

Η ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Ασημακοπούλου Ευσταθία, Κλινικός Φαρμακοποιός, Ασκληπιείο Βούλας
Πολυδώρου Μαρία, Κλινικός Φαρμακοποιός

THE PHARMACOKINETICS OF THE ANTIARRHYTHMIC DRUGS

Assimakopoulou Efstathia, Clinical Pharmacist, Aesklepion Voulas
Polydorou Maria, Clinical Pharmacist

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αντιαρρυθμικά, δηλαδή τα φάρμακα που επηρεάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς και των καρδιακού ρυθμού, χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού οι οποίες εκδηλώνονται ως ταχυ- και βραδυ-αρρυθμίες. Μπορούν όμως και να τις προκαλέσουν, ή να επιδεινώσουν τις προϋπάρχουσες, γιατί παρουσιάζουν μια προαρρυθμική δράση. Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα χωρίζονται σε τέσσερις τάξεις (I, II, III και IV). Αποτελούν αντικείμενο φαρμακοκινητικής έρευνας, γιατί είναι μια εξαιρετικά ετερογενής ομάδα φαρμάκων, σε σχέση με την πολύπλοκη φαρμακοκινητική τους, καθώς μεταβολίζονται σε ενώσεις με αντιαρρυθμική δράση, που ενδέχεται να έχουν διαφορετικά ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα από το μητρικό φάρμακο.

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάστηκαν τα ακόλουθα δέκα φάρμακα: κινιδίνη, δισοπραμίδη, προκαΐναμιδη, λιδοκαΐνη, μεξιλετίνη, προπαφαίνόνη, προπρανολόλη, αμιοδαρόνη, σοταλόλη και βεραπαμίλη, ως προς τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες.

Συμπερασματικά, μπορεί αν επωθεί βάσει των παραπάνω ότι, για να υπολογιστεί η βελτιστη δόση, απαιτείται να συνυπολογιστούν πολλοί παράγοντες, διαφορετικοί για κάθε άτομο ξεχωριστά.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Αντιαρρυθμικά, Φαρμακοκινητική, Αρρυθμίες, Κατανομή, Απορρόφηση, Μεταβολισμός, Κάθαρση, Απομάκρυνση.

SUMMARY

The antiarrhythmics, the category of drugs, that effect the electrophysiological properties of the heart and the cardiac rhythm, are used in the prevention and the treatment of the fluctuations of the cardiac rhythm that are expressed as tachy- and brady- arrhythmias. These can also provoke or aggravate the already existing arrhythmias, as the drugs also have proarrhythmic action.

The antiarrhythmic drugs are divided into 4 categories (I, II, III and IV). They are the subject of pharmacokinetic research, as they are an extremely heterogeneous group regarding their complex pharmacokinetics, as they are metabolized in derivatives with anti-arrhythmic action, that can possibly have different electrophysiological results on the heart than the parent-drug.

In this review the pharmacokinetic properties of the following ten drugs were reviewed; quinidine, disopyramide, procainamide, lidocaine, mexiletine, propafenone, propranolol, amiodarone, sotalol and verapamil.

In conclusion, it must be said, taking into consideration the above, that in order to define the optimal dose for each individual, a lot of variables must be taken into account.

KEY WORDS: Antiarrhythmics, Pharmacokinetics, Arrhythmias, Distribution, Absorption, Metabolism, Clearance, Elimination.

Εισαγωγή

Αντιαρρυθμικά φάρμακα καλούνται τα φάρμακα που επηρεάζουν τις ηλεκτροφυσιολογικές ιδιότητες της καρδιάς και επομένως τον καρδιακό ρυθμό. Χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των διαταραχών του καρδιακού ρυθμού οι οποίες εκδηλώνονται ως ταχυ- και βραδυ-αρρυθμίες. Είναι δηλαδή, φάρμακα που μπορούν να διακόπτουν έκτοπους ρυθμούς, μπορούν όμως και να τους προκαλέσουν, ή να επιδεινώσουν τους προϋπάρχοντες, γιατί παρουσιάζουν μια προαρρυθμική δράση.

Τα αντιαρρυθμικά φάρμακα περιλαμβάνουν έναν μεγάλο αριθμό δομικά ποικιλόμορφων μορίων που διαφέρουν ως προς την δράση τους στο μυοκάρδιο. Τα χωρίζουμε σε τέσσερις τάξεις (I, II, III και IV) και κατά κανόνα δεν συνδυάζονται αντιαρρυθμικά της ίδιας τάξης, γιατί ο συνδυασμός αυτός δεν προσφέρει πλεονεκτήματα. Επίσης δεν συνδυάζονται φάρμακα της τάξης II με αυτά της τάξης IV, γιατί εμφανίζουν κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να συνδυαστούν με Διγοξίνη για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα χρειάζεται όμως προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών.

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται από φαρμακοκινητικής απόψεως τα πιο γνωστά αντιαρρυθμικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται καθημερινά στην κλινική πρακτική.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ANTIARRHYTHMICΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

1. ΤΑΞΗ I ΚΙΝΙΔΙΝΗ

A) ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ia

Είναι το δεξιόστροφο ισομερές της κινιδίνης. Παρατείνει την διάρκεια του συμπλέγματος Q.R.S. Εχει αντιχολινεργική δράση γεγονός το οποίο απαιτεί προσοχή γιατί μπορεί να εμφανίσει παροξυσμική ταχυκαρδία.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά επίπεδα στο αίμα κυμαίνονται από 1-4mg/L και είναι σχετικά μικρότερα από εκείνα που παλαιότερα θεωρούνταν σωστά, εξαιτίας των πιο εξελιγμένων αναλυτικών μεθόδων.

Γενικά τα υψηλότερα θεραπευτικά επίπεδα της κινιδίνης τοπιθετούνται στα 7mg/L, διότι σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις παρατηρούνται έντονες αλλοιώσεις στο Ηλεκτροκαρδιογράφημα (Η.Κ.Γ), γι' αυτό απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενή. Τοξικότητα εμφανίζεται σε επίπεδα μεγαλύτερα των 8mg/l.

Απορρόφηση: Απορροφάται γρήγορα σε από του στόματος χορήγηση και περισσότερο στην θεϊκή μορφή.

Βιοδιαθεσιμότητα: Η βιοδιαθεσιμότητα της είναι περίπου 70% αλλά κυμαίνεται από 47% ως 96%. Η κινιδίνη φτάνει την μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) στο αίμα σε 1.5 h μετά την από του στόματος χορήγηση. Η γλυκονική κινιδίνη εμφανίζει μέγιστες συγκεντρώσεις σε 4 h λόγω βρα-

δύτερης απορρόφησης.

Κατανομή: Η κινιδίνη κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς, διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται στο μητρικό γάλα. Ακολουθεί το δι-διαμερισματικό μοντέλο κατανομής και ο όγκος κατανομής της (Vd), είναι 2.7L/Kg. Ο χρόνος ημιζωής της κατανομής είναι πολύ σύντομος, 6-12min. Όταν η ενδοφλέβια χορήγηση είναι απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με βραδύ ρυθμό, για να υπάρχει ο απαιτούμενος χρόνος να εξισορροπηθεί η κατανομή της κινιδίνης μεταξύ του πρώτου διαμερίσματος και των ιστών.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ο όγκος κατανομής μειώνεται σε 1.8L/Kg. Αντίθετα σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ο Vd αυξάνεται σε 3.8L/Kg. Ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο έχουν μεγαλύτερο Vd. Παρόλα αυτά, μεταβολές στον όγκο κατανομής λόγω αλλαγών στην πρωτεΐνικη σύνδεση, δεν απαιτούν αναπροσαρμογή της δόσης εφόδου.

Η σύνδεση της κινιδίνης με τις πρωτεΐνες φτάνει το 80-90%. Άλλαγές στην σύνδεση με τις πρωτεΐνες μπορεύν να αλλάξουν τις θεραπευτικές συγκεντρώσεις του φαρμάκου. Η κινιδίνη συνδέεται κυρίως με την α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (α1AG)^{2,3}. Η πρωτεΐνικη σύνδεση ελαττώνεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο λόγω μείωσης της α1AG. Έτσι έχουμε αυξημένο κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου και επομένως πρέπει να τροποποιηθεί κατάλληλα η δόση^{4,5}. Μείωση της α1AG θα έχουμε και σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο λόγω όμως της υποαιμοσφαρινώμας που παρατηρείται. Η πρωτεΐνικη σύνδεση της κινιδίνης αντιθέτως, αυξάνεται σε έντονο στρες, όπως μετά από χειρουργική επέμβαση, γιατί η λύση των ιστών και η φλεγμονώδης αντίδραση μεταβάλλουν την συγκέντρωση της α1AG, με αποτέλεσμα την αύξηση της ολικής συγκεντρώσης του φαρμάκου, με μικρή όμως αύξηση του ελεύθερου φαρμάκου. Γενικά, η αύξηση της α1AG (που γίνεται σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις) προκαλεί μείωση του όγκου κατανομής του φαρμάκου και αντίστροφα.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε πλήθος ενεργών μεταβολιτών⁶.

