



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pharmacotherapy and ventilatory control in health and disease

Simons, P.

Citation

Simons, P. (2024, June 5). *Pharmacotherapy and ventilatory control in health and disease*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3762198>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3762198>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Hoofdstuk 7

Nederlandse samenvatting

Dit proefschrift toont het effect aan van verschillende farmaca op pijnstilling en ademhalingsregulatie. Daarnaast werd het effect van verschillende fenotypes onderzocht, om meer inzicht te verkrijgen in de individuele effecten van analgetica en de ventilatoire effecten van bepaalde aandoeningen op ventilatoire regulatie, zoals diabetes type 2.

Samenvatting van de belangrijkste bevindingen

In **chapter 1**, introduceren we de lezer in de stand van zaken in de anesthesiologie. Het klinisch gebruik van ketamine wordt besproken (voor pijnbestrijding en depressie), alsook het ademhalingsdepressieve effect van opioïden en veranderingen in ademhalingsregulatie bij diabetes type 2. De huidige uitdagingen in pijnbestrijding worden benoemd, evenals het belang om effect tegen bijwerkingen te wegen. Tot slot worden de belangrijkste meetmethoden besproken van belang in dit proefschrift.

In **chapter 2**, onderzochten we de farmacokinetiek van 50 mg en 100 mg OTF *S*-ketamine en de belangrijkste metabolieten. Deze *films* werden snel geabsorbeerd, met een biobeschikbaarheid van respectievelijk 26% en 29%, met relatief kleine variabiliteit in hun farmacokinetiek. Therapeutische plasmaconcentraties voor antinociceptie werden bereikt. De meerderheid van de *S*-ketamine werd gemetaboliseerd tot *S*-norketamine en ongeveer de helft werd verder gemetaboliseerd tot *S*-hydroxynorketamine. Deze bevindingen werden toegeschreven aan het inslikken van de actieve werkzame stof, gastro-intestinale absorptie van de meerderheid van *S*-ketamine en een aanzienlijk first-pass effect.

In het aanvullende **chapter 3**, onderzochten we de farmacodynamiek van de eerder genoemde OTF. Beide doseringen vertoonden antinociceptieve effecten met een snelle aanvang (ongeveer 30 minuten) en langdurige effecten van minstens twee uur. Psychotomimetische bijwerkingen, zoals drug-high, volgden een vergelijkbaar patroon. Ons model detecteerde geen bijdrage van *S*-norketamine en *S*-hydroxynorketamine aan de antinociceptieve of drug-high effecten. We concluderen dat deze toedieningsvorm van *S*-ketamine geschikt kan zijn voor de behandeling van acute pijn en doorbraakpijn, dat verder klinisch onderzoek rechtvaardigt.

In **chapter 4** werden de respiratoire effecten van een biased ligand van de μ -opioïde receptor, oliceridine onderzocht. We observeerden een lagere potentie van het ademhalingsdepressieve effect dat werd veroorzaakt door oliceridine in vergelijking met morfine, een lagere C_{50} voor respiratoire depressie voor beide opioïden bij de oudere bevolking, een verkorte periode van ontstaan/verdwijnen van de respiratoire depressie met oliceridine, en verschillen in het farmaco-

kinetisch profiel van oliceridine als gevolg van *CYP2D6* polymorfismen en fenotypevariaties. We konden de ventilatoire effecten niet in verband brengen met de antinociceptieve effecten, een cruciaal aspect voor de evaluatie van harm/benefit van dit farmacologische middel. We relateren deze tekortkoming om opioïd-geïnduceerde antinociceptie te kwantificeren aan de specifieke patiëntenpopulatie die we hebben onderzocht (onze populatie was ongevoelig voor koud waterprikkel). Oudere personen hebben moeite met het scoren van nociceptie, vooral wanneer ze worden blootgesteld aan opioïden. Dit kan te maken hebben met een reeks leeftijdsgebonden veranderingen in de fysiologie, zoals verminderde C-vezeldichtheid in de huid, veranderingen in centrale pijnverwerking en cognitieve veranderingen. Bovendien beïnvloedt obesitas het juist beoordelen van nociceptieve prikkels negatief.

Ten slotte, in **chapter 5**, vergeleken we de hypoxische gevoeligheid tussen patiënten met diabetes type 2 (T2DM) en gezonde vrijwilligers en bestudeerden we de effecten van hyperinsulinemie op hypoxische gevoeligheid. Tijdens vasten zagen we geen verschillen tussen deze twee groepen, maar opvallend genoeg kwamen er tijdens euglycemische-hyperinsulinemie significante veranderingen naar voren. Verhoogde hypoxische gevoeligheid werd waargenomen bij gezonde controles, maar niet bij insulineresistente individuen. Bovendien nam tijdens hyperinsulinemie de hyperoxische inhibitie toe bij patiënten met T2DM, wat mogelijk wijst op een verhoogde excitatie van de carotislichaampjes. Dit duidt op een negatief effect van T2DM op de carotislichaampjes, met een indicatie van insulineresistentie van dat specifieke orgaan, hoewel het carotissysteem lijkt te verkeren in een staat van hyperexcitatie.