



Vpliv  
farmakokinetike/farmakogenetike  
antipsihotikov na njihovo  
klinično učinkovitost in varnost

**Aleš Mrhar, Igor Locatelli, Iztok Grabnar**

Fakulteta za farmacijo  
Univerza v Ljubljani



## ■ Farmakokinetika:

Prehod učinkovin skozi telo v prostorskem in časovnem smislu

- Difuzija
- Konvekcija

## ■ Biofaza (Tarče)

## ■ Farmakodinamika:

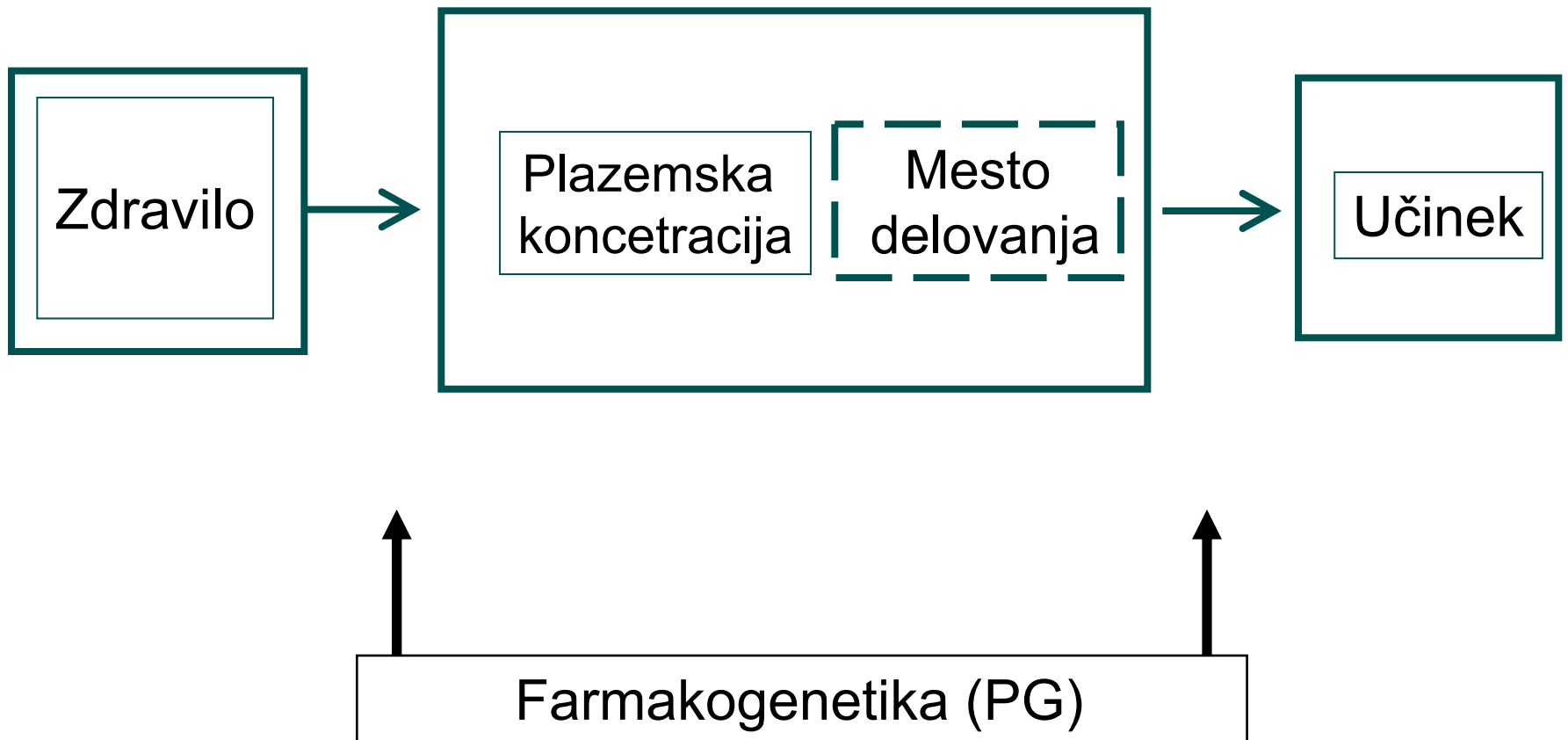
Interakcije med učinkovinami in tarčami

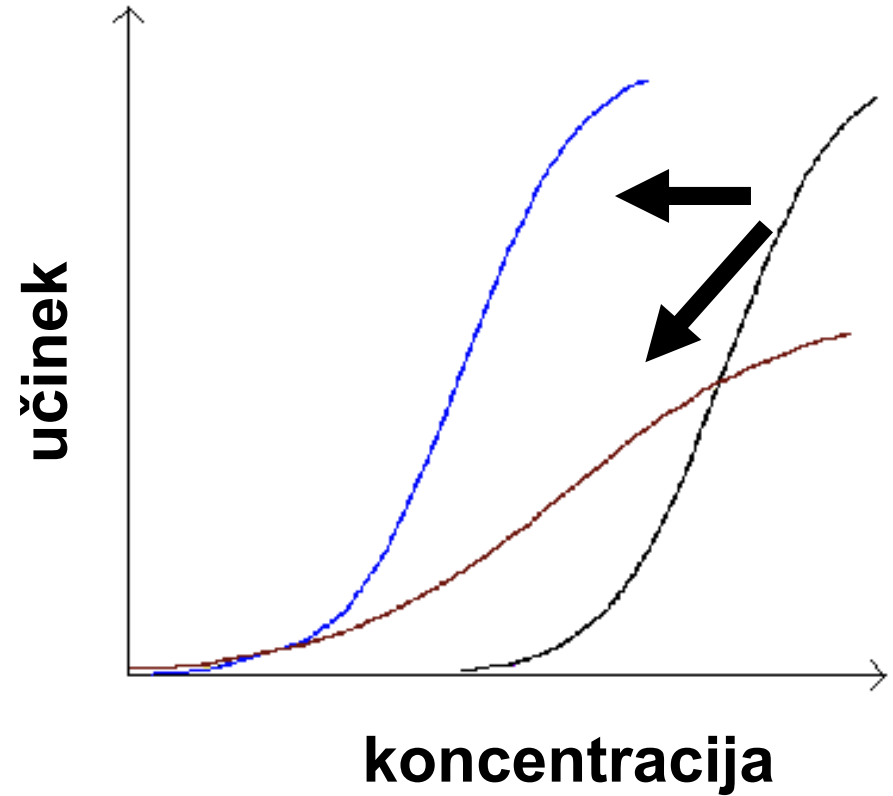
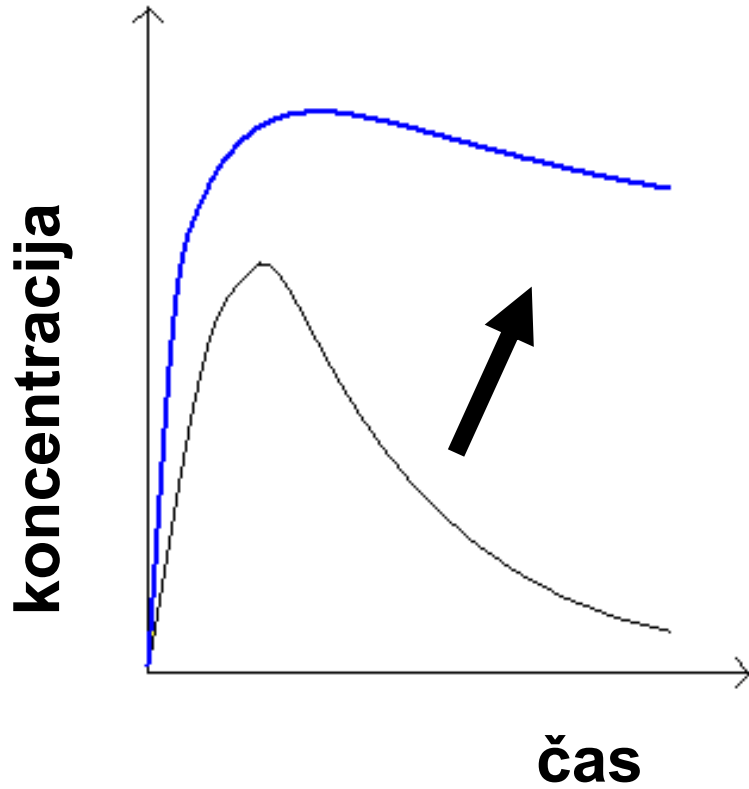
- Receptorji
- Encimi
- Ionski kanali
- Prenašalci

