

# Cours de sciences de base

## Pharmacologie des agents intraveineux

Christian Ayoub MD, B.Pharm.

Professeur adjoint de clinique  
Département d'anesthésiologie  
Institut de Cardiologie de Montréal  
Université de Montréal



# Pourquoi en parler !?



- **Jimi Hendrix : alcool + comprimés de Vesperax**  
(association de secobarbital, brallobarbital & Hydroxyzine, antihistamine)
- **Marilyn Monroe : Seconal**
- **Elvis Presley : mélange de méthaqualone,**  
morphine, codeine & plusieurs barbituriques
- **Michael Jackson : profofol**
- **Desmethyl-fentanyl (2013)** pompiers et policiers incommodés



# Objectifs recherchés

- Vous intéresser à approfondir la pharmacologie
- Améliorer votre compréhension des mécanismes d'action des médicaments utilisés en salle d'opération
- Souligner les aspects les plus pertinents en pharmacologie pour l'anesthésiologiste
- Essayer d'expliquer les concepts de l'anesthésie générale et les différentes théories de l'anesthésie
- Partager nos connaissances et essayer de répondre à vos questions

# Question #1

Laquelle de ces demi-vie est la plus pertinente en anesthésie

- 1- La  $\frac{1}{2}$  vie d'absorption
- 2- La  $\frac{1}{2}$  vie de distribution
- 3- La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination
- 4- La  $\frac{1}{2}$  vie contextuelle
- 5- La  $\frac{1}{2}$  vie d'équilibration sang-cerveau

# Question #1

Laquelle de ces demi-vie est la plus pertinente en anesthésie

1- La  $\frac{1}{2}$  vie d'absorption

2- La  $\frac{1}{2}$  vie de distribution

3- La  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination

**4- La  $\frac{1}{2}$  vie contextuelle**

5- La  $\frac{1}{2}$  vie d'équilibration sang-cerveau

# Pharmacocinétique

## Définition

Étude du devenir du médicament dans l'organisme

... Elle s'exprime par une équation mathématique qui décrit l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques ...

# Variabilité inter-individuelle dans la réponse aux médicaments

## Pharmacologie clinique

Pharmacocinétique      Pharmacodynamie

Dose       $\longleftrightarrow$       Concentration       $\longleftrightarrow$       Effet

Facteurs physiologiques

Race

Facteurs génétiques

Sexe

Âge

Pathologies

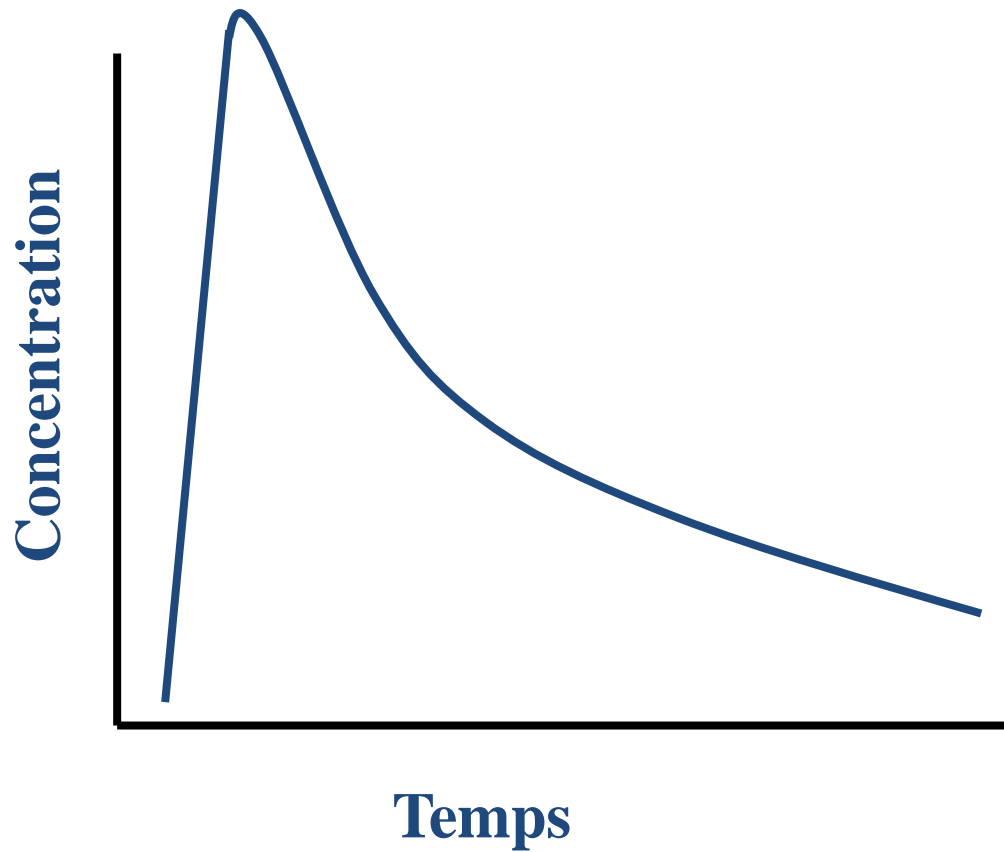
Température

Médicaments

Chronopharmacologie

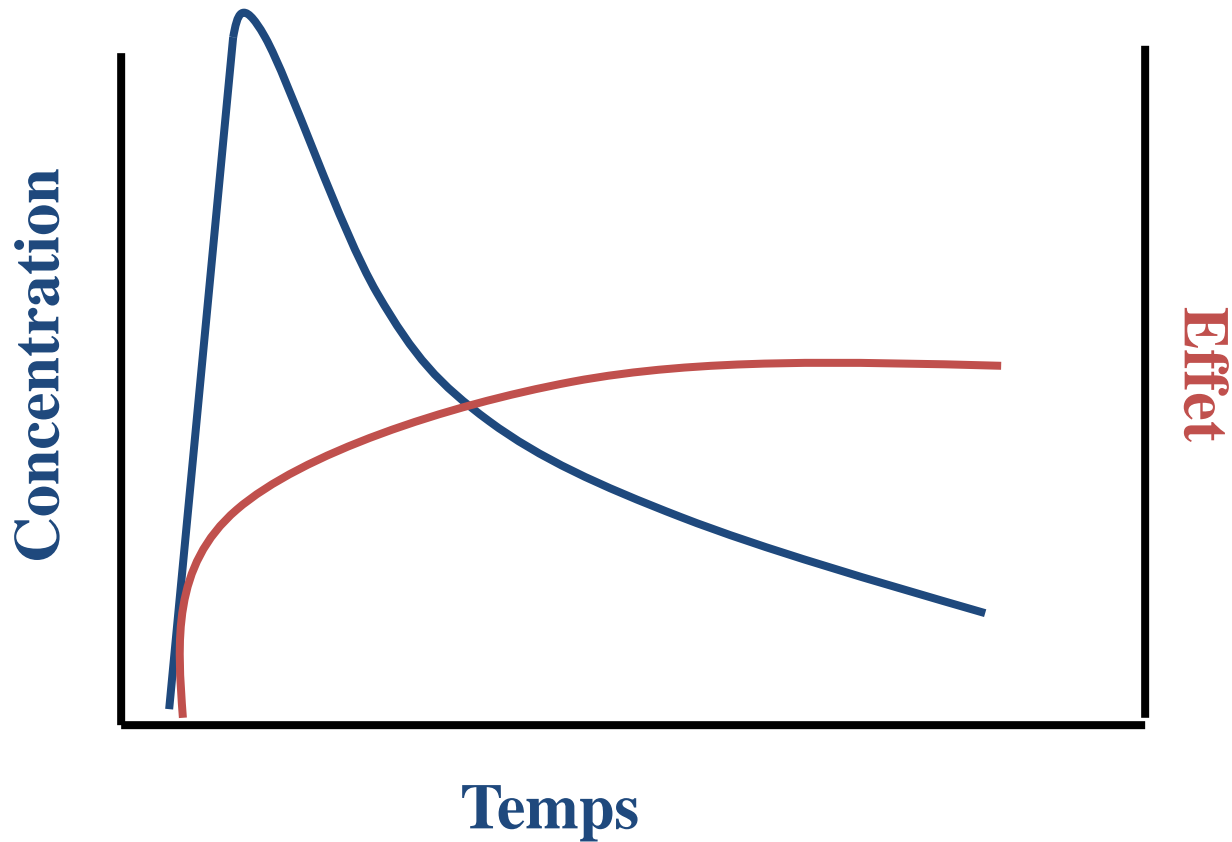
Environnement

# Pharmacocinétique





# Pharmacodynamique



# BIOPHASE

- Délai requis entre le changement de concentration plasmatique du médicament et le début d'action

# DYNAMIC RANGE

- L'intervalle de concentration ou un effet du médicament est perçu.

# Anesthésiologie

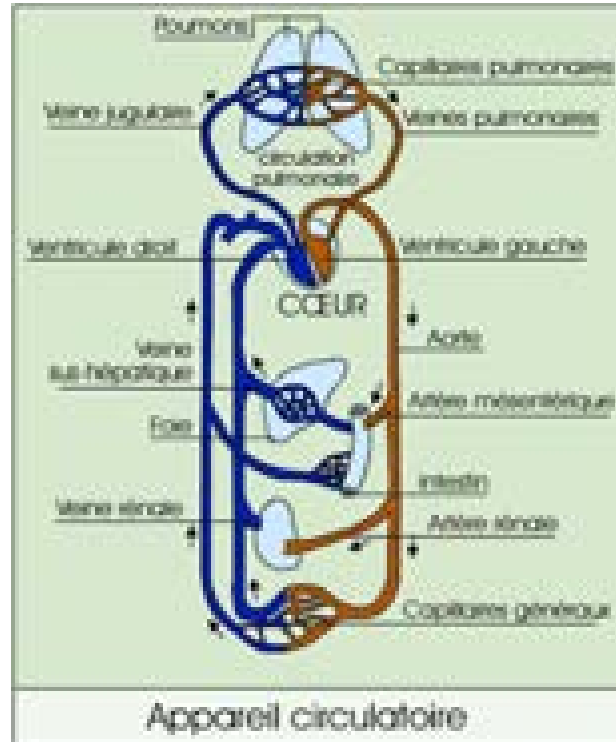
- Anesthesia is the practice of applied drug interactions.



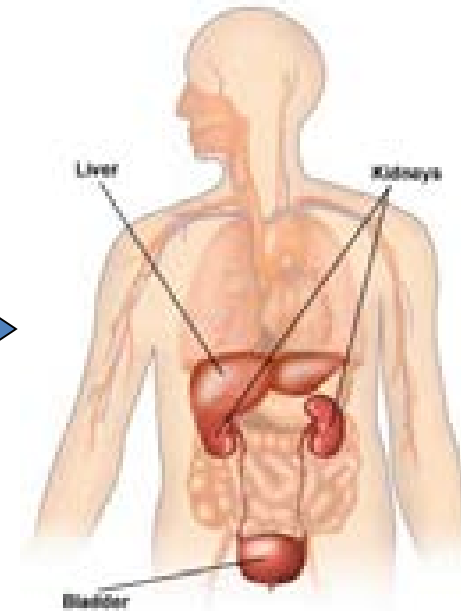
# INJECTION



# DISTRIBUTION



# ÉLIMINATION



# Volume de distribution

- Processus de dilution
  - Seringue : médicament concentré
  - Plasma : médicament dilué

Mélange du médicament dans un plus grand  
volume

# Principe de pharmacocinétique

- Le concept pharmacocinétique de volume représente le réservoir requis pour expliquer la concentration du médicament observée







# Par exemple....

Personne âgée : contenu total corporel en eau diminuée

Si la taille du réservoir est diminuée

Pour une même dose injectée

- 1- La concentration finale sera augmentée.
- 2- Pic [sérique] augmenté après un bolus.
- 3- Explique la sensibilité et/ou ES des patients âgés aux médicaments anesthésiques.

# Concentration = [ ]

$$[ ] = \frac{\text{dose ou qté de médicament}}{\text{Volume}}$$

$$\text{Volume} = \frac{\text{dose ou qté de médicament}}{[ ]}$$

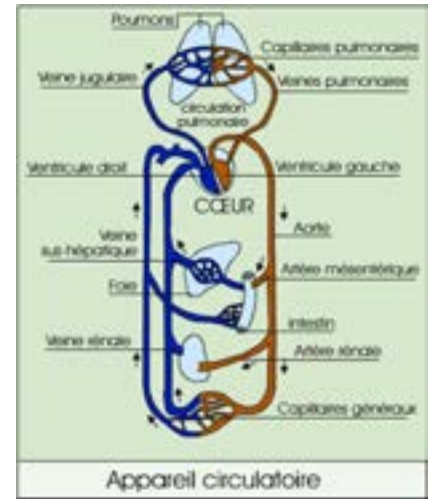
Volume de distribution varie en fonction de l'individu  
et des propriétés propre au médicament

# 2 types de volumes

1- Central

2- Périphérique

# Volume central



- Représente le *coeur* et la *circulation systémique* (volume veineux des membres supérieurs) et *pulmonaire* (concept d'uptake pulmonaire)
- Représente aussi le métabolisme qui survient entre l'injection veineuse et la mesure de l'échantillon en artériel.

- VOLUME CENTRAL est le PLUS PROBLÉMATIQUE en assumant que :
  - Injection instantanée
  - Mélange dans le volume instantané
  - Pic de [ ] instantané

ALORS que

- $\Delta T$  entre **veine** et **artère** ~ 30 à 40 secondes
- Qu'on a un poumon entre les 2 (uptake pulmonaire)

# Volume périphérique

- « Mammillary Model »



Volume central  
(plasma)

Flot sanguin  
CI intercompartmental

Volume périphérique

# Volumes périphériques ( $V_p$ )

- Les Rx anesthésiques se distribuent extensivement dans les tissus périphériques
- Cette distribution en périphérie représente cinétiquement d'autres  $V_d$  attachés au volume central
- La grosseur de ces  $V_p$  représente
  - La solubilité du médicament dans les tissus relativement au plasma ou au sang
    - + c'est liposoluble  $\Rightarrow$  plus le  $V_p$  augmente

Question #1a: une des raisons pourquoi  
l'alfentanil agit-il rapidement ?

- Alfentanil est moins liposoluble que le fentanyl et sufentanil
- Petit volume de distribution
- Uptake pulmonaire ↓



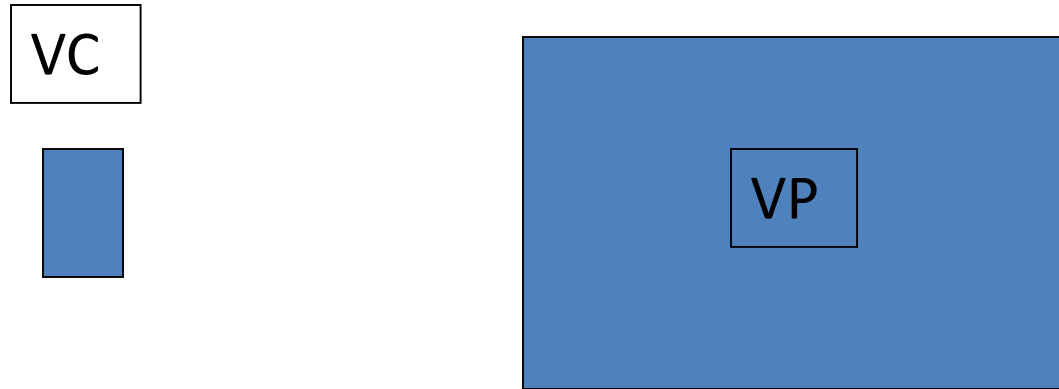
# Eau corporelle total

ECT dépend de l'âge

- Foetus 90%
- Préterme 80%
- Terme 70%
- > 6mois 60%

Rx avec **grande** liposolubilité : Fentanyl

$V_d =$



Rx avec **petite** liposolubilité : Alfentanil



# Le concept du volume = théorique

- Ceci explique les énormes volume de distribution que l'on retrouve en anesthésie
- Exemple :  
PROPOFOL = 5000 L

# Définitions

- Vdss :
  - Volume de distribution «steady-states»
- Clairance :
  - processus qui élimine le médicament de la circulation
  - représente le *volume* qui est « clairée » du médicament en fonction du temps (L/min)
  - Elle décrit la capacité du corps à éliminer le Rx

# Notion de $T_{1/2}$ vie

- Définition
  - Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de 50% durant la phase d'élimination

# Notion de $T_{1/2}$ vie

Relationship of half-times to amount of drug eliminated		
Number of half-times	Fraction of initial amount remaining	Percent of initial amount eliminated
0	1	0
1	1/2	50
2	1/4	75
3	1/8	87.5
4	1/16	93.8
5	1/32	96.9
6	1/64	98.4

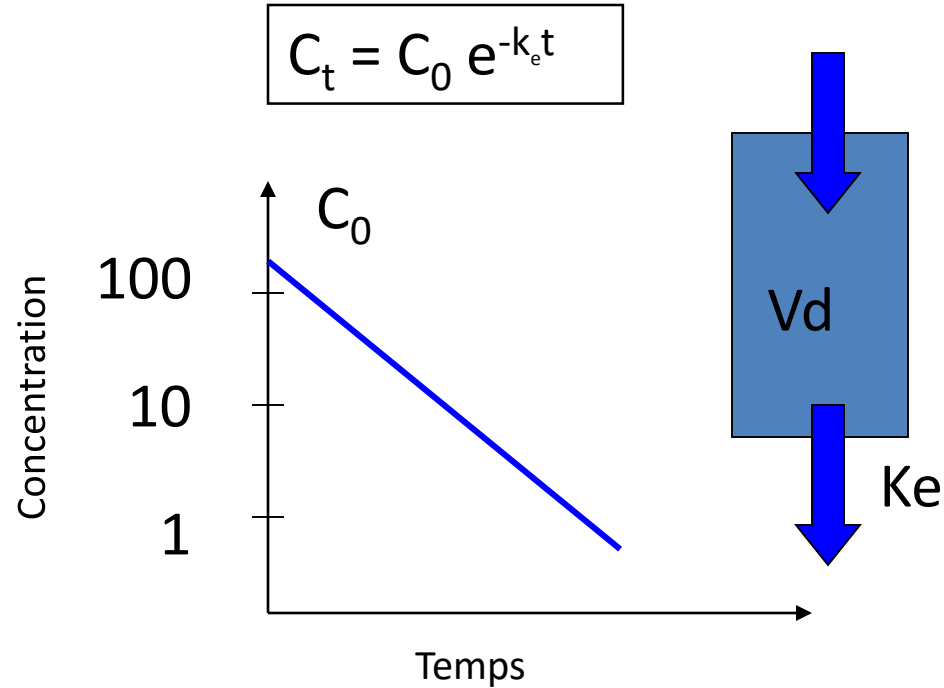
# Modèles compartimentaux

## 1 compartiment (1 volume central)

- Simplification
  - Distribution instantanée
  - Pas de gradient de concentration avec d'autres compartiments
- Diminution concentration seulement par métabolisme
- Explication trop simpliste

