

Farmakologisk respons

Lars Ståhle och Olof Breuer



Karolinska
Institutet

KAROLINSKA
Universitetssjukhuset

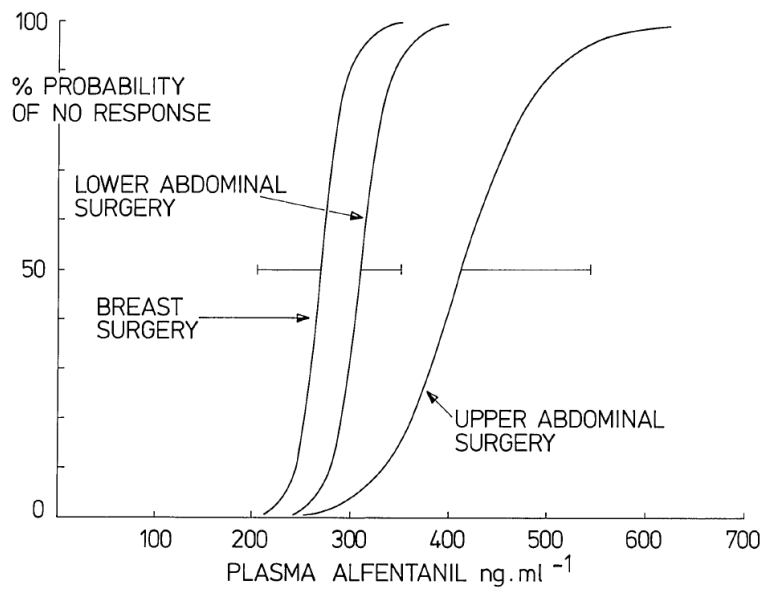


FIG. 5. Mean alfentanil plasma concentration-effect curves for the intraoperative period in each surgical group of patients during nitrous oxide anesthesia. The Cp_{50} and slope of these curves were determined by averaging the estimates of individual patients (see table 5). —|— indicates SD of Cp_{50} (see table 5).

Ausems & al 1986

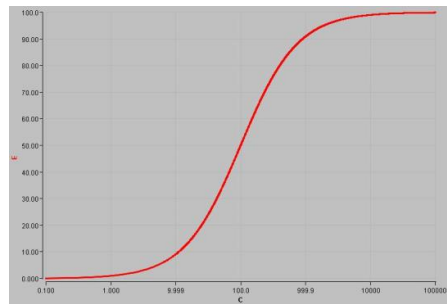
Olika läkemedel och olika effekter nyttjar omfånget av konc-effekt-kurvan i olika grad.

Ibland nås den övre regionen kanske bara vid toxicitet. Det kan tom vara så att det högre koncentrationsområdet inte är förenligt med liv.

Låga effekter eller koncentrationer kan vara svåra att mäta.

Ofta saknas data som täcker hela kurvan – man kan då inte bestämma alla parametrarna utan blir tvungen att använda en förenklad variant av sigmoid E_{\max} -modell.

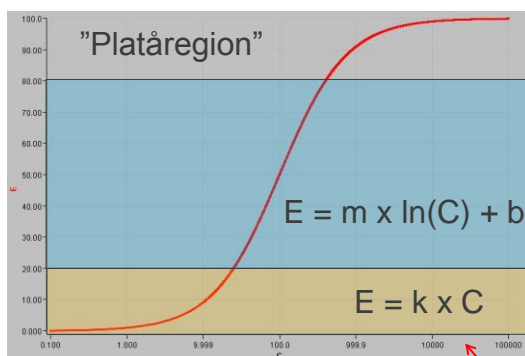
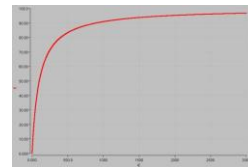
$$E = \frac{E_{\max} \times C}{EC_{50} + C}$$