# Sistem PK / PD

Farmakokinetika (PK)

Farmakodinamika (PD)





Genetic Polymorphism of Drug Exposure

+

Genetic Polymorphism of Drug Sensitivity

=

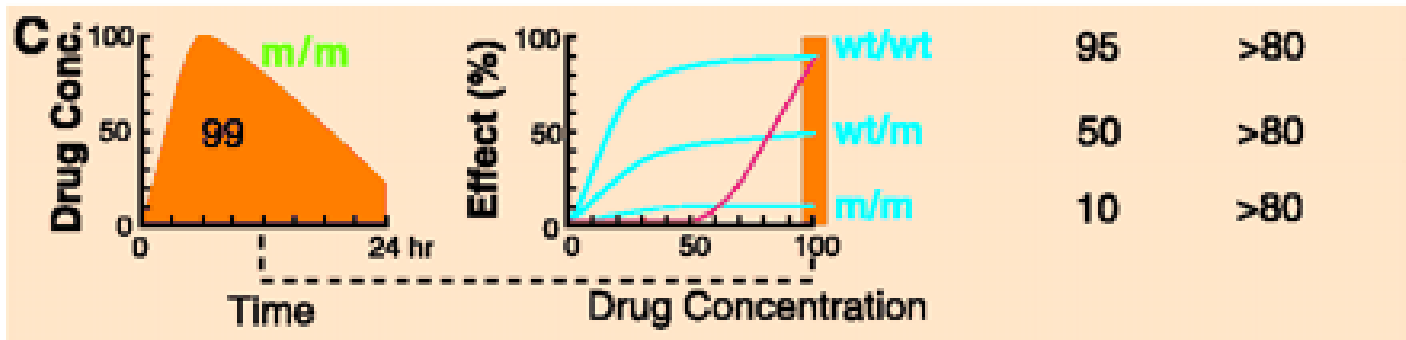
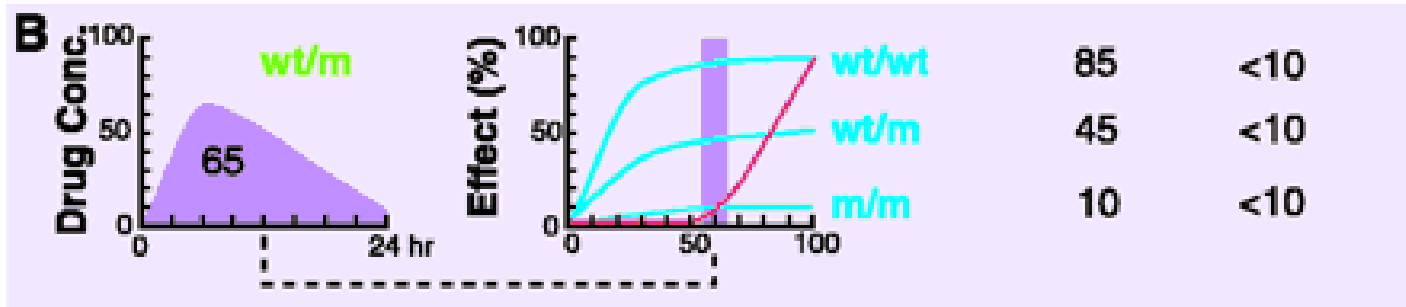
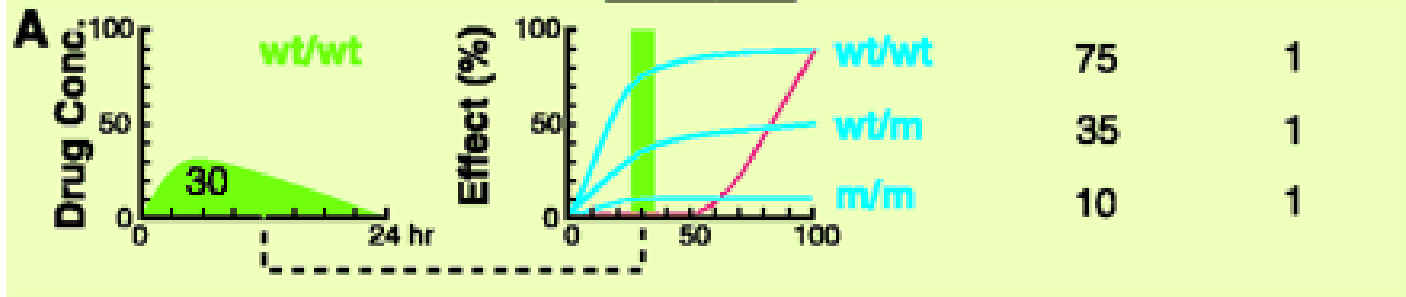
Genetically Regulated Heterogeneity in Drug Effects

