

Farmacodynamiek en farmacokinetiek

Samenvatting

In dit hoofdstuk leert men wat medicijnen doen met het lichaam en wat het lichaam vervolgens doet met medicijnen. Het werkings- en afbraakproces van medicijnen wordt beschreven vanaf het moment van toediening tot aan de uitscheiding. De geneesmiddelen worden onderverdeeld in agonisten ter facilitatie van de lichaamsfunctie en antagonistische ter inhibitie van de lichaamsfunctie en het mechanisme hierachter wordt beknopt uitgelegd. De functie van verschillende toedieningsvormen en toedieningswijzen worden toegelicht.

- 2.1 Farmacodynamiek – 6**
- 2.2 Agonisten en antagonistische – 6**
- 2.3 Farmacokinetiek – 6**
- 2.4 Farmacologische fasen – 6**
- 2.5 Biologische beschikbaarheid – 7**
- 2.6 Distributievolume – 8**
- 2.7 Toedieningsvormen – 8**
- 2.8 Toedieningswijzen – 8**
 - 2.8.1 Oraal – 8
 - 2.8.2 Parenteraal – 9
 - 2.8.3 Via de slijmvliezen – 9
 - 2.8.4 Inhalatie – 10
- 2.9 Klaring – 10**
- 2.10 Plasmahalfwaardetijd – 11**
- 2.11 Houdbaarheid – 11**

2.1 Farmacodynamiek

Het menselijk lichaam is een grote chemische fabriek met diverse kleinere en grotere afdelingen. Deze afdelingen zullen met elkaar moeten communiceren om de fabriek (optimaal) te laten functioneren. Dit gebeurt met behulp van zogenoemde boodschappermoleculen die zich kunnen binden aan het membraan van andere cellen. Op of in het membraan van de cel zitten namelijk moleculen of receptoren die deze verbinding aan kunnen gaan. Receptoren zijn gespecialiseerde plekken op de celwand waaraan lichaamseigen stoffen zich kunnen binden om lichaamsfuncties te beïnvloeden. Wanneer de verbinding tussen het boodschappermolecuul (het *ligand*) en de receptor is gemaakt, wordt de concentratie van *second messengers* in de cel, die verantwoordelijk zijn voor de chemische communicatie tussen de organellen in de cel, veranderd. Geneesmiddelen zijn ontwikkeld om op deze chemische communicatie invloed te kunnen uitoefenen (Stichting Leerplan Ontwikkeling 2010).

2.2 Agonisten en antagonist

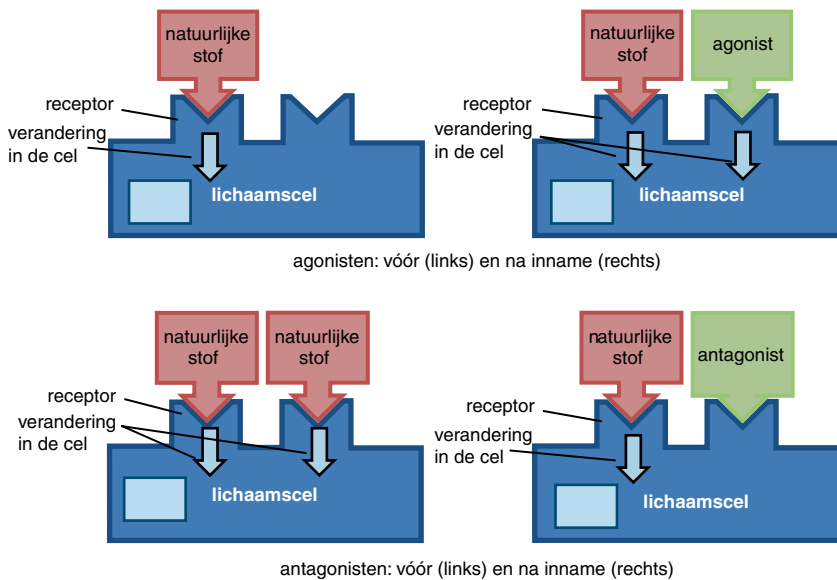
Een ligand past op een receptor als een sleutel in een slot. Niet ieder boodschappermolecuul past dus op iedere receptor. De sleutel moet in het slot passen om een verbinding aan te gaan. Geneesmiddelen werken als sleutels op receptoren en zijn onder te verdelen in agonisten en antagonist. Agonisten werken als lichaamseigen stoffen die zich aan deze receptoren kunnen binden om lichaamsfuncties te stimuleren. Antagonisten binden zich weliswaar ook aan de receptoren, maar stimuleren de lichaamsfuncties niet en houden de receptoren bezet om processen te kunnen remmen of blokkeren (zie ■ fig. 2.1) (Goldmann 2003).