# Modèles Compartmentaux

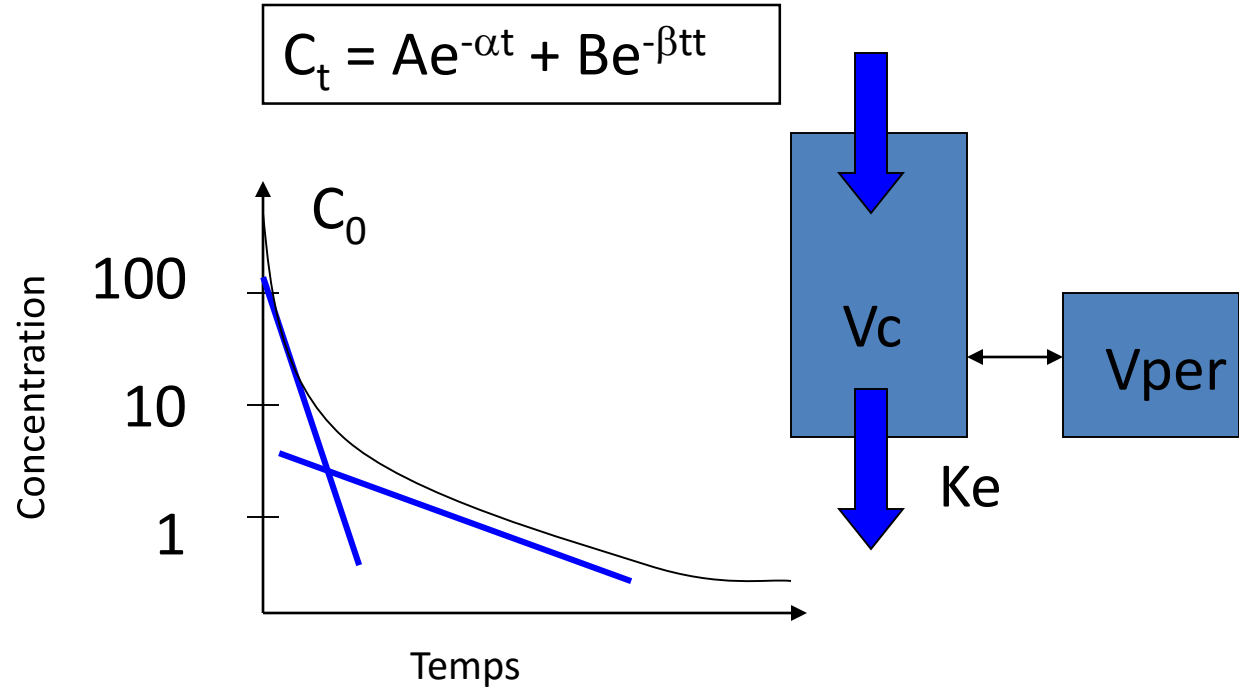
- 1 compartiment

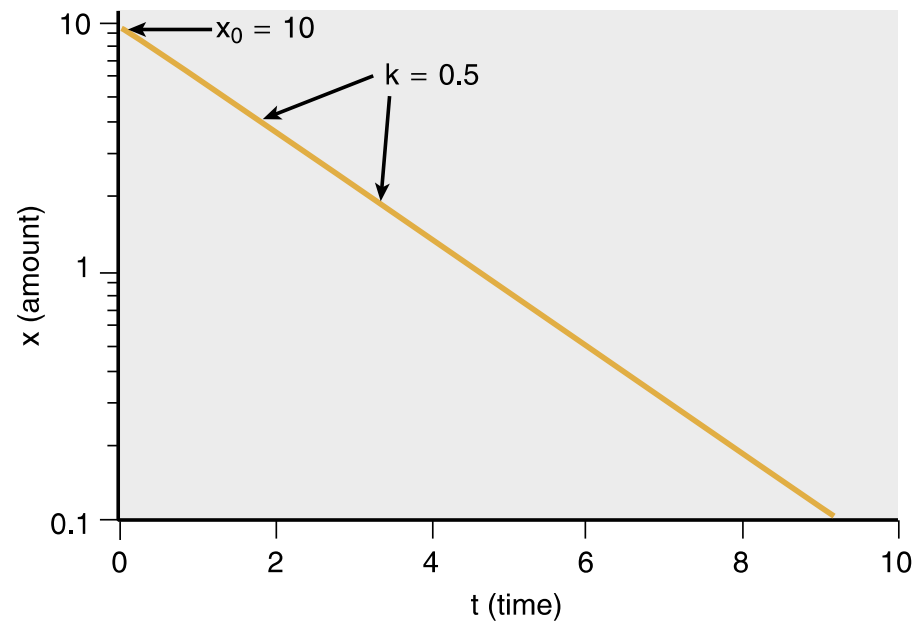




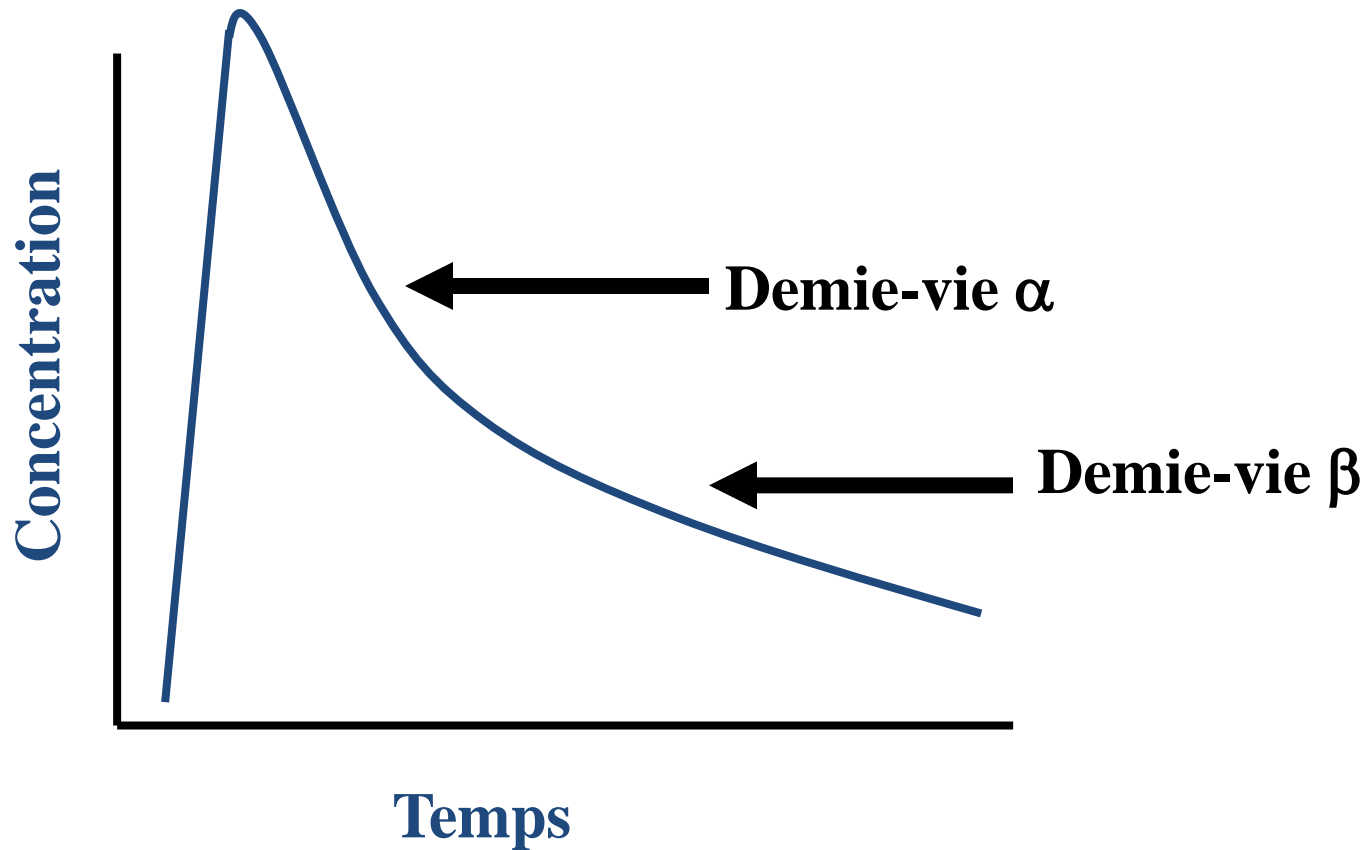
# Modèles Compartimentaux

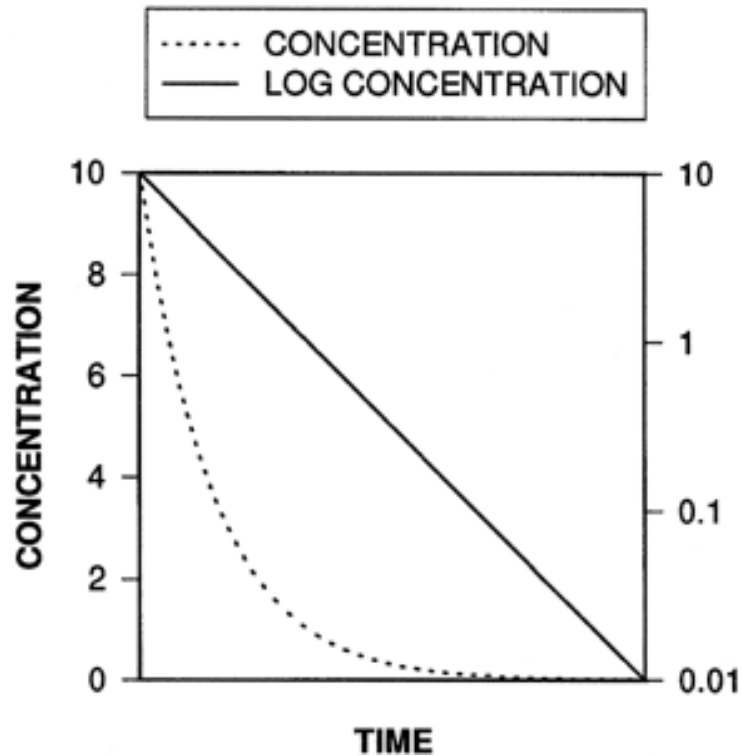
- 2 compartiments





# Pharmacocinétique





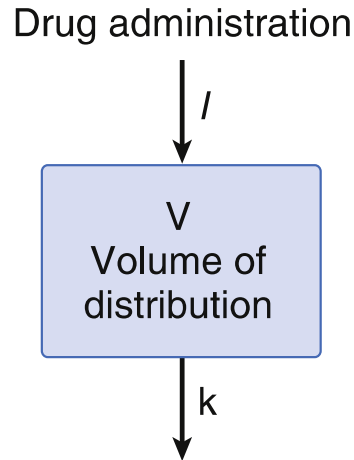
$$V_d = \frac{\text{dose}}{\text{initial concentration}}$$

$$Cl = k_e \cdot V_d$$

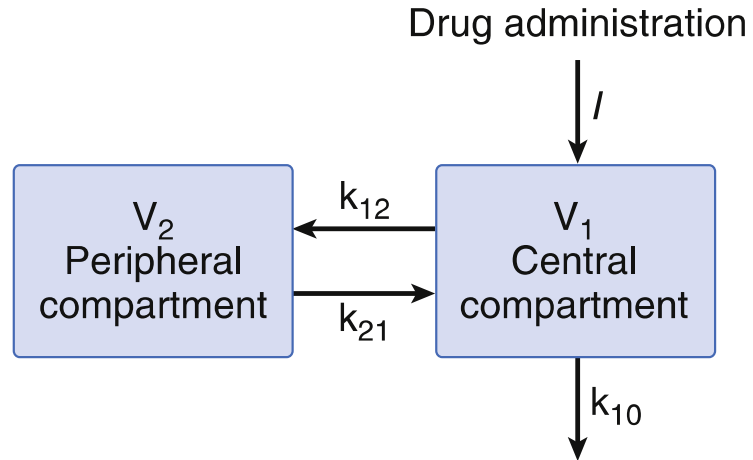
$$Cl = \frac{0.693 \cdot V_d}{t_{1/2}}; \text{ thus: } t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_d}{Cl}$$

# Modèle 3 compartiments

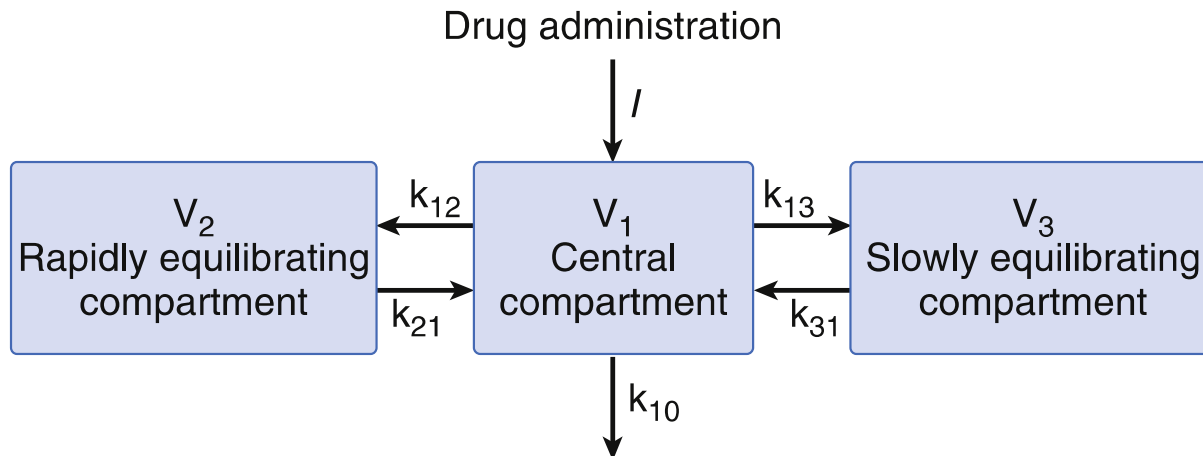
### One-compartment model



### Two-compartment model

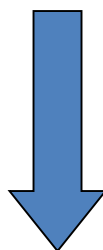


### Three-compartment model



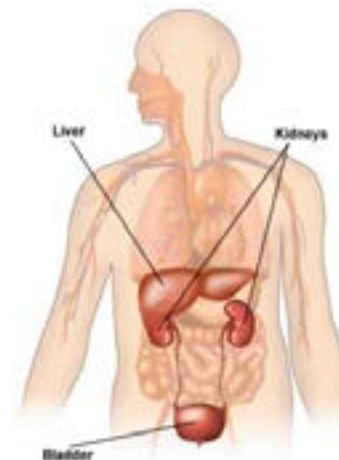
# Métabolisme et élimination

- BUT : Molécule liposoluble



Molécule hydrosoluble  
ajout de groupement polaire

Via Conjugaison  
Hydrolyse  
Glucuronidation  
Oxidation/Réduction (CYT P450)



Question 1b : Quel agent parmi les suivants est métabolisé/éliminé par la voie hépatique ?

1. Rémifentanyl
2. Succinylcholine
3. Esmolol
4. Mivacurium
5. 2-chloroprocaine
6. Pancuronium
7. Propofol



Question 1b : Quel agent parmi les suivants est métabolisé/éliminé par la voie hépatique ?

1. Rémifentanyl
2. Succinylcholine
3. Esmolol
4. Mivacurium
5. 2-chloroprocaine
6. Pancuronium
7. Propofol

# Clairance hépatique

$$Cl_{\text{hép}} = \text{Flot sanguin hépatique} \times \text{Ratio d'extraction hépatique}$$

1- Si le ratio d'extraction est élevé (> 0.7) Ex: PROPOFOL

- La clairance du Rx dépend du flot sanguin hépatique
- Changement dans l'activité enzymatique (CYT-P450) aura un influence minime

**ELIMINATION PERFUSION-DÉPENDANTE**

# Suite ...

2- Si le ratio d'extraction hépatique est faible ( $< 0.3$ )

Ex: Ativan

Seule une petite fraction du médicament est délivrée au foie pour l'élimination

- La variation du flot sanguin hépatique n'influence pas son élimination.
- Son élimination dépend du CYT-P450

**ELIMINATION CAPACITÉ DÉPENDANTE**

# Ratio d'extraction

**Table 11-1. CLASSIFICATION OF SOME DRUGS ENCOUNTERED IN ANESTHESIOLOGY ACCORDING TO HEPATIC EXTRACTION RATIOS**

Low	Intermediate	High
Diazepam	Alfentanil	Alprenolol
Lorazepam	Methohexital	Bupivacaine
Methadone	Midazolam	Diltiazem
Phenytoin	Rapacuronium	Fentanyl
Rocuronium	Vecuronium	Ketamine
Theophylline		Lidocaine
Thiopental		Meperidine
		Metoprolol
		Morphine
		Naloxone
		Nifedipine
		Propofol
		Propranolol
		Sufentanil
		Verapamil

**Drugs eliminated primarily by other organs are not included in this table**

# Exemple clinique en anesthésie

- Propranolol ↓ flot sanguin hépatique
  - Il diminue ainsi sa propre clairance
  - Il va aussi diminuer la clairance de la xylocaïne suite à une administration concomitante
- Les agents volatiles ↓ tous le flot sanguin hépatique
- Chirurgie intra-abdominale ↓ Flot sanguin hépatique
- Hypotension produit par une anesthésie rachidienne ↓ flot sanguin splanchnique et par conséquent celui hépatique

# Paramètres pharmacocinétiques importants

- Clairance rénale
- Clairance tissulaire
- Liaison aux protéines
  - Médicaments acides se lient à l'albumine
    - Hypoalbuminémie augmente la fraction libre du médicament et donc le risque de toxicité.
  - Médicaments basiques se lient à l' $\alpha$ -1-glycoprotéine
- Pharmacogénétique

# Ne concerne pas les agents IV

<b>Table 11-3. DRUGS BINDING TO <math>\alpha_1</math>-ACID GLYCOPROTEIN</b>	
Alfentanil	Methadone
Alprenolol	Propranolol
Bupivacaine	Quinidine
Disopyramide	Ropivacaine
Fentanyl	Sufentanil
Lidocaine	Verapamil
Meperidine	



$T_{1/2}$  via contextuelle agents IV

# Implication

En salle d'opération, ces concepts sont importants

- Le dosage/kg est plus logique
- Le dosage/kg et le volume de distribution vont déterminer la rapidité d'action
- La clairance détermine la durée d'action

Au soins intensifs, étant donné l'augmentation des volumes de distribution, les modifications fréquentes de l'excrétion rénale et hépatique, le concept pharmacologique le plus important en clinique demeure la pharmacodynamique: soit l'effet du médicament sur le corps.

# PRINCIPE DE PHARMACOCINÉTIQUE

- **Propriétés souhaitables agents IV**
  - Soluble dans le plasma
  - Idéalement non-ionisé et liposoluble pour traverser la barrière hémato-encéphalique
  - Diffusion de l'agent du sang veineux au sang artériel au cerveau

# PRINCIPE DE PHARMACOCINÉTIQUE

– Taux de transfert au cerveau

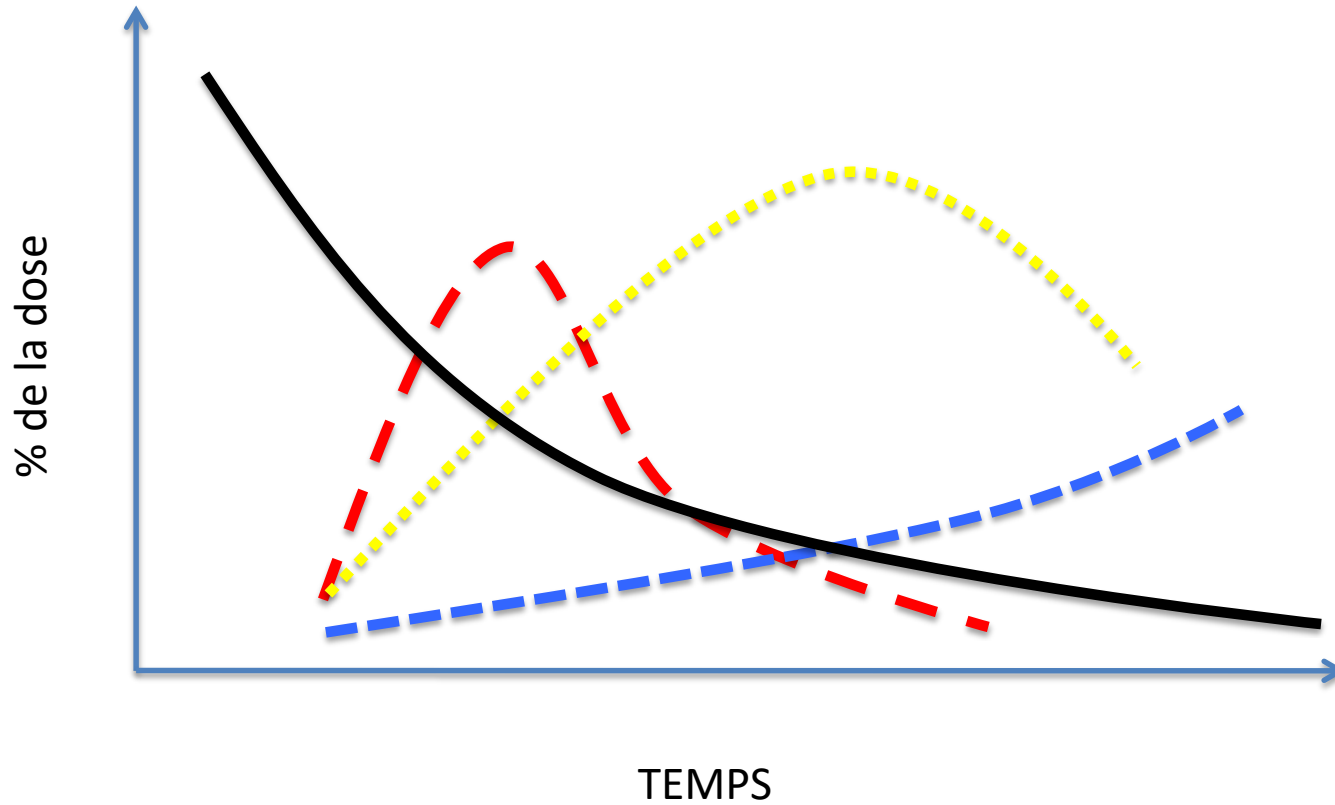
- Liaison protéique
- Flot sanguin au cerveau
- pH et pKa du médicament
- Solubilité lipide/eau du médicament
- Vitesse d'injection

# RAISON DU RÉVEIL

## REDISTRIBUTION

Tissus	% poids corporel	% du DC
GRV	10	75
Peau et muscle	50	19
Graisse	20	6
GPV	20	0

# Distribution du thiopental



# Mécanismes de l'anesthésie générale

- Malgré les avancés en anesthésie ...  
compréhension demeure limitée !!!
- On parle d'AG
  - Amnésie
  - Analgésie
  - Perte de réponse à un stimuli nociceptif

# Agents anesthésiques

- R-OH (vous connaissez tous !!!)
- N<sub>2</sub>O (petite molécule que vous ne connaîtrez plus)
- Agents halogénés
- Agents intraveineux !!! Eh oui



# Ce que cela veut dire !

- **DIFFÉRENTS MÉCANISME D'ACTION**
- Agissent sur les membranes lipidiques au niveau du SNC de façon non-spécifique
- Mais peuvent avoir des effets spécifiques sur des protéines membranaires ... (mécanisme complexe)

# Caractéristiques communes partagées par les agents

## 1. Hydrophobicité

- Petite solubilité dans l'eau
- Exprimé en terme de coefficient de partition huile/eau