Drug Metabolism Genotypes

Drug Receptor Genotypes

Therapeutic Effect (%) Toxicity (%)

Efficacy — Toxicity —



From: Evans WE, Relling MV. *Science* 286:487-491, 1999.

# Načrtovanje režimov odmerjanja risperidona z metodami klinične farmakokinetike in farmakogenetike

## Risperidon je atipičen antipsihotik:

- z encimom CYP2D6 se presnavlja v aktivni 9-hidroksirisperidon (glavni metabolit),
- razmerje med plazemskimi koncentracijami risperidona in 9-hidroksirisperidona je zelo različno med posamezniki.
- povezava med plazemskimi koncentracijami aktivne oblike risperidona (RISP + 9-OH-RISP) in antipsihotičnim delovanjem je šibka.
- ekstrapiramidne motnje (parkinsonizem, distonija, tardivna diskinezija, nemir) so glavni neželeni učinki terapije z risperidonom, pogosteje se pojavljajo pri odmerkih višjih od 4 mg/dan.
- uvajanje terapije z risperidonom je postopno (titriranje odmerka).

# Farmakokinetične lastnosti risperidona in 9-hidroksirisperidona (paliperidona)

## Absorpcija:

- Risperidon se hitro in dobro absorbira, vendar je  $F = 66\%$  zaradi učinka prvega prehoda (predsystemskega metabolizma v 9-hidroksirisperidon). Obseg absorpcije aktivne oblike je 100%.

## Porazdelitev:

- Oba imata velik volumen porazdelitve  $V_D = 200-400L$ .

## Eliminacija:

- Hitrost eliminacije risperidona je zelo variabilna  $t_{1/2} = 3-24h$ . Pretvorba v 9-hidroksirisperidon je glavna (90%) metabolna pot.
- Hitrost eliminacije 9-hidroksirisperidona je počasnejša:  $t_{1/2} = 23h$ . Glavna pot eliminacije je izločanje skozi ledvici v nespremenjeni obliki (60%).
- Obseg metabolizma druge faze (konjugacija) je pri obeh minimalen.