3

Det finns 3 viktiga regioner

$$E = \frac{E_{\max} \times C}{EC_{50} + C}$$



Region 3

Region 2

Region 1

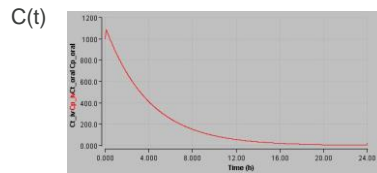
OBS! Log-skala

4

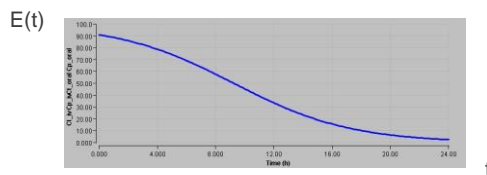
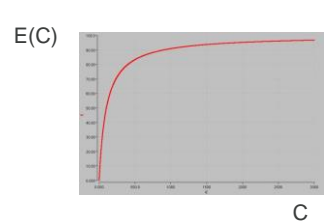
Tidsförloppet av effekt

Antag att vi kopplar ihop en plasmakoncentration-tidkurva från en enkel enkompartimentmodell med Hill-ekvationen. Vi får då en effekt-tidkurva.

$$C(t) = C_0 \times e^{-kt}$$

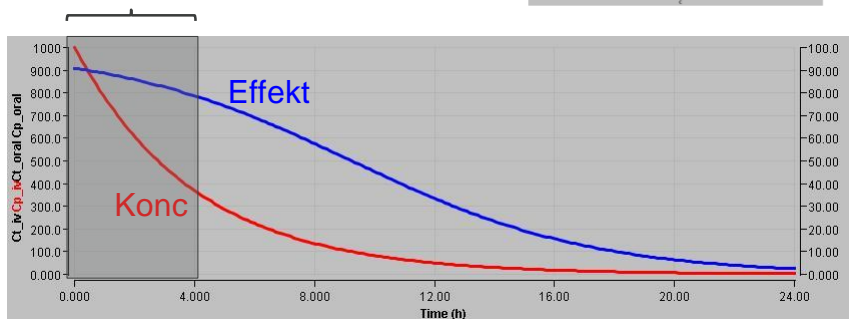
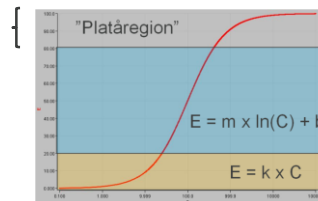


