

# Geneesmiddeltoediening en die verpleegster

## ENKELE PHARMAKO-KINETIESE ASPEKTE

M. VAN WYK

Senior lektor, Departement Farmakologie  
Universiteit van Pretoria

### SUMMARY

Certain pharmacokinetic aspects of general therapeutics are discussed in this article.

The influence of the simultaneous intake of food or other drugs, as well as the presence of certain disease states on drug-absorption are discussed.

A systematic presentation of the meaning and importance of kinetic principles such as the steady state, the loading dose, zero-order kinetics, drug administration in the biophase and important drug interactions is also given.

### DIE ABSORPSIE VAN GE-NEESMIDDELS NA ORALE TOEDIENING

Faktore wat die absorpsie van geneesmiddels na orale toediening kan beïnvloed is voedsel, middels en siektetoestande

#### Voedsel

*"In my young days", said Miss Marple, "it was considered to be very bad manners to take medicine with one's meals. It was on a par with blowing your nose at the dinner table. It just wasn't done".*  
(Agatha Christie: *The mirror crack'd from side to side*)

Daar is sekere algemene idees wat as vanselfsprekend aanvaar word, byvoorbeeld dat voedsel altyd die absorpsie van geneesmiddels belemmer. Die probleem is egter meer kompleks, want geneesmiddelabsorpsie hang van faktore soos die volgende af: tablet disintegrasie, die mate van ionisasie van die geneesmiddel by 'n spesifieke pH van die omgewing, die pH van die maag en duodenale inhoud, dis-

solusie van die middel, deurgang deur die spysverteringskanaal en die absorberende oppervlakte.

Dit is 'n bekende feit dat voedsel (veral vette) die maaglediging vertraag. Dit sou dan langer vir die geneesmiddel neem om sy setel van absorpsie, naamlik die dunderm met sy groot absorpsieoppervlakte, te bereik. Die totale hoeveelheid geabsorbeer sal egter nie noodwendig verskil nie. Sommige geneesmiddels, veral die wat moeiliker in oplossing gaan, het juis die langer tydperk vir uiteindelijke beter absorpsie nodig.

In enkelmaaltyd enkelosisstudies is daar gevind dat die AOK, dit wil sê die totale hoeveelheid geabsorbeer, van die volgende geneesmiddels **toegeneem** het as hulle met maaltye geneem is:

|                      |              |
|----------------------|--------------|
| Propranolol          | (Inderal)    |
| Metoprolol           | (Lopresol)   |
| Hidralasien          | (Nepresol)   |
| Atenolol             | (Tenormin)   |
| Hidrochloortiasied   | (Daclozide)  |
| Nitrofurantoïen      | (Furadantin) |
| Eritromisienstearaat | (Erythrocin) |
| Kanrenoon            | (Aldactone)  |
| Fenitoïen            | (Epanutin)   |
| Karbamasepien        | (Tegretol)   |
| Griseofulvin         | (Grisovin)   |

Oor die algemeen kan gesê word dat voedsel die absorpsie en AOK van die meeste antibiotika vermindert. Voorbeelde van geneesmiddels waarvan die AOK **afneem** indien dit saam met voedsel gegee word is:

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Isoniasied           | (INH)     |
| Rifampisien          | (Rifadin) |
| Tetrasiklene         | (Tetrex)  |
| Penisillien V        |           |
| Ampisillien          | (Pentrex) |
| Orale kefalosporiene | (Keflex)  |

|              |           |
|--------------|-----------|
| Ketokonasool | (Nizoral) |
| Kaptopril    | (Capoten) |

Middels waarvan die absorpsie omtrent gladnie deur voedsel beïnvloed word nie is:

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| Metronidasool     | (Flagyl)              |
| Oksasepam         | (Serepax)             |
| Propiethiourasiel | — antitireoïed-middel |

Sulfonielureums — orale antidiabetiese middels soos tolbutamied (Rastinon)

### ANDER FAKTORE WAT MAAGLEDIGING VERTRAAG

#### Geneesmiddels

Voorbeelde van geneesmiddels wat maaglediging vertraag is die volgende:

- Geneesmiddels met atropienagtige by-effekte soos byvoorbeeld: — die antihistaminika wat ook voorkom in sommige verkouemedisyne
- die tri-sikliese antidepressante soos amitriptilien (Tryptanol)
- die fenotiasiene soos tioridasien (Melleril)
- die narkotiese analgetika soos morfine, petidien en kodeïen.
- die antisure soos die aluminiumverbindinge.