# Klinična raziskava

## Potek raziskave:

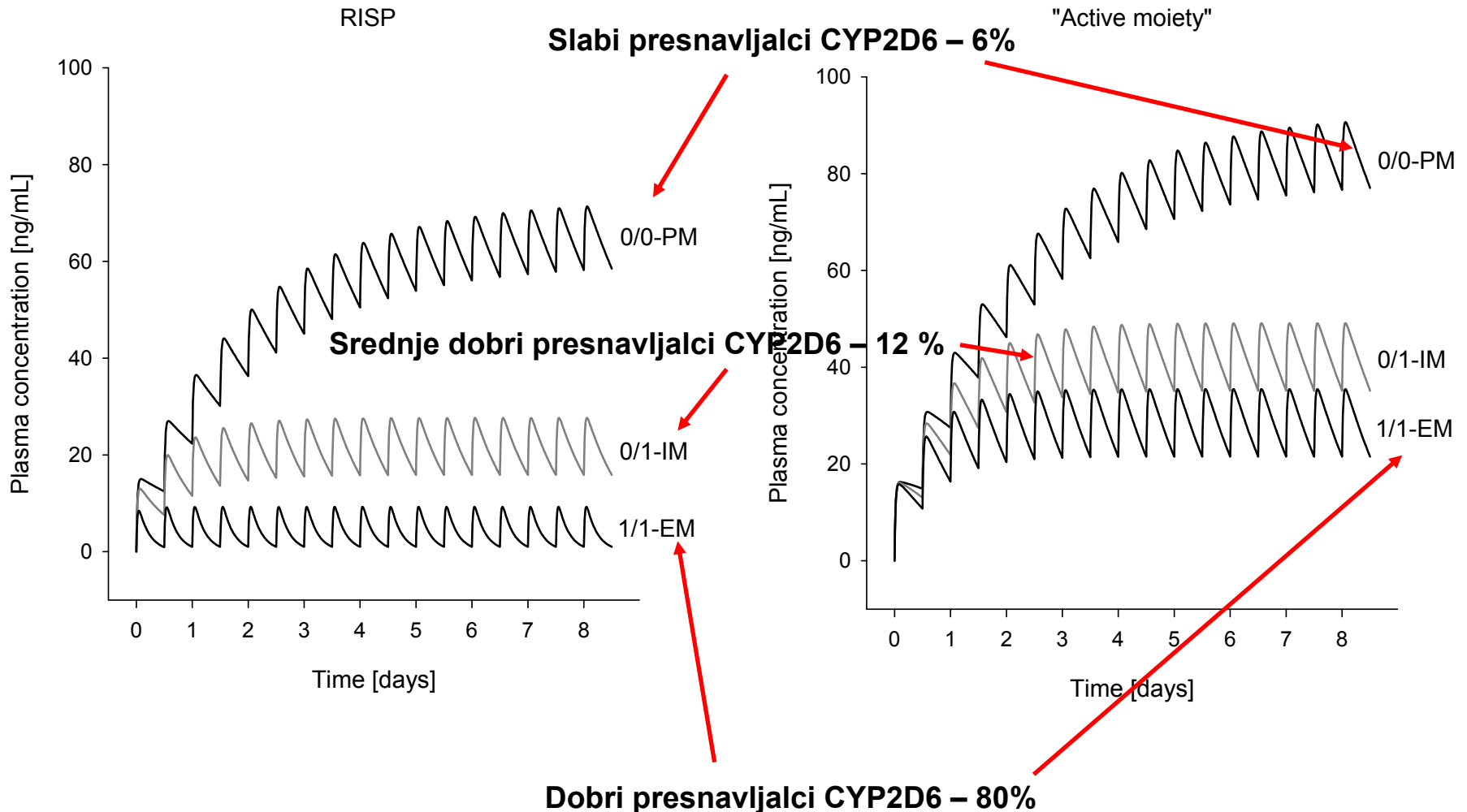
- 50 hospitaliziranih bolnikov v akutni fazi zdravljenja shizofrenije (UKC Maribor, glavna raziskovalka prof. dr. Blanka Kores Plesničar).
- 8. dan terapije so odvzeli 2 krvna vzorca za določanje *CYP2D6* genotipov in plazemskih koncentracij risperidona in metabolitov ter s pomočjo lestvic SAS, BARS in AIMS ocenili stopnjo ekstrapiramidnih motenj.

