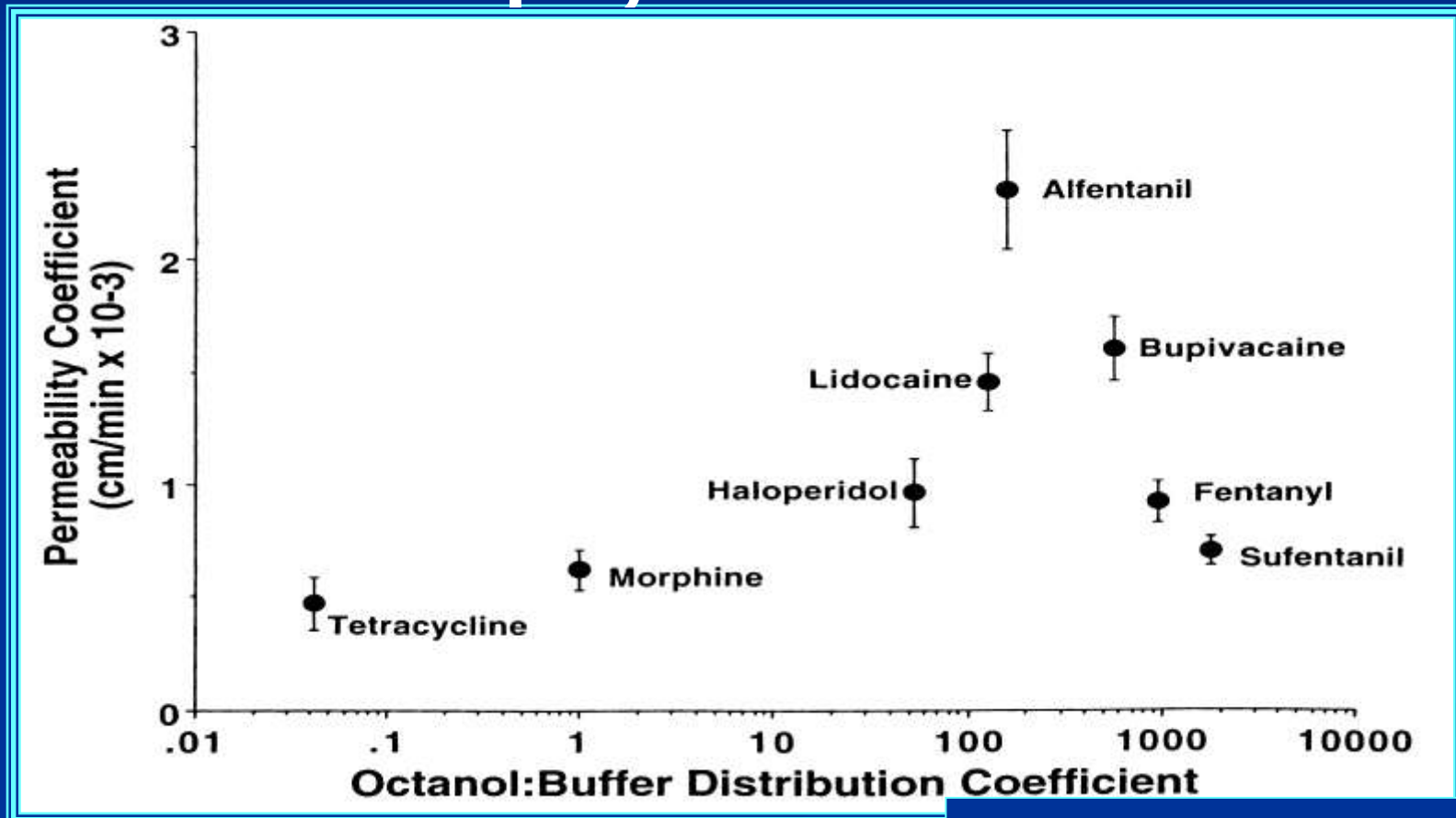
No effects in pharmacokinetics of other opioids in lumbar intrathecal space

Αρχές Απορρόφησης Οπιοειδή από ΕΧ στο ΕΝΥ & ΝΜ

- Διαφορετική Διαπερατότητα μέσω των μηνίγγων
- Μηνιγγική Διαπερατότητα
- Σημαντικές Διαφορές των κλινικά διαθέσιμων οπιοειδών
- Κανένας σημαντικός ρόλος στην απορρόφηση

Διφασική Συσχέτιση

Σταθερών μηνιγγικής διαπερατότητας & Λιποδιαλυτότητας οπιοειδών



Bernards CM et al.
Anesthesiology 1991; 75: 827 – 832

Αρχές Απορρόφησης - Κατανομής

Οπιοειδή από ΕΧ σε ΕΝΥ και ΝΜ

- Γενική Αρχή:

Απλή Διάχυση

Concentration Gradient

■ Αλλά στον επισκληρίδιο χώρο

Επιπλέον

Παλμικότητα (pulsation) με τη συστολή
Κινητική ενέργεια στα μόρια των
οπιοειδών

Παραγωγή Κίνησης

Αρχές Απορρόφησης - Κατανομής Οπιοειδή από ΕΧ σε ΕΝΥ και ΝΜ

■ Εκλεκτική Διάχυση

- αραχνοειδείς λάχνες (spinal nerve root cuffs)