$$E(C) = \frac{E_{max} \times C}{EC_{50} + C}$$



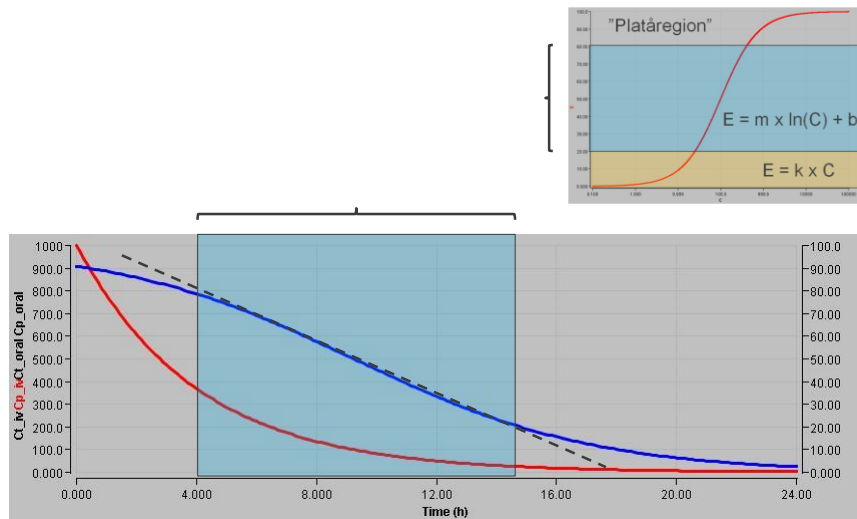
5

Region 3 – Platåregion, liten ändring av effekt med tiden



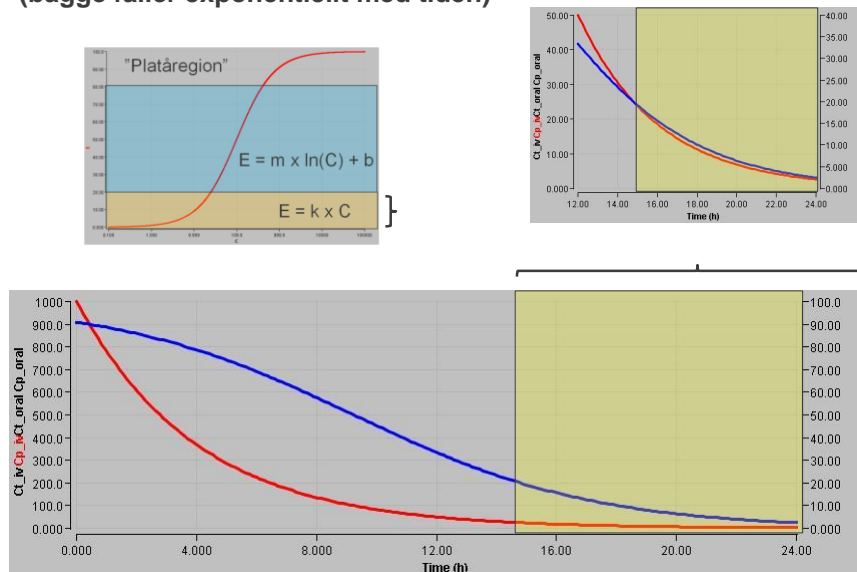
6

Region 2 – effekten avtar linjärt med tiden



7

Region 1 – effekten avtar parallellt med koncentrationen (båge faller exponentiellt med tiden)



8

I praktiken – direkta farmakologiska effekter

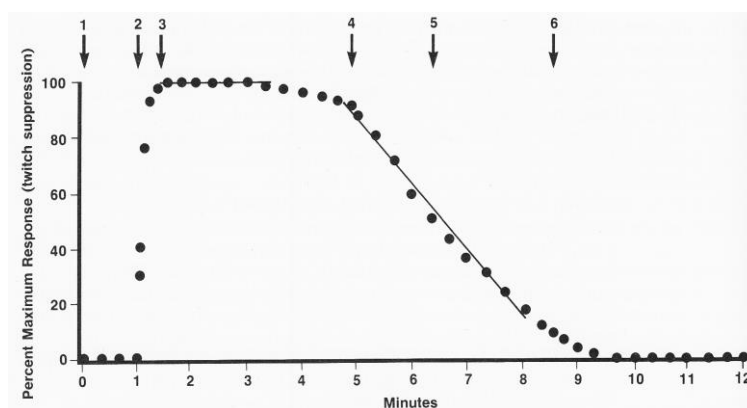


Fig. 20-18. Changes in the degree of muscle paralysis (assessed as the suppression of a twitch produced in response to ulnar nerve stimulation) following an intravenous bolus dose of 0.5 milligram/kilogram succinylcholine to a subject. 1, Time of injection; 2, onset of twitch suppression; 3, complete twitch suppression; 4, 5, and 6, recovery of twitch to 10 percent (T_{10}), 50 percent (T_{50}), and 90 percent (T_{90}) of the maximum twitch height. The straight lines cover the regions of maximum response (horizontal line) and where the response declines (between 4 and 6) essentially linearly with time. (Modified from Walts, L.F. and Dillon, J.B.: Clinical studies on succinylcholine chloride. *Anesthesiology*, 28:372-376, 1967.)