## Cilj raziskave:

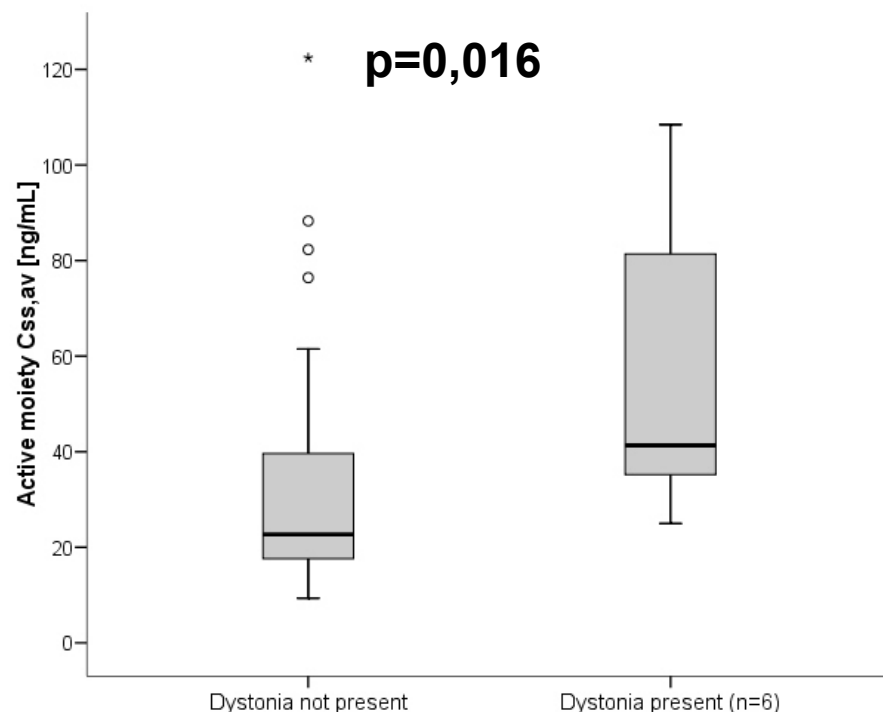
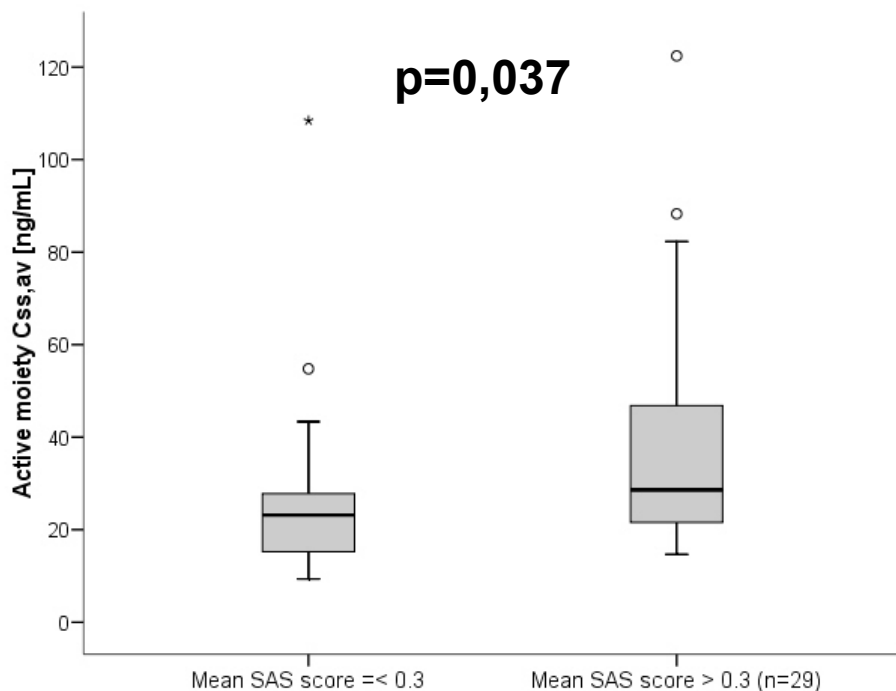
- opredeliti vpliv aktivnosti *CYP2D6* (genetski polimorfizem) na interindividualno variabilnost v metabolizmu risperidona,
- ugotoviti povezavo med FK risperidona in pojavnostjo neželenih učinkov (ekstrapiramidne motnje),
- predlagati individualizacijo režima odmerjanja risperidona pri bolnikih v akutni fazi shizofrenije.