■ Πρόσληψη

- εγκάρσιες αρτηρίες που διασχίζουν ΕΧ
- αγγειακή κατανομή στο ΝΜ

■ Η απορρόφηση επηρεάζεται από

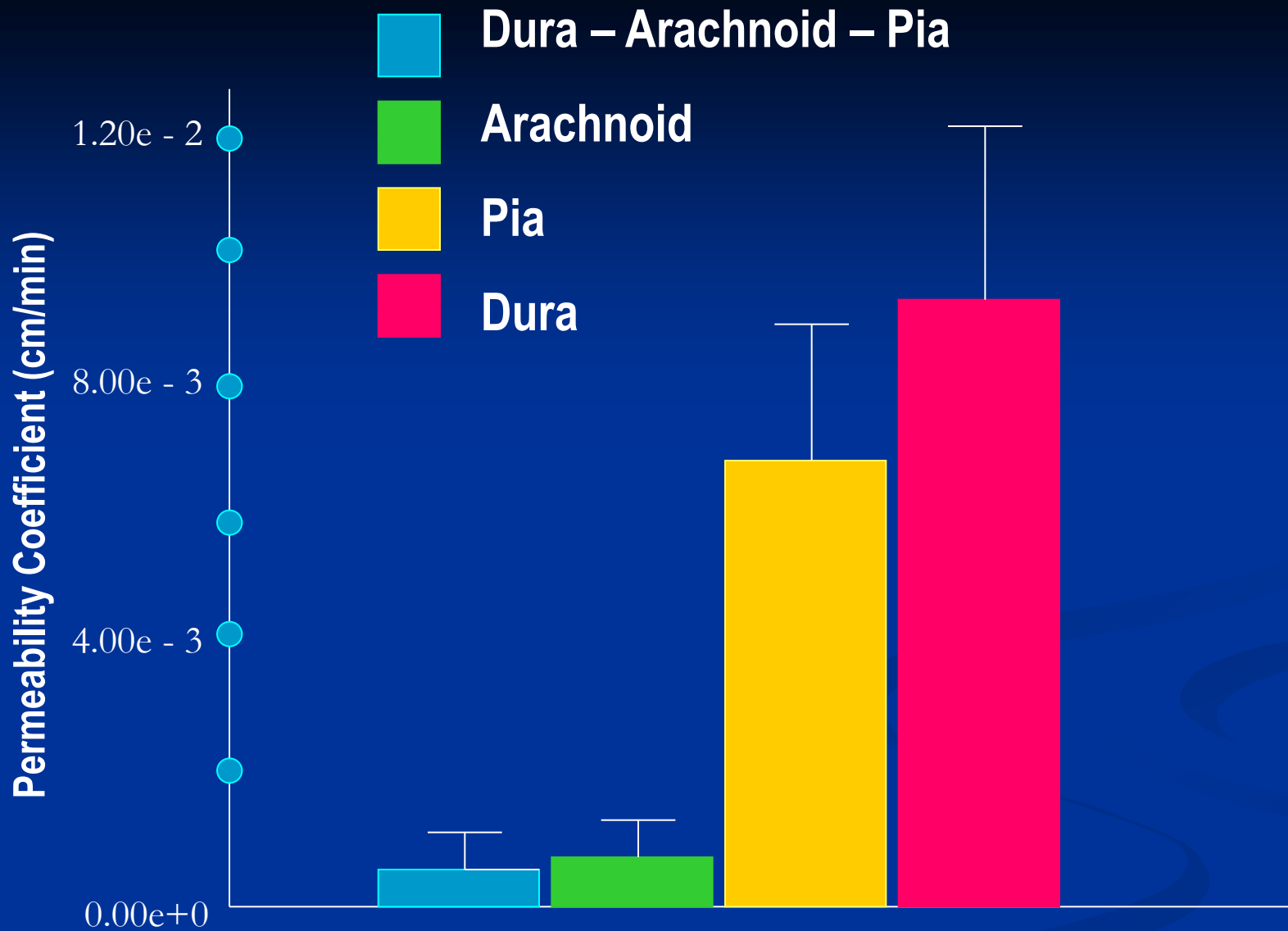
ποσότητα αιματικής ροής στο σημείο έγχυσης

■ Διάχυση μέσω μηνίγγων ΝΜ

ΦΡΑΓΜΟΙ ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ

Σκληρά Μήνιγγα

- Η παχύτερη των νωτιαίων μηνίγγων
- Εκλεκτικός **Φυσικός Φραγμός**
- Όχι σημαντικός Φραγμός Διαπερατότητας
- Όχι σημαντικός ρόλος στην κατανομή των οπιοειδών
- Σημαντική Θέση **Κάθαρσης Φαρμάκων**
 - Έσω Επιφάνεια σκληράς
 - Πλούσιο Αγγειακό Δίκτυο
- Αποτελεσματικός **Φραγμός Κάθαρσης** φαρμάκων που διαχέονται: από Επισκληρίδιο σε Υπαραχνοειδή Χώρο
- Θέση Κάθαρσης
- Επισκληριδίως Χορηγούμενα Φάρμακα στο Πλάσμα
- ↓ διαθέσιμο φάρμακο σε νωτιαίο επίπεδο
- Συστηματική Δράση (δοσοεξαρτώμενη)