2.3 Farmacokinetiek

Wat er met een geneesmiddel gebeurt in het lichaam of wat het lichaam met het geneesmiddel doet, noemen we farmacokinetische effecten. Factoren die invloed hebben op hoe snel een geneesmiddel opgenomen, verspreid en uitgescheiden wordt, zijn farmacokinetische variabelen. Kennis over farmacokinetiek is essentieel om te kunnen bepalen in welke dosis en met welk dosisinterval het middel gegeven moet worden en via welke weg het middel toegediend moet worden (Stichting Leerplan Ontwikkeling 2010). Tevens kunnen fysiotherapeutische interventies, zoals massage, oefentherapie of fysische therapie in engere zin, farmacokinetische veranderingen teweegbrengen die schadelijke of juist gunstige effecten kunnen hebben (Cicone 1995).

2.4 Farmacologische fasen

In de verschillende farmacologische fasen zijn de geneesmiddelen in de loop van de tijd in verschillende concentraties aanwezig in het bloed. De fasen zijn daarmee bepalend voor de farmacokinetiek. De farmaceutische fase begint zodra het geneesmiddel zich verspreidt door het lichaam. In het geval van een pilletje is dit dus het moment dat de actieve stof zich vrijmaakt uit de pil en oplost in het spijsverteringskanaal. De absorptiefase treedt in zodra het middel vanuit het externe milieu (huid, longen of spijsverteringskanaal) overgaat naar het interne mi-



■ **Figuur 2.1** De werking van agonisten en antagonisten.

lieu (het bloed). In het bloed verspreidt het middel zich door het lichaam in de verdelings- of distributiefase. Via het bloed komen de geneesmiddelen langs de lever waar ze veranderingen ondergaan in de metabolische fase. Wanneer het middel op de plaats van werking aankomt, begint de farmacodynamische fase en wanneer het medicijn het lichaam weer verlaat, dan noemt men dit de eliminatiefase (Stichting Leerplan Ontwikkeling 2010).

2.5 Biologische beschikbaarheid

Farmacokinetiek omvat een complexe interactie van vele factoren, waaronder inname, absorptie, distributie en eliminatie. Biologische beschikbaarheid, distributievolume en klaring zijn de primaire variabelen die het farmacokinetische profiel van een middel beschrijven. De biologische beschikbaarheid van een middel is het percentage dat hiervan in de circulatie terechtkomt nadat het toegediend is. Zo is de biologische beschikbaarheid van een middel dat intraveneus geïnjecteerd wordt 100%. De biologische beschikbaarheid van een middel waarvan 200 mg oraal is ingenomen en waarvan 100 mg in de bloedstroom terechtkomt, heeft een biologische beschikbaarheid van 50%. Verschillende factoren kunnen de biologische beschikbaarheid laten afnemen of toenemen, waardoor de wijze van toediening of de dosis van het middel varieert. In het geval van een leverziekte kan de biologische beschikbaarheid van een middel toenemen. Het oraal ingenomen middel wordt door de slecht functionerende lever niet of nauwelijks afgebroken waardoor het in een hogere concentratie in de bloedbaan terechtkomt. Wanneer een middel in of in de buurt van een actieve spier geïnjecteerd wordt, dan kan hierdoor de biologische beschikbaarheid ook toenemen. De door de spier geleverde inspanning doet de lokale bloedcirculatie toenemen, waardoor absorptie van het middel vanuit de geofende structuur of regio eveneens toeneemt (Ciccone 1995).