# Vpliv genotipa *CYP2D6* na plazemske koncentracije risperidona in aktivne oblike



# Povezava FK risperidona s pojavnostjo ekstrapiramidnih motenj gibanja



**Bolniki, ki so izkazovali klinične znake parkinsonizma ali akutne distonije (ekstrapiramidni motnji), so imeli višje plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona.**

# Sklep

**Bolniki z manjšo aktivnostjo CYP2D6 so imeli višje plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona.**

**Bolniki s kliničnimi znaki parkinsonizma ali akutne distonije, so imeli višje plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona.**

**Bolnike v akutni fazi shizofrenije, ki so slabi ali srednji presnavljalci substratov za CYP2D6, je smiselno zdraviti z nižjimi začetnimi odmerki risperidona.**

## **PK, PD, PG** dajejo odgovore na vprašanja:

- Kako različni fiziološki dejavniki (npr. encimska aktivnost) vplivajo na plazemsko koncentracijo učinkovine?
- Kako velikost odmerka, interval odmerjanja, način aplikacije in vrsta farmacevtske oblike vplivajo na časovni potek koncentracije učinkovine? Kako te prilagoditi posameznemu bolniku?
- Kakšne so prednosti farmacevtskih oblik s prirejenim (podaljšanim) sproščanjem učinkovine?
- Kaj se lahko zgodi pri sočasnem zdravljenju z več zdravili?

# Farmakokinetični parametri

- Očistek (Cl)
- Volumen porazdelitve ( $V_d$ )
- Biološka razpolovna doba ( $t_{1/2}$ )
- Biološka uporabnost ( $k_a$ , F)

# Očistek

- Določa hitrost izločanja učinkovine iz telesa.
- Predstavlja volumen telesne tekočine, ki se v časovni enoti očisti učinkovine (L/h, mL/min).
- Je odvisen samo od biološkega sistema (bolnika).
- Pri posamezniku je običajno konstanten in neodvisen od načina dajanja zdravila, pri bolezenskih stanjih se spreminja.

# Klinični pomen

Od očistka je odvisen vzdrževalni odmerek v stacionarnem stanju.

$$D_m [\text{mg} / \text{h}] = C_{ss} [\text{mg} / \text{l}] Cl [\text{l} / \text{h}]$$

Vzdrževalni odmerek



Željena koncentracija v stacionarnem stanju



# Volumen porazdelitve

- Določa obseg porazdeljevanja učinkovine v telesu.
- Opis odnosa med količino učinkovine v telesu in njeno koncentracijo (navidezni volumen porazdelitve).
- Je odvisen samo od biološkega sistema (bolnika).
- Pri posamezniku je običajno konstanten in neodvisen od načina dajanja zdravila, pri bolezenskih stanjih se spreminja.



# Volumen porazdelitve

- Gentamicin (ECF) 0,25 L/kg
- Fenazon (TBW) 0,6 L/kg
- Ciprofloksacin 2,5 L/kg  
(kopiči se v tkivih, kjer dosega višje koncentracije kot v krvi)
- Azitromicin 31,0 L/kg  
(kopiči se v fagocitih, ki ga prenesejo na mesto okužbe, zato so njegove koncentracije v vnetih tkivih nekajkrat večje kot v zdravih)

# Klinični pomen

V nekaterih situacijah želimo takoj doseči želeno koncentracijo učinkovine v plazmi.