Απομάκρυνση: Εξαρτάται από την νεφρική, ηπατική και καρδιακή λειτουργία (π.χ. συμφορητική καρδιοπάθεια) και ηλικία. Η μέση κάθαρση (Cl) της είναι 2.8L/kg/h. Το μεγαλύτερο ποσοστό του φαρμάκου υφίσταται μεταβολική κάθαρση και μόνο το 20% αποβάλλεται από τα νεφρά. Φάρμακα που παρεμποδίζουν την δράση των ηπατικών μικροσωμικών ενζύμων μπορεύν να προκαλέσουν αλλαγές στην αποβολή της κινιδίνης. Η κάθαρση της κινιδίνης μειώνεται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια πιθανώς διότι η ηπατική ροή είναι ελαττωμένη, καθώς και σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

Ο χρόνος ημιζωής (T1/2) είναι περίπου 7 h. Δεν επηρεάζεται από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διότι ο όγκος κατανομής και η κάθαρση μειώνονται κατά την ίδια περίπου αναλογία. (Ισχύει ότι: T1/2 = (0.693) / Vd/Cl). Ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική

νόσο διότι η μεταβολική ικανότητα της κινδίνης ελαττώνεται και ο όγκος κατανομής αυξάνεται.

Γενικότερα, διαφορές στην φαρμακοκινητική της κινδίνης έχουν παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες π.χ. έχουμε χρόνο ημιζωής που ποικίλει από 1-16 h ανάλογα με την μορφή χορήγησης. Διακυμάνσεις παρατηρούνται στον χρόνο ημιζωής ανάλογα με το άλας που χρησιμοποιείται, με την ηλικία του ασθενή και την κατάσταση της καρδιακής του λειτουργίας. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν φαίνεται να επηρεάζει την απομάκρυνση της κινδίνης, σε περίπτωση όμως αιμοκάθαρσης οι παράμετροι τροποποιούνται.

Ο καλύτερος χρόνος δειγμοτοληψίας είναι περίπου 24 h μετά την πρώτη χορήγηση, δηλαδή λίγο πριν την επόμενη χορήγηση και μετράμε την ελάχιστη συγκέντρωση. Η μέγιστη συγκέντρωση, μας χρειάζεται μόνο αν ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα τοξικότητας.

Αλληλεπιδράσεις: Η Κινδίνη επιτείνει την δράση των κουμπρινικών και των αντιχολινεργικών. Σε συγχορήγηση με διγοξίνη έχουμε καθυστέρηση της αποβολής της διγοξίνης από τα νεφρικά σωληνάρια με αποτέλεσμα την συσσώρευση της. Με διουρητικά αυξάνεται ο κίνδυνος τοξικής δράσης από υποκαλαιαμία. Τα βαρβιτουρικά και η φαινυτοϊνη αυξάνουν τα επίπεδα της κινδίνης στο αίμα. Ακόμη πολλά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την κάθαρση της κινδίνης όπως η συγχορήγηση με νιφεδιπίνη, όπου έχουμε αυξημένες συγκεντρώσεις της κινδίνης στο πλάσμα. Το ίδιο συμβαίνει και με την αμιοδαρόνη ή την σιμετιδίνη. Αντίθετα φάρμακα όπως η φαινυτοϊνη και η φαινοβαρβιτάλη φαίνεται ότι αυξάνουν την κάθαρση της κινδίνης.

ΔΙΣΟΠΥΡΑΜΙΔΗ

Ο μηχανισμός δράσης της δισοπυραμίδης είναι όμοιος με της κινδίνης και μπορεί να την αντικαταστήσει όταν οι τοξικές εκδηλώσεις της κινδίνης δεν είναι καλά ανεκτές. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα διαταραχή της λειτουργίας της αριστεράς κοιλασίας μπορεί να προκαλέσει μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Παρουσιάζει εντονότερη αρνητική ινότροπη δράση από τα άλλα αντιαρρυθμικά.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά επίπεδα είναι 2.8-3.2 mg/l σε κολπικές αρρυθμίες και 3.3-5.7mg/l σε κοιλιακές αρρυθμίες. Προσοχή σε επίπεδα πάνω από 4.5mg/ml μπορεί να παρουσιαστούν ανεπιθύμητες αντιχολινεργικές ενέργειες.

Απορρόφηση: Απορροφάται γρήγορα και ολοκληρωτικά από το Γ.Ε.Σ. Ατόμα με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου παρουσιάζουν μειωμένη απορρόφηση.

Βιοδιαθεσιμότητα: Η βιοδιαθεσιμότητα της είναι περίπου 60-90%. Παρουσιάζει μέγιστες συγκεντρώσεις (Cmax) σε 0.5-3 h από την από του στόματος χορήγηση.

Κατανομή: Ο όγκος κατανομής της δισοπυραμίδης είναι 0.4-0.8L/Kg. Η δισοπυραμίδη διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται και στο μητρικό γάλα⁹.

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες παρουσιάζει μεγάλες

διατομικές διαφορές γιατί εξαρτάται από την συγκέντρωση της a1AG. Μεγάλες ποσότητες a1AG (όπως στο έμφραγμα του μυοκαρδίου) συνεπάγονται μικρή ποσότητα ελεύθερου φαρμάκου και ελάχιστη φαρμακολογική δράση γιατί το μεγαλύτερο ποσοστό του φάρμακου θα είναι συνδεδεμένο με την a1AG. Συνήθως το ποσοστό πρωτεΐνης σύνδεσης της δισοπυραμίδης κυμαίνεται σε επίπεδα 50-70%. Σε άτομα με χρόνια ηρακτική ανεπάρκεια, όπως και σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση, πρέπει να μειώνεται η δοσολογία, γιατί σε αυτούς τους ασθενείς μειώνεται η συγκέντρωση της a1AG (με αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου).

Μεταβολισμός: Δεν παρουσιάζει έντονο φαινόμενο μεταβολισμού πρώτης διόδου και ο κύριος μεταβολίτης της που σχηματίζεται με απαλκυλώση είναι η N-απαλκυλώση δισοπυραμίδη. Ο μεταβολίτης αυτός παρουσιάζει περίπου το 25% της αντιαρρυθμικής δράσης της δισοπυραμίδης.

Απομάκρυνση: Απομακρύνεται από τα νεφρά κατά 50% αναλλοίωτη και κατά 30% μεταβολισμένη, και κατά 10% από τα κόπρανα. Η μέση κάθαρση της είναι 0.042-0.108L/Kg/h. Ο χρόνος ημιζωής κυμαίνεται από 4-8 h. Είναι μικρότερος στα παιδιά γι' αυτό χρειάζονται μεγαλύτερες ποσότητες για να φτάσουν στις επιθυμητές συγκεντρώσεις. Σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια αυξάνεται ο χρόνος ημιζωής οπότε παρουσιάζεται συσσώρευση του φαρμάκου¹⁰. Σε ηλικιωμένα άτομα όταν μάλιστα δεν καπνίζουν πρέπει να μειώνεται η δοσολογία κατά 30%¹⁰.

Αλληλεπιδράσεις: Τα διουρητικά μειώνουν την δραστικότητα του φαρμάκου λόγω υποκαλαιαμίας. Η φαινυτοϊνη και η φαινοβαρβιτάλη μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση της δισοπυραμίδης¹¹. Η ριφαμπικίνη ελαττώνει τα επίπεδα της δισοπυραμίδης, ενώ η ερυθρομυκίνη τα αυξάνει¹².

ΠΡΟΚΑΪΝΑΜΙΔΗ

Η προκαΪναμίδη παρουσιάζει και τοπική αναισθητική δράση. Ο μηχανισμός δράσης της είναι ίδιος με της κινδίνης.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά επίπεδα βρίσκονται μεταξύ 4-8mg/L. Εντονη τοξικότητα εμφανίζουν οι ασθενείς σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 12mg/L αν και ορισμένοι εμφανίζουν καλώς ανεκτές συγκεντρώσεις έως 20mg/L. Είναι δύσκολο να προσδιοριστούν οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της προκαΪναμίδης εξ αιτίας της αντιαρρυθμικής δράσης της N.A.P.A., του δραστικού μεταβολίτη της. Πρέπει λοιπόν να μετράμε και των δύο μαζί τα επίπεδα για την σωστή εκτίμηση της θεραπείας. Το συνολικό επίπεδο τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 30mg/L.

Απορρόφηση: Απορροφάται εύκολα και γρήγορα από το γαστρεντερικό. Η απορρόφηση της επιβραδύνεται και μάλλον ελαττώνεται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια¹³.

Βιοδιαθεσιμότητα: Η βιοδιαθεσιμότητα της προκαΪναμί-

δης είναι περίπου 85%. Εμφανίζει την μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στο πλάσμα μετά από του στόματος χορήγηση σε 1-2 h αν είναι κάψουλα και σε 1-3 h αν είναι δισκίο βραδείας αποδέσμευσης.

Κατανομή: Η φαρμακοκινητική της προκαΐναμίδης ακολουθεί το δι-διαμερισματικό μοντέλο. Ο όγκος κατανομής της προκαΐναμίδης είναι περίπου 2L/kg και της N.A.P.A περίπου 1.5L/kg και δεν μεταβάλλεται σε νεφρική ανεπάρκεια. Σε παχύσαρκους ασθενείς ο όγκος κατανομής σχετίζεται καλύτερα με το ιδανικό βάρος σώματος (I.B.W.). Η προκαΐναμίδη διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται στο μητρικό γάλα. Το ποσοστό σύνδεσης της προκαΐναμίδης με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 20% και της N.A.P.A. περίπου 10%.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε έναν ενεργό μεταβολίτη την N.A.P.A. (N-ακετυλπροκαΐναμίδη). Ο βαθμός αυτής της ακετυλίωσης ποικίλει ανάλογα με την ικανότητα του ασθενούς να ακετυλώνει αργά ή γρήγορα¹⁴. Οι γρήγοροι ακετυλιωτές μετατρέπουν το 30% της δόσης της προκαΐναμίδης σε N.A.P.A., ενώ οι αργοί μόνο το 10%. Η επί τοις εκατό μετατροπή της προκαΐναμίδης σε N.A.P.A. αυξάνεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, διότι το μεγαλύτερο ποσοστό της προκαΐναμίδης καθαιρέται μέσω της μεταβολικής οδού.