2.6 Distributievolume

Het begrip distributievolume (V_d) wordt gebruikt om aan te geven in welke mate het farmacon zich verspreidt door het lichaam en kan berekend worden door de toegediende hoeveelheid van een middel te delen door de concentratie ervan in het plasma ($V_d = \text{toegediende dosis} / \text{plasmaconcentratie}$). Een laag distributievolume staat gelijk aan een hoge concentratie van het farmacon in het plasma, meestal doordat het middel zich bindt aan proteïne in het plasma. Bij een hoog distributievolume heeft het medicijn zich gebonden aan extravasculaire weefsels, zoals spierweefsel. Een verminderde hoeveelheid aan plasmaproteïnes kan een dramatisch effect hebben op medicijnen met een lage V_d . Hoe lager het distributievolume, des te sneller de eliminatie.

NSAID's hebben veelal een kleine V_d omdat deze middelen in hoge mate binden aan albumine en andere plasmaproteïnes. Van verapamil, propranolol en cafeïne is bekend dat de V_d afneemt tijdens inspanning; van digoxine is bekend dat de V_d tijdens oefentherapie juist toeneemt. Onduidelijk is nog wat de klinische implicaties zijn voor het veranderen van de V_d (Ciccone 1995).

2.7 Toedieningsvormen

Medicijnen zijn er in verschillende vormen: gas, vloeistof of in vaste vorm. Verschillende toedieningsvormen zijn in meer of mindere mate geschikt voor de specifieke patiënt, klacht of situatie. De gassen kunnen worden geïnhaleerd, zoals tijdens narcose of wanneer de longen behandeld dienen te worden, zoals bij astmatische klachten. Een voordeel van het inhaleren van geneesmiddelen bij longproblematiek is dat er een werkzame concentratie van het middel in de longen terechtkomt, terwijl de concentratie van het middel in de circulatie laag blijft, waardoor de kans op bijwerkingen beperkt blijft. Narcosemiddelen komen juist via de longen zeer snel in de circulatie terecht, net als producten die gerookt worden, zoals nicotine, cannabis of opium, of bij producten die gesnoven worden zoals cocaïne (Stichting Leerplan Ontwikkeling 2010). De vaste vormen kennen we in de vorm van poeders, tabletten, dragees, capsules en parels, zepillen of zalven. De vloeistoffen (of oplossingen) komen voor in de vorm van drankjes, druppels, smeersels, spoelingen of worden parenteraal toegediend (Römgens en Merkus 1995).

2.8 Toedieningswijzen

2.8.1 Oraal

In de meeste gevallen krijgen mensen hun medicijnen oraal toegediend, via de mond, en wordt het middel zo opgenomen in het maag- darmstelsel. Ook wordt er wel gesproken van *toediening per os* (p. o.). Het ingenomen middel komt nu via de wand van de maag en de dunne darm in de bloedbaan, waar het zijn algemene werking kan doen. Een aantal middelen dat oraal ingenomen wordt is bedoeld als geneesmiddel voor het maag-darmstelsel zelf, zoals maagbeschermers of laxeremiddelen. Deze middelen worden niet of nauwelijks opgenomen in de bloedbaan, maar hebben een lokale werking in het spijsverteringskanaal. Orale toediening verdient niet altijd de voorkeur en kan in een aantal gevallen gevaarlijk, onmogelijk of ineffectief zijn (Römgens en Merkus 1995).

2.8.2 Parenteraal

De term parenteraal betreft alle toedieningswijzen die niet via het maag-darmstelsel verlopen. Een voordeel van deze toedieningswijze is dat het middel niet via de lever hoeft te gaan, waar het afgebroken kan worden ten nadele van de werkzaamheid (Römgens en Merkus 1995). We onderscheiden hier injecties en transdermale toediening.

Injecties

Middelen worden subcutaan (onderhuids), intramusculair (in de spier) of intraveneus (in de ader) ingespoten voor een algemene werking. Injecties die voor plaatselijke werking worden gegeven zijn bijvoorbeeld intra-articulare injecties en lokale verdovingen (Römgens en Merkus 1995). De subcutane injectie is een gangbare manier om medicijnen in te brengen, zoals bij het injecteren van insuline bij diabetes. Via deze weg wordt het middel langzaam opgenomen in het lichaam omdat er steeds kleine beetjes van de onderhuidse voorraad worden gebruikt. Met een lange naald wordt medicijnen intramusculair toegediend, zoals pijnstillers en rustgevende middelen. Intramusculaire injecties zorgen voor een snelle werking van het ingespoten middel. Na enkele minuten is het middel reeds effectief en wanneer de spieren actief zijn dan neemt de snelheid van opname van het middel toe. De intraveneuze injectie geeft een bijna directe werking van het toegediende medicijn. Het infuus is een voorbeeld van een dergelijke toediening, waarbij het medicijn druppelsgewijs in de bloedbaan terechtkomt (Berens et al. 2011).