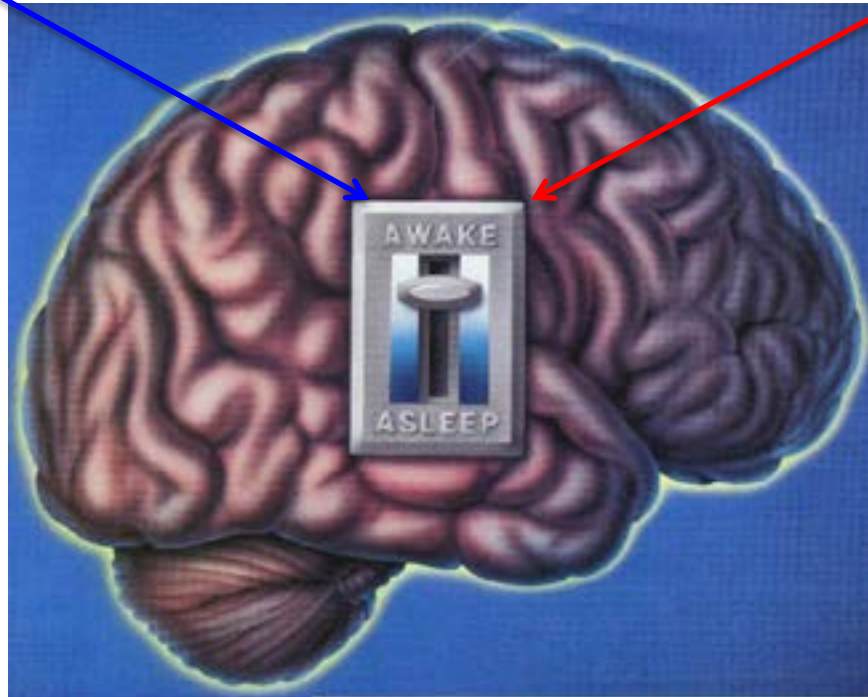
## 2. Absence d'antagoniste spécifique capable de renverser l'effet anesthésique

# SNC

Déterminant des changements physiologiques et comportementaux observés durant l'AG

Effets INHIBITEURS

Effets EXCITATEURS



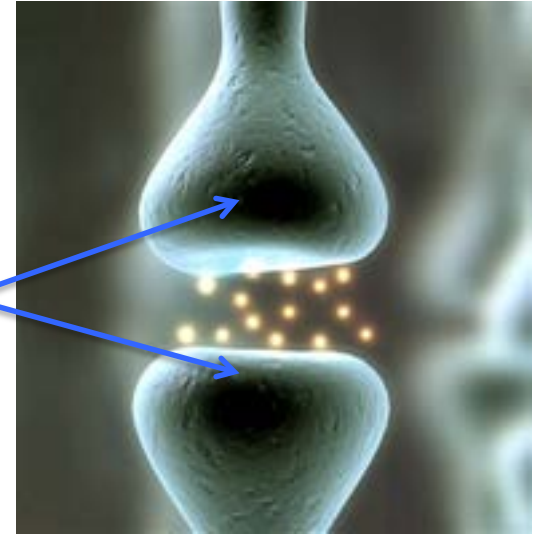
Inhibition de la formation  
réticulée du tronc  
PERTE DE CONSCIENCE

# Effets cellulaires

- Découverte!!!
  - Relation directe entre solubilité lipidique et la puissance anesthésique
    - Les agents anesthésiques agissent de façon non sélectifs sur les membranes neuronales
    - Ils se concentrent dans la membrane lipidique qui contient certaines protéines nécessaires à la conduction électrique.
    - Une fois dans la membrane ... change la fluidité et l'architecture de la double couche lipidique et interagissent directement sur la protéine ou au niveau de l'interface protéine/lipide.

# Suite

La transmission synaptique est sensible aux agents anesthésiques  
Sites pré et post synaptique



La conduction axonale est peu affectée par les agents anesthésiques



# Hypothèse lipidique

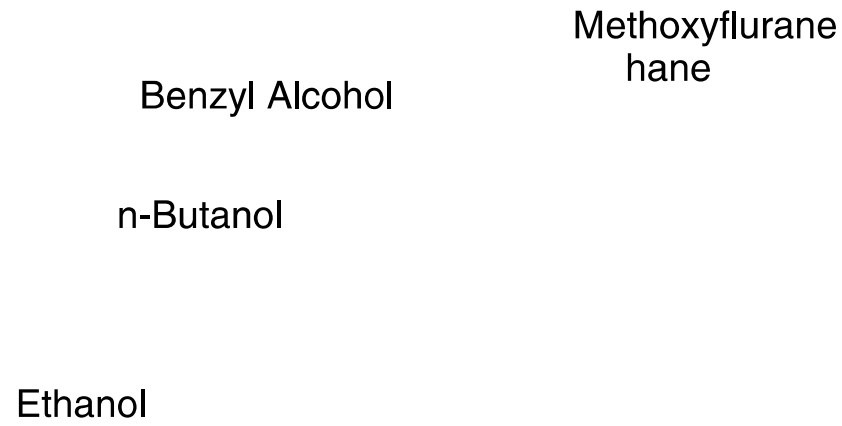
- *Loi Meyer Overton*

La puissance d'un anesthésique augmente avec sa lipophilie (cible lipidique)  
Assez de molécules pour déranger la membrane lipidique

- **Ce qui ne colle pas !!!**

1. Molécules hydrophobiques avec structure chimique analogue aux agents mais dépourvus d'effet.
1. L'application de pression sur les membranes lipidiques ne modifie pas la solubilité lipidique des agents ... au contraire antagonise l'effet anesthésique (**Pressure reversal effect**)
2. Les carbones ... plus on en ajoute ... plus on est hydrophobiques.  
Mais dépassé le 12<sup>ième</sup> ou 13<sup>ième</sup> carbones, il y a perte de toute action anesthésique (**Cutoff effect**)

Log<sub>10</sub> (Potency for general anesthesia)



Log<sub>10</sub> (Lipid bilayer/water partition coefficient)

# Suite

- ***Théorie du volume critique***

Suggère que l'anesthésie survient lors de l'expansion de la membrane lipidique altérant la fonction des protéines membranaires

- Aux concentrations habituelles : expansion de 0.4%
- Idem à l'augmentation de 1° C
- N'explique pas le cutoff effect



# Suite

- ***Théorie de la fluidité membranaire***

Suggère que l'anesthésie survient suite au désordre dans la membrane ... ce qui interfère avec les protéines membranaires.

- La puissance est le reflet du désordre !!!

# Hypothèse protéique

- Effet stéréosélectif de certains agents.
    - Barbituriques
    - Kétamine
    - Isoflurane
- } Puissance de l'isomère S > R
- La pente abrupte de la courbe dose-réponse pour les agents volatils (1 MAC 50%/1,3MAC 95%)
  - Puissance anesthésique corrèle très bien avec l'inhibition protéique (luciole)
  - Présence de pochettes hydrophobiques dans les protéines qui pourrait expliquer la corrélation entre la puissance anesthésique vs lipophile/cutoff

$\log_{10}$  (Potency for general anesthesia)

B

$\log_{10}$  (Potency for luciferase inhibition)

# Hypothèse protéique

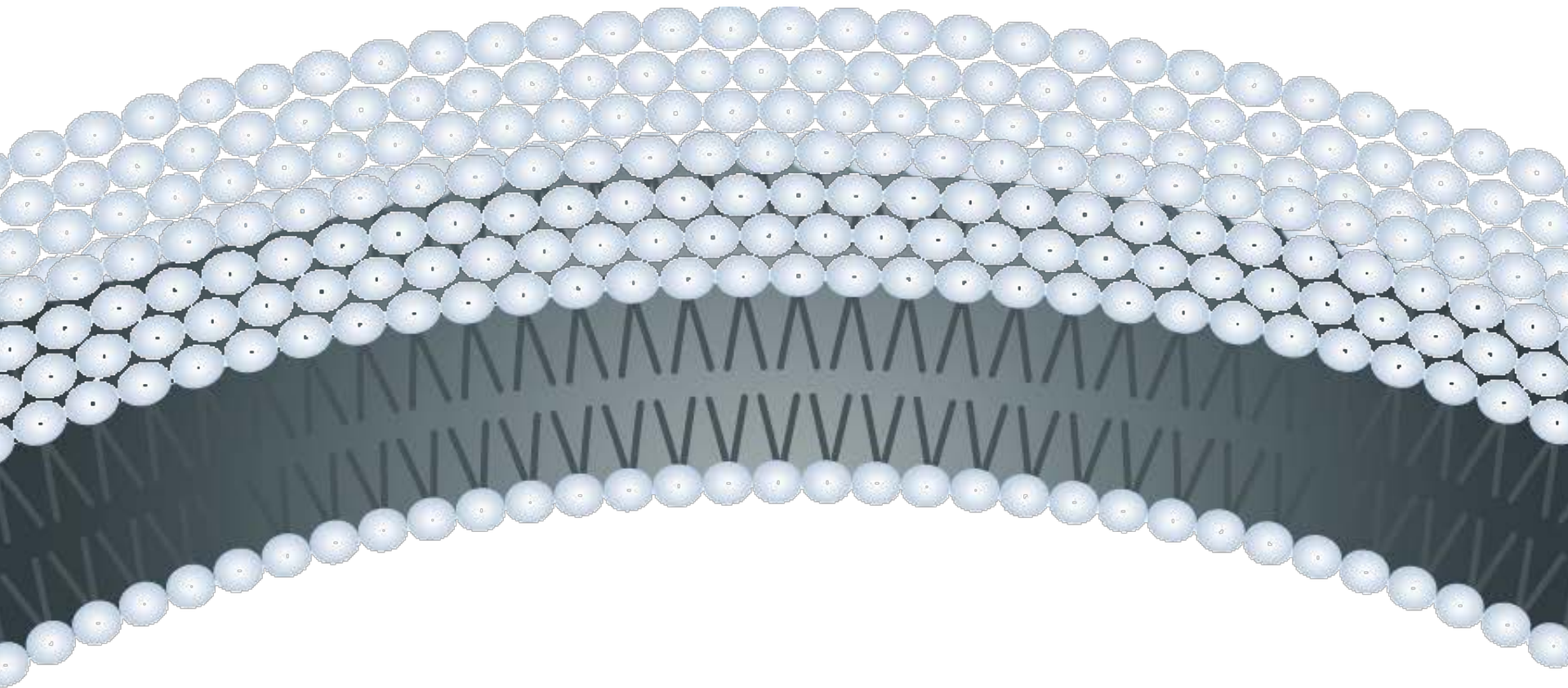
- Effet **POST-SYNAPTIQUE** > **PRÉ**

PRÉ-SYNAPTIQUE	POST-SYNAPTIQUE
Canaux Ca <sup>++</sup>	GABA <sub>A</sub>
	Glutamate
	Nicotinique

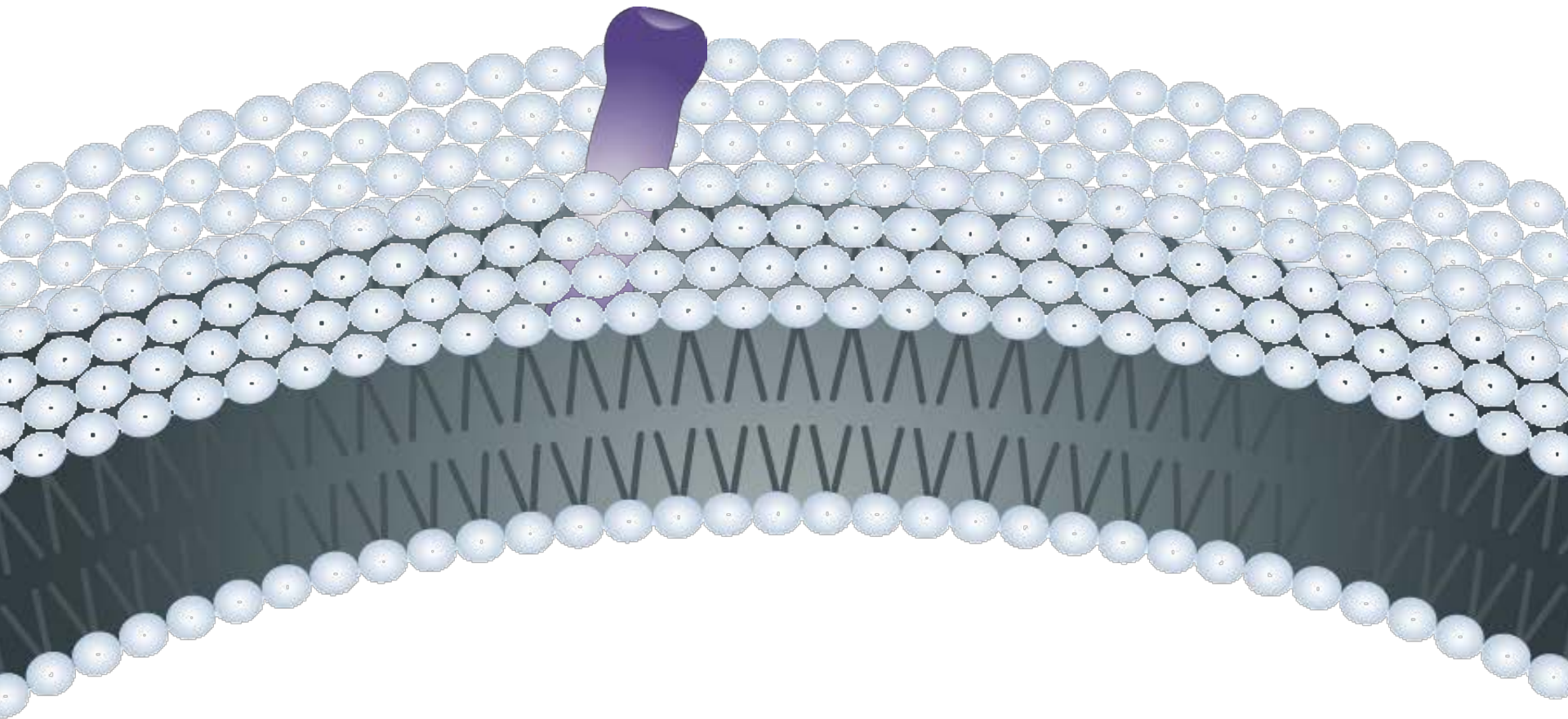
- Cible protéique
  - Récepteurs voltage-dépendant couplés aux canaux ioniques
  - Récepteurs couplés aux protéines G
- Cible extra-neuronale
  - Astrocytes