Permeability of morphine through the individual spinal meninges of the monkey (macaca nemestrina)

Bernards CM & Hill HF. Anesthesiology, 1990; 73: 1214 - 1219

Φραγμός Απορρόφησης Αραχνοειδής Μήνιγγα

Ummerhoffer WC et al. Anesthesiology 1998; 88: 1259 - 1265

Αραχνοειδής: βασικός μηνιγγικός φραγμός

- > 90% της αντίστασης στη διάχυση φαρμάκου
- 6 -10 στοιβάδες στενά συνδεδεμένων κυττάρων
- Επαναλαμβανόμενες aqueous:lipid interfaces
- Μεταβολικός φραγμός
 - Περιέχει ένζυμα για μεταβολισμό ουσιών
- Αραχνοειδείς Λάχνες
 - ↓ μετακίνηση ουσιών εκτός ENY
 - ↓ Ενεργητική μεταφορά με πινοκύττωση / Όχι πόροι ανοικτοί
 - ↓ Μεταφορά στο ENY δε συμβαίνει

Η μοίρα των υπαραχνοειδώς χορηγουμένων φαρμάκων

- ▣ Οπιοειδή στο ΕΝΥ: με απευθείας έγχυση ή από ΕΧ
Παρόμοια συμπεριφορά
- ▣ **Διάχυση** στον ΕΧ → Συστηματική Κυκλοφορία
 - Ποσότητα φαρμάκου στον ΥΧ: **ΧΑΝΕΤΑΙ**
 - **Βασική Οδός Αποδόμησης** για ΥΠ φάρμακα
- ▣ **Διάχυση** στο ΝΜ → Συστηματική Κυκλοφορία
- ▣ **Κεφαλική Κατανομή Υδρόφιλων Οπιοειδών**
Περισσότερο ταχεία σε σχέση με λιπόφιλα

Η μοίρα των υπαραχνοειδώς χορηγουμένων φαρμάκων

▣ Κεφαλική Κατανομή - Επέκταση:

- Απλή Διάχυση
 - Θ
 - MB (τετραγωνική ρίζα)
- Bulk Flow – Movement
 - Ενέργεια από την παλλόμενη ροή αίματος στο ΚΝΣ
 - Παροδική αύξηση όγκου εγκεφάλου
 - Ο παλλόμενος εγκέφαλος δρα ως έμβολο
 - Η δύναμη κίνησης ΕΝΥ: κάτω ραχιαία & πάνω κοιλιακά
- Με την κίνηση του ΕΝΥ μετακινούνται και ουσίες που περικλείονται σε αυτό
- Βαρύτητα εγχυόμενου διαλύματος: καμιά δράση

Anesthesiology

2000; 92:739-53

© 2000 American Society of Anesthesiologists, Inc.

Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Comparative Spinal Distribution and Clearance Kinetics of Intrathecally Administered Morphine, Fentanyl, Alfentanil, and Sufentanil

Wolfgang C. Ummenhofer, M.D.,* Rosalin H. Arends, Ph.D.,† Danny D. Shen, Ph.D.,‡
Christopher M. Bernards, M.D.§

Η μοίρα των υπαραχνοειδών φαρμάκων

☐ Κεφαλική Επέκταση & Λιποδιαλυτότητα

- Όγκος Κατανομής

- Υδρόφοβα: Μεγαλύτερος V_d στο ΝΜ
- Ταχύτερη μεταφορά έξω από ΕΝΥ σε υδρόφοβα περιβάλλοντα