Η ακετυλίωση της προκαΐναμίδης φαίνεται να εξαρτάται από το ίδιο γονίδιο όπως και η ακετυλίωση της ισονιζίδης. Η N.A.P.A. από αρκετούς ερευνητές θεωρείται ότι έχει την ίδια αντιαρρυθμική δράση με την προκαΐναμίδη σε ίσες συγκεντρώσεις ενώ από άλλους θεωρείται ότι για να έχει δράση πρέπει να φτάνει συγκεντρώσεις 10-20mg/L. Σε κάθε περίπτωση όμως και επειδή σε πολλούς ασθενείς εμφανίζεται και φαρμακολογική και τοξική δράση από την N.A.P.A. καλό είναι να παρακολουθούνται και τα επίπεδα της N.A.P.A. στα αίμα.

Απομάκρυνση: Η προκαΐναμίδη αποβάλλεται αμετάβλητη από τα νεφρά σε ποσοστό 30-70%. Η N.A.P.A. αποβάλλεται από τα νεφρά σε ποσοστό 15%. Η νεφρική κάθαρση της προκαΐναμίδης υπολογίζεται σε 3CLcr (7.86ml/min/kg) και της N.A.P.A σε 1.6CLcr (4.2 ml/min/Kg). Η N.A.P.A συσσωρεύεται σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς που ακετυλώνουν γρήγορα. Σε νεφρική ανεπάρκεια θα παρατηρηθεί μείωση και στην κάθαρση της προκαΐναμίδης πολύ λιγότερη όμως από της N.A.P.A.¹⁵. Για την κάθαρση της προκαΐναμίδης ζέρουμε ότι το μισό περίπου της δόσης αποβάλλεται από τα νεφρά και το άλλο μισό μεταβολίζεται. Μπορεί λοιπόν να θεωρηθεί ότι καθαιρέται ή απομακρύνεται με τρεις μηχανισμούς:

- 1) τη νεφρική που είναι περίπου 3 φορές η κάθαρση της κρεατίνης
- 2) την κάθαρση ακετυλίωσης που εξαρτάται από τον φαινότυπο και
- 3) την μη-νεφρική, μη-ακετυλιωτική κάθαρση.

Η κάθαρση ακετυλίωσης είναι περίπου 0.19 L/h/kg στους γρήγορους ακετυλιωτές και 0.07 L/h/kg στους αργούς ακετυλιωτές. Η κάθαρση μη νεφρική, μη ακετυλίωσης (Clother) είναι περίπου 0.1L/h/kg. Σε μειωμένη καρδιακή παροχή η σε νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί μείωση της κάθαρσης έως 50%. Σε παχύσαρκους ασθενείς ο σωστός υπολογισμός κάθαρσης γίνεται, ως προς την νεφρική βάσει του T.B.W.(Συνολικό Βάρος Σώματος) και ως προς την μεταβολική βάσει του I.B.W.(Ιδανικό Βάρος Σώματος)¹⁶.

Ο χρόνος ημιζωής της προκαΐναμίδης είναι περίπου 3 h, γι' αυτό και πρέπει να χορηγείται ή με μικρά μεσοδιαστήματα δόσεων ή με ακεύασμα βραδείας αποδέσμευσης. Ο χρόνος ημιζωής της N.A.P.A είναι περίπου 6 h.

Τέλος πρέπει να τονιστεί ότι τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα μπορούν να αυξηθούν σε καρδιακή, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, καθώς η κατανομή και η αποικάρυνση μεταβάλλονται σημαντικά (χρειάζεται μέτρηση επιπέδων και της προκαΐναμίδης και της N.A.P.A για ασφαλή δοσολογία). Οι συγκεντρώσεις στην σταθεροποιημένη κατάσταση τόσο του μητρικού φαρμάκου όσο και του μεταβολίτη του δεν διαφέρουν αισθητά στις μορφές ταχείας και βραδείας αποδέσμευσης.

Ο χρόνος δειγματοληψίας είναι διαφορετικός για την προκαΐναμίδη και τον μεταβολίτη της.

- Για την προκαΐναμίδη: Επειδή η προκαΐναμίδη έχει μικρό χρόνο ημιζωής η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε 12-24 h από την έναρξη της χορήγησης. Ο χρόνος δειγματοληψίας πρέπει να επιλέγεται προσεκτικά και γενικά όταν χορηγούνται σταθερές δόσεις φαρμάκου οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις (Cmin.) χρησιμεύουν περισσότερο στην πρόβλεψη από ότι οι υψηλότερες. Για τις μορφές βραδείας αποδέσμευσης ο χρόνος δειγματοληψίας είναι λιγότερο σημαντικός. Συνήθως οι περισσότερο χρήσιμες συγκεντρώσεις είναι αυτές που μετριούνται κατά τις πρώτες 24-48 h.
- Για την N.A.P.A.: ο χρόνος ημιζωής της N.A.P.A. είναι διπλάσιος της προκαΐναμίδης και επομένως η επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης απαιτεί τουλάχιστον 24 h σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να χρειαστεί έως μια εβδομάδα.

Αλληλεπιδράσεις: Έχει συνεργική δράση με τα αντιχολινεργικά, ενισχύει την υποτασκή δράση των θειαζιδών και των αντιυπερτασικών φαρμάκων και ακόμη ενισχύει τον νευρομυϊκό αποκλεισμό που προκαλείται από ορισμένα φάρμακα π.χ. αμινογλυκοσίδες¹².

Β) ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΙΒ ΛΙΔΟΚΑΪΝΗ

Η Λιδοκαΐνη είναι τοπικό αναισθητικό φάρμακο το

οποίο όταν χορηγείται παρεντερικώς παρουσιάζει αντιαρρυθμική δράση .

Θεραπευτικά επίπεδα: Η λιδοκαΐνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και οι θεραπευτικές της συγκεντρώσεις προσδιορίζονται σε 1-5mg/L. Σε συγκεντρώσεις 3-5mg/L είναι δυνατόν να παραπτροθούν αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ζάλη, σύγχυση, οπτικές διαταραχές). Γενικά η μέτρηση επιπέδων της λιδοκαΐνης στο αίμα είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή για την πρόβλεψη των αντιδράσεων από το κεντρικό νευρικό σύστημα (Κ.Ν.Σ.) ειδικότερα αν το φάρμακο πρέπει να χορηγηθεί για διάστημα μεγαλύτερο των 12h.

Απορρόφηση: Η λιδοκαΐνη έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα σε από του στόματος χορήγηση (35%).

Κατανομή: Η κατανομή της λιδοκαΐνης ακολουθεί το δι-διαιρεισματικό μοντέλο. Καθώς κατανέμεται και στο λίπος, ο όγκος κατανομής αυξάνεται σε παχύσαρκους ασθενείς, γι' αυτό πρέπει να χρησιμοποιούμε το πραγματικό βάρος σώματος (T.B.W.) στον υπολογισμό του. Ο όγκος κατανομής είναι 1.3L/kg. Επειδή σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μειώνεται, χρειάζεται μείωση της δόσης, ενώ αντιθέτως, σε χρόνια ηπατική ανεπάρκεια αυξάνεται ($Vd=2.3L/kg$), άρα χρειάζεται ελαφρώς αύξηση της αρχικής δόση¹⁷. Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την κατανομή της λιδοκαΐνης.

Συνδέεται κατά 50% με τις πρωτεΐνες και περισσότερο με την α1AG. Επειδή η συγκεντρωση της α1AG αυξάνεται μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου, η ολική συγκέντρωση της λιδοκαΐνης στο πλάσμα αυξάνεται, ενώ η ελεύθερη λιδοκαΐνη παραμένει σταθερή. Γι' αυτό δεν χρειάζεται μείωση της δόσης παρ όλο που βρίσκουμε αυξημένα επίπεδα φαρμάκου. Το καλύτερο θα ήταν αν μπορούσαμε να μετρήσουμε τα επίπεδα της ελεύθερης λιδοκαΐνης μόνον¹⁸.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται σχεδόν αποκλειστικά από το ήπαρ (ποσοστό 50%) και η δράση της είναι χρονικά περιορισμένη. Η λιδοκαΐνη μεταβολίζεται κυρίως σε μονοεθυλγλυκινεξουλιδίνη (MEGX) και γλυκινεξουλιδίνη (GX). Η MEGX έχει παρόμοια δράση με την λιδοκαΐνη, ενώ η GX είναι λιγότερο δραστική. Ωι μεταβολίτες της λιδοκαΐνης είναι συνυπεύθυνοι για τα θεραπευτικά και για τα τοξικά αποτελέσματα και κυρίως για τα τοξικά γιατί έχουν χρόνο ημιζωής μεγαλύτερο της λιδοκαΐνης¹⁹.