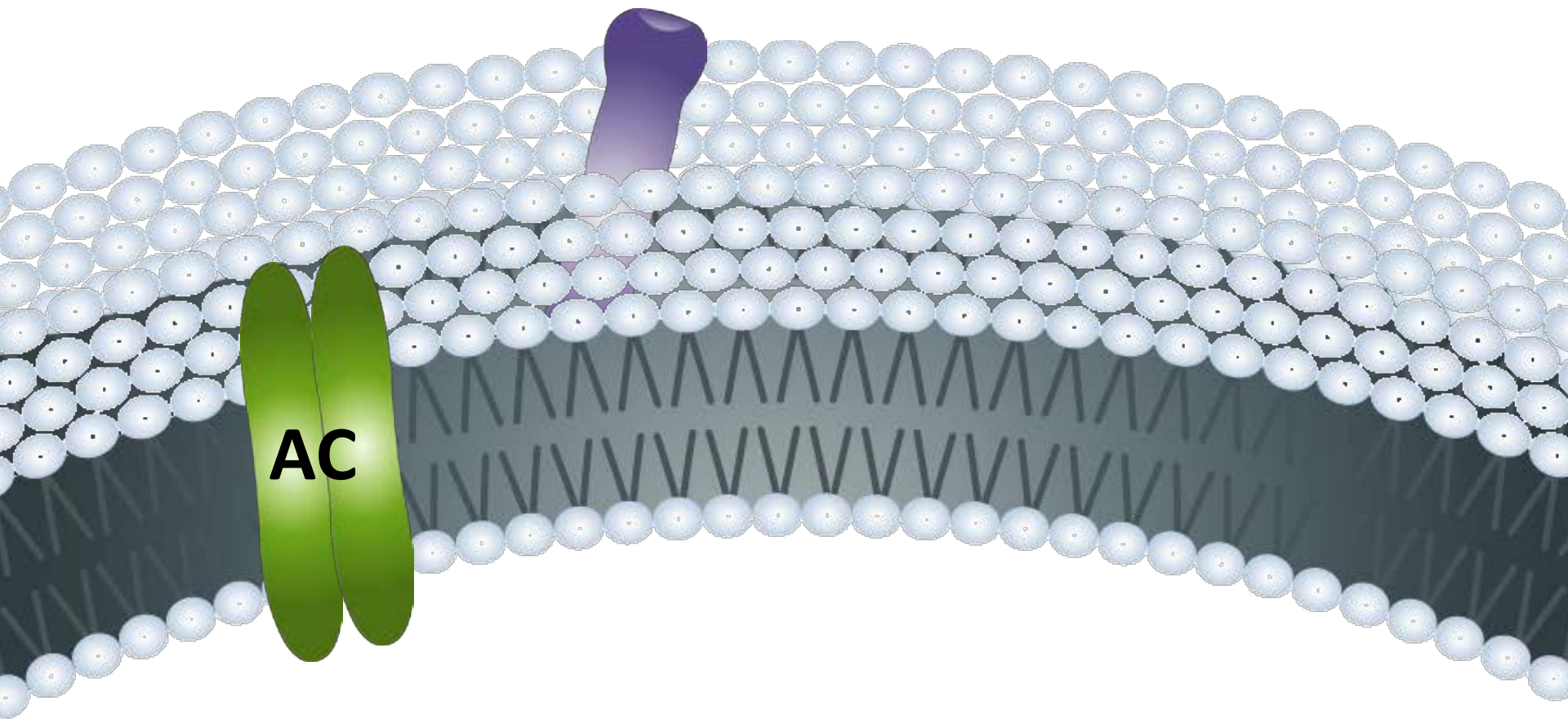
# Membrane cellulaire



# Récepteurs membranaires

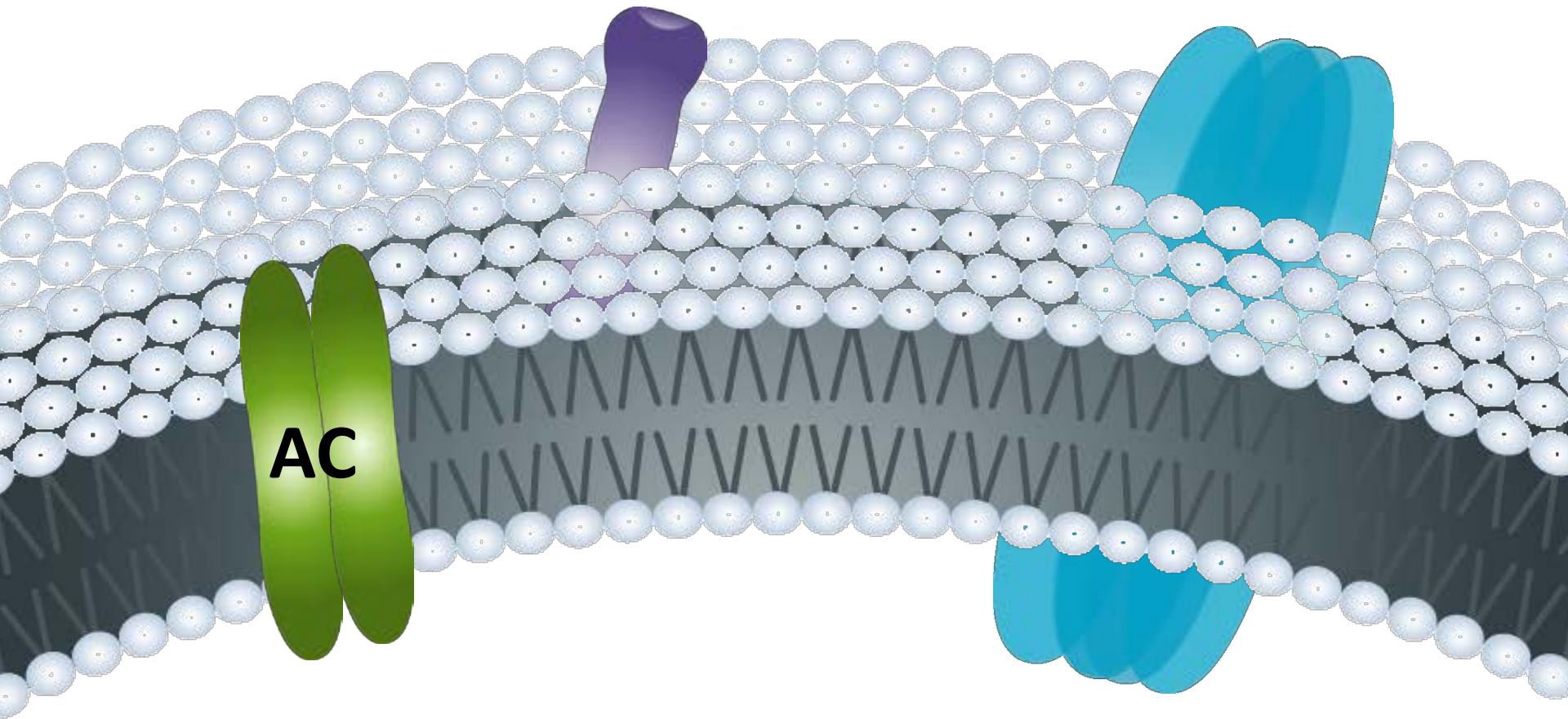


# Enzymes membranaires

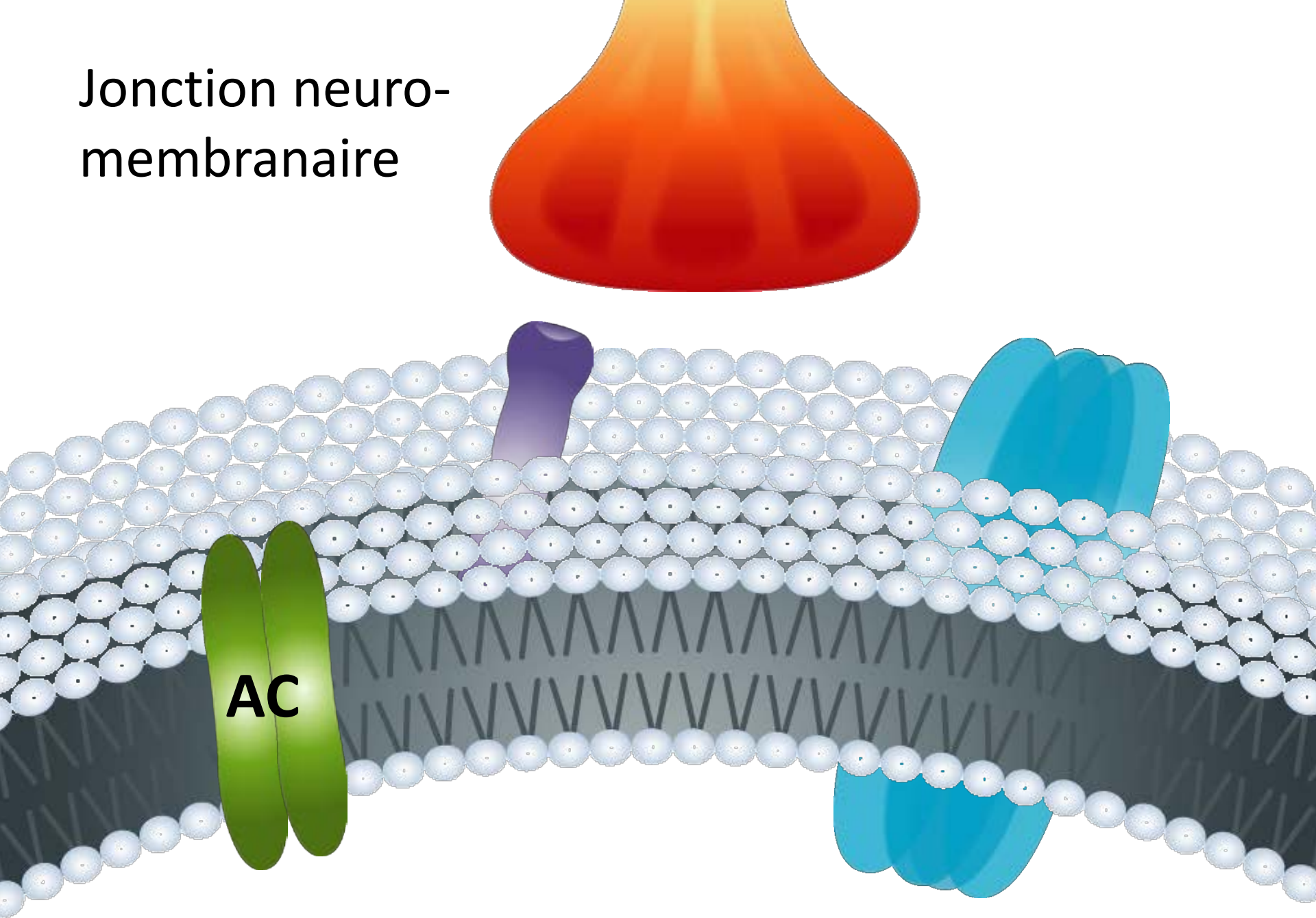


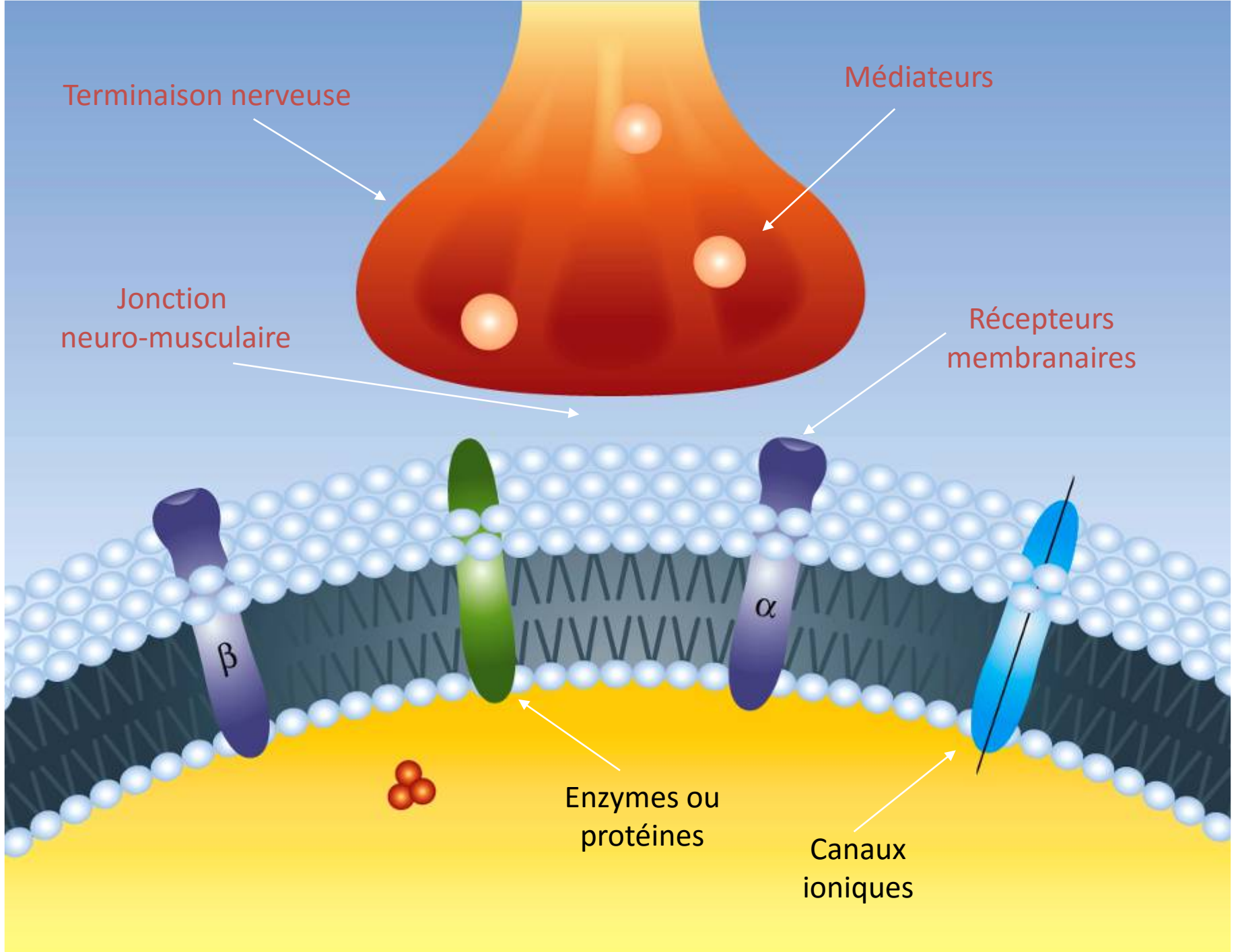


# Canaux ioniques



Jonction neuro-  
membranaire





# Récepteurs du GLUTAMATE et NICOTINIQUE

- Blocage de transmission glutamatergique est une base pharmacologique importante pour les mécanismes de l'hypnose
- La kétamine agit en bloquant les récepteurs NMDA du glutamate
- Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine constitue probablement une cible importante des anesthésiques au niveau du cerveau

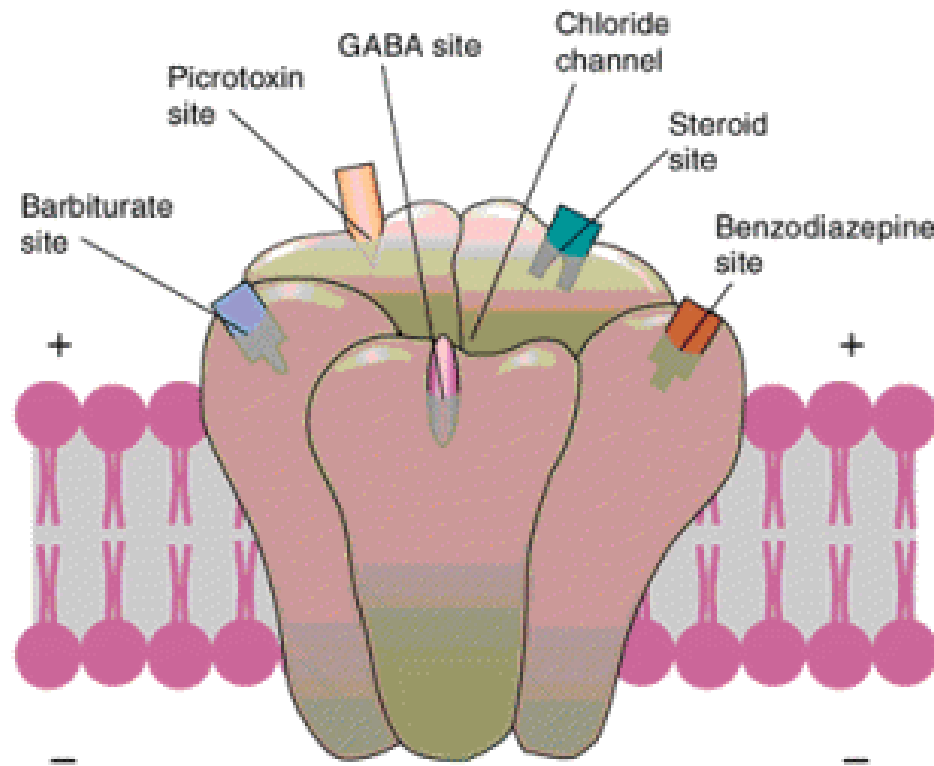
# Cibles pré-synaptiques

- Canaux ioniques voltage dépendants
  - Calcium
  - Sodium
  - Potassium
- Récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques

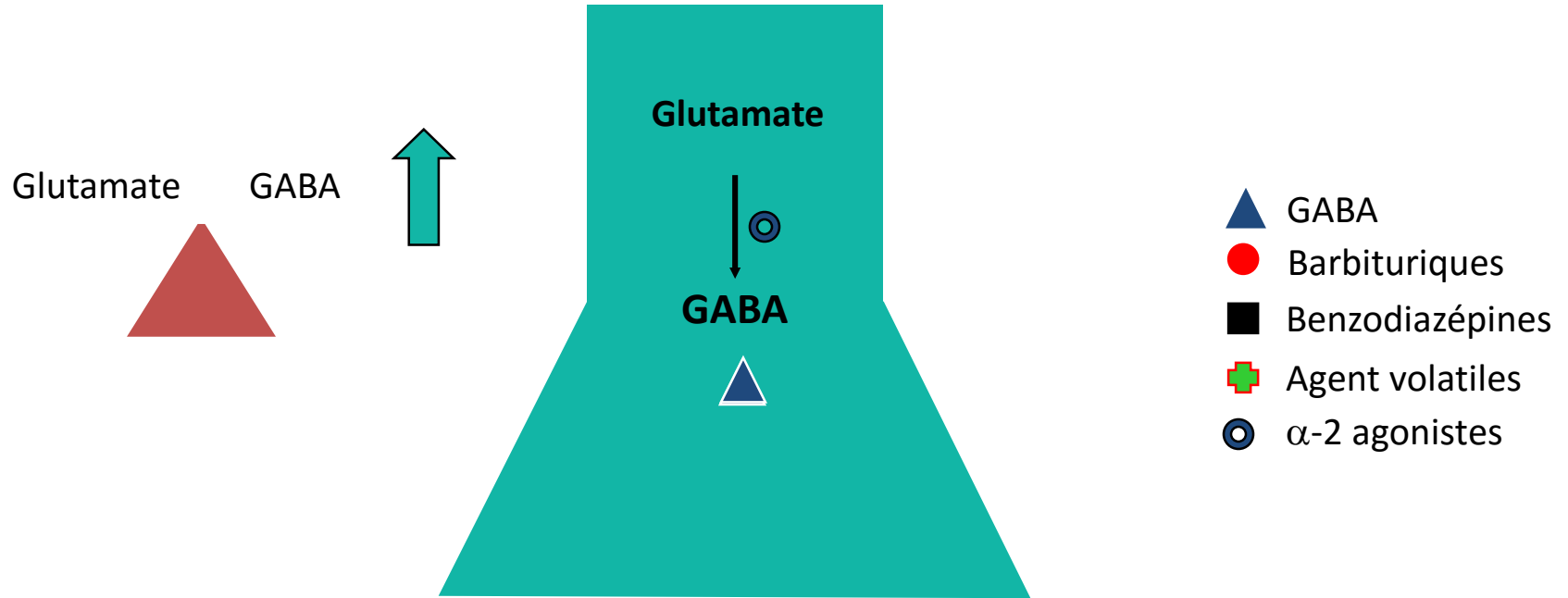
# Ligand-gated ion channel

- GABA<sub>A</sub>
  - Aucune compétition pour un même site de liaison
  - Tous les anesthésiques agissent en augmentant la fonction du récepteur GABA.
  - Exceptions :
    - Kétamine
    - Xénon
    - N<sub>2</sub>O
    - Cyclopropane

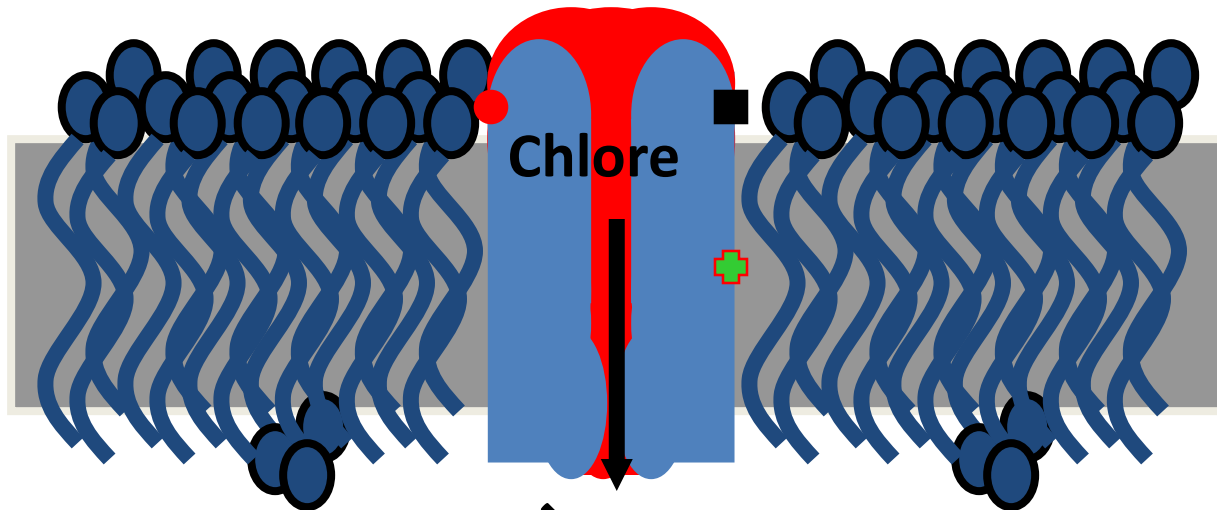
► Schematic Illustration of a GABA<sub>A</sub> Receptor, with Its Binding Sites



# Mécanisme d'action



## Métabolisme



Hyperpolarisation → inhibition de la conduction



# AGENTS INTRAVEINEUX

<b>FAMILLES</b>	<b>Agents IV</b>
Barbituriques	Thiopental
Dérivé phénolique	Propofol
Composé imidazole	Étomidate
Dérivé de la phencyclidine	Kétamine
Benzodiazépine	Midazolam
Stéroïdes	alphaloxone

# Question #2 Interactions Rx

Lorsque vous injectez des agents anesthésiques dans un soluté, quelle est la combinaison médicamenteuse à ÉVITER absolument?

- 1- Propofol et Rocuronium
- 2- Midazolam et Pancuronium
- 3- Thiopental et Rocuronium
- 4- Thiopental et Succinylcholine
- 5- Etomidate et Succinylcholine

# Question #2 Interactions Rx

Lorsque vous injectez des agents anesthésiques dans un soluté, quelle est la combinaison médicamenteuse à ÉVITER absolument?

- 1- Propofol et Rocuronium
- 2- Midazolam et Pancuronium
- 3- Thiopental et Rocuronium**
- 4- Thiopental et Succinylcholine
- 5- Etomidate et Succinylcholine

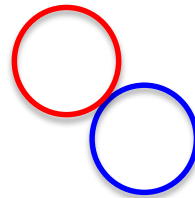
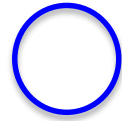
- Thiopental : pH à 10,5
- Rocuronium : pH acide ~ 4

**Le mélange précipite**

Possibilité de perdre la voie veineuse

Même principe avec les AL auxquels on rajoute des bicarbonates

# BARBITURIQUES



# Thiopental



- Classe des barbituriques

- Provient de l'acide barbiturique 1864 (pas de propriété anesthésique)

- Adolph Von Baeyer
- Combinaison d'acide malonique et d'urée

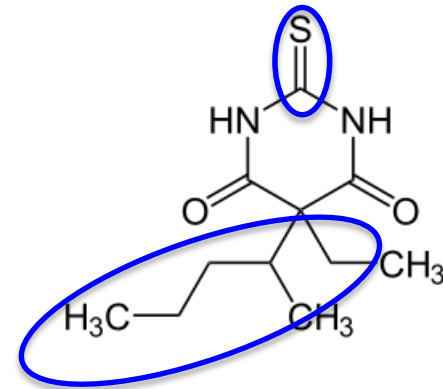
- Modification structurelle

- C2 : oxygène par sulfure

- ↑ solubilité lipidique

- C5 : ajout d'une chaîne aliphatique

- Puissance hypnotique
- Activité anticonvulsivante



- Agit sur le récepteur GABA<sub>A</sub>

- Inhibe aussi la transmission synaptique des neurotransmetteurs excitateurs : Glutamate et Ach

- Pourrait agir sur NMDA

# Métabolisme HÉPATIQUE

- Oxidation du groupement aryl, alkyl ou phenyl en C5 (+ IMPORTANT)
  - N-déalkylation
  - Désulfuration en C2
  - Destruction de l'anneau barbiturique
- EXCRÉTION RÉNALE (inactif et soluble dans l'eau)

- CINETIQUE d'ordre 1 dose courante
  - Fraction du médicament éliminé dans le temps
- CINETIQUE d'ordre 0 à haute dose (saturation)
  - Qté du médicament éliminé dans le temps

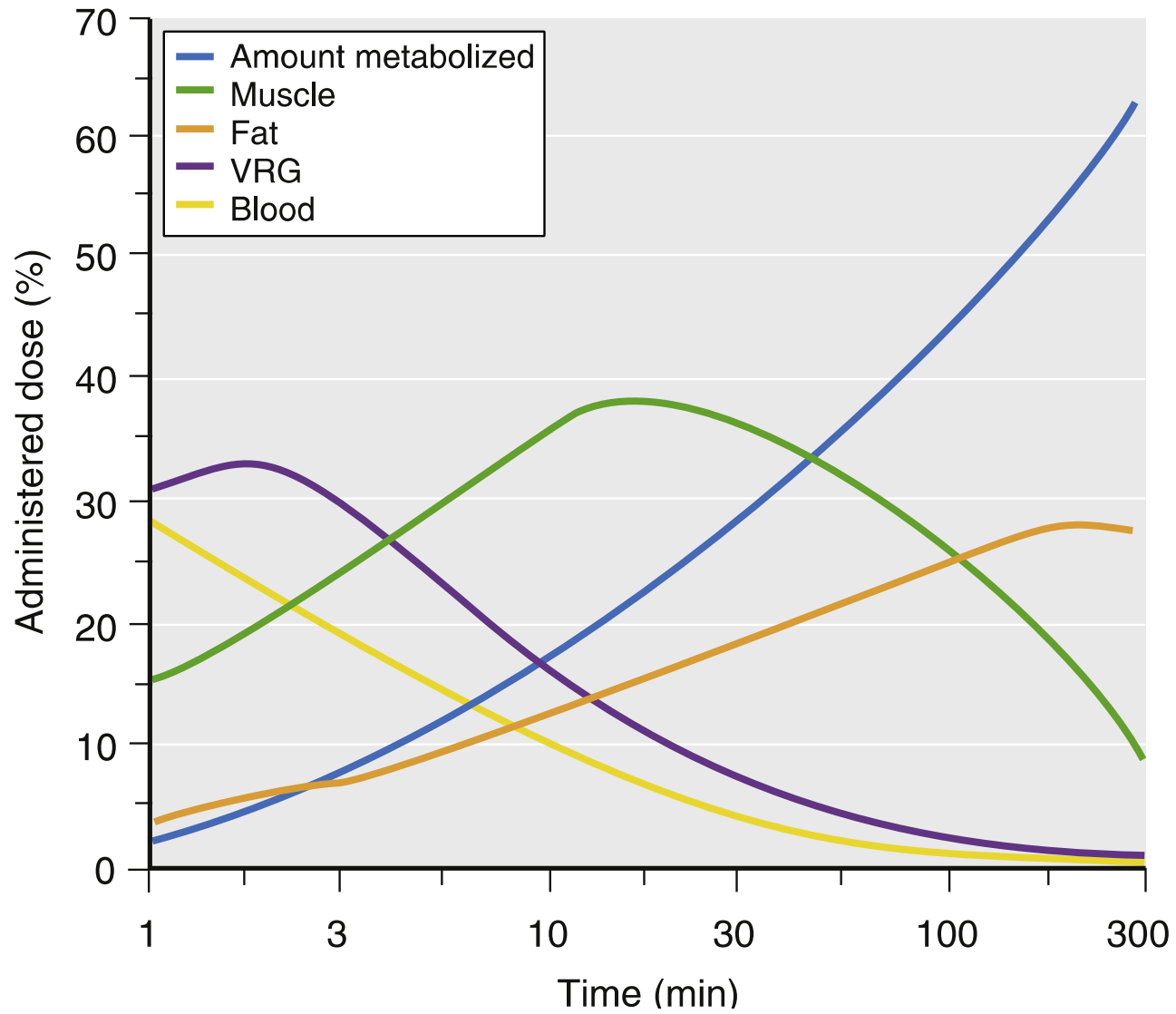


# Propriété pharmacocinétique

Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	7,6
pH	10,5
Solution	2,5%
Liaison protéine	Oui 85% à l'albumine
T <sub>1/2</sub> $\alpha$	3-5 min
T <sub>1/2</sub> $\beta$	11,6h
Clairance plasmatique	Faible
Métabolisme	Foie (Ratio d'extraction hépatique 0,15) Acide thiobarbiturique
Élimination	Urine 30% sous forme inchangée