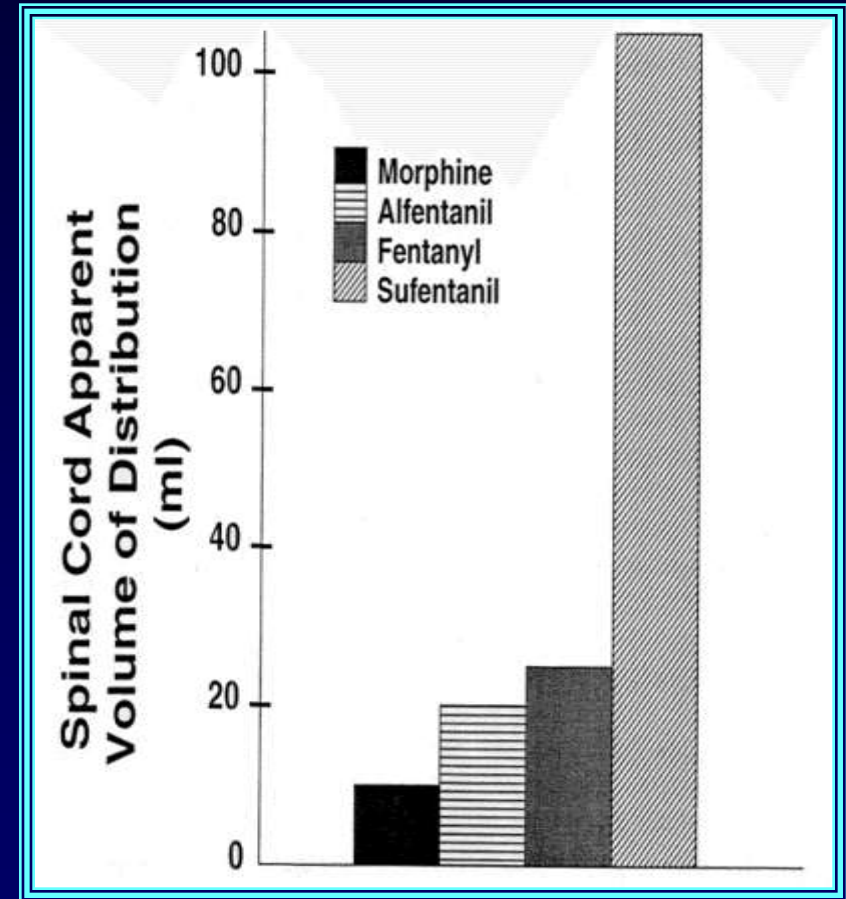


- Διαφορετικοί ρυθμοί κάθαρσης φαρμάκων από το ΕΝΥ

- Οι ρυθμοί αυξάνονται με τη λιποφιλικότητα



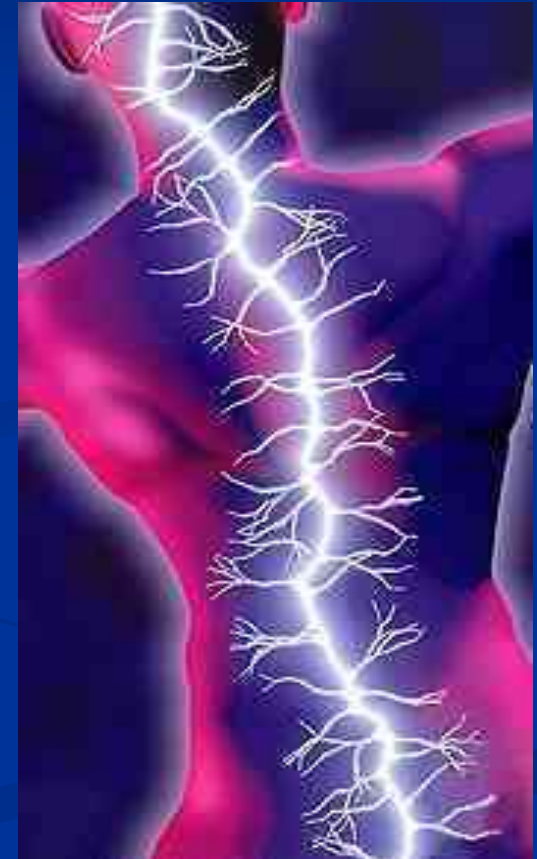
- Υπερνωτιαίες ανεπιθύμητες ενέργειες



Οπίσθια Κέρατα ΝΜ

Στόχος Νωτιαίων Οπιοειδών

- Οπιοειδή: Διαπερνούν ΝΜ
- Στόχος: Φαιά Ουσία
- Βιοδιαθεσιμότητα οπιοειδών στους υποδοχείς
- Λιποφιλία
 - ↓ Ικανότητα προσέγγισης φαιάς ουσίας
 - Συσσώρευση στη λευκή ουσία