$$D_i[\text{mg}] = C[\text{mg/l}] V_d[\text{l}]$$

Začetni odmerek



Željena koncentracija

# Hitrostna konstanta izločanja in biološka razpolovna doba

$$t_{1/2} = \ln 2 / k_e$$

$$k_e = Cl / V_d$$

■ Gentamicin

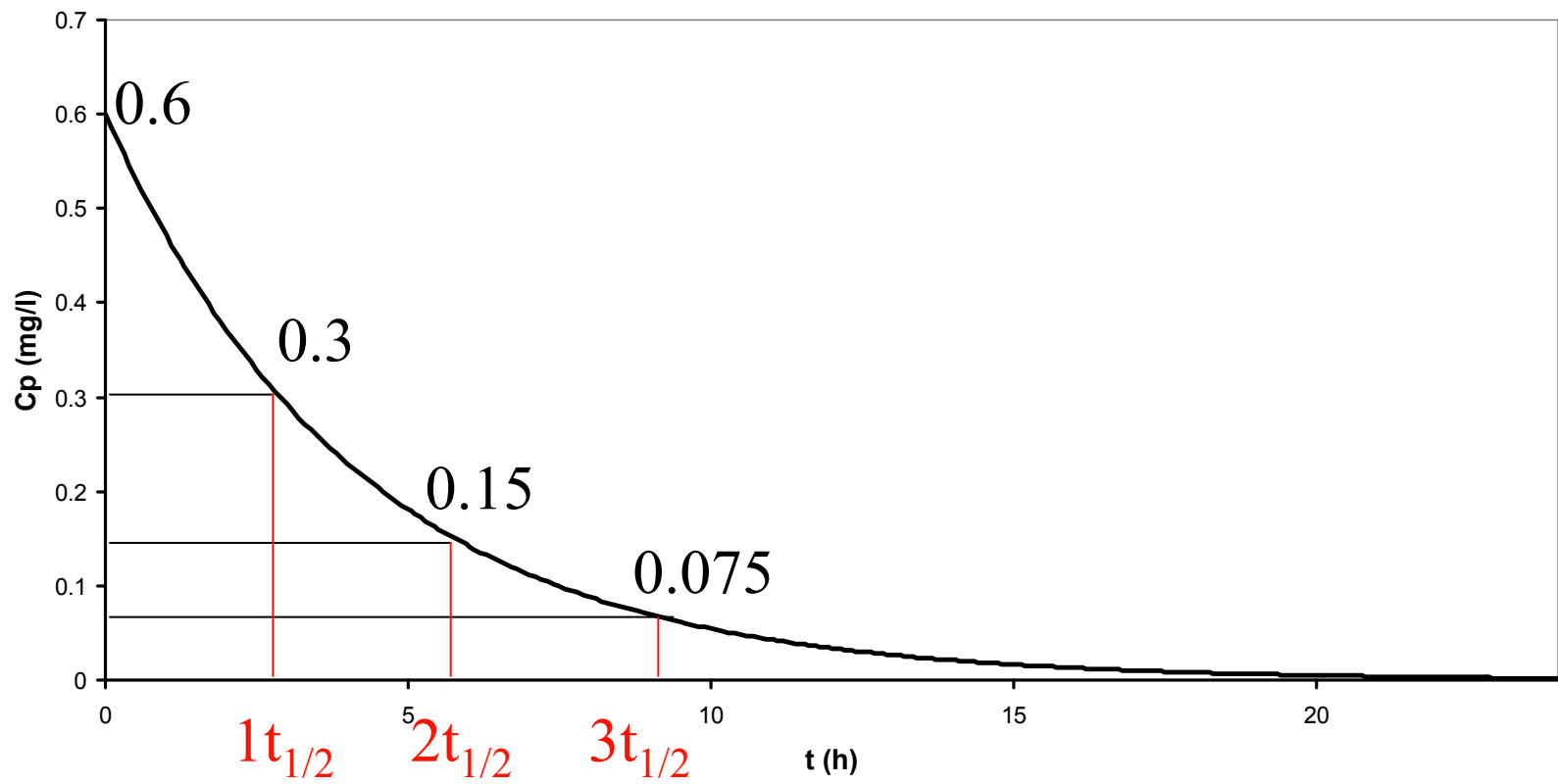
$$t_{1/2} = 2 \text{ h}, k_e = 0,347 \text{ h}^{-1}$$

■ Ciprofloksacin

$$t_{1/2} = 3 \text{ h}, k_e = 0,213 \text{ h}^{-1}$$

■ Azitromicin

$$t_{1/2} = 70 