# Propriété pharmacocinétique

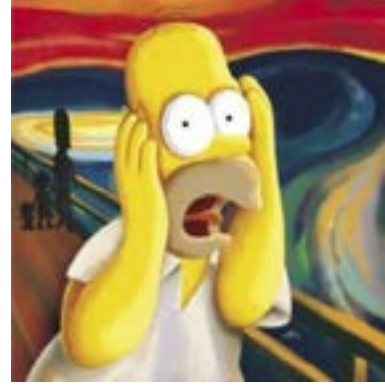
- *Distribution dans le corps est déterminée par :*
  - Solubilité lipidique
  - Liaison aux protéines
  - Degré d'ionisation
- *Dosage diminué*
  - Patients âgés (Vd dim. et moins bonne redistribution)
  - Pte au premier trimestre
  - ASA élevé
  - Pts avec prémédication



# Propriété clinique

- Propriétés anticonvulsivantes
- ↓ CMRO<sub>2</sub>
- ↓ CBF et PIC
- Propriétés de protection cérébrale
  - 0,3 à 0,4 g/kg sur 3 jours
  - Concentration de 50-100 µcg/ml
  - T<sub>1/2</sub> vie ↑ à 60-70 heures

# Non Non Non ... ou attention!



- **Porphyrie aiguë intermittente**

- L'induction de l'acide aminolévulinique synthétase stimule la formation de porphyrine
- Enzyme mitochondriale par opposition à une enzyme microsomale
- Production d'hème est augmentée

- **Asthmatique**

- Dépression pontine et médullaire des centres ventilatoires
- Réflexe laryngé plus intense après l'utilisation du thiopental que le propofol
- Si stimulation du airway supérieur (intubation) et mauvaise abolition du réflexe laryngé ... possibilité de laryngospasme et bronchospasme

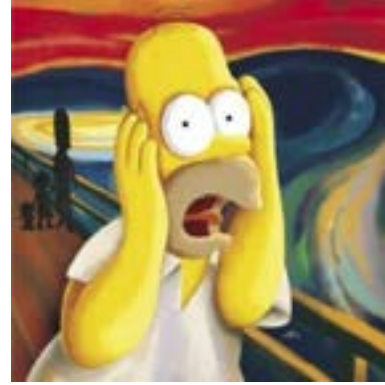
# Non Non Non ... ou attention!

## – Injection intra-artérielle

- Vasoconstriction immédiate
- Douleur intense... très intense ... sur tout le trajet de l'artère
- Processus de cristallisation
- Inflammation ajoutée à des micro-embolisations

## – Tx :

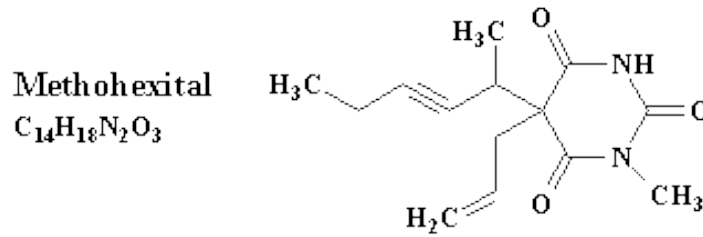
- Prévention du vasospasme
- Héparine
- Dilution du médicament



# EFFET CLINIQUE

- Effet cardiovasculaire
  - Inotropie ↔
  - Fréquence cardiaque ↑
  - RVS ↓
  - TA ↓
- Effet de relâche histamine (faible)
- Effet SNC (coma barbiturique)
  - ↓ CMRO<sub>2</sub>

# Méthohexital (Brévitral)

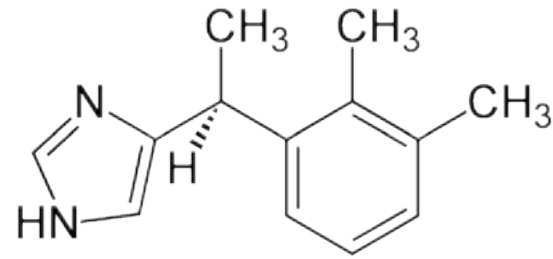


- Utilisé fréquemment pour les ECT et CVE
  - Se lie au récepteur GABA<sub>A</sub>
  - Métabolisé au foie par oxidation (formation d'un alcool ) et N-dealkylation
  - Brévitral = Thiopental
    - T<sub>1/2</sub> vie de distribution
    - V<sub>d</sub>
    - Liaison aux protéines
- Brévitral ≠ Thiopental
- T<sub>1/2</sub> vie d'élimination
  - Ratio d'extraction hépatique (0,5 vs 0,15)





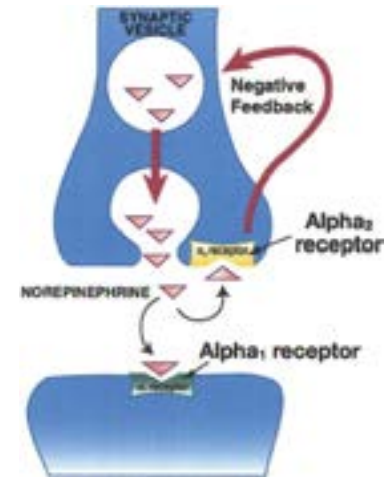
# Dexmedetomidine



- Agoniste très sélectif pour les **récepteurs  $\alpha_2$**  adrénergique (énantiomère dextrogyre)
- Sédation post-opératoire < 24h (\$\$\$)
- Agirait sur les récepteurs situés dans le locus coeruleus/moelle/système nerveux autonome

- Produit

- Hypnose
- Sédation
- Analgésie
- Anxiolyse
- Sympatolyse

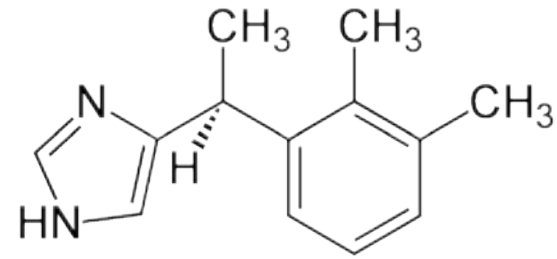


sion

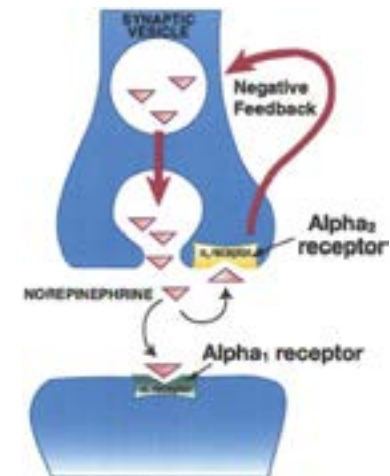
- Analgesia
- Sedation
- Inhibition of epileptic seizures

- Feedback inhibition of adrenal catecholamine release
- Analgesic effect of moxonidine
- Modulation of behavior

# Dexmedetomidine



Médicament	Sélectivité $\alpha_2/\alpha_1$
Dexmedetomidine	1600
Medetomidine	1200
Clonidine	220
I-Medetomidine	23

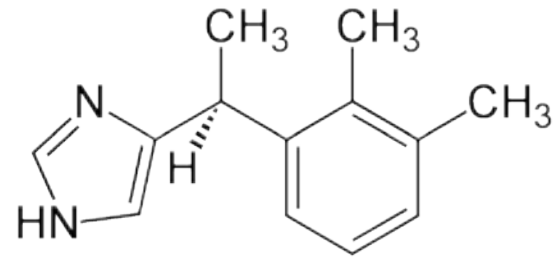


Dex = complètement soluble dans l'eau

# Dexmedetomidine

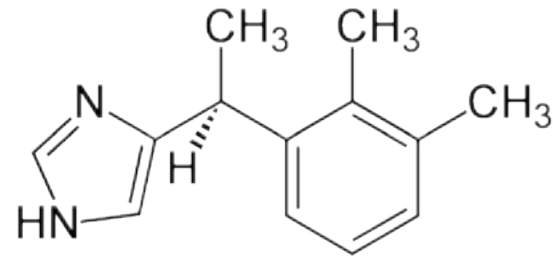
Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	7,1
pH	
Solution	100µcg/ml
Liaison protéine	94%
VDss	250 min après 8 h de perfusion
T½β	2-3 h
T½ contextuelle	4min ...perfusion de 10min 250 min ... perfusion de 8h
Métabolisme	Métabolisé par le foie extensivement Conjugaison (41%) N-Méthylation (21%) Hydroxylation CYP450 2A6
Élimination	Urine et selles

# Dexmedetomidine



- Effet cardiovasculaire :
  - Biphase : faible [ ] = TA diminue  
haute [ ] = TA augmente  
(vasoconstriction)
  - Diminution fréquence cardiaque et du DC de façon [ ] dépendante
- Effet respiratoire : Effet minimal

# Dexmedetomidine



- Dosage :

- Dose de charge (bolus) : 0,25 à 1 mcg/kg sur 10 min

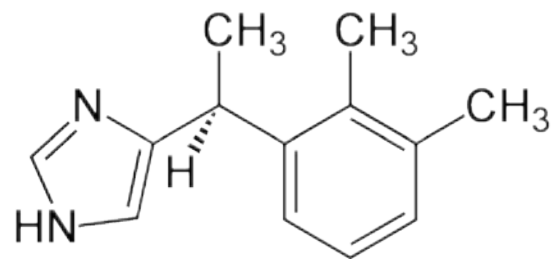
- Perfusion : 0,1 à 1 µcg/kg/hr

# Utilisation

- SI comme sédatif
- Facilitateur d'intubation FOP (sédation et diminution de la salivation)
- Adjuvant à l'AG
- Adjuvant à la régionale
- Traitement de sevrage



# Dexmedetomidine



# Question #2 Agents d'induction

Quel est le mécanisme de l'hypotension avec le propofol

- 1-Production de monoxyde d'azote
- 2-Vasodilatation périphérique
- 3-Cardiodépression
- 4-Toutes ces réponses

# Question #2 Agents d'induction

Quel est le mécanisme de l'hypotension avec le propofol

1-Production de monoxyde d'azote

2-Vasodilatation périphérique

3-Cardiodépression

**4-Toutes ces réponses**



**PROPOFOL**  
INJECTABLE EMULSION, 1%

For IV Administration

**200 mg/20 mL**

(10 mg/mL)  
CONTAINS BENZYL ALCOHOL  
Sterile, nonpyrogenic  
**SHAKE WELL BEFORE USE**  
Rx ONLY

**PROPOFOL**  
INJECTABLE EMULSION, 1%

For IV Administration

**1 g/100 mL**

(10 mg/mL)  
CONTAINS BENZYL ALCOHOL  
Sterile, nonpyrogenic  
**SHAKE WELL BEFORE USE**  
Rx ONLY



VIAL HANGER LABEL

**PROPOFOL**  
INJECTABLE EMULSION, 1%

For IV Administration

**500 mg/50 mL**

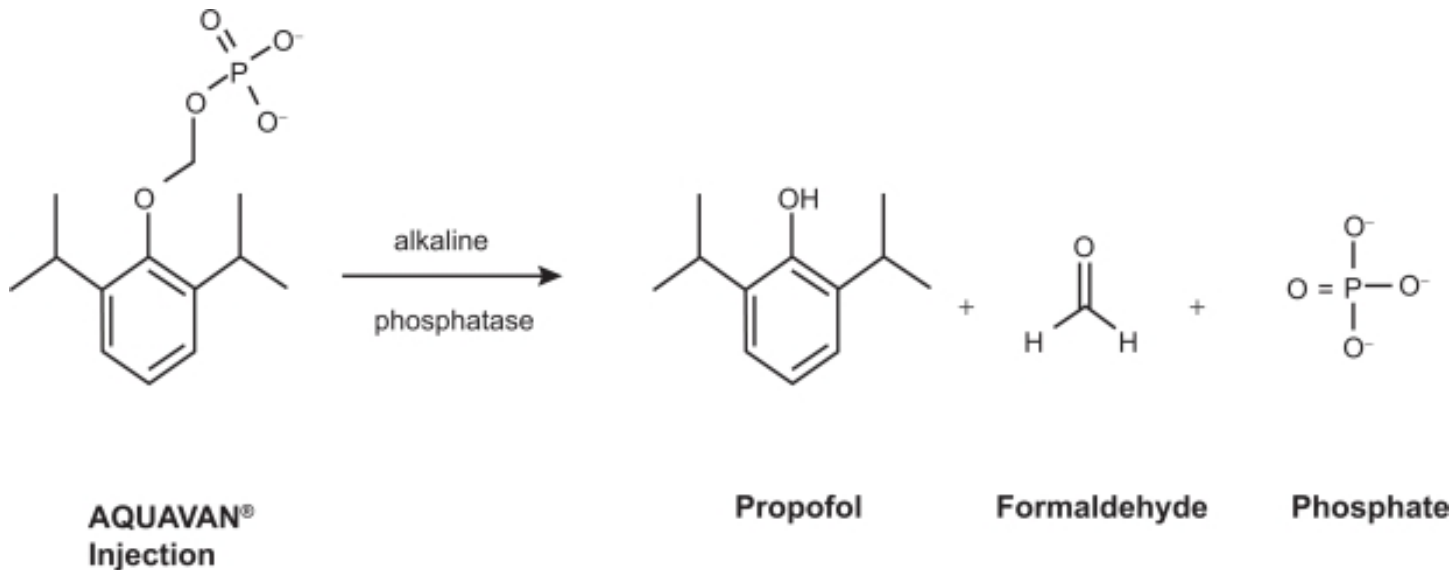
(10 mg/mL)  
CONTAINS BENZYL ALCOHOL  
Sterile, nonpyrogenic  
**SHAKE WELL BEFORE USE**  
Rx ONLY



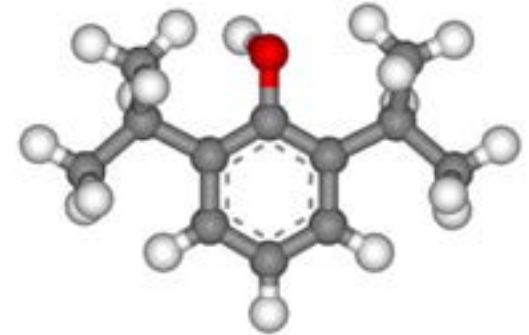
VIAL HANGER LABEL

# Lusedra (Fospropofol)

- Pro-drogue
- Soluble dans l'eau
- Métabolisé par la phosphatase alcaline au niveau du foie



# Propofol [2,6-diisopropylphenol]



- Fait partie de la famille des Alkylphenols
- Émulsion lipidique 1986 (egg lecithin) DIPIRIVAN :
  - 10% huile de soja,
  - 2.25% glycerol (ajustement de la tonicité)
  - 1.2% purified egg phospholipid (emulsifiant)
  - Sodium hydroxide (ajustement du pH)
  - EDTA (agent de conservation)

ALLERGIE AUX OEUFS .... ? Lever la main !!!

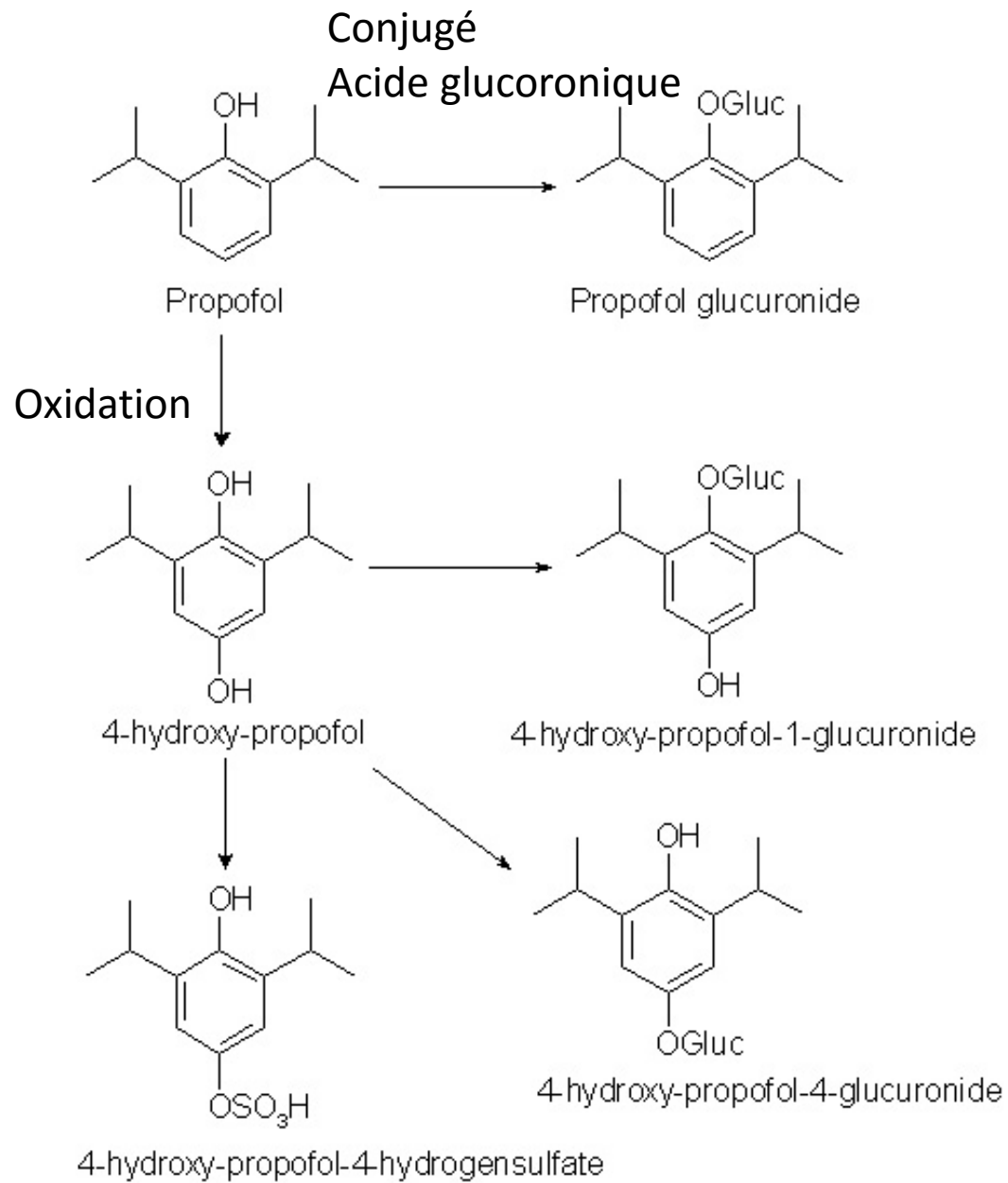
# Mécanisme d'action

- Via canal Cl<sup>-</sup> -Récepteur GABA-
- Inhibition de la relâche d'Ach au niveau de l'hippocampe et cortex préfrontal
- Via le système  $\alpha$ 2-adrenorécepteur
- NMDA du récepteur glutamate (modulation des canaux Na<sup>+</sup>)

# Recherche actuelle

- Inhibition FAAH (fatty acid amidohydrolase)
  - Participe au métabolisme des cannabinoïdes endogènes comme l'anandamide.
  - La concentration d'anandamide serait augmentée au niveau du cerveau et provoquerait le sommeil.