Μορφίνη

Υδρόφιλη

Χαμηλός V_d στο NM

Αργή Κάθαρση στο πλάσμα

Υψηλή normalized AUC του NM

Εκλεκτική Κατανομή στη φαιά ουσία

Άλλα οπιοειδή

Χαμηλή έκθεση στο NM

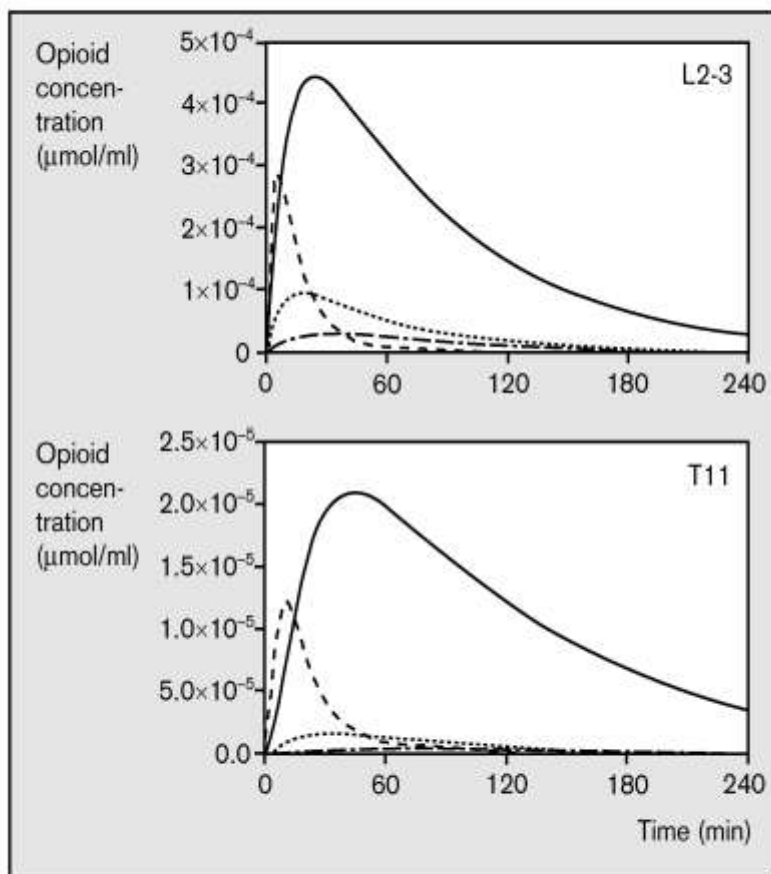
Alfentanil: υψηλή κάθαρση από NM

Fentanyl: Ταχεία κατανομή στο λίπος EX

Sufentanil: υψηλός V_d στο NM

Εκλεκτική Κατανομή στη λευκή ουσία

Figure 6. Concentration of morphine (solid line), alfentanil (dashed line), fentanyl (dotted line) and sufentanil (dots and dashes)



Concentration measured in the extracellular fluid of the spinal cord at the L2-3 site of intrathecal opioid administration and the more rostral T11 spinal cord segment. Morphine achieves much higher concentrations and persists significantly longer than any of the other opioids at both levels and morphine. Data from Ummenhofer et al. [14].

Ummenhofer WC et al.

Anesthesiology 2000; 92: 739 – 753

Επισκληρίδια vs IV Sufentanil

- Παρόμοια διάρκεια αναλγησίας
 - Απαιτεί παρόμοιες δόσεις
- Παρόμοιος βαθμός αναλγησίας
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
 - Παρόμοια συχνότητα
- Αναλγησία παραγόμενη από επισκληρίδιο έγχυση= αποτέλεσμα επαναπρόσληψης από πλάσμα ανακατανομή σε εγκέφαλο & περ. υποδοχείς
Καμιά δράση στο NM
- Κανένα κλινικό πλεονέκτημα επισκληριδίου έναντι iv έγχυσης σουφεντανύλης

Epidural vs IV Fentanyl

- Analgesia produced by epidural infusion
 - result of uptake into plasma
 - redistribution to brain & peripheral receptors
 - no action on SC
- Analgesia produced by epidural bolus
 - selective spinal mechanism
- Short – lived spinally mediated mechanism
- No clinical advantage of epidural fentanyl infusion over IV infusion