Redenen om niet oraal toe te dienen

- Het middel kan de bloedbaan niet via de maag- darmwand bereiken.
- De ontgiftende werking van de lever maakt het middel ineffectief.
- De interactie van het middel met spijsverteringssappen maakt het middel ineffectief.
- Bewustzijnsverlies.
- Slik- en eetproblematiek.
- Overgeven.
- Maagproblemen.

Bron: Römgens en Merkus (1995).

Transdermaal

Bij huidziekten worden middelen op de huid aangebracht in de vorm van crèmes, zalven of dergelijke, om aldaar een genezende werking te hebben. Andere op de huid aangebrachte middelen worden, bijvoorbeeld met een pleister, door de huid heen opgenomen in het bloed (Römgens en Merkus 1995). De morfinepleister, de nicotinepleister en scopolamine zijn hier goede voorbeelden van.

2.8.3 Via de slijmvliezen

Medicijnen kunnen in veel gevallen goed opgenomen worden door de slijmvliezen van het menselijk lichaam. Een aantal toedieningsvormen maken hier gebruik van, zoals zetpillen (vaginaal en rectaal), neus-, oor-, en oogdruppels en spoelvloeistoffen (Römgens en Merkus 1995). Opname van een middel via de mondslijmvliezen, vaak door het middel onder de tong te houden, noemen we oromucosale toediening (Römgens en Merkus 1995).

2.8.4 Inhalatie

Middelen die hun werking in de luchtwegen behoren te doen, worden bij voorkeur geïnhaleerd. Twee grote voordelen van deze toedieningswijze zijn de directe benadering van het doelorgaan (de longen) en de relatief lage dosis die toegediend wordt omdat het middel niet (deels) door de lever afgebroken wordt (Römgens en Merkus 1995).

Inhalatiemedicijnen

- sympathicomimetica (luchtwegverwijders);
- mucolytica (slijmoplossers);
- corticosteroiden (steroïde ontstekingsremmers);
- coffeïneafgeleiden.

Bron: Berens et al. (2011).

Inhalatiemiddelen

Deze middelen worden met name gebruikt in de behandeling van ademhalings- en longproblematiek zoals bij COPD. Ze verwijden de luchtwegen, stoppen overmatige slijmproductie, ontspannen de luchtwegen en verminderen de zwelling van de slijmvliezen. Inhalatie van slijmoplossende middelen, zoals acetylcysteïne, vergemakkelijken de ademhaling. Luchtwegverwijders, zoals salbutamol, worden gebruikt in het geval van acute benauwdheid. Binnen tien tot dertig minuten na toediening vermindert de benauwdheid doordat de verkrampte spieren in de kleinste luchtwegen ontspannen. Bijwerkingen kunnen bestaan uit hartkloppingen, onrust of trillende handen. Corticosteroiden worden naast luchtwegverwijders toegepast wanneer de patiënt vaker dan eenmaal per week luchtwegverwijders nodig heeft. De corticosteroiden werken pas na zes uur en ontspannen de spieren in de kleinste luchtwegen, verminderen zwelling en verminderen de slijmproductie. Corticosteroiden geven bij inhalatie weinig bijwerkingen, behalve bij verkeerd inhaleren. Deze bijwerkingen zijn voornamelijk klachten zoals heesheid of schimmelinfecties in de mond. Het gebruik van corticosteroiden mag niet zomaar gestopt worden. Het acuut staken met het gebruik van corticosteroiden kan tot levensbedreigende tekorten aan bijnierschorschormonen leiden. Coffeïne wordt geïnhaleerd om het gladde spierweefsel in de kleinste luchtwegen te ontspannen zodat de patiënt meer lucht krijgt. De kracht en diepte van de ademhaling neemt toe omdat coffeïne het ademhalingscentrum in het brein prikkelt. Hoge doseringen van coffeïne kan leiden tot misselijkheid, braken, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, prikkelbaarheid, diarree of tremors in de handen (Berens et al. 2011).