Απομάκρυνση: Η λιδοκαΐνη υφίσταται ηπατική κάθαρση και μόνο 3% νεφρική. Η κάθαρση της είναι ίση με 10ml/kg/min, περίπου όσο και η ηπατική ροή²⁰. Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και η ηπατική κίρρωση ελαττώνουν την κάθαρση σε περίπου 6ml/kg/min. Σε παχύσαρκους ασθενείς η κάθαρση φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με το ιδανικό βάρος (I.B.M)²¹. Η MEGX υφίσταται και αυτή ηπατική κάθαρση, ενώ η GX ακολουθεί κατά 50% την νεφρική οδό, γεγονός που εξηγεί τη συσσώρευση σε νεφρική ανεπάρκεια²². Ο χρόνος ημιζωής της κατανομής είναι περίπου 8 λεπτά και δεν φαίνεται να επηρεά-

ζεται από καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Ο χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης είναι περίπου 2.5 h. Δεν επηρεάζεται από την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια διότι ο όγκος κατανομής και η κάθαρση μειώνονται ανάλογα¹⁷. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται στις 5 h¹⁷. Σε ασθενείς που χορηγήθηκε έγχυση λιδοκαΐνης πάνω από 24 h, ο χρόνος ημιζωής αυξήθηκε σε 3.5 h, γεγονός που φανερώνει ότι σε πολύωρη χορηγηση η τοξικότητα είναι αυξημένη. Πιστεύεται ότι η αυξημένη θνησιμότητα από τη λιδοκαΐνη σχετίζεται με τη διάρκεια της χορηγησης. Σε μελέτη που έγινε σε ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια I.V. bolus δόση, ακολουθούμενη από 40 h συνεχή έγχυση για προφύλαξη από κοιλιακές αρρυθμίες, προκλήθηκαν περισσότερα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας από την χορηγηση λιδοκαΐνης με έγχυση 8 ωρών²³.

Η λιδοκαΐνη χορηγείται μόνον ενδοφλεβίως. Στην φάση της διακοπής της πρέπει να συνδυαστεί με κάποιο άλλο φάρμακο. Σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου συνδυάζεται με έναν β-αναστολέα για καλύτερα αποτελέσματα. Γενικά, επειδή η λιδοκαΐνη έχει στενό θεραπευτικό εύρος και οι παρενέργειες της είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενες, καταστάσεις όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ή η ηπατική ανεπάρκεια, ή η συγχορήγηση φαρμάκων, είναι δυνατόν να τροποποιήσουν τη φαρμακοκινητική ή τη φαρμακολογική της απόκριση²⁴.

Ο καλύτερος **χρόνος δειγματοληψίας** είναι 4-8 h από την έναρξη της θεραπείας. Οι συγκεντρώσεις των δειγμάτων που λαμβάνονται κατά την φάση της κατανομής (δηλ. μετά από 30 λεπτά) μιας δόσης εφόδου (bolus), χρησιμεύουν για να προσδιοριστεί η σχέση μεταξύ συγκεντρωσης και δράσης, αλλά δεν μπορούν να βοηθήσουν στο προσδιορισμό της επόμενης δόσης εφόδου ή του ρυθμού έγχυσης.

Αλληλεπιδράσεις: Τα διουρητικά ανταγωνίζονται τη δράση της λιδοκαΐνης λόγω της υποκαλαιμίας¹². Σε συγχορήγηση με πρωπρανολόλη παρουσιάζεται μείωση της κάθαρσης της λιδοκαΐνης με αποτέλεσμα τοξικότητα από συσαρώευση.

ΜΕΞΙΛΕΤΙΝΗ

Η χημική δομή της Μεξιλετίνης, ο μηχανισμός δράσης της και οι ενδείξεις της είναι ίδιες με της λιδοκαΐνης.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά επίπεδα της μεξιλετίνης είναι 0.75-2 μg/l. Έχει μικρό θεραπευτικό εύρος και πολλές δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτοι, για παράδειγμα, σε επίπεδα πάνω από 2 μg/l εμφανίζονται ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι αναστρέψιμες με τη μείωση της δοσολογίας.

Απορρόφηση: Απορροφάται γρήγορα από το γαστρεντερικό, ενώ παρουσιάζεται καθυστέρηση της απορρόφησης μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου.

Κατανομή: Κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο

όγκος κατανομής της μεξιλετίνης είναι 9.5 L/Kg (μεγάλος όγκος κατανομής σημαίνει αυξημένο ποσοστό σύνδεσης με πρωτείνες των ιστών). Φάρμακα που αυξάνουν τον ηπατικό μεταβολισμό, αλλάζουν την φάρμακοκινητική της μεξιλετίνης. Η μεξιλετίνη διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται και στο μητρικό γάλα.

Συνδέεται με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό 50-70%.

Μεταβολισμός Μεταβολίζεται έντονα στο ήπαρ, αλλά οι μεταβολίτες της δεν έχουν φαρμακολογική δράση.

Απομάκρυνση: Αποβάλλεται από τα νεφρά, όπου μόνον το 10% απομακρύνεται αμετάβλητο. Η νεφρική απέκκριση της μεξιλετίνης εξαρτάται από το pH και αυξάνει σε όξινα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής της μεξιλετίνης είναι 6-12 h σε υγιή άτομα και 11-17 h σε ασθενείς με καρδιακή, ή ηπατική ανεπάρκεια²⁵. Η φάρμακοκινητική της δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες διαφορές με την ηλικία²⁶.

Αλληλεπιδράσεις: Με **αποικύχα** θα έχουμε καθυστέρηση της απορρόφησης της μεξιλετίνης. Φάρμακα που αυξάνουν τον ενζυμικό μεταβολισμό, όπως η **φαινυτοΐνη** και η **ριφαμπικίνη** αυξάνουν και τον μεταβολισμό της μεξιλετίνης γεγονός που σημαίνει αύξηση της κάθαρσης και μείωση του χρόνου ημιζωής, γιατί αυτό χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας²⁸.

Γ) ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ic ΠΡΟΠΑΦΑΙΝΟΝΗ

Η Προπαφαινόνη, αν και ανήκει στην κατηγορία Ic, παρουσιάζει επίσης και:

- μια ελαφριά δράση αναστολέα διαύλων ασβεστίου Ca++²⁹.
- μια δράση β-αναστολέα, μικρότερη βεβαίως της προπρανολόλης κατά το 1/20 – 1/50, όμως το αποτέλεσμα είναι κλινικά εμφανές, γιατί οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα της προπαφαινόνης είναι 50 φορές μεγαλύτερες από της προπρανολόλης³⁰.

Παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον από φάρμακοκινητικής άποψης, γιατί η κινητική της είναι: μη γραμμική, κινητική κορεσμού, στερεοεκλεκτική και δοσοεξαρτώμενη³¹.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά της επίπεδα είναι 0.2-10mg/l και εδώ φαίνεται η μεγάλη διακύμανση που παρουσιάζει. Τοξικές εκδηλώσεις μπορεί να εμφανίστούν σε επίπεδα πάνω από 2mg/l.

Απορρόφηση: Χορηγείται με την μορφή ρακεμικού μείγματος των S+ και R- εναντιωμερών και **απορροφάται** το 90-95% του φαρμάκου.

Βιοδιαθεσιμότητα: Η βιοδιαθεσιμότητά της κυμαίνεται από 5-50% αλλά μπορεί να φτάσει και 90%, γιατί εξαρτάται από παράγοντες όπως:

- τη συγχορήγηση με τροφή, που αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της προπαφαινόνης χωρίς να είναι γνωστός ο

μηχανισμός, επιταχύνει τα μέγιστα επίπεδα (Cmax) και αυξάνει την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκεντρωσης-χρόνου (A.U.C.) από 20-47%.

- τη μορφή του από του στόματος σκευάσματος, π.χ. σε διαλύματα είναι υψηλότερη.
- τη δόση του φαρμάκου, η οποία αυξάνεται με την αύξηση της δόσης.
- το φαινότυπο των ατόμων. Τα άτομα που έχουν «φτωχό» μεταβολισμό παρουσιάζουν μια γραμμική συσχέτιση δόσης-συγκέντρωσης. Αντιθέτως, πληθυσμοί που μεταβολίζουν «εκτεταμένα», (περίπου το 90% του πληθυσμού), παρουσιάζουν μια μη γραμμική συσχέτιση δόσης-συγκέντρωσης, γιατί εμφανίζουν μεταβολισμό κορεσμού (κινητική κορεσμού). Λαμβάνοντας όλα τα προαναφερόμενα υπόψη, όταν χρειάζεται αύξηση της δόσης, αυτή θα πρέπει να γίνεται σταδιακά.

Η **μέγιστη συγκέντρωση** στο πλάσμα (Cmax), εμφανίζεται 0.5-3 h μετά την από του στόματος χορήγηση.

Κατανομή: Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κατανέμεται ταχέως στους ιστούς και μαζί με την 5-OH-προπαφαινόνη (τον ενεργό μεταβολίτη της), κατανέμονται ομοιογενώς στους κόλπους και στις κοιλίες της καρδιάς, ενώ βρίσκονται υψηλότερες συγκεντρώσεις του μεταβολίτη στο ήπαρ και του μητρικού φαρμάκου στους πνεύμονες. Ακολουθεί το δι-διαμερισματικό μοντέλο και ο **όγκος κατανομής** της είναι 3-4L/kg.

Συνδέεται με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό μεγαλύτερο από 95% και παρουσιάζει υψηλή συγγένεια προς την α1AG και μικρότερη προς την αλβουμίνη, με την οποία έχει όμως μεγαλύτερη συνδετική ικανότητα. Το ποσοστό σύνδεσης της εξαρτάται κυρίως από την συγκέντρωση της α1AG Σε σεν ύμφραγμα μυοκαρδίου η α1AG 4-5πλασιάζεται και έχει αποδειχθεί ότι, σε διπλασιασμό της συγκέντρωσης της α1AG, το ποσοστό της ελευθερης προπαφαινόνης μειώνεται κατά 50%³².