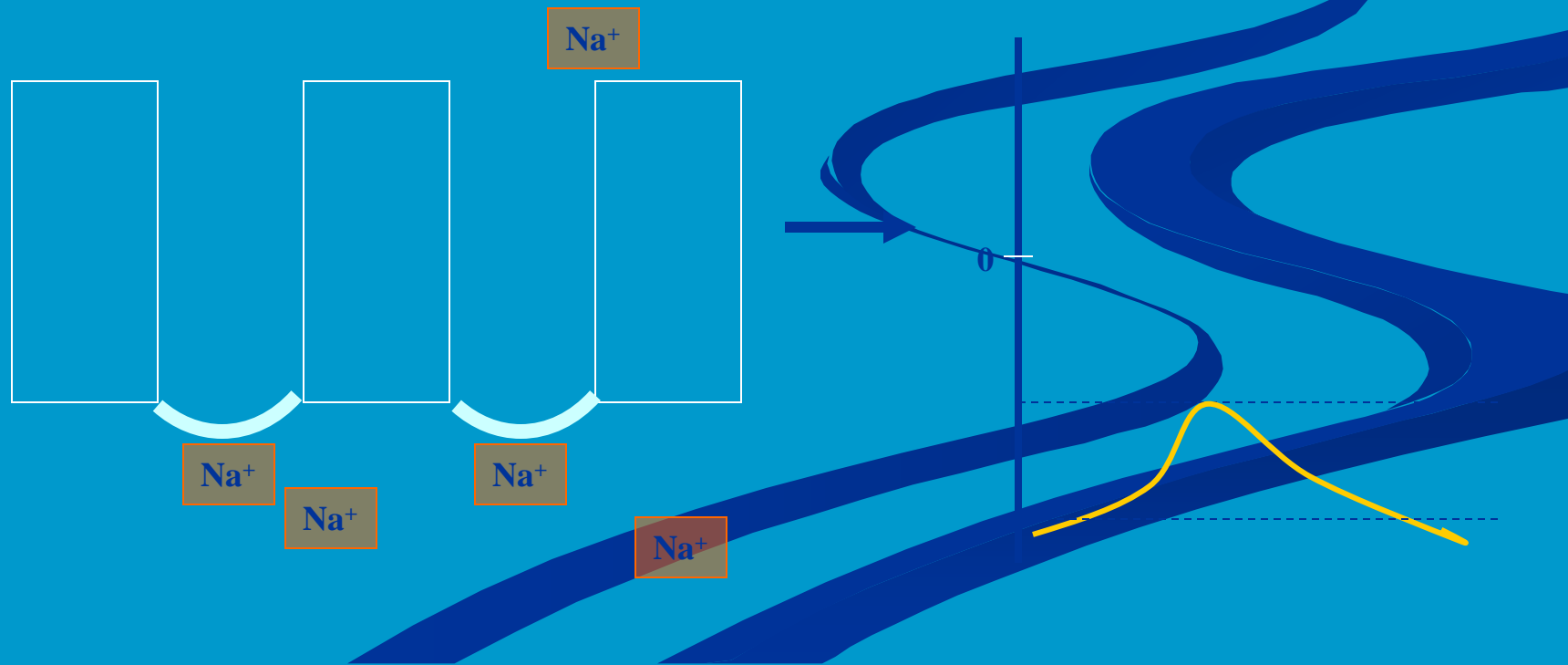
Epidural vs IV Fentanyl In Labour

- Analgesia produced by epidural infusion
spinal site of analgesia
- Analgesia produced by epidural bolus
selective spinal mechanism
- Different response to epidural fentanyl in labour
- ➔ Endogenous analgesic systems activated by labour
Decrease the amount of exogenous analgesic necessary to
produce analgesic effect
- ➔ Elevated endogenous opioids in labour
- ➔ Pregnancy: increased sensitivity to LA
Needs of spinal opioid to produce analgesia
in the presence of LA: less

Τοπικά Αναισθητικά

- Μηχανισμός Δράσης

Δέσμευση σε αντλίες Na^+ προικαλεί αποκλεισμό αγωγιμότητας, αναστέλλοντας είσοδο Na^+ στο κύτταρο



Cerebrospinal Fluid Bioavailability and Pharmacokinetics of Bupivacaine and Lidocaine after Intrathecal and Epidural Administrations in Rabbits Using Microdialysis

ROZENN CLEMENT, JEAN-MARC MALINOVSKY, PASCAL LE CORRE, GILLES DOLLO, FRANCOIS CHEVANNE, and ROGER LE VERGE

Spinal biopharmaceutics of bupivacaine and lidocaine by microdialysis after their simultaneous administration in rabbits

Rozenn Clément*, Jean-Marc Malinovsky, Pascal Le Corre, Gilles Dollo, Francois Chevanne, Roger Le Verge

Laboratoire de Pharmacie Galénique et Biopharmacie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Rennes 1, 35043 Rennes Cedex, France

International Journal of Pharmaceutics 203 (2000) 227-234

Τοπικά Αναισθητικά

επισκληρίδιος & υπαραχνοειδής Φαρμακοκινητική

- Υπαραχνοειδής Βιοδιαθεσιμότητα

Λιδοκαΐνη

Βουπιβακαΐνη

Μίγμα

- Πειραματικό μοντέλο σε κουνέλια (υπαραχνοειδής αναισθησία)

- Τεχνική Μικροδιάλυσης

- Σύγχρονη Χορήγηση

- 12.3% βουπιβακαΐνη, 17,9% λιδοκαΐνη

- 5.5% and 17.7% αντίστοιχα αν ξεχωριστή χορήγηση

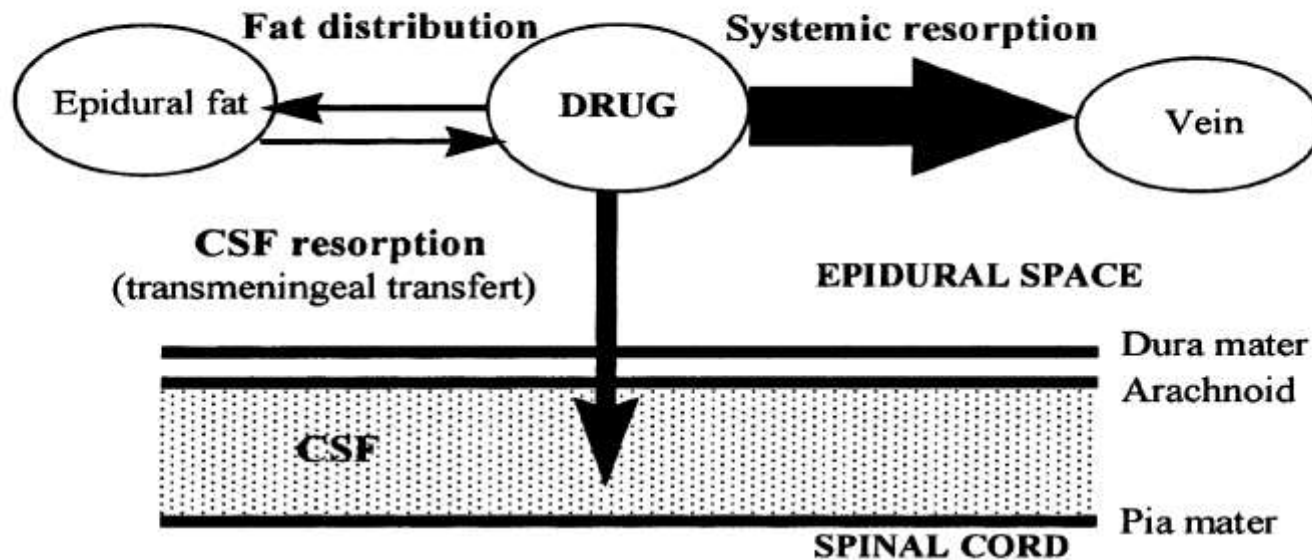


Fig. 5. Schematic representation of the competitive processes involved in the disposition of drugs administered in the epidural space.