**ÉLIMINATION RÉNALE**

# Pharmacocinétique

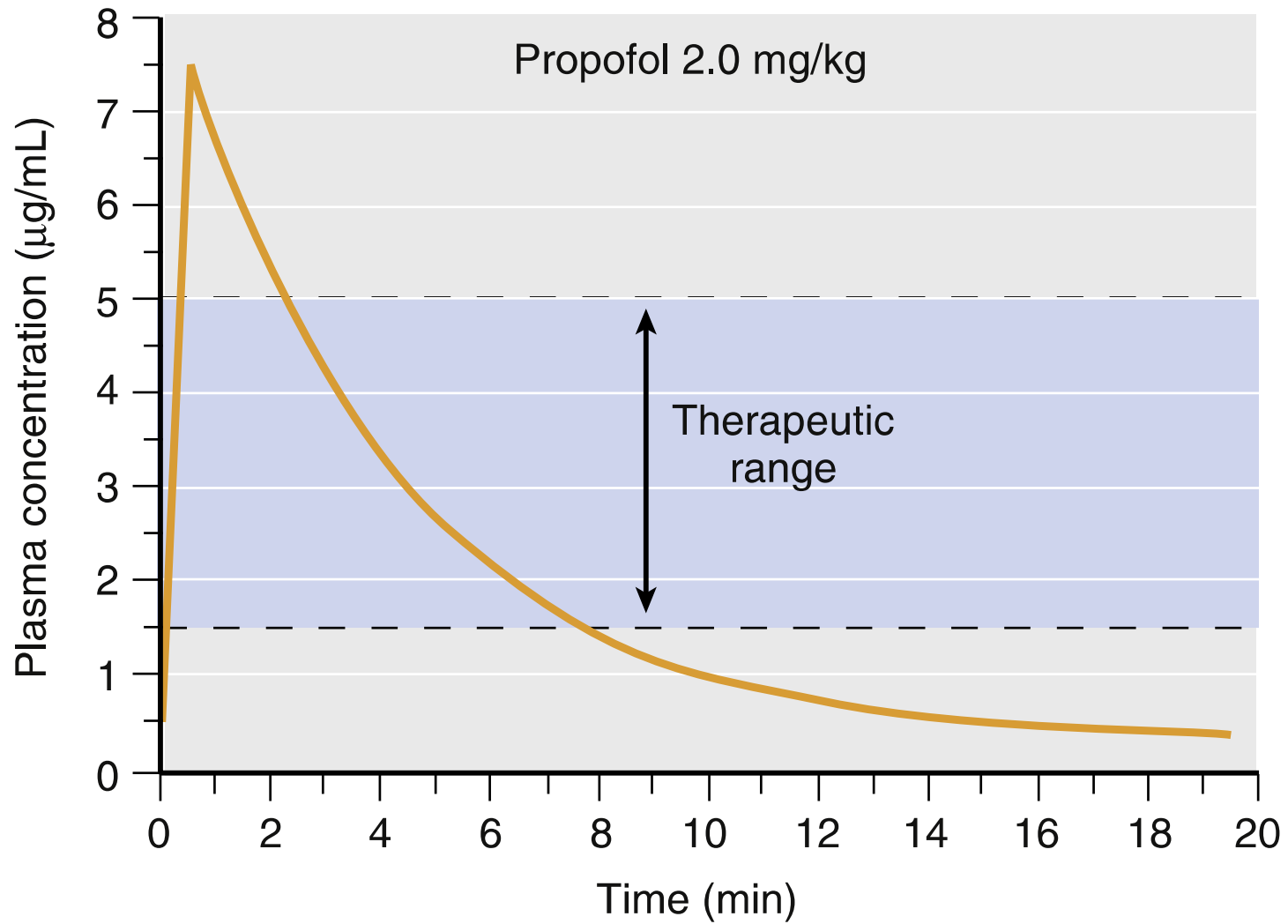


- Métabolites inactifs
- Clairance du propofol  $> 1,5$  l/minute
  - Excède le flot sanguin hépatique
  - Métabolisme extra-hépatique (évalué lors de la phase anhépatique en greffe)
  - Sites principaux
    - REIN (30%)
    - POUMON (30%)

# Propofol



- Volume de distribution (20-40 L/kg) diminue chez le sujet agé
- La clairance est très rapide et non altéré par la fonction rénale
- Compétitione et inhibe le CYP450 3A4 de 37%



- Modèle à 2 ou 3 compartiments
  - T1/2 vie contextuelle
    - Perfusion de moins de 3h = 10 min
    - Perfusion de moins de 8h = 40 min
  - Time to peek effect
    - 90 sec

# VRAI OU FAUX

- 1- Le midazolam affecte la pharmacocinétique du propofol
- 2- Le propofol affecte la pharmacocinétique du midazolam
- 3- L'alfentanil et le rémifentanil affecte la pharmacocinétique du propofol et vice versa.

# Propriétés pharmacocinétiques

Propriété	Valeur
pKa	11
pH	6-8,5 (7)
Solution	10 mg/ml
Liaison protéine	Oui à 98%
T <sub>1/2</sub> $\alpha$	2-8 min
T <sub>1/2</sub> $\beta$	1h
Clairance plasmatique	Probable La clairance excède le flot sanguin hépatique du double Suggère aussi un uptake tissulaire
Métabolisme	Foie Rapide et extensif Métabolisé par glucuro- et sulfoconjugaison
Élimination	Urine 1% inchangé dans les urines 2 % inchangé dans les selles

# Propofol

- Effet hypnotique en fonction de la dose
  - Anesthésie : 2-2,5 mg/kg IV
  - Sédation consciente : 20-50  $\mu\text{cg/kg/min}$
- Perfusion avec diprifusor
  - Concentration plasmatique : 4-8 $\mu\text{cg/ml}$





# Propofol

- Ne pas congeler et garder à température de la pièce
- Flacon à agiter avant utilisation
- Contamination bactérienne possible donc utilisation en dedans de 6 heures

# Propriétés cliniques

- Propriété *sédative et bien-être*
  - ↑ concentration de dopamine nucleus accumbens
- Propriété *anti-prurigineuse*
- Propriété *anti-émétique*
  - ↓ des niveaux de sérotonine area postrema
- Propriété *anti-tussive* !!!
- Propriété *anti-épileptique* ... mais aussi associé à des mouvements spontanés, contractures, opisthotonos et hoquet

# Propofol: effet neurologique

- ↓ PIC (30-50%)
- ↓ PPC ... attention en trauma ... ok en sédation
- ↓ CMRO<sub>2</sub>
- ↓ PIO (30-40%) très efficace pour prévenir la hausse causée par l'anectine et l'IOT.
- Maintient de l'autorégulation et la réactivité cérébrale au CO<sub>2</sub>

**TABLE 30-2 INFUSION SCHEMES\* OF PROPOFOL AND THE OPIOIDS COMBINED TO ENSURE ADEQUATE ANESTHESIA AND OPTIMAL RAPID RECOVERY FROM ABDOMINAL SURGERY**

<b>Opioid</b>	<b>Alfentanil EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (90-130 ng/mL)</b>	<b>Fentanyl EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (1.1-1.6 ng/mL)</b>	<b>Sufentanil EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (0.14-0.20 ng/mL)</b>	<b>Remifentanil EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (4.7-8.0 ng/mL)</b>
Bolus	25-35 µg/kg in 30 sec	3 µg/kg in 30 sec	0.15-0.25 µg/kg in 30 sec	1.5-2 µg/kg in 30 sec
Infusion 2	50-75 µg/kg/hr for 30 min 30-42.5 µg/kg/hr thereafter	1.5-2.5 µg/kg/hr for 30 min 1.3-2 µg/kg/hr up to 150 min	0.15-0.22 µg/kg thereafter	13-22 µg/kg/hr for 20 min 11.5-19 µg/kg/hr thereafter
Infusion 3		0.7-1.4 µg/kg/hr thereafter		
<b>Propofol</b>	<b>Propofol EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (3.2-4.4 µg/mL)</b>	<b>Propofol EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (3.4-5.4 µg/mL)</b>	<b>Propofol EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (3.3-4.5 µg/mL)</b>	<b>Propofol EC<sub>50</sub>-EC<sub>95</sub> (2.5-2.8 µg/mL)</b>
Bolus	2.0-2.8 mg/kg in 30 sec	2.0-3.0 mg/kg in 30 sec	2.0-2.8 mg/kg in 30 sec	1.5 mg/kg in 30 sec
Infusion 1	9-12 mg/kg/hr for 40 min	9-15 mg/kg/hr for 40 min	9-12 mg/kg/hr for 40 min	7-8 mg/kg/hr for 40 min
Infusion 2	7-10 mg/kg/hr for 150 min	7-12 mg/kg/hr for 150 min	7-10 mg/kg/hr for 150 min	6-6.5 mg/kg/hr for 150 min
Infusion 3	6.5-8 mg/kg/hr thereafter	6.5-11 mg/kg/hr thereafter	6.5-8 mg/kg/hr thereafter	5-6 mg/kg/hr thereafter

# Propofol : effet pulmonaire

- Apnée
- Hypoventilation
  - Baisse de la production de CO<sub>2</sub>
- Bronchodilation
- Potentialise la vasoconstriction pulmonaire hypoxique

# Propofol: effet cardiovasculaire

Dose de 2-2.5 mg/kg:

- 25-40% réduction de la pression artérielle systémique
- 15% réduction du débit cardiaque
- 15% réduction des résistances vasculaires systémiques
- 15% réduction de la contractilité (élastance)

- PROTECTION CARDIAQUE ...



## **BOX 30-1** *Uses and Doses of Intravenous Propofol*

Induction of general anesthesia	1-2.5 mg/kg IV, dose reduced with increasing age
Maintenance of general anesthesia	50-150 $\mu$ g/kg/min IV combined with N <sub>2</sub> O or an opiate
Sedation	25-75 $\mu$ g/kg/min IV
Antiemetic action	10-20 mg IV, can repeat every 5-10 min or start infusion of 10 $\mu$ g/kg/min

# Effets indésirables

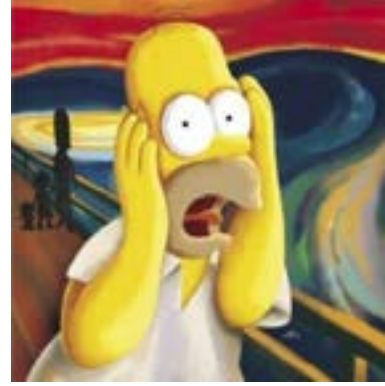
- Douleurs à l'injection ... 70 %
  - QUE FAIRE ???



# Non Non Non ... ou attention!

- Propofol infusion syndrome (4 mg/kg/h)  
Perfusion continue chez l'enfant

- Associée à lipémie
- Acidose métabolique
- rhabdomyolyse
- décès



# Question #3 Agents d'induction

Quel est l'effet secondaire redouté suite à l'administration d'un bolus d'étomidate/AMIDATE?

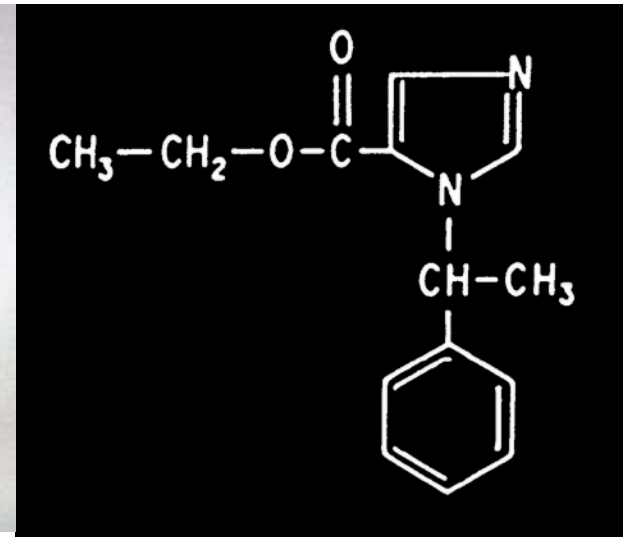
1. Relâche massive d'histamine entraînant une hyper-réactivité bronchique / Bronchospasme
2. Dépression cardio-respiratoire sévère chez les patients ASA 3-4
3. Inhibition de la synthèse de cortisol entraînant une suppression surénalienne prolongée
4. Il possède des effets anti-nauséeux qui en font un choix idéal pour les chirurgies d'un jour
5. Enfin un médicament qui n'irrite pas les veines !
6. Toutes ces bonnes réponses

# Question #3 Agents d'induction

Quel est l'effet secondaire redouté suite à l'administration d'un bolus d'étomidate/AMIDATE?

1. Relâche massive d'histamine entraînant une hyper-réactivité bronchique / Bronchospasme
2. Dépression cardio-respiratoire sévère chez les patients ASA 3-4
- 3. Inhibition de la synthèse de cortisol entraînant une suppression surénalienne prolongée**
4. Il possède des effets anti-nauséeux qui en font un choix idéal pour les chirurgies d'un jour
5. Enfin un médicament qui n'irrite pas les veines !
6. Toutes ces bonnes réponses

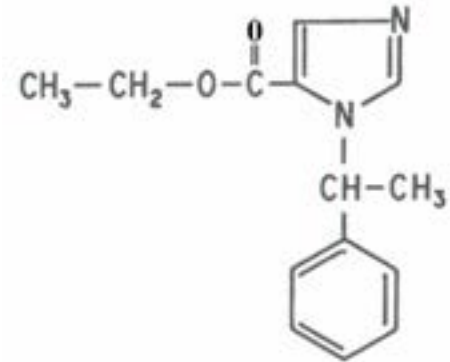
# Etomidate



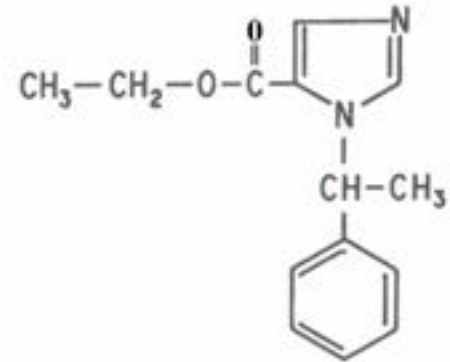
- Synthétisé en 1964. Commercialisé en 1972
- Diminution de l'enthousiasme dans les années 80
- Reprise de l'engouement dans les années 90

# Etomidate

- Ethyl ester Imidazole
- Base faible
- Très lipophile
  - coefficient  $p=2.99$
- Commercialisé dans une solution de propylène glycol à 35% par volume
  - pH à 6,9
  - osmolalité de 4640 mOsm/L
- Formulation lipidique moins irritation

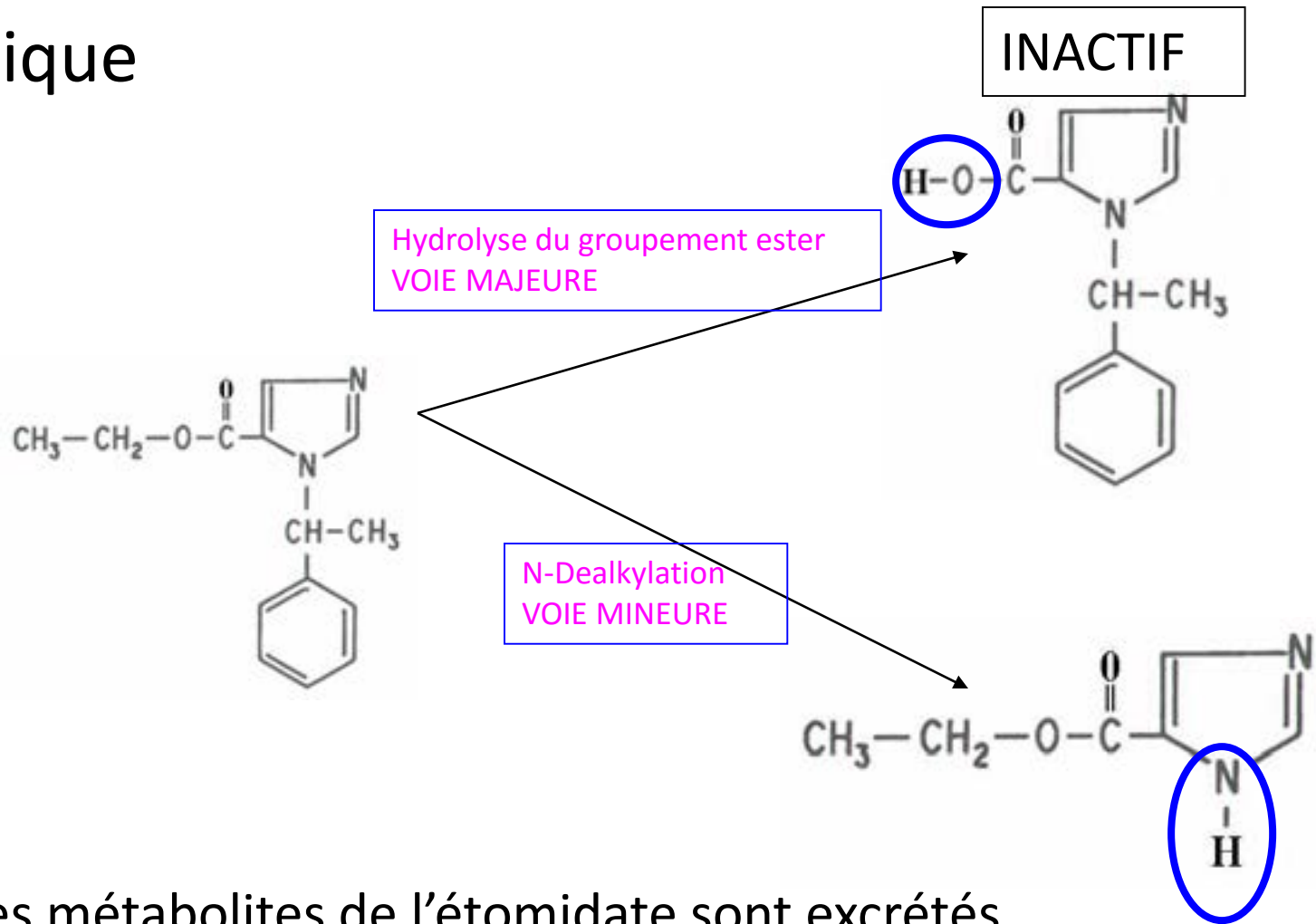


# Etomidate



- Seul l'énantiomère R(+) est actif a/n hypnotique
- Seul hypnotique qui est commercialisé uniquement avec son isomère actif
- GABA

# Métabolisme Hépatique

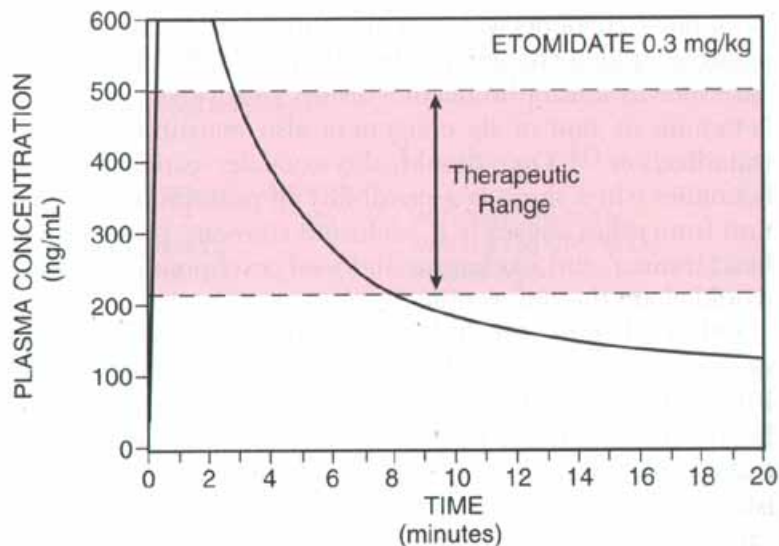


\*\* Les métabolites de l'étomidate sont excrétés

- Urine  $\longrightarrow$  85%
- Bile  $\longrightarrow$  15%

# Pharmacocinétique

- Modèle à 3 compartiments
  - $T_{1/2}$  vie alpha(distribution) = 3 min
  - $T_{1/2}$  vie bêta (redistribution) = 30 min
  - $T_{1/2}$  vie (élimination) = 4 heures



Liaison aux protéines = 75%

$V_{dss} = 3-4$  l/kg

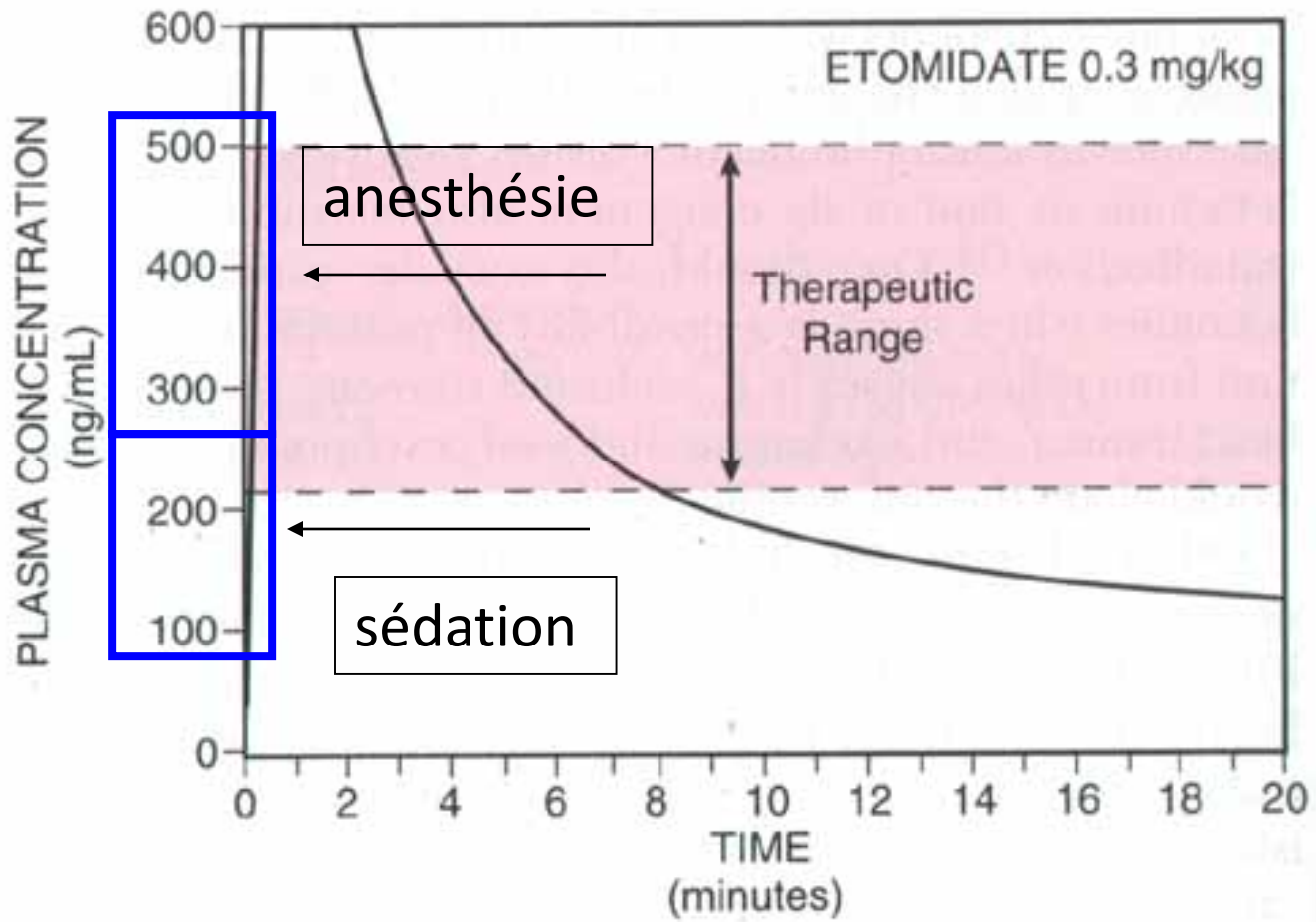
1- Cirrhose hépatique

- 2 x  $V_{dss}$
- Cl idem
- 2 x  $T_{1/2}$ (élimination)