9

Sammanfattning – direkt farmakologisk respons, Hill-ekvationen

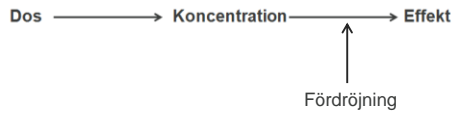
Hill-ekvationen utgör grunden för att beskriva direkta farmakologiska effekter

Det kan vara svårt att bestämma alla parametrar i Hill-ekvationen – förenklingar hjälper
Tex linjär modell och log-linjär modell

Tidsförlopp av koncentration länkas till effektmodellen för att ge helheten

10

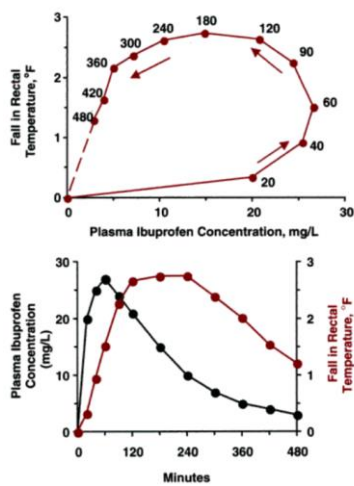
Vanligt med fördröjningar mellan koncentration och effekt



Grumlar sambandet koncentration-effekt

11 PK/PD – Varför bry sig?

Ibuprofen sänker temperaturen med fördröjning, svårt att se EC₅₀



Rowland & Tozer

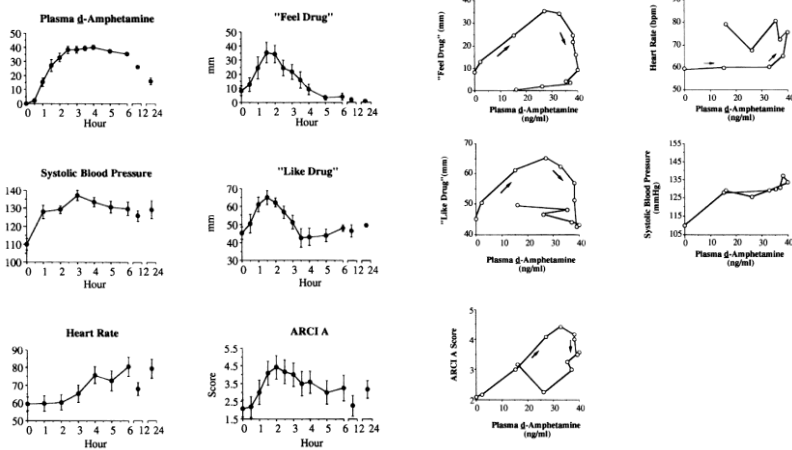
12

Flera möjliga orsaker till hysteres (moturs), exempel:

- Distribution till effektstället kan ta tid, t ex intracellulär receptor
- Långsam associering med målmolekyl/receptor
- Långsam signalväg efter receptor till produktion av mätbar effekt
- Aktiva metaboliter och icke-aktiv modersubstans

13

Hysteres medurs (=protores) ses vid toleransutveckling



Brauer & al 1995

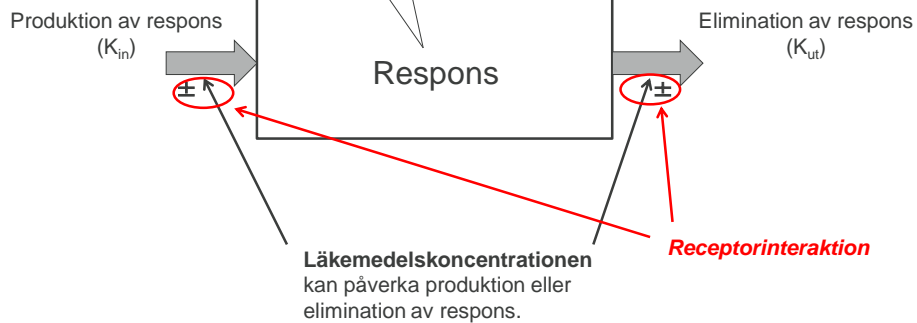
Samma drog kan visa olika hysteres för olika respons