Πιο αργή & πιο χαμηλή απορρόφηση BUPI

Αύξηση υπαραχνοειδούς βιοδιαθεσιμότητας BUPI

Αίτιο: Αγγειοσυσπαστική Επίδραση Λιδοκαΐνης

Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 4, April 2004 (© 2004)

Spinal Disposition and Meningeal Permeability of Local Anesthetics

**Rozenn Clément,¹ Jean-Marc Malinovsky,¹
Patrice Hildgen,² Gilles Dollo,¹ Jean Pierre Estèbe,¹
François Chevanne,¹ Roger Le Verge,¹ and
Pascal Le Corre^{1,3}**

Conclusions. The unexpected increase in CSF bioavailability with a decrease in absorption rate through meninges emphasizes the role of specific competitive clearance and distribution processes in the epidural space.

Effect of Epinephrine on IT Pharmacokinetics of Ropivacaine after Epidural Administration

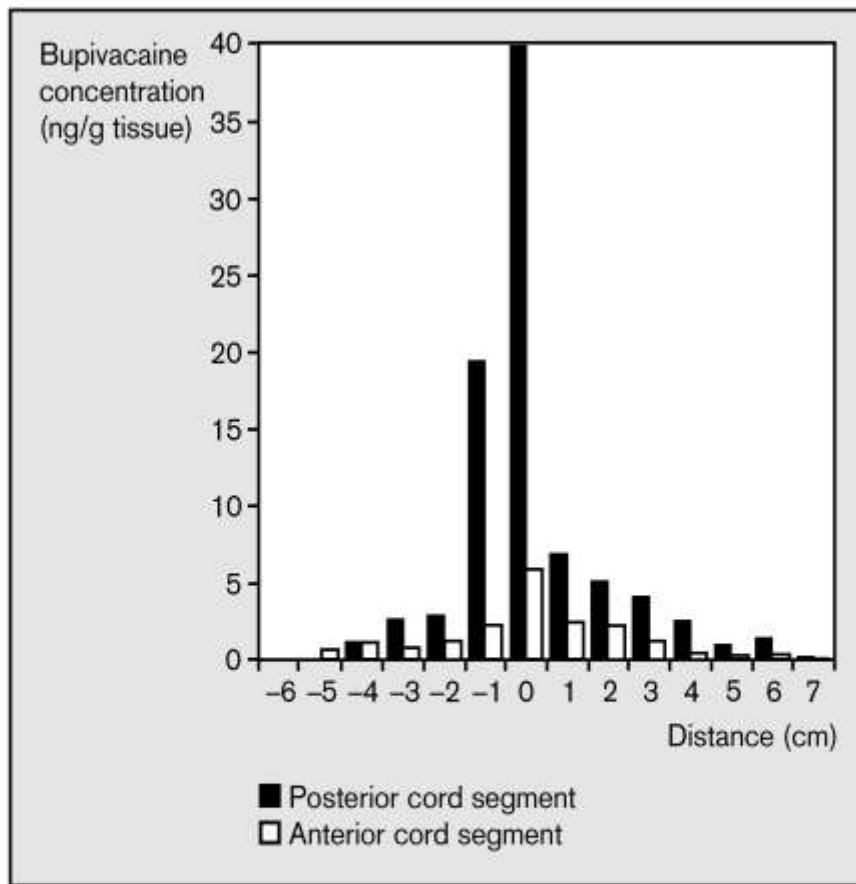
- Πειραματικό μοντέλο σε πρόβατα
- Τεχνική Μικροδιάλυσης
- ROPI Επισκληριδίως, Υπαραχνοειδής AUC (0 – 2h)
Αύξηση
28%, 27% αντίστοιχα
- Καμιά διαφορά σε C_{max}, T_{max}
- ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ROPI

Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacaine during Slow Intrathecal Infusion in Pigs

Christopher M. Bernard, M.D.*

- Αργή συνεχής έγχυση
- Υπαραχνοειδώς
- Baclofen + Bupivacaine
- 21 μl/h ή 1000 μl/h
- Τεχνική Μικροδιάλυσης
- Καθετήρας στο οπίσθιο ήμισυ του ΝΜ
- Τέλος πειράματος: Τομές ΝΜ 8h μετά την έγχυση
- Εξαιρετικά περιορισμένη επέκταση ΒUPI από το σημείο έγχυσης

Figure 5. Bupivacaine concentration in anterior and posterior spinal cord segments



Concentration measured after 8 h of 0.75% bupivacaine infusion at 21 μ l per hour in 12 pigs (18–23 kg). The x-axis is the distance of the spinal cord segment from the point of bupivacaine infusion (C.M. Bernards, unpublished data).