2- Personne âgée

- $V_{dss}$  plus petit
- Cl plus petite





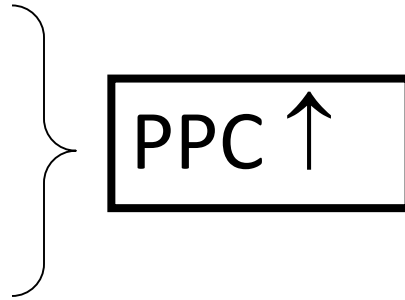
# Propriétés pharmacocinétiques

Propriété	Valeur
pKa	4,2
pH	4,25
Solution	2 mg/ml
Liaison protéine	Oui à 75%
T <sub>1/2</sub> $\alpha$	2-4 min
T <sub>1/2</sub> $\beta$	4,5h
Clairance plasmatique	
Métabolisme	Hydrolysé par des estérases hépatiques Formation de métabolites inactifs
Élimination	2% inchangé 85% par le rein 13% dans la bile

# Suite

- Hypnose est probablement relié au système GABA

- ↓ ICP
- ↓ CBF
- ↓ CMRO<sub>2</sub>
- ~ TAM



- Ventilatoire
  - Réponse au CO<sub>2</sub> beaucoup moins déprimée qu'avec les barbituriques
  - Bloque bcp moins la réponse sympathique à la laryngoscopie et à l'intubation
- Aucune libération d'histamine

# Effet cardiovasculaire minime injection étomidate 0.3 mg/kg

- TAM
- Wedge
- PAP
- TVC
- IC
- RVS

Variation de moins de 10%

- FC ↑ 10%

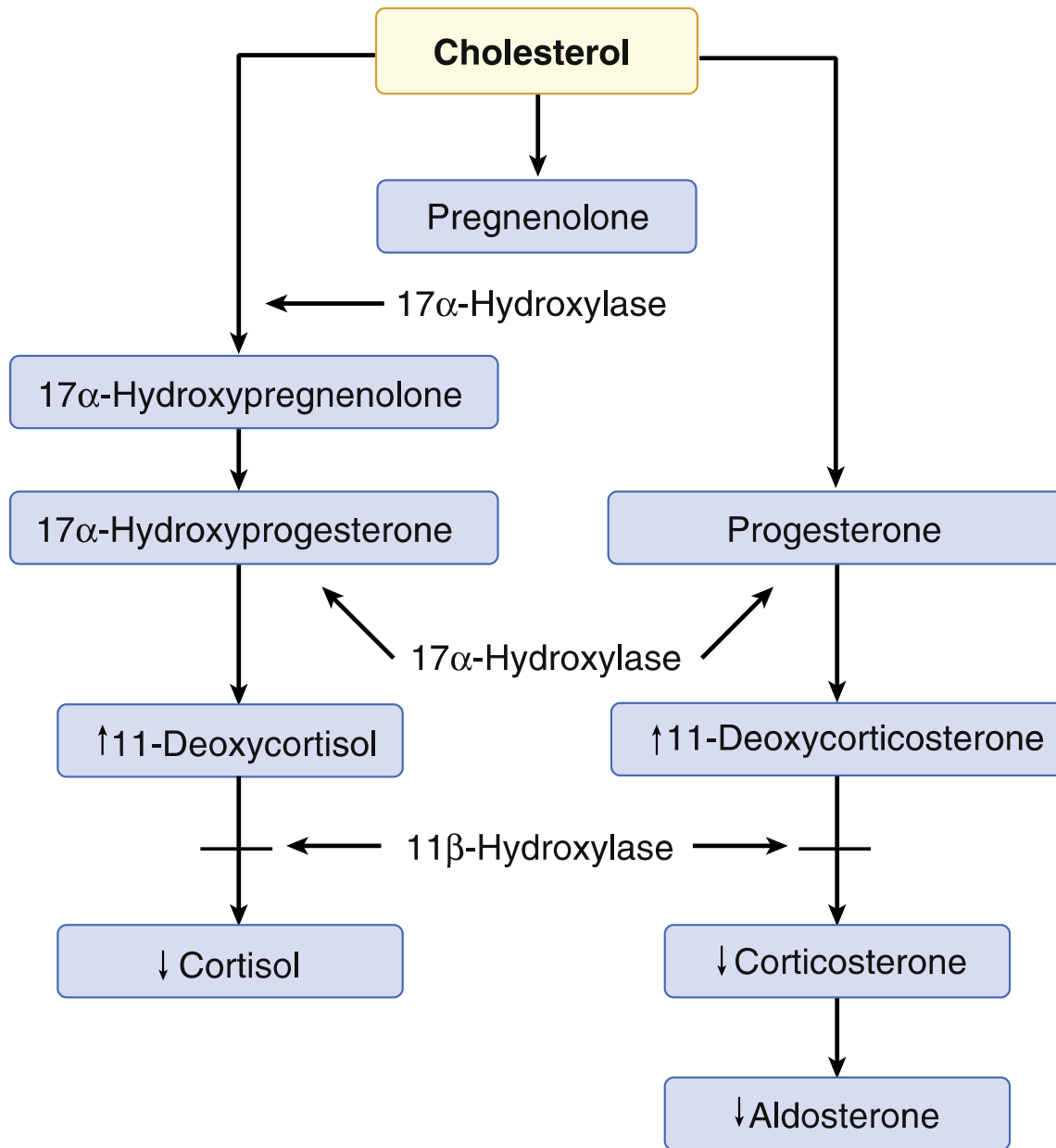
# Axe Surrénalien

- 1983, on remarque une augmentation de la mortalité et morbidity au SI chez les patients sédationnés avec l'étomidate
- L'étomidate inhibe la synthèse surrénalienne
- Elle cause un blocage de façon réversible et dose-dépendante de l'enzyme 11-béta-hydroxylase et 17-alpha-hydroxylase entraînant une diminution de la production de
  - 1- cortisol
  - 2- corticostérone
  - 3- aldostérone

# Axe Surrénalien

- Le mécanisme proposé serait la liaison via le groupement imidazole sur le **CYT-P450** entraînant l'inhibition de la synthèse d'acide ascorbique
- L'acide ascorbique est nécessaire à la production de stéroïdes chez l'humain
- L'administration de vitamine C semble restaurer les niveau de cortisol à la normale après l'utilisation d'étomidate.
  - Pré-op vs salle de réveil?
  - Cliniquement : surtout important avec perfusion d'étomidate





# Effets Secondaires

- Douleur intense à l'injection 10 - 50%
  - Bcp moins avec la formulation lipidique et l'injection préalable de xylocaïne
- Mouvement myoclonique Variable 10-70%
  - Désinhibition sous-corticale ... pas d'activité épileptique corticale
  - Atténué par l'administration de narcotique/benzo
- Hoquet
- Attention en cas de porphyrie
- No/Vo 30-40%
  - surtout combinée au fentanyl ... mais narcotique nécessaire afin de bloquer la stimulation sympathique secondaire à la laryngoscopie
  - Première plainte des patients
- Thrombophlébite
  - Plus fréquent avec la formulation à base de propylène glycol
  - Injection intra-artérielle n'entraîne aucune conséquence locale ou vasculaire



# Question #4

Trouvez parmi ces choix, une contre-indication à l'utilisation de la kétamine.

- 1- Intoxication aux benzodiazépines
- 2- Hypertension pulmonaire sévère
- 3- Tamponnade sévère
- 4- Insuffisance rénale aiguë
- 5- En présence d'un choc hémorragique
- 6- En raison de la dépendance qu'entraîne la kétamine (special K du matin), on ne devrait pas vraiment l'utiliser !

# Question #4

Trouvez parmi ces choix, une contre-indication à l'utilisation de la kétamine.

1- Intoxication aux benzodiazépines

**2- Hypertension pulmonaire sévère**

3- Tamponnade sévère

4- Insuffisance rénale aiguë

5- En présence d'un choc hémorragique

6- En raison de la dépendance qu'entraîne la kétamine (special K du matin), on ne devrait pas vraiment l'utiliser !

# Special

LIGHTLY TOASTED RICE CEREAL  
CÉRÉALES DE RIZ GRILLÉ  
COR 246 D

**Fat Free**  
**Sans gras**

*As part of healthy eating,  
this food may assist in achieving  
and maintaining a healthy  
body weight because it is  
fat free.*

*Intégré à une alimentation  
saine, cet aliment peut aider  
à atteindre et à maintenir  
un poids-santé  
puisque'il est sans  
matières grasses.*



# Kétamine

- Aryl-cyclo-hexyl-amine dérivé de la phencyclidine
- Produit une anesthésie dissociative
  - EEG : dissociation entre le système limbique et le système thalamocortical
- Mélange racémique Dextro (R) > Levo (S)
  - Isomère S entraîne
    1. Analgésie plus intense (4x + puissante)
    2. Métabolisme plus rapide ... donc une émergence plus rapide
    3. Produit moins d'hallucinations

# Mécanisme d'action

- Agit sur les récepteurs
  - NMDA
  - Opioides
  - Cholinergiques (récepteurs muscariniques)
  - Ioniques sodiques (anesthésique locale)
  - Ioniques calciques (vasodilatation cérébrale)

PAS D'INTERACTION AVEC LES RÉCEPTEURS GABA

# Propriétés pharmacocinétiques

Propriété	Valeur
pKa (acide faible)	7.5
pH	
Solution	50 mg/ml
Liaison protéine	Négligeable 12% lié à l'albumine
T <sub>1/2</sub> $\alpha$	11-16 min
T <sub>1/2</sub> $\beta$	2-3 h
Clairance plasmatique	
Métabolisme	Métabolisé en composé actif Déméthylation en norkétamine Hydroxylée glucuroconjugée
Élimination	

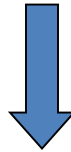
# Pharmacocinétique

- Ressemble au thiopental
  - Début d'action rapide
  - Durée d'action relativement courte
  - Solubilité lipidique élevée
  - Liaison aux protéines plasmatiques peu significatif (redistribution tissulaire rapide)
  - $pK_a = 7.5$  à pH physiologique
  - Pic de [ plasmatique ]
    - IV = 1 min
    - IM = 5 min

# Métabolisme

Clairance hépatique élevée (1 litre/min)

Grand Vd (3 L/Kg)



$T_{1/2}$  vie  $\beta$  d'élimination = 2-3 h

\*\* Après une injection IV : < 4% de la ketamine peut être retrouvé inchangée dans l'urine



# Implication clinique

1. Les effets bénéfiques de la kétamine au niveau du poumon  
(voie aérienne de résistance)



BRONCHODILATATION  
CHOIX IDÉAL CHEZ LES ASTHMATIQUES

2. Ne déprime PAS de façon significative la ventilation
3. Ajout d'un anti-sialogogue judicieux
4. Utilisation en pratique
  - Conditions environnementales difficiles
  - État de choc
  - Tamponnade

# Implication clinique

## 4. Stabilité hémodynamique par activation du système nerveux sympathique

(attention à l'épuisement des stocks de cathécolamines ... choc dépassé)

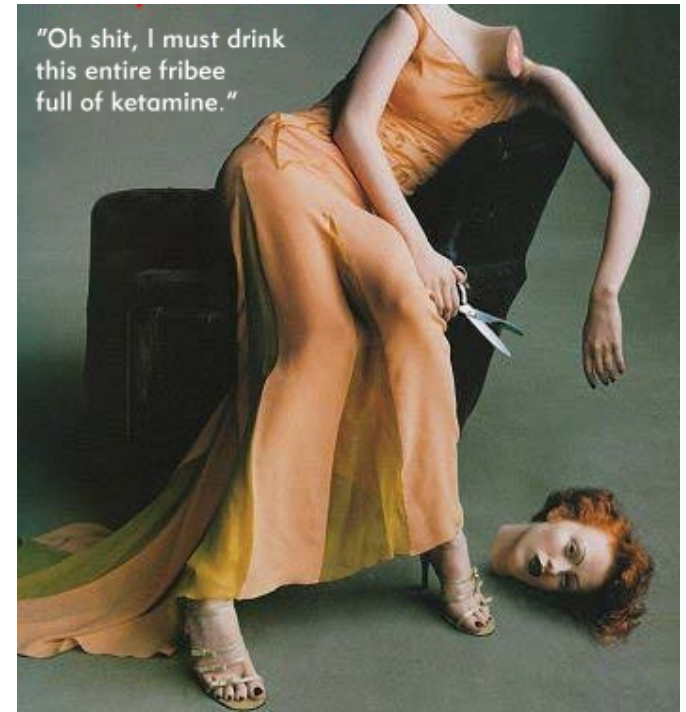
## 5. Ajout d'une BZD pré-administration afin de diminuer les effets dissociatif et hallucinogène

# Effet physiologique

- ↑ tonus  $\Sigma$
- Effet inotrope négatif malgré
  - ↑ TA
  - ↑ Débit cardiaque
  - ↑ Fréquence cardiaque
- Bronchodilatation

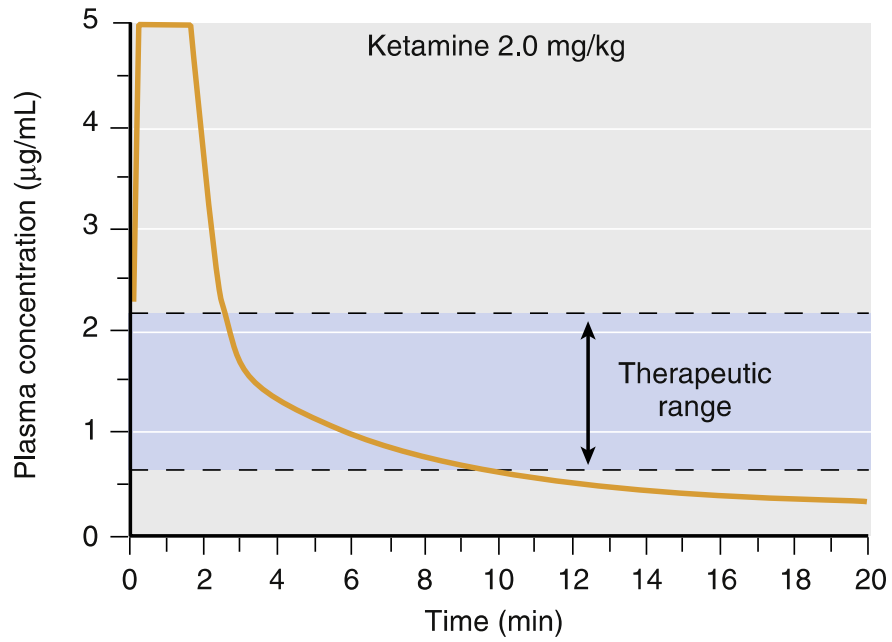
# Effets secondaires

- Cauchemars
- Hallucinations
- Agitation importante au réveil
- Sécrétions +++



# Contre-indication

- Ischémie myocardique
- Hypertension pulmonaire sévère
- Hypertension intra-crânienne
- Glaucome
- Plaie perforante de l'oeil



missing box 30 on dosing

**Table 13-1. PHARMACOKINETIC VALUES FOR THE CURRENTLY AVAILABLE INTRAVENOUS SEDATIVE-HYPNOTIC DRUGS**

<b>Drug Name</b>	<b>Distribution Half-life (min)</b>	<b>Protein Binding (%)</b>	<b>Distribution Volume at Steady State (L·kg<sup>-1</sup>)</b>	<b>Clearance (ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>)</b>	<b>Elimination Half-life (h)</b>
Thiopental	2-4	85	2.5-0.0	3.4-0.0	11-0.0
Methohexital	5-6	85	2.2-0.0	11-0.0	4-0.0
Propofol	2-4	98	2-10	20-30	4-23
Midazolam	7-15	94	1.1-1.7	6.4-11	1.7-2.6
Diazepam	10-15	98	0.7-1.7	0.2-0.5	20-50
Lorazepam	3-10	98	0.8-1.3	0.8-1.8	11-22
Etomidate	2-4	75	2.5-4.5	18-25	2.9-5.3
Ketamine	11-16	12	2.5-3.5	12-17	2-4

**TABLE 30-3 HEMODYNAMIC CHANGES % AFTER INDUCTION OF ANESTHESIA WITH NONBARBITURATE HYPNOTICS**

	Diazepam	Droperidol	Etomidat*	Ketamine	Lorazepam	Midazolam	Propofol
HR	-9 ± 13	Unchanged	-5 ± 10	0-59	Unchanged	-14 ± 12	-10 ± 10
MBP	0-19	0-10	0-17	0 ± 40	-7-20	-12-26	-10-40
SVR	-22 ± 13	-5-15	-10 ± 14	0 ± 33	-10-35	0-20	-15-25
PAP	0-10	Unchanged	-9 ± 8	+44 ± 47	—	Unchanged	0-10
PVR	0-19	Unchanged	-18 ± 6	0 ± 33	Unchanged	Unchanged	0-10
PAO	Unchanged	+25 ± 50	Unchanged	Unchanged	—	0-25	Unchanged
RAP	Unchanged	Unchanged	Unchanged	+15 ± 33	Unchanged	Unchanged	0-10
CI	Unchanged	Unchanged	-20 ± 14	0 ± 42	0 ± 16	0-25	-10-30
SV	0-8	0-10	0-20	0-21	Unchanged	0-18	-10-25
LVSWI	0-36	Unchanged	0-33	0 ± 27	—	-28-42	-10-20
dP/dt	Unchanged	—	0-18	Unchanged	—	0-12	Decreased



## Effects of Intravenous Anesthetics on Ligand-Gated Ion Channels

Receptor Type	Barbiturates	Propofol	Steroids	Etomidate	Ketamine
Glycine	+/0	+	+/0	+/0	0
GABA <sub>A</sub>	+++	+++	++/+++	+++	0
nACh	--	0	0	0	-
5-HT <sub>3</sub>	0	0	0	0	0
AMPA	-/0	0	0	0	0
Kainate	0/-	+/0	0	0	0
NMDA	0	0	0	0	—

## Disposition Parameters for Intravenous Hypnotic Agents Used for Induction of Anesthesia

Hypnotic Agent	$T_{1/2\alpha}$ (min)	$T_{1/2\beta}$ (min)	$T_{1/2\gamma}$ (hr)	Cl (mL/min/kg)	% AUC $\gamma$
Thiopental	2-7	42-59	5.1-11.5	2.2-3.5	0.72
Methohexital	6	2-58	1.62-3.9	8.2-12.0	0.66
Etomidate	1-3	12-29	2.9-5.5	11.6-25	0.64
Propofol	1-4	5-69	1.62-63.0	23.2-32.9	0.29
Ketamine	1-3	8-18	2.2-3.0	14.0-19.1	0.68

## Comparison of Some Nonanesthetic Side Effects of the Intravenous Hypnotic Agents

Side Effects	Thiopental	Methohexital	Propofol	Etomidate	Ketamine
<b>At induction:</b>					
Change in blood pressure (%)	-8	-8	-17	-2	+28
Change in heart rate (%)	+14	+15	+7	+8	+33
Induction pain (%)	0	30-50	10-30	40-60	0
Induction movement (%)	0	5	5-10	30	Very little
Induction hiccups (%)	0	30	5	20	Very little
Induction apnea (%)	6	20	40	20	Rare
Recovery restlessness (%)	10	5	5	35	Common
Recovery nausea (%)	7-10	7-10	5	20	Common
Recovery vomiting (%)	7-10	5	5	20	Common