14

Turnover model (indirekt respons) – en vanligen använd modell

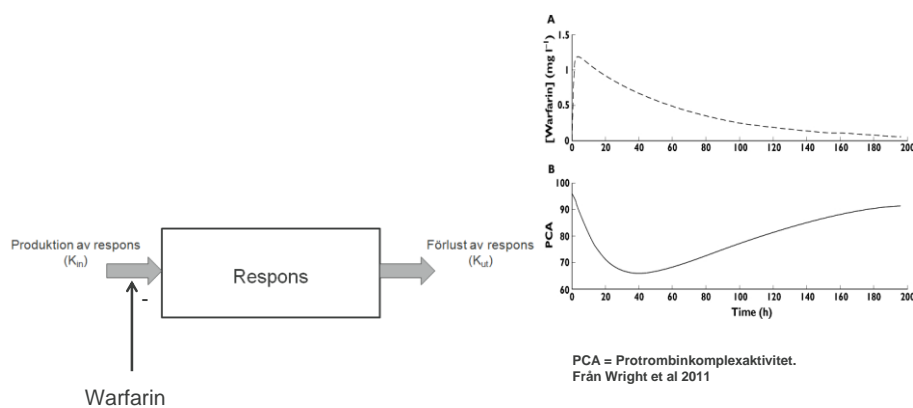


Låda som utgör ett slags reservoar för respons, t ex kroppstemp, blodtryck, koagulationsfunktion, protonpumpsfunktion. Denna reservoar innehåller mätstället för respons.



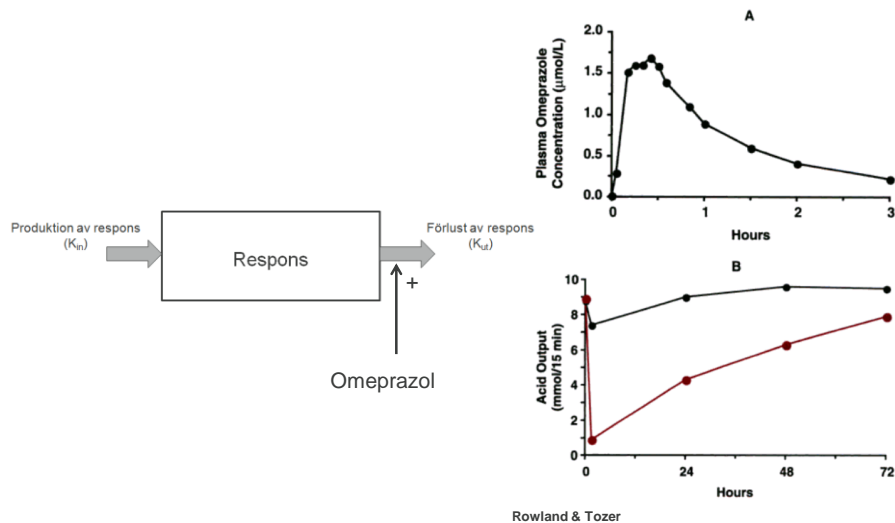
15

Exempel Respons = koagulationsaktivitet



16

Ett mera abstrakt exempel Respons = protonpumpsaktivitet



17

Så vad betyder allt detta för att förstå respons?



Tidsfördröjningar och tidsberoenden är vanligt vid analys av respons och kan ha flera orsaker

Hystereskurvors riktning kan ge vägledning om underliggande mekanismer

Olika modeller används för att beskriva tidsberoenden. Kunskap om mekanismer och fysiologi kan ge vägledning om vilken modell som kan vara relevant

Det är alltid kul att testa olika modeller....

18