#### Patologiese toestande

Patologiese toestande soos trauma, migraine en miokardiale infarksie kan maaglediging vertraag.

By hierdie toestande is die tempo van absorpsie van die geneesmiddels van meer belang as die totale hoeveelheid geabsorbeer. Dit is daarom wenslik dat geskikte geneesmiddels deur 'n alternatiewe roete toegedien word.

## Versnelde maaglediging

Versnelde maaglediging word te-  
weegebring deur metoklopramide  
(maxolon) en domperidone (moti-  
lium) toe te dien, alhoewel dit nie  
die vertraging soos deur die narko-  
tiese analgetika veroorsaak kan  
teengaan nie. Neostigmien (Prostig-  
min) en koeksoda versnel ook  
maaglediging.

## ANDER FAKTORE VAN BELANG BY GENEESMID- DELTOEDIENING

### Plato-konsentrasie of *Steady- state* (Css) en ladingsdose- rings

Die plato-konsentrasie van die ge-  
neesmiddel in die bloed, dit is wan-  
neer die absorpsietempo gelyk is  
aan die eliminatietempo, word na  
 $\pm 5$  halfleeftyte bereik. Dit is die  
tyd wat dit sal neem om optimale te-  
rapeutiese uitwerking en die meeste  
nuwe-effekte na vore te laat kom.

**Tabel 1: Die halfleeftyd en Css van enkele geneesmiddels**

| Geneesmiddel | Halfleeftyd ( $t_{1/2}$ uur) | Css ( $t_{1/2} \times 5$ ) uur |
|--------------|------------------------------|--------------------------------|
| Warfarin     | 44                           | 5 dae                          |
| Digoksien    | 36                           | 7,5 dae                        |
| Lignokaïne   | 1,5                          | 7,5 uur                        |
| Aminofilien  | 4,5                          | 22,5 uur                       |

Voorbeelde van die halfleeftyd  
en Css van enkele geneesmiddels  
word in tabel 1 gegee en daaruit kan  
die volgende afleidings gemaak  
word:

- dit is nie sinvol om optimale  
werking of nuwe-effekte binne  
'n week na aanvang van behan-  
deling met warfarin of digoksien  
te verwag nie. Dieselfde geld  
ook indien dosisaanpassings  
gemaak word — dit neem dan  
weer eens ( $5 \times t_{1/2}$ ) om die nuwe  
platovlak te bereik
- by geneesmiddels waar 'n vin-  
nige uitwerking verlang word,  
soos byvoorbeeld lignokaïne vir  
aritmieë en aminofilien tydens  
akute asma-aanvalle, is dit  
nodig om 'n ladings- of bolus-  
dosis te gee sodat hoër bloed-  
vlakke vinniger bereik kan  
word. Indien slegs 'n infusie  
aangelê word sal dit onderskei-  
delik 7,5 uur en 22,5 uur neem  
om plato-konsentrasie te bereik.  
Na die ladingsdosering van ami-  
nofillien, verbeter die pasiënt se  
asemhalingsfunksies binne 15

minute. Met 'n stadige infusie  
sou dieselfde mate van verbete-  
ring eers na ongeveer agt uur in-  
getree het.

## Die implikasies van nulorde- kinetika

Oor die algemeen volg meeste ge-  
neesmiddels se eliminasië-prosesse  
eerste-orde-kinetika. Dit beteken  
dat 'n spesifieke fraksie (byvoor-  
beeld  $\frac{1}{2}$  of  $\frac{1}{4}$ ) van die toegediende  
dosis, per tydseenheid geëlimineer  
word. Daar is 'n paar geneesmid-  
dels wat egter nul-orde-kinetika  
volg; byvoorbeeld fenitoïne (Epa-  
nutin) en heparien. Dit beteken dat  
slegs 'n spesifieke hoeveelheid, by-  
voorbeeld 10 mg, per uur geëlimi-  
neer word. Die biotransformasie/  
eliminasië is dus versadigbaar en do-  
sisafhanklik en slegs 'n geringe toe-  
name in die dosis kan maklik  
toksiese bloedvlakke tot gevolg hê.