Μεταβολισμός: Υφίσταται έντονο μεταβολισμό πρώτης διόδου στο ήπαρ. Ο κύριος μεταβολίτης της είναι η 5-OH-προπαφαινόνη, προέρχεται από υδροξυλίωση, έχει χρόνο ημιζωής 11-24 h και η αντιαρρυθμική της δράση είναι συγκριψιμή με αυτή του μητρικού φαρμάκου. Δευτερεύων μεταβολίτης είναι η N-απαλκυλωμένη προπαφαινόνη. Τόσο η προπαφαινόνη, όσο και οι μεταβολίτες, παρουσιάζουν μη γραμμική κινητική. Υπάρχει πολυμορφία στο μεταβολισμό της προπαφαινόνης από το κυτ.P450, ο οποίος καταλύνεται από ένζυμα που σχετίζονται με την οξείδωση της δεβριζοκίνης και είναι γενετικά προκαθορισμένος. Περίπου το 10% των Καυκάσιων έχουν μειωμένη ικανότητα υδροξυλίωσης της προπαφαινόνης και επομένως είναι «φτωχό» μεταβολίτες, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένες συγκεντρώσεις προπαφαινόνης στο πλάσμα. Από την άλλη, οι εκτεταμένοι μεταβολίτες έχουν χαμηλότερες συγκέντρωσεις προπαφαινόνης στο πλάσμα και υψηλότερες της 5-OH-προπαφαινόνης.

Αυτή η παρατήρηση εξηγεί, εν μέρει, τη μη γραμμική κινητική σε μερικούς ασθενείς καθώς επίσης τη μεγάλη διακύμανση της σχέσης μεταξύ συγκέντρωσης φαρμάκου στο πλάσμα και φαρμακολογικού αποτελέσματος, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό της δόσης. Μετά από εφ' απάξ δόση, η συγκέντρωση της 5-OH-προπαφαινόνης κυμαίνεται στο 60-100% εκείνης του μητρικού φαρμάκου, ενώ του άλλου μεταβολίτη είναι αισθητά χαμηλότερη. Άλλοι παράγοντες, εκτός του φαινοτύπου, που φαίνεται ότι επηρεάζουν τον μεταβολισμό, είναι η ηπατική ροή και η ενζυμική ικανότητα.

Απομάκρυνση: Ο χρόνος ημιζωής στους «εκτεταμένους» μεταβολίτες είναι 2-10 h και στους «φτωχούς» μεταβολίτες είναι 10-32 h. Το 99% του φαρμάκου μεταβολίζεται και αποβάλλεται με τα κόπρανα και το υπόλοιπο 1% αποβάλλεται αμετάβλητο με τα ούρα. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση φτάνει μετά από 2-4 μέρες.

Εγαντιούερη προπαφαινόνης: Τα εναντιομερή της προπαφαινόνης παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- Δράση β-αναστολέα, μικρότερη του μητρικού φαρμάκου. Γενικά όμως το S-εναντιωμερές είναι 50-100 φορές δραστικότερο του R-εναντιωμερούς.
- Συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος λιγότερο από το μητρικό φάρμακο. Έχει παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ των R και S εναντιωμερών στο κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου (4,9% και 7,6% αντιστοίχως)⁴.
- Τα εναντιωμερή υφίστανται στερεοεπιλεκτική κατανομή και απομάκρυνση (έτοι η συγκέντρωση της S μορφής είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την R).

Αλληλεπιδράσεις: Με αντιπηκτικά (βαρφαρίνη) παρουσιάζεται αύξηση της αντιπηκτικής της δράσης και του χρόνου προθρομβίνης. Με β-αναστολείς (προπρανολόλη) παρουσιάζεται αύξηση της δράσης τους¹². Με διγαξίνη παρουσιάζεται αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης.

2 ΤΑΞΗ II ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ

Είναι ήτοι αντιαρρυθμικό και χρησιμοποιείται σε κοιλιακές ή κολπικές αρρυθμίες και σε αρρυθμίες που έχουν σχέση με τη διέγερση του συμπαθητικού. Χρησιμοποιείται στην αρτηριακή υπέρταση, σε στεφανιαία ανεπάρκεια, στηθάγη, αγχώδη νεύρωση, ημικρανία κ.α. Ως β-αναστολέας χορηγείται συνήθως για τον ελεγχό της φλεμβοκομβικής ταχυκαρδίας μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου και συνδυάζεται με δακτυλίτιδα, ιδίως σε αρρυθμίες από υπεθυρεοειδισμό.

Θεραπευτικά επίπεδα: Συνήθως δεν μετράμε τα θεραπευτικά επίπεδα της προπρανολόλης, γιατί αφ' ενός υπάρχει στενή σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της στο πλάσμα και της μείωσης του καρδιακού ρυθμού, και αφ' ετέρου τα θεραπευτικά επίπεδα παρουσιάζουν μεγάλες διακυμάνσεις. Γι' αυτό συνιστάται μόνον παρακολούθηση του καρδιακού ρυθμού.

Απορρόφηση: Απορροφάται εύκολα και γρήγορα από το γαστρεντερικό. Στους ηλικιωμένους η απορρόφηση είναι πιο αργή.

Βιοδιαθεσιμότητα: Η βιοδιαθεσιμότητα της προπρανολόλης είναι περίπου 20-40% γεγονός που δείχνει ότι υπάρχουν μεγάλες διατομικές διαφορές. Η βιοδιαθεσιμότητα της είναι δοσοεξαρτώμενη δηλ. αυξάνοντας την δόση αυξάνεται και η βιοδιαθεσιμότητα. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (**Cmax**), παρουσιάζονται σε 1-2 h μετά την από του στόματος χορήγηση.

Καταγομή: Η προπρανολόλη κατανέμεται γρήγορα σε όλο το σώμα και στον λιπώδη ιστό. Ο όγκος κατανομής της προπρανολόλης είναι 2-4.6 L/Kg. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, τον πλακούντα και βρίσκεται και στο μητρικό γάλα. Σε ηπατική ανεπάρκεια ή σε μειωμένη ροή αίματος στο ήπαρ, θα έχουμε συσσώρευση του φαρμάκου με αποτέλεσμα αυξημένο όγκο κατανομής, γι' αυτό χρειάζεται τροποποίηση της δοσολογίας.

Το ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 95%.

Μεταβολισμός: Παρουσιάζεις έντονο φαινόμενο πρώτης διόδου. Μεταβολίζεται στο ήπαρ αλλά μόνον ένας από τους μεταβολίτες της, η 4-ιδροξυπροπρανολόλη, φαίνεται να έχει φαρμακολογική δράση, αλλά ακόμη δεν γνωρίζουμε πολλά γι' αυτήν.

Απομάκρυνση: Απομακρύνεται από τα νεφρά μαζί με τους μεταβολίτες της. Ο χρόνος ημιζωής της προπρανολόλης είναι 3-6 h.

Αλληλεπιδράσεις: Προκαλεί μείωση της ινότροπου δράσης της δακτυλίτιδας. Με συμπαθητικομημητικές αμιγείς έχουμε κίνδυνο βαριάς υπέρτασης. Με βεραταμίδη επιπτείνεται η καταστολή του μυοκαρδίου¹².

Η προπρανολόλη ελαττώνει την κάθαρση πολλών φαρμάκων όπως: θεοφαλλίνη, χλωροπιρομαζίνη, λιδακείνη, ενώ ενισχύει τη δράση της φαινοβαρβίταλης.

3) ΤΑΞΗ III

ΑΜΙΟΔΑΡΟΝΗ

Η Αμιοδαρόνη παρ' όλο που ανήκει στην τάξη III των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, παρουσιάζει και δράση της τάξης II και I. Επειδή η χημική της δομή σχετίζεται με αυτή της θυροξίνης, πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται στην αλληλεπιδραση τους οι οποίες με τους υποδοχείς της θυροξίνης⁹.

Γενικά η δράση της αμιοδαρόνης σε ενδοφλέβια χορήγηση είναι ταχεία, αλλά δεν συνοδεύεται από παράταση του διαστήματος Q.T. που είναι χαρακτηριστικό της από του στόματος χορήγησης. Ελογχεύει ο κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας, ο οποίος στην από του στόματος χορήγηση, εξισορροπείται από την περιφερική αγγειοδιασταλτική δράση του φαρμάκου¹².

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά επίπεδα της

αμιοδαρόνης είναι 1.0-2.0mg/l.

Απορρόφηση: Δεν είναι καλή η από του στόματος απορρόφηση.

Βιοδιαθεσμότητα: Η βιοδιαθεσμότητα της παροιμιάζει διακυμάνσεις από 22-86%³⁸. Συνήθως όμως είναι 30-50%. Φτάνει στην μέγιστη συγκέντρωση (**Cmax**) 1.30h μετά την από του στόματος χορήγηση.

Κατανομή: Αν και είναι εξαιρετικά λιπόφιλο φάρμακο θα το βρούμε σε όλους τους ιστούς, ακόμη και στα οστά μετά από μακροχρόνια χορήγηση. Ισως και γι' αυτό να θεωρείται ένα από τα αποτυχημένα φάρμακα σε μακροχρόνια χορήγηση. Στο 40% των περιπτώσεων πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της³⁷. Ο όγκος κατανομής της είναι 0.9-148 L/kg. Ακολουθεί το 3-4 διαμερισματικό μοντέλο. Η αμιοδαρόνη παρουσιάζει έντονο εντεροηπατικό κύκλο και διαπερνά τον πλακούντα.

Το ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 90-95%.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται έντονα στο ήπαρ κυρίως σε έναν δραστικό μεταβολίτη την διεθυλ-αμιοδαρόνη.