2.9 Klaring

Geneesmiddelen worden na verloop van tijd weer uitgescheiden door het lichaam. De snelheid waarmee het medicijn het lichaam verlaat wordt klaring genoemd. Wanneer medicijnen afgebroken worden door de lever, dan verlaten de afbraakproducten hiervan het lichaam via de gal en de nieren, en uiteindelijk de urine. Tevens kunnen medicijnen of de afbraakproducten hiervan het lichaam verlaten via de ontlasting, het zweet, de moedermelk of via de uitgeademde lucht. Wanneer een patiënt meer van een middel toegediend krijgt dan dat er door het lichaam wordt uitgescheiden, dan treedt er een ophoping of cumulatie op van dit middel in het lichaam.

Deze cumulatie neemt toe over tijd en leidt tot klachten van intoxicatie (Römgens en Merkus 1995; Ciccone 1995). De klaring door een orgaan kan als volgt berekend worden:

$$Klaring = Q \times \frac{C_1 - C_0}{C_1}$$

Q is hier de *plasmaflow* door het klarende orgaan. C_1 is de concentratie aan medicijnen die het orgaan binnenkomt. C_0 is de concentratie aan medicijnen die het orgaan verlaat. Het verschil tussen C_1 en C_0 , gedeeld door C_1 wordt de *extractieratio* (ER) genoemd. Deze ER is een parameter voor hoe goed een orgaan het medicijn uit de bloedstroom weet te verwijderen. Klaring is dus afhankelijk van de hoeveelheid bloed die het orgaan bereikt en de capaciteit van het orgaan om medicijnen uit de bloedstroom te verwijderen. Medicijnen kunnen onderverdeeld worden in *high clearance* of *low clearance*-middelen. De *high clearance*-middelen hebben een hoge ER en hun klaring staat praktisch gelijk aan de bloedstroom naar het klarende orgaan, meestal de lever. Deze leverflow heeft geen invloed op de *low clearance*-middelen, die een lage ER hebben. Eventuele functievermindering van het klarende orgaan, kan bij *low clearance*-middelen grote veranderingen veroorzaken in de klaring van het medicijn. Deze functievermindering kan bijvoorbeeld optreden wanneer ook andere medicijnen gebruikt worden door de patiënt of in het geval van ziekte (Ciccone 1995).

2.10 Plasmahalfwaardetijd

De tijd die nodig is om het medicijn in de circulatie tot de helft te reduceren is de plasmahalfwaardetijd ($T_{1/2}$). *High clearance*-middelen hebben een hoge ER, een hoge klaringssnelheid en een korte halfwaardetijd. De halfwaardetijd is afhankelijk van de klaring en het verdelingsvolume, die onder andere afhankelijk is van de eiwitbinding. Als gevolg van lever- en/of nierfunctieproblemen kan de halfwaardetijd verlengd zijn doordat de renale klaring afneemt of de biotransformatie van het medicijn verminderd (Jüngen en Tervoort 2013).

De plasmahalfwaardetijd kan als volgt berekend worden:

$$T_{1/2} = \frac{0,7 \times \text{verdelingsvolume}}{\text{klaring}}$$

2.11 Houdbaarheid

De houdbaarheid van ieder medicijn is anders. Belangrijk is hierbij om de uiterste houdbaarheidsdatum niet te overschrijden en om het bederf van het middel niet in de hand te werken.

Regels ten behoeve van de houdbaarheid van medicijnen

- Overschrijd de uiterste houdbaarheidsdatum niet.
- Bewaar medicijnen niet op een vochtige plek, zoals een kelder of badkamer.
- Bewaar medicijnen in het donker.
- Voorkom besmetting van het middel met bacteriën of schimmels.
- Kijk op de verpakking voor specifieke bewaarvoorwaarden.

Bron: Römgens en Merkus (1995).

Fysiotherapie en medicatie

Medicijngebruik en implicaties voor fysiotherapeutisch
handelen

van der Velde, H.

2016, XIX, 246 p. 10 illus., Softcover

ISBN: 978-90-368-0470-7