diening waardeloos is. Aangesien  
die rektale slymvlies nie villi bevat  
nie, is die absorberende oppervlak  
baie klein in vergelyking met dié  
van die dunderm. Absorpsie is dus  
stadig en die bloedvlakke baie laag.  
Geneesmiddels wat rektaal toege-  
dien word het vanweë die stadige  
absorpsie 'n langer werkingsduur.  
Aminofilien setpille kan dus saam  
met ander brongodilatore benut  
word om die lang nagfase te oor-  
brug en die vroeë-oggend brongo-  
spasma te voorkom. Indien die mid-  
dels vanaf die onderste gedeelte van  
die rektum geabsorbeer word  
systap hulle die biotransformasie-  
prosesse in die lewer (*first pass*) en  
beland direk in die sistemiese sirku-  
lasie.

## ALGEMENE BEGINSELS MET BETREKKING TOT GENEES- MIDDELS WAT BOTS

### Wanneer is dit belangrik?

- As dosisverdubbeling 'n merk-  
bare uitwerking het. 'n Dubbel-  
dosis digoksien sal byvoorbeeld  
makliker as 'n dubbeldosis peni-  
sillien toksisiteit tot gevolg hê.
- As die geneesmiddels wat gelyk-  
tydig ingeneem word, dieselfde  
setel van werking of uitwerking  
het. Atropien, die trisikliese an-  
tidepressiewe middels en die an-  
tihistaminika beset almal onder  
meer die muskariene reseptore  
en kan erge droogheid van die  
mond, urienretensie en hardly-  
wigheid uitlok.
- Middels wat vir lang tydperke in  
groot dosisse ('n paar honderd  
milligram) toegedien word kan  
die lewer-mikrosomale ensieme  
induseer (stimuleer) en so-  
doende die biotransformasie  
van ander middels, soos warfa-  
rin, versnel. Die barbiturate is  
voorbeelde hiervan. Die benso-  
diaspiene soos diaepam word  
egter in baie kleiner hoevee-  
hede toegedien en het nie hier-  
die geneesmiddel-interaksie tot  
gevolg nie.
- Die voorkoms van ongewenste  
effekte van sedeermiddels en  
diuretika is vier maal meer by  
pasiënte met ingekorte nier-  
funksie as by normale pasiënte.  
Digitalistoksiteit kom ook  
meer algemeen by bejaardes  
voor, grootliks weens hulle inge-  
korte nierfunksie.
- Die eenmalige inname van 'n  
addisionele geneesmiddel het  
baie selde 'n wisselwerking tot

gevolg, want onder meer volg lewermikrosomale ensieminduksie eers na 'n blootstelling van 2-3 dae plaas.

Geneesmiddelwisselwerkings kom veral by geneesmiddels wat 'n klein terapeutiese indeks het voor, dit wil sê hulle effektiewe en toksiese bloedkonsentrasies verskil baie min. Voorbeelde hiervan is die orale antistolemiddels, die orale hipoglukemiese middels veral die sulfonielureums, die hartglikosiede en die sito-toksiese middels.

#### **Die orale antistolemiddels (Byvoorbeeld Warfarin)**

Geneesmiddels wat die antistoleffek van Warfarin vergroot en 'n bloedingsneiging tot gevolg kan hê is die volgende:

- Die pirasolone soos fenielbutasoon (butazolodin), oksifenbutasoon (Tanderil) en sulfienpirasoon (Anturan) kan almal Warfarin van sy plasmaproteïene verplaas en sodoende dubbel soveel aktiewe Warfarin vir antistoleffek beskikbaar stel. Indien benodig sou 'n goeie anti-inflammatoriese middel, indometasien (Indocid) wees. Aspirien behoort vermy te word aangesien dit die plaatjiekleefbaarheid rem en sodoende op 'n ander wyse 'n bloedingsneiging kan uitlok.
- Geneesmiddels wat as lewermikrosomale ensiemremmers optree belemmer warfarinbiotransformasie. Voorbeelde hiervan is chlooramfenikol (Chloro-

mycetin), metronidasool (Flagyl), allopurinol (Zyloprim), en semetiden (Tagamet).