Απομάκρυνση: Απομακρύνεται κατά 99% μεταβολισμένη και μόνο το 1% φεύγει αμετάβλητο με τα ούρα. Η κάθαρση της είναι 1.9+0.4ml/kg/min. Το χαρακτηριστικό της αμιοδαρόνης είναι ο μεγάλος χρόνος ημιζωής μετά από περος χορήγηση, ο οποίος κυμαίνεται από 14-129 μέρες. Έτσι λοιπόν, το αντιαρρυθμικό αποτέλεσμα, μπορεί να εμφανιστεί μετά από 28 ημέρες, ενώ μπορεί να παραμείνει για εβδομάδες ή και μήνες, μετά την διακοπή της θεραπείας³⁸. Αντιθέτως μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ο χρόνος ημιζωής είναι 4-24 h, ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παράτασης του χρόνου ημιζωής έως και 24 ημέρες.

Ο χρόνος δειγματοληψίας είναι 24 h μετά την δόση.

Παράγοντες που επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της αμιοδαρόνης: Η φαρμακοκινητική της αμιοδαρόνης δεν διαφέρει μεταξύ υγιών ατόμων, ανδρών και γυναικών, ατόμων με καρδιακές αρρυθμίες, ή άλλες ασθένειες³⁹. Σε άτομα πάνω από 65 ετών, όπου και έχουμε μειωμένη κάθαρση, αυξάνεται ο χρόνος ημιζωής¹⁰. Διάφορες μελέτες δειχνούν ότι δεν χρειάζεται αλλαγή δοσολογίας σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια⁴¹. Σε μια μελέτη⁴² που έγινε το 1994 βρέθηκε ότι η αμιοδαρόνη, όταν χορηγείται σε χαμηλές δοσολογίες, μειώνει την θνησιμότητα και την εισαγωγή στα Νοσοκομεία, σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξαρτήτως αν αυτά παρουσιάζουν και κοιλιακές αρρυθμίες. Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι σε χαμηλές δόσεις (100-200mg/ημερησίως), η αμιοδαρόνη στερείται, σχεδόν, παρενεργειών.

Η αμιοδαρόνη μεταβολίζεται πιο γρήγορα στα παιδιά και οι παρενέργειες της είναι πολύ λιγότερες, όταν τις συγκρίνουμε σε ίδιο χρονικό διάστημα θεραπείας με ενηλίκους, επειδή όμως μπορεί να παρουσιάστει προαρρυθμική δράση, καλό είναι η έναρξη της θεραπείας στα παιδιά να γίνεται σε Νοσοκομείο⁴³.

Αλληλεπιδράσεις: Η αμιοδαρόνη ενισχύει την δράση της διγοξίνης και βαρφαρίνης (με κίνδυνο αιμορραγιών). Με φαινυτοίνη έχουμε μείωση της συγκέντρωσης της αμιοδαρόνης κατά 32-49%³⁸. Με πιμετιδίνη έχουμε αύξηση της συγκέντρωσης της αμιοδαρόνης. Με κινιδίνη έχουμε περαιτέρω αύξηση της παράτασης του Q.T. διαστήματος.

ΣΩΤΑΛΟΛΗ

Η Σωταλόλη ανήκει στους β-αναστολείς αλλά παρουσιάζει και έντονη δράση της τάξης III των αντιαρρυθμικών φαρμάκων. Χρησιμοποιείται περισσότερο ως αντιαρρυθμικό γιατί προκαλεί σημαντική παράταση του Q.R.S.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά της επίπεδα είναι 0.5-4 μg/ml.

Απορρόφηση: Απορροφάται πλήρως από το γαστρεντερικό. Παρουσιάζει μέγιστες συγκεντρώσεις (**Cmax**) 2-3 h μετά την από του στόματος χορήγηση.

Κατανομή: Κατανέμεται στους ιστούς και εμφανίζει μικρή λιποφιλικότητα. Διαπερνά τον πλακούντα και παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (μεγαλύτερες από αυτές στο πλάσμα), ενώ διαπερνά στο εγκεφαλονωταίο υγρό σε ελάχιστες ποσότητες⁴⁴.

Παρουσιάζει χαμηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται μόνο σε μικρό ποσοστό από το ήπαρ.

Απομάκρυνση: Αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα ούρα. Ο χρόνος ημιζωής της είναι 10-15 h. Σε νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να γίνεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Ο Berglend συσχέτισε την κάθαρση της σωταλόλης με τον βαθμό της σπειραματικής δύθησης, και πρότεινε 160mg ημερησίως για ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια. Απομακρύνεται σε μεγάλο ποσοστό με αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία παρατηρήθηκε χρόνος ημιζωής 33.9 h, ο οποίος μειώθηκε στις 5.8 h μετά από αιμοκάθαρση, γεγονός που σημαίνει ότι χάθηκε το 43% περίπου, του φαρμάκου. Τελευταία, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι η δ-σωταλόλη έχει παρόμοιες φαρμακοκινητικές ιδιότητες με το ρακεμικό μείγμα⁴⁵.

Αλληλεπιδράσεις: Σε συνδυασμό με υδροχλωροθειαζίδη έχουμε εμφάνιση προαρρυθμιών λόγω υποκαλαιμίας. Με β-αναστολείς έχουμε αύξηση τοξικότητας λόγω αυξημένης β-ανασταλτικής δράσης¹².

4) ΤΑΞΗ IV

ΒΕΡΑΠΑΜΙΛΗ

Η Βεραπαμίλη είναι αναστολέας διαύλων ασβεστίου με μεγαλύτερη όμως δράση στον καρδιακό μυ παρά στούς λείους μυς των αγγείων. Παρουσιάζει μεγάλες ενδο- και δι-ατομικές διαφορές⁴⁶ που φαίνονται στην κάθαρση, στη βιοδιαθεσμότητα και στα θεραπευτικά επίπεδα της.

Θεραπευτικά επίπεδα: Τα θεραπευτικά της επίπεδα κυμαίνονται από 50-250ng/ml λόγω των διατομικών διαφορών.

Απορρόφηση: Η απορρόφηση της από το γαστρεντερικό είναι καλή, αλλά υψηλάτατη έντονο μεταβολισμό πρώτης διόδου με αποτέλεσμα η βιοδιαθεσιμότητα της να είναι περίπου 20%, γι' αυτό και δεν προτιμάται η από του στόματος χορήγηση. Παρουσιάζει μεγιστες συγκεντρώσεις (Cmax) 1-2 h μετά την από του στόματος χορήγηση.

Κατανομή: Κατανέμεται σε όλους τους ιστούς. Διαπερνά τον πλακούντα και βρίσκεται και στο μητρικό γάλα. Το ποσοστό σύνδεσης της με τις πρωτεΐνες είναι περίπου 90%.

Μεταβολισμός: Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε 12 περίπου μεταβολίτες, χωρίς, όμως, ίδιαίτερη φαρμακολογική σημασία, εκτός ίσως από την Νορ-Βεραπαμίλη που έχει παρουσιάσει κάποια αγγειοδιασταλτική δράση⁴⁷.

Απομάκρυνση: Απομακρύνεται από τα νεφρά κατά 70% και το υπόλοιπο με τα κόπρανα. Έχει υψηλή κάθαρση που εξαρτάται από την ηπατική ροή. Σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση η βιοδιαθεσιμότητα διπλασιάζεται, η κάθαρση μειώνεται, ο χρόνος ημιζωής αυξάνεται και όγκος κατανομής μειώνεται. Αντίθετα, η νεφρική ανεπάρκεια δεν φαίνεται να επηρεάζει η φαρμακοκινητική της βεραπαμίλης. Σε μακροχρόνια θεραπεία μειώνεται η κάθαρση και αυξάνεται η βιοδιαθεσιμότητα της. Ο χρόνος ημιζωής της βεραπαμίλης είναι 2-8 h, όταν χορηγείται σε εφ' απαξ δόση, και 4.5-12h, όταν χορηγείται σε επαναλαμβανόμενες δόσεις (μακροχρόνια χορήγηση)⁴⁸.

Αλληλεπιδράσεις: Η διγοξίνη αυξάνει τα επίπεδα της βεραπαμίλης στο πλάσμα λόγω μείωσης της σταθεράς Kel. Μαζί με β-αναστολείς προκαλείται επικίνδυνη καταστολή του μυοκαρδίου εξαιτίας άθροισης της αρνητικής ινότροπης δράσης. Η ριφαμπικίνη και η φαινυτοϊνίη μειώνουν τα επίπεδα της βεραπαμίλης στην σταθεροποιημένη κατάσταση.

Συμπεράσματα

Τα αντιαρρυθμικά αποτελούν αντικείμενο φαρμακοκινητικής γιατί είναι μια εξαιρετικά ετερογενής ομάδα φαρμάκων σε σχέση με την πολύπλοκη φαρμακοκινητική τους. Σχεδόν όλα μεταβολίζονται σε ενώσεις με αντιαρρυθμική δράση, που πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ενεργοί μεταβολίτες έχουν διαφορετικά ηλεκτροφυσιολογικά αποτελέσματα από το μητρικό φάρμακο⁴⁹. Υπάρχουν επίσης σκευάσματα που περιέχουν ρακεμικά μίγματα από τα δύο εναντιομερή, τα οποία όμως διαφέρουν στην διάταξη και στην φαρμακολογική δραστηριότητα, κατά τρόπο κλινικά σημαντικό όπως π.χ. η Βεραπαμίλη⁵⁰.