## Incidence of Adverse Hypersensitivity Reactions to Intravenous Hypnotic Agents

Hypnotic Agent	Incidence
Thiopental	1/14,000–1/20,000
Methohexital	1/1600–1/7000
Propofol (as Cremophor formulation; BASF, Mount Olive, Nj.)	1 in 1131
Etomidate	10+ cases (estimate 1/50,000–1/450,000)
Propofol as emulsion	(estimate 1/80,000–1/100,000)
<b>For comparison:</b>	
Althesin (in Cremophor)	1/400–1/11,000
Propanidid (in Micellophor)	1/500–1/17,000
Neuromuscular blocking drugs	1/5000
Penicillin	1/2500–1/10,000
Dextrans	1/3000
Gelatins	1/900
Hydroxyethyl starch	1/1200

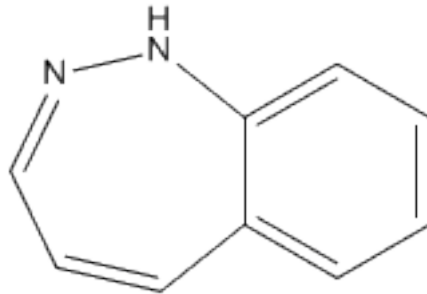
# BENZODIAZÉPINES

# Benzodiazépines (découverte par hasard)

Molécule	Année
Chlordiazépoxyde	1957
Diazépam	1959
Oxazépam	1961
Lorazépam	1971
Midazolam	1976
Flumazénil	1981

# Structure

- Anneau à 7 cotés
- Fusionné à un noyau aromatique
- Groupes qui peuvent être substitués sans perte d'activité
- Une molécule qui n'a pas la structure chimique d'une BZD peut en avoir les propriétés



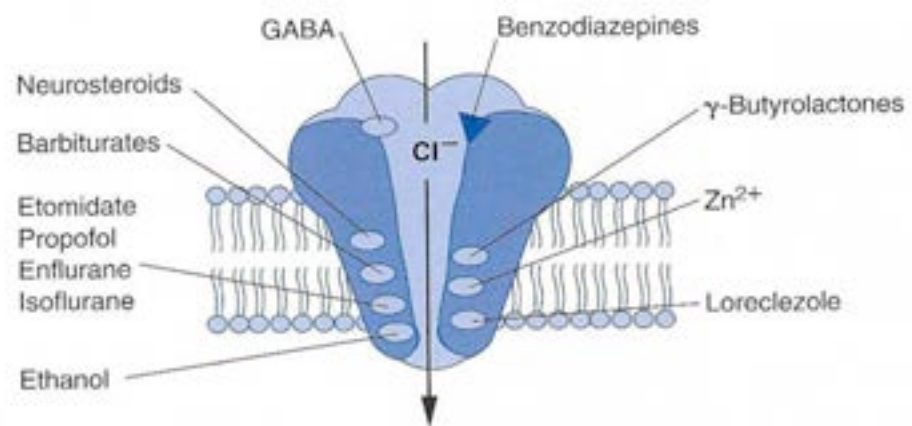
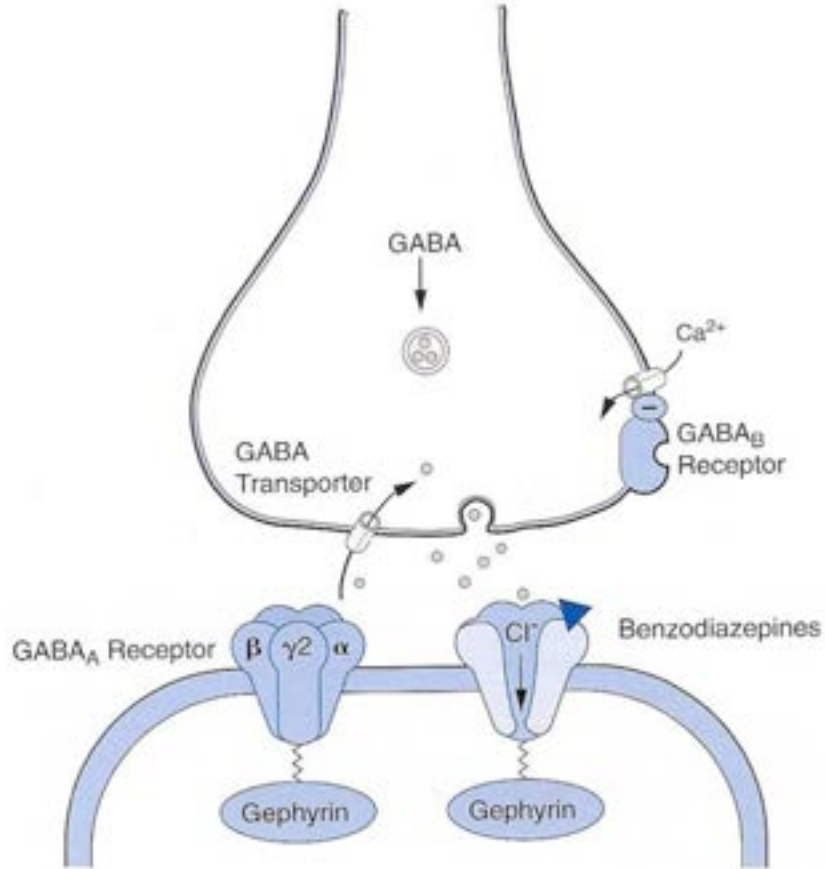
benzodiazépine

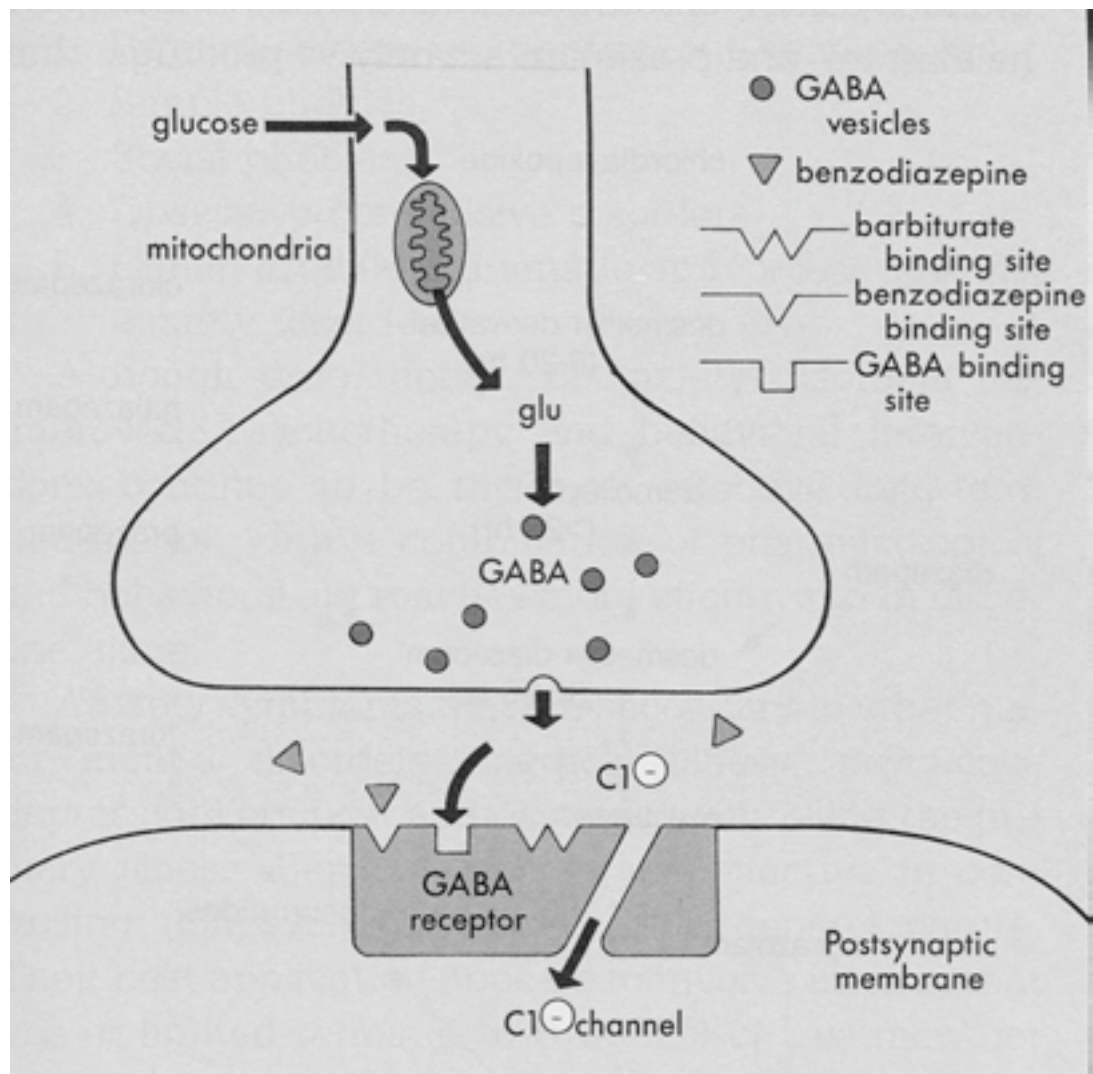
# Benzodiazépines

- *Mécanisme d'action*

- Ouverture du canal  $\text{Cl}^-$  par le GABA
- Agissent en augmentant la fréquence d'ouverture du canal
- Elles semblent avoir des propriétés pharmacologiques communes







# Pharmacocinétique

- Métabolisme

Sensible : P.A. / Rx

CYTP450/cirrhose hépatique

- Réactions de phase I : (oxydation)

- Déalkylation du cycle diazépine, hydroxylation, réduction du NO<sub>2</sub>
- Les métabolites de ces réactions restent la plupart du temps actifs. Mais leur distribution tissulaire et leur cinétique d'excrétion sont changées

- Réactions de phase II : (conjugaison)

- Glucuroconjugaison,
- augmentation de l'hydrosolubilité et perte d'activité

# Pharmacologie clinique

- 5 propriétés
  - Amnésiantes
  - Anxiolytiques
  - Sédatives et hypnotiques
  - Myorelaxants
  - Anticonvulsivantes

# Classification des BZD

INDICATION	BZD
anxiolytiques	Diazépam Oxazépam Alprazolam Lorazépam
hypnotiques	Témazépam Triazolam
Anti-épileptiques	Clonazépam
anesthésiques	Midazolam Diazépam

# Pharmacologie

**TABLE 5-1. Comparative pharmacology of benzodiazepines**

	Equivalent dose (mg)	Volume distribution (liters/kg)	Protein binding (%)	Clearance (ml/kg/min)	Elimination half-time (hrs)
Midazolam	0.15–0.3	1.0–1.5	96–98	6–8	1–4
Diazepam	0.3–0.5	1.0–1.5	96–98	0.2–0.5	21–37
Lorazepam	0.05	0.8–1.3	96–98 +++	0.7–1.0	10–20

# Benzodiazépines

# Caractéristique physico-chimique

missing a table

midazolam is water soluble - it is pH dependent

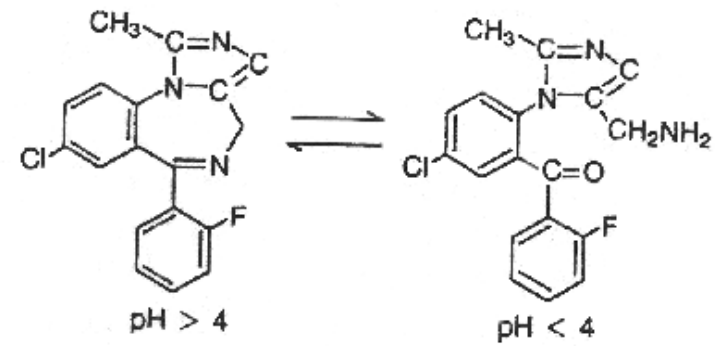






# Midazolam

- Imidazo-benzodiazépine
- Métabolite hydroxylé actif (CYP 3A4 et ± 3A5)
  - 1-OH midazolam
  - 4-OH midazolam (actif)
- Dose IV = 0,02 à 0,1 mg/kg
- Chute de TA et DC si patient instable



# Midazolam

- L'anneau est responsable de sa stabilité en milieu aqueux et de son métabolisme rapide
- Absorption rapide p.os
- Premier passage hépatique important 50 % de la dose per-os atteint la circulation systémique
- La courte durée d'action est secondaire à sa haute solubilité lipidique

# Midazolam

- FOIE

- Le débit sanguin hépatique affecte peu sa clairance



- si vous revenez au début de la présentation.

- REIN

- T<sub>1/2</sub> vie d'élimination, V<sub>d</sub> et la clairance peu affecté par l'IR

# Midazolam et concentrations plasmatiques

Effet	Concentration
Sédation	40 ng/ml
Somnolence	50-75 ng/ml
Perte de conscience	300-400 ng/ml  Si ajout d'un morphinique 50-250 ng/ml

# Midazolam chez l'enfant

## Dosage

- 0,1 mg/kg par voie IV
- 0,3 à 0,4 mg/kg par voie IR
- 0,25 à 0,5 mg/kg par voie IM

# Effets cliniques

- **Cardio-vasculaire**

- ↓ légère des TAM par diminution des RVP
  - Midazolam > Diazépam
- FC et DC idem

tres stable

- **Respiratoire**

- Dépression respiratoire est fonction de la dose et des narcotiques
- ↓ de la réponse ventilatoire au CO<sub>2</sub>

tout seul pas deffet sur la respi  
mais en ajout aux narcos depressi

- **SNC**

- ↓ CMRO<sub>2</sub> et flot sanguin cérébral
- ↑ seuil épileptogène

# Effets secondaires

- Somnolence
- Amnésie
- Incoordination
- Tolérance et dépendance
- Attention aux mélanges avec autres médicaments !!

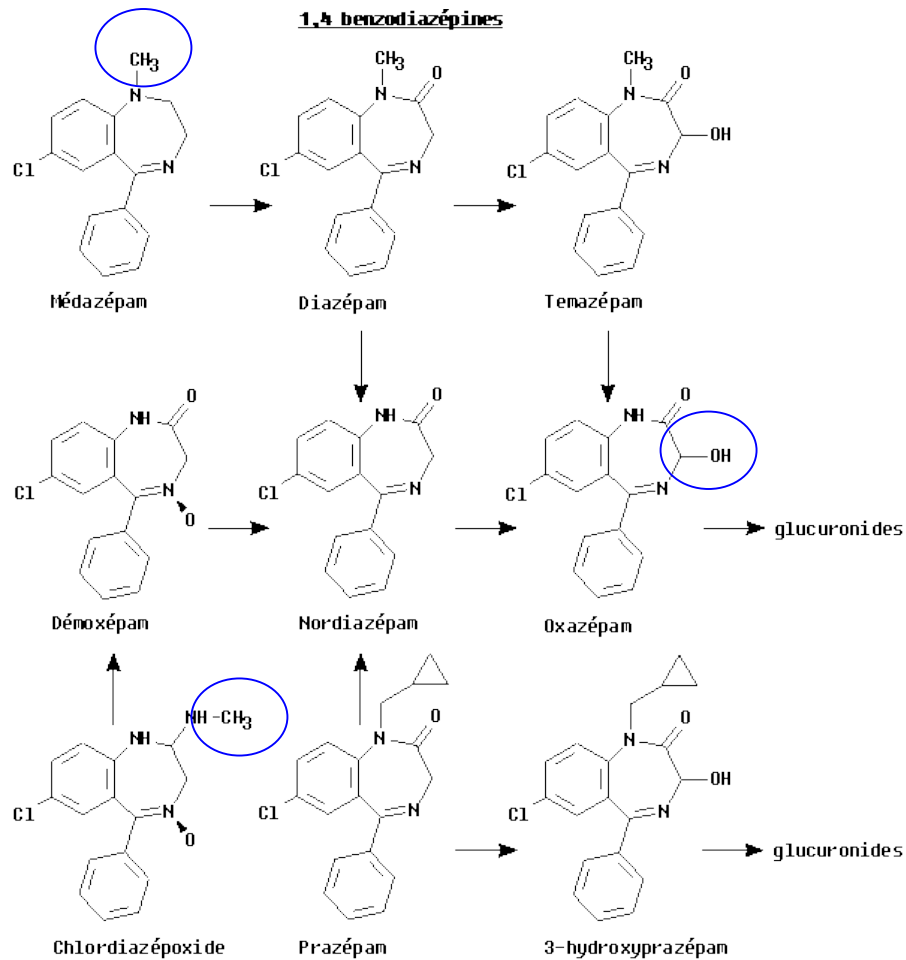


# Réaction paradoxale

- Comportement inverse à celui attendu (Décrit en 1961)
  - Comportement agressif
  - Agitation
  - Anxiété
  - Agressivité
- 10 % avec midazolam et serait plus fréquente chez les sujets âgés
- Tx = Flumazénil 0,2 à 0,3 mg
- Cherché un diagnostic différentiel ... hypoxie, IM, Intox, dlr, hypoperfusion cérébrale ...

# Métabolisme des BZD

## Glucuroconjugaison et oxidation



## Dissection of the Benzodiazepine Pharmacology

	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\alpha_3$
Sedation	+	-	-
Anterograde amnesia	+	ND	ND
Anticonvulsion	+	-	-
Anxiolysis	-	+	-
Myorelaxation	-	+	(+)

The functional roles of  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor subtypes mediating particular actions of diazepam are indicated. The analysis is based on the pharmacology of mice that carry a histidine to arginine point mutation in the respective  $\alpha$ -subunit [ $\alpha_1$ (H101R),  $\alpha_2$ (H101R), or  $\alpha_3$ (H126R)]. (-) Indicates that the response is not mediated by the respective receptor in wild-type mice. This is based on the finding that the response is indistinguishable from wild-type in the respective point-mutated mice. (+) Indicates that the response is mediated by the respective receptor in wild-type mice. This is based on the finding that the response is missing in the respective point-mutated mouse line. See text for details on the behavioral tests used.

ND, not determined.

missing slide

# FLUMAZÉNIL

- Antagoniste spécifique et exclusif des BZD
- Agoniste ... minime
- Prévient et renverse de façon dose dépendante tous les agonistes BZD
- Antagonise la réponse ventilatoire des BZD lors d'une combinaison avec narco.
- Ne semble pas changer le flot sanguin cérébral ou la  $CMRO_2$  après administration de midazolam. Par contre, des hausse de la PIC ont été rapporté.
- Soluble dans l'eau et possède une solubilité lipidique modérée à pH physiologique
- Rapidement métabolisé au foie et ses métabolites excrétés dans l'urine sous forme glucuroconjugué.

# Flumazénil

- Dose initiale recommandée = 0.2 mg IV  
(8 à 15  $\mu\text{cg/kg}$  ... ad 3 – 5 mg)
- Effet en 2 minutes
- Durée de l'effet = 30 à 60 minutes
  - Pensez à une perfusion prn ... 0.1 à 0.4 mg/hr

# Effets secondaires

- **PAS** d'anxiété aiguë/HTA/tachycardie ou ↑  
réponse neuroendocrine au stress en post-op.  
... attention en chronique par contre ... convulsion
- Resédation
- **PAS** d'impact sur la fonction systolique du VG et  
les coronaires d'un patient MCAS
- AVANTAGE par effet minime agoniste ...???

# RÉSUMÉ

	PA	FC	Q <sub>c</sub>	Retour veineux	Tonus artériel	Contractilité myocardique
Thiopental	↓	↗	↘	↘	↘	↘
Propofol	↓	→	→ ↘	↘	↘	→ ↘
Etomidate	→	→	→	→	→	→ ↘
Kétamine	↗	↗	↗	↗	↗	→ ↘
Protoxyde d'azote	→	→	→	→	→	→ ↘
Halothane	↓	→ ↘	↘	→ ↘	→	↘
Isoflurane	↓	↗	→	→ ↘	↘	↘
Desflurane	↓	↗	→	→ ↘	↘	↘
Sévoflurane	↓	↗ →	→	→ ↘	↘	↘

PA : pression artérielle ; FC : fréquence cardiaque ; Q<sub>c</sub> : débit cardiaque. ↘ : diminution habituelle du paramètre ; ↘ : diminution inconstante du paramètre



	Apnée * (IVD)	Fréquence respiratoire	Volume courant	P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	Réponse ventilatoire au CO <sub>2</sub>	Levée broncho- constriction	Irritation voies aériennes
<b>Thiopental</b>	40%	↘	↘	↗	↘	0	–
<b>Propofol</b>	50%	↗	↘	↗	↘	0	–
<b>Etomidate</b>	20%	↗	↘	↗	↘	0	–
<b>Kétamine</b>	5%	→	→ ↘	→	↘	+	–
<b>Protoxyde d'azote</b>	–	↗	↘	→	↘	0	0
<b>Halothane</b>	–	↗	↘	↗	↘	+	0
<b>Isoflurane</b>	–	↗	↘	↗	↘	+	+
<b>Desflurane</b>	–	↗	↘	↗	↘	+	+
<b>Sévoflurane</b>	–	↗	↘	↗	↘	+	0

\* variations selon dose et vitesse d'injection

	Douleur injection *	Séquelle veineuse	Mouvements involontaires	REVEIL	
				agitation	Nausées – vomissements *
<b>Thiopental</b>	< 5%	< 5%	< 5%	< 5%	10%
<b>Propofol</b>	10 - 40%	10%	10 - 20%	< 5%	< 5%
<b>Etomidate</b>	20 - 50%**	10 - 20%**	20 - 50%	< 5%	20%
<b>Kétamine</b>	< 1%	–	25%	5 - 30%	10 - 15%

\* en l'absence de médicament associé

\*\* serait moindre avec la forme diluée dans une émulsion lipidique (Etomidate Lipuro<sup>®</sup>)

# MERCI !!!

- Guyton
- Miller
- Barash
- Stoelting
- Evers
- Dr Beaulieu