- Klofibrat (Atromid-S), kinidien (Quinaglute) en d-tioksien (Eltroxin) verhoog die affiniteit van die lewerreseptorsetels vir Warfarin, sodat die dosis van laasgenoemde met 'n derde verminder behoort te word.
- Tolbutamied (Rastinon) kan pasiënte meer sensitief vir die uitwerking van Warfarin maak.
- Die anaboliese steroïede versnel die katabolisme van stollingsfaktore.

Die volgende middels verminder die antistoleffek van Warfarin:

- Galsoutbindingsharse soos cholestiramen (Questran) en kolestipol (Colestid) behoort 2 uur voor warfarin gegee te word, andersins word Warfarin in die dermkanaal gebind en sy absorpsie belemmer.
- Barbiturate, griseofulvin en rifampisien (Rifadin) tree op as lewermikrosomale ensieminduseerders, en versnel Warfarin se biotransformasie.
- Estrogene (insluitende orale voorbehoedmiddels) verhoog die sintese van stollingsfaktore.

#### **Die orale antidiabetiese middels** Byvoorbeeld tolbutamied (Rastinon)

Lewersiektes of kompetisie deur fenielbutasoon (Butazolidin) en die sulfoonamiede vir biotransformasie van die sulfonielureums kan 'n erns-

tige hipoglukemie veroorsaak. Suurgeneesmiddels soos aspirien kan tolbutamied vanaf plasmaproteïene verplaas en so 'n hipoglukemie veroorsaak.

#### **Die hartglikosiede (Digoksien)**

Hier is daar sprake van 'n farmakodinamiese wisselwerking, naamlik dat die reaksie op die middel verander sonder dat die plasmakonsentrasie verander. Dit gebeur wanneer die serum kalium verlaag, en word veroorsaak deur die chroniese gebruik van lakseermiddels, die diuretika en karbenoksoloon (Duo-gastrone).

#### **Sitotoksiese geneesmiddels** (Byvoorbeeld 6-Merkaptopurien (Puri nethol))

Tydens sitotoksiese chemoterapie van byvoorbeeld leukemie, word baie kernsure na uriensuur omgesit. Laasgenoemde kan uitkristalliseer in die nierparengiem indien die pasiënt nie profilakties met allopurinol (Zyloprim) behandel word nie.

Indien 6-merkaptopurien (6MP) vir die behandeling van die leukemie gebruik word, rem allopurinol 6MP se afbraak. Indien 6MP se dosering nie met 25 % verminder word nie, kom toksiese beenmurg-  
onderdrukking voor.

#### **BRONNE**

1. Sommers, De K. *Farmakologie*. Butterworths, Durban, 1982 2de Uitgawe.
2. Prescott, L.F., Nimmo, W.S.: *Drug Absorption* Adis Press Australia 1979.

## **BOEKRESENSIE**

## **BOOK REVIEW**

### **NURSING ETHICS — THEORIES AND PRAGMATICS**

**Leah Curtis and M. Josephine Flaherty**  
**Robert J. Brady Co., Bowie, Maryland**

Die inhoud van die boek word gewy aan die daaglikse optrede van die verpleegkundige en die etiese grondslae wat haar praktyk beïnvloed, onder andere die verskillende interpersoonlike verhoudings, menseregte, die plig van die verpleegkundige, e.a.

Dit is in twee dele ingedeel:

In die eerste word dié grondslae bespreek met die

verskillende knelpunte wat 'n probleem- of konfliktsituasie kan laat ontstaan.

Die tweede gedeelte word gewy aan gevallestudies, elkeen word bespreek, en die skrywers gee hulle mening omtrent moontlik optredes.

Die boek is 'n goeie basiese grondslag vir etiese vraagstukke en sal goed in elke basiese en na-basiese verpleegkundige studie gebruik kan word.

Dit is verder van toepassing op studente van alle lande, ondanks die feit dat dit in die V.S.A. geskryf is — hierdie dilemmas word oraloor aangetref.

Die boek self is baie duidelik uiteengesit, en maklik verstaanbaar. Ook word duidelike riglyne gegee vir optrede in 'n krisissituasie.

W. Cloete