- 20 μ l/h
- Περιορισμένη επέκταση της ΒΥΡΙ από το σημείο έγχυσης
- ΒΥΡΙ ανιχνεύεται 7 cm από το σημείο χορήγησης
- Απότομη πτώση C από το peak
- Σημαντικά υψηλότερη C στο οπίσθιο ήμισυ του NM

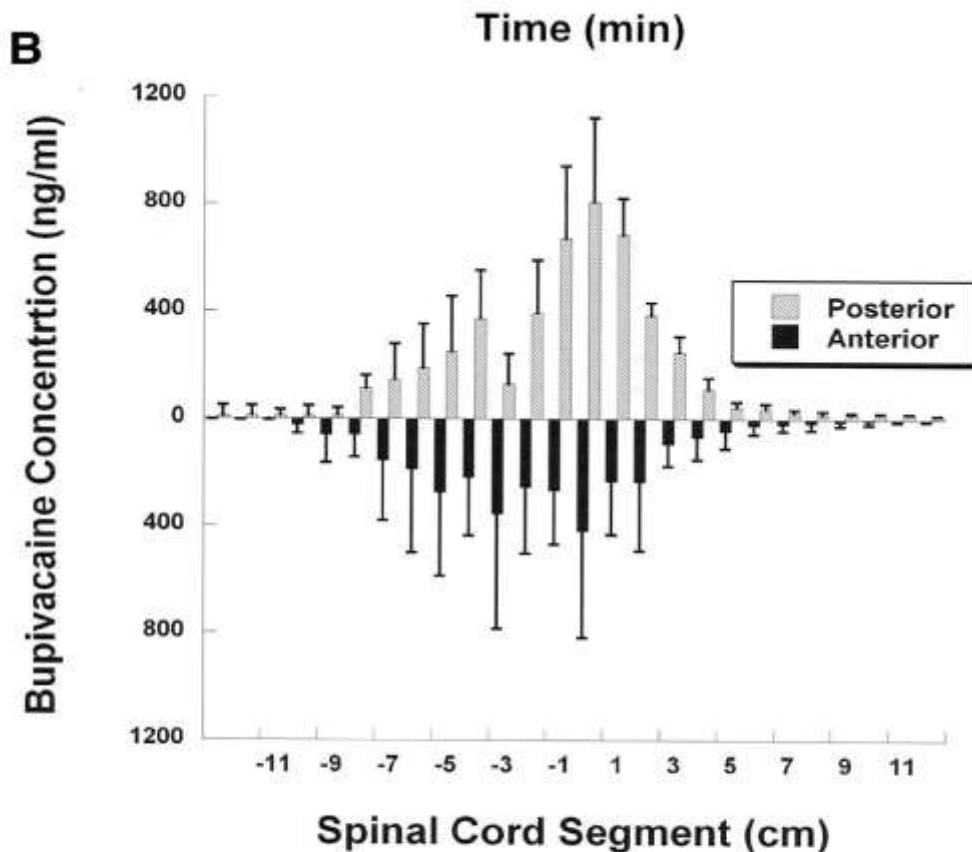


Fig. 3. Average concentration of bupivacaine in samples from all eight dialysis probes in the 1,000- μ l/h infusion group (A). Each probe is also designated by a *letter* in parentheses, and the *letters* after the probe location indicate which sampling sites were significantly different from that site. Error bars omitted for clarity. B shows the average bupivacaine concentration in spinal cord specimens from the same group. Bupivacaine concentration differed significantly between the anterior and posterior halves of the spinal cord and as a function of distance from the site of administration.

- 1000 μ l/h
- **BUPIVACAINE**
- C στο NM ↑
- Περιορισμένη
Κεφαλουραία κατανομή
- Σημαντικές
προσθιοπίσθιες διαφορές
C
- **BACLOFEN**
- Διαφορές C ως
αποτέλεσμα απόστασης
- Καμιά διαφορά C
προσθιοπίσθια

Cerebrospinal Fluid and Spinal Cord Distribution of Baclofen and Bupivacaine during Slow Intrathecal Infusion in Pigs

Christopher M. Bernard, M.D.*

- ENY: Πολύ πτωχά αναμεμειγμένο διαμέρισμα
- Κεφαλουραίες διαφορές C για συστατικά ENY (αλβουμίνη, γλυκόζη)
- ENY: όχι καλά αναμεμειγμένο διαμέρισμα
- Καρδιακή Συστολή: Κεφαλουραία Κινητική Ενέργεια στο ENY
- Καρδιακή Διαστολή: Αναστροφή της Δύναμης Διφοράς C
- Ανάστροφη Κατεύθυνση στην κίνηση του ENY
- Καρδιακός Κύκλος: Το – and – Fro κίνηση ENY, όχι τελικά κίνηση
- Πολύ μικρή περιφερειακή κίνηση ENY

Νωτιαία Χορήγηση Φαρμάκων

- Δεν εγγυάται νωτιαία δράση
- Νωτιαία βιοδιαθεσιμότητα υδρόφιλων vs λιπόφιλων: πολύ καλύτερη
- Λιποδιαλυτά οπιοειδή εγχυόμενα στον επισκληρίδιο χώρο: αναλγησία όχι μέσω νωτιαίου μηχανισμού
- Υπαραχνοειδώς χορηγούμενα λιποδιαλυτά οπιοειδή
Νωτιαία δράση
ταχεία κάθαρση μέσω πλάσματος
ανακατανομή στο στέλεχος

ΝΩΤΙΑΙΟΣ ΧΩΡΟΣ: Όχι φαρμακοκινητικά ομοιογενής

ΕΞΑΓΩΓΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΧΟΙΡΟΥΣ ΣΕ

ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ: Αβέβαια συμπεράσματα