Είναι πολύ σημαντικό το ποσοστό σύνδεσης τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η πολυμορφία που παρουσιάζουν ορισμένα στον μεταβολισμό τους εξαιτίας του γενετικού φαινότυπου⁵¹ και των έντονων διατομικών διαφο-

ρών που υπάρχουν⁵², μας αποδεικνύουν ότι είναι πολύ δύσκολο να υπολογίσουμε την δόση βασιζόμενο μόνο στα επίπεδα φαρμάκων στο πλάσμα, γιατί οι αποτελεσματικές συγκεντρώσεις για ορισμένα αντιαρρυθμικά είναι υπερβολικά μεταβλητές και απρόβλεπτες. Φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα δεν εξαρτάται μόνο από την συγκέντρωση αλλά υπάρχει ένα 'κατώφλι'⁵³ για το αποτέλεσμα σε κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Παρόλο που τα θεραπευτικά εύρη που βασίζονται σε πληθυσμούς, έχουν μικρή αξια στο να προσδιορίζουν την αποτελεσματικότητα σε έναν συγκεκριμένο ασθενή, μπορούν όμως να βοηθήσουν στο να αποφευχθεί η δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα. Π.χ. με την αύξηση της δόσης της δισοπαραμίδης παρατηρείται παράλληλη αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όμως συγκέντρωση μεγαλύτερη από 2mg/l μπορεί να οδηγήσει σε αντιχόλινεργική τοξικότητα.

Αντιστρόφως ορισμένες τοξικότητες έχουν μικρή ή καμία σχέση με την συγκέντρωση, ή την δόση, όπως π.χ. ο κίνδυνος της προαρρυθμικής δράσης της κινδίνης δεν μπορεί να προβλεφθεί με τις συγκεντρώσεις του πλάσματος. Γι' αυτό έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για να καταρτισθούν νομογράμματα. Μια από τις πιο πρόσφατες έγινε το 1991 στο Univ.of Illinois at Chicago από τους Baumert J.L. et al⁵⁴.

Για τη δοσολογία θα πρέπει να λαμβάνεται επίσης υπόψη η επιδραση της εγκυμοσύνης και του θηλασμού στην φαρμακοκινητική και οι αλλαγές που προκαλούνται στον καρδιακό ρυθμό, στην απορρόφηση, στην κατανομή, στην πρωτεΐνη σύνδεση και στη μείωση της a1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης^{55,56,57}.

Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν πολλές διαφοροποιήσεις στην φαρμακοκινητική των φαρμάκων όπως στην κάθαρση, όγκο κατανομής και στον χρόνο ημιζωής. Υπάρχει γενικώς μια μείωση του όγκου κατανομής και μείωση της κάθαρσης άρα θα έχουμε υψηλότερες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο αίμα, γι' αυτό πρέπει να είμαστε πολύ προσεκτικοί με τα φάρμακα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος όπως διγοξίνη, λιδοκαΐνη, προκαΐναμίδη και δισοπαραμίδη και να μειώσουμε και την δόση εφόδου και την δόση συντήρησης⁵⁸. Η αύξηση του χρόνου ημιζωής οδηγεί σε καθυστέρηση επίτευξης σταθεροποιημένης κατάστασης και γι' αυτό η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά.

Η νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε πολλές περιπτώσεις φαρμάκων που αποβάλλονται δια των ούρων, σε συσσώρευση του φαρμάκου ή των μεταβολιτών του. Η ηπατική ανεπάρκεια επίσης ενδέχεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική των αντιαρρυθμικών.

Καταλήγουμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι πριν χορηγθεί ένα αντιαρρυθμικό φάρμακο χρειάζεται να συνυπολογιστούν πολλοί παράγοντες έτσι ώστε να καθοριστεί αφ' ενός η κατάλληλη ουσία και αφ' ετέρου η σωστή δοσολογία που να ταιριάζει πλήρως στα προφίλ του συγκεκριμένου ασθενούς.

Πίνακας II
ΤΑΞΗ I

ΤΑΞΗ I	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	Vd (L/kg)	ΘΕΡΑΠ. ΕΠΙΠΕΔΑ (μg/ml)	Tmax	ΧΡΟΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ	CL (l/kg/h)	T1/2 (h)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (mg)
Ia	Κινοΐνη	Κοιλιακές, υπερκοιλιακές αρρυθμίες, έπως παροξυσμικές ταχυκαρδίες. Προφυλακτική θεραπεία μετά από E.M.	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, τοξικός δακτυλιδισμός	Διεγέρει την απελευθέρωση της ινσουλίνης και μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαμία. Ακόμη μπορεί να προκαλέσει αναφιλακτικές αντιρράσεις και οοκ.	70% (47-96%)	80-90%	2,7 ΣΚΑ:1.8 ΧΗΝ: 3.8	1-4	1,5h	24h	2.8	7	200-300 /8ώρες
	Δισοτιαραμίδη	Κοιλιακές και κρίσιμες υπερκοιλιακές αρρυθμίες και σε W.P.W.	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός, καρδιακή ανεπάρκεια, και σε διαλειτουργία του φλεβόκομβου. Όχι στην εγκυμοσύνη	Σε διαταραχές καλίου, σε ιστορικό γλαικώματος και σε συνύπαρξη Κ.Α. κολπικής μαρμαρυγής.	60-90%	50-70%	0.4-0.8	2.8-3.2 (κολπ.αρρ.) 3.3-5.7 (κολ.αρρ.)	0,5-3h		0.7-1.8	4-8	300-800 /12ώρες
	Προκαΐναμίδη	Κοιλιακές αρρυθμίες κολπικές και παροξυσμικές ταχυκαρδίες.	Σ.Ε.Α., Κ.Α., υπόταση κολποκοιλιακό αποκλεισμό.	Σε βρογχικό άσθμα μυασθένεια Ν.Α. και Η.Α.	85%	20%	2	4-8	1-2h(po) 1-3h(sr)	12-24h	7.86 (ml/kg/min) νεφρική	3	250-500 /4-6ώρες
	N.A.P.A.					10%	1,5	-	-	24h (ml/kg/min) νεφρική	4.2	6	-
Ib	Λιδοκαΐνη	Κοιλιακές αρρυθμίες και γα προφύλαξη μετά από έμφραγμα, σε παροξυσμό κοιλιακής ταχυκαρδίας.	Σε πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό, νόσο του φλεβόκομβου, υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες.	Σε καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια	35% (p.o.)	50%	1,3	1-5	15-30 min	30°	10 (ml/kg/min)	2,5	1-4kg IV Δόση εφόδου
	Μεξιλετίνη	Οπως η λιδοκαΐνη	Σε βραδύκαρδία, κολποκοιλιακό αποκλεισμό.	Σε καρδιακή ή ηπατική ανεπάρκεια και σε υπόταση.	90%	50-70%	9,5	0,75-2	-	-	0.474- 0.642	6-12(μγ) 11-17 (KA,NA)	200-400 / 6ώρες
Ic	Προπαφανόνη	Κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες και σε σύνδρομο W.P.W.	Κ.Α., καρδιακή ισχαμία, βραδύκαρδία, διαταραχές ηλεκτρολιτών, σοβαρή αποφρακτική πνευμονοπάθεια.	H.A., N.A., K.A., Υπόταση.	5-50% (90%?)	95%	3-4	0.2-10	0.5-3h	-	0.738- 0.954	2-10* 10-32**	150-300 / 8ώρες

ΤΑΞΗ ΙΙ

ΤΑΞΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	Vd (L/kg)	ΘΕΡΑΠ. ΕΠΙΠΕΔΑ (μg/ml)	Tmax	ΧΡΟΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ	CL (ml/kg/min)	T1/2 (h)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (mg)
II	Προπρανολόλη	Κοιλιακές ή κολπικές αρρυθμίες αρρυθμίες μετά από έμφραγμα ή από υπερθυρεοειδισμό	Βρογχικό άσθμα, Κ.Α., κύπη, γαλουχία, φλεβοκομβική ταχυκαρδία.	Σε διαφρητικούς Οχι απότομη διακοπή του φαρμάκου.	20-40%	95%	2-4,6	50-100 (ng/ml)	1-2h	-	16±5	3-6	40-160 / 6-8ώρες

ΤΑΞΗ ΙΙΙ

ΤΑΞΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	Vd (L/kg)	ΘΕΡΑΠ. ΕΠΙΠΕΔΑ (μg/ml)	Tmax	ΧΡΟΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ	CL (ml/kg/min)	T1/2 (h)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (mg)
III	Αμιοδαρόνη	Κοιλιακές και υπερκοιλιακές αρρυθμίες ανθεκτικές σε όλα αντιαρρυθμικά και σε σύνδρομο W.P.W.	Εγκυμοσύνη, κολποκοιλικό αποκλεισμό, διαταραχές θυρεοειδή	Σπρή ηλιακή ακτινοβολία	22-86% (30-50%)	90-95%	0,9-148	1,0-2,0	1,5h	24	1.9±0.4s	53	200 /8-12ώρες
	Σοταλόλη	Οπάς και η προπρανολόλη			90-100%	0	2±0.4	0,5-4	2-3h	-	2.6±0.5	10-15	120-240 / 24ώρες

ΤΑΞΗ IV

ΤΑΞΗ	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ	ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ	ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ	Vd (L/kg)	ΘΕΡΑΠ. ΕΠΙΠΕΔΑ (μg/ml)	Tmax	ΧΡΟΝΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ	CL (ml/kg/min)	T1/2 (h)	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ (mg)
IV	Βεραπαμίλη	Υπερκοιλιακές αρρυθμίες, κολπική μαρμαρυγή	Κ.Α, κολποκοιλιακός αποκλεισμός βαρδυκαρδία βαριά υπόταση, shock	Σε Η.Α., Ν.Α.	20%	90%	5.0±2.1	50-250 (ng/ml)	1-2h	-	15±6	2-12	40-120 / 8ώρες

K.A.: Καρδιακή Ανεπάρκεια,
**: Φωχοί μεταβολίτες
κολπ.αρρ.: Κολπική αρρυθμία

H.A.: Ηπατική Ανεπάρκεια
υγ: Υγείς

N.A.: Νεφρική Ανεπάρκεια
W.P.W.: Wolf -Parkinson-White Syndrom
ΣΕΑ: Συστηματικός Ερυθμοτάσης Λύκος

p.o: per os

s.r.: sustained release(διακία παρατεταμένης αποδέσμευσης)

ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

ΧΗΝ: Χρόνια Ηπατική Νέκρωση

*: Εντεταμένοι μεταβολίτες
Κολ.αρ.: Κοιλιακή αρρυθμία

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Rodin S.M. et al. Pharmacokinetic interactions with digoxin. *Clin. Pharmacokinet* 1988 ;15 (4) 227-244
- 2 Fremstad D et al. Increased plasma binding of quinidine after surgery. A preliminary report. *Eur. J Clin. Pharmacol.* 1976; 10: 441
- 3 Plafsky KM et al. Disease – included changes in the plasma binding of basic drugs. *Clin. Pharmacokinet* 1980; 5: 246
- 4 Conrad KA et al. Pharmacokinetic studies of quinidine in patients with arrhythmias. *Circulation* 1977; 55:1
- 5 Kessler KM et al. Quinidine pharmacokinetics in patients with cirrhosis, or receiving propranolol. *Am Heart J* 1978; 96:627
- 6 Ochs HR Greenblatt D J, Woo E. Clinical pharmacokinetics of quinidine. *Clin. Pharmacokinet* 1980 ; 5(2) 150-168.
- 7 Hall K et al. Clearance of Quinidine during peritoneal dialysis. *Amer. Heart J* 1982;104:646 – 647
- 8 Tadmor OP et al. The effect of disopyramide on uterine contractions during pregnancy. *Amer. J Obstet. Gynecol* 1990
- 9 Siddoway LA et al. Clinical pharmacokinetics of disopyramide. *Clin. Pharmacokinet* 1986 ;11 (3) 214-222.
- 10 Bonde J et al. The influence of age and smoking on the elimination of disopyramide. *Clin. Pharmacol* 1985
- 11 Aitio ML et al. The effect of enzyme induction on the metabolism of disopyramide in man. *Clin. Pharmacol* 1981
- 12 Εθνικό Συνταγολόγιο (έκδοση Ε.Ο.Φ. 1996).
- 13 Karlsson E et al. Clinical Pharmacokinetics of procainamide. *Clin. Pharmacokinet* 1978 ;3 (2) 97-107.
- 14 Grasela TS et al. Population Pharmacokinetic of procainamide from routine clinical data. *Clin. Pharmacokinet* 1984 ;9 (6) 545-554.
- 15 Sonnolly SJ et al. Clinical pharmacokinetics of NAPA. *Clin. Pharmacokinet* 1982 ;7 (3) 206-220.
- 16 Christoff PV et al. Procainamide disposition in obesity. *Drug Intelli Clin. Pharm.* 1983; 17: 516
- 17 Michael E. Winter; Lidocaine, Procainamide, Quinidine, in: Basic Clinical Pharmacokinetics; 3rd edition, 1994.
- 18 Nathel S et al. The pharmacokinetics of lignocaine and beta-adrenoceptor antagonists in patients with acute myocardial infarction. *Clin. Pharmacokinet* 1987 ; 13 (5) 293-316.
- 19 Benowitz NL et al. Clinical pharmacokinetics of Lignocaine. *Clin. Pharmacokinet* 1978 ;3 (3) 177-201.
- 20 Wilkinson G et al. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clin. Pharmacol* 1975; 18: 377
- 21 Abernethy DR et al. Lidocaine disposition in obesity. *Amer. J Cardiol* 1984;53: 1183-6
- 22 Collingsworth KA et al. Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure. *Clin. Pharmacol Ther.* 1975;18:59
- 23 Pharand C et al. Lidocaine prophylaxis for fatal ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction. *Clin. Pharmacol Ther.* 1995;271
- 24 Lopez LM et al. Optical lidocaine dosing in patients with myocardial infarction. *Ther. Drug Monit* 1982;4:271
- 25 Campbell NPS et al. The clinical pharmacology of Mexiletine. *Clin. Pharmacol* 1978; 6: 103-8
- 26 Gillis AM et al. Clinical Pharmacokinetics of the newer antiarrhythmic agents. *Clin. Pharmacokinet* 1984 ; 9 (5) 375-403.
- 27 El Alla F.D. et al. Effects of age on the pharmacokinetics of mexiletine. *Inter. J Clin Pharm Research*. 1986; 4: 303-7
- 28 Begg EJ et al. Enhanced metabolism of mexiletine after phenytoin administration. *B J Clin. Pharmacol* 1982.
- 29 Leopoldo Bianconi Div. Cardiologia, Dipartimento. Malattie del Cuore, Ospedale San Filippo Neri, Roma. Propafenone.- Internet-
- 30 Faber TS, et al. The differentiation of propafenone from other class Ic agents, focusing on the effect on ventricular response rate attributable to its b-blocking action. *Eur I Clin pharmacol* 1996; 51 (3-4) 199-208.
- 31 Bryson HM et al. Propafenone. A reappraisal of its pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* 1993;45 (1) 85-130.
- 32 John T.Y. et al. Clinical Pharmacokinetics of Propafenone. *Clin. Pharmacokinet* 1991; 21 (1) 1-10.
- 33 Johnsson G et al. Clinical pharmacokinetics of b-adrenoreceptor bloking drugs. *Clin. Pharmacokinet* 1976 ; 1 (4) 233-263.
- 34 O Hare MFO et al. Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Publ: Clin. Pharmacol* 1984
- 35 Cales P et al. Pharmacokinetics study of propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Clin. Pharmacol* 1989
- 36 Martindale: The extra Pharmacopoeia 31ç Edition; 1996
- 37 Leopoldo Bianconi Div. Cardiologia, Dipartimento Malattie del Cuore, Osp. San Filippo Neri, ROMA. Amiodarone. – Internet-
- 38 Latini R et al. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin. Pharmacokinetic* 1984; 9 (2) 136-156.
- 39 Gaete LE et al. Amiodarone adsorption and elimination after oral and intravenous administration in healthy individuals. *Rev. Med. Chil.* 1995;123 (6) 713-719.

- 40 Vadiee K et al: Population pharmacokinetics of intravenous amiodarone and comparison with two-stage pharmacokinetic analysis. Am. J. Clin. Pharmacol 199; 37 (7) 610-617.
- 41 Ujhelyi MR et al. Disposition of intravenous amiodarone in Subjects with normal and impaired renal function. Am. J. Clin. Pharmacol 1996; 36 (2) 122-130.
- 42 Doval HC et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina. Lancet 1994; 20 344 (8921) 493-498.
- 43 Paul T et al. New antiarrhythmic drugs in pediatric use: amiodarone. Pediatr. Cardiol 1994; 15 (3) 132-138.
- 44 Fitton A et al Sotalol: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiac arrhythmia. Drugs 1993; 46
- 45 Advani SV et al. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and a antiarrhythmic properties of d-Sotalol, the dextro-isomer of sotalol. Drugs 1995; 49 (5) 664-679.
- 46 Echizen IT et al. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. Clin. Pharmacokinet 1986; 11 (6) 425-449.
- 47 Hamann SR et al. Clinical pharmacokinetics of verapamil. Clin. Pharmacokinet 1984; 9 (1) 26-41.
- 48 Kelly JG et al. Clinical pharmacokinetics of Calcium antagonists; an update. Clin. Pharmacokinet 1992.
- Φαρμακολογία Harvey A. R
 - Παραδέλλης Αθανάσιος: Άλληλεπιδράσεις Φαρμάκων 1985 Θεσσαλονίκη.
- 49 Woosley RL et al. Importance of metabolites in antiarrhythmic therapy. American Journal of Cardiology 1983 ; 52 3c-7c
- 50 Hoon TJ et al. D- and L- isomers of verapamil implications in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia. American Heart Journal 1986 ; 112 396-403.
- 51 Siddoway LA et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: Clinical pharmacokinetic consequences. Circulation 75. 1987; 785-791.
- 52 Follath F et al. Reliability of antiarrhythmic drug plasma concentration monitoring. Clin. Pharmacokinet 1983 ;8 (1) 63-82.
- 53 Jerry L et al. Practical Optimization of antiarrhythmic drug therapy Using pharmacokinetic Principles. Clin. Pharmacokinet. 1991 20 (2) 151-166.
- 54 Baumgaarn JL et al. Torsades de points due to quinidine: observations in 32 patients. American Heart Journal 1984 107: 425-30
- 55 Vinod Labhsetwar et al. Novel Delivery of Antiarrhythmic Agents. Clin. Pharmacokinetic 1995 ; 29 (1) 1-5.
- 56 Grand A et al. Pregnancy and Cardiovascular agents. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 1992; 41 (10) 549-564.
- 57 Mitani GM et al. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and Lactation. Clin. Pharmacokinetic 1987 ; 12 (4) 253-291.
- 58 Shammes FV et al. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An update review. Clin. Pharmacokinet 1988 Aug; 15(2): 94-113.

"The aim of this paper was to study the prescriptions for the economically

weak patients, filled at the G.P.H. "Aesklepieion Voulas" during the months

September to November, in the years 1997-1999.

Following a new hospital policy, addressed to both doctors and patients,

concerning a more orthogonal way of distribution of the prescription drugs, the differences between the three time periods were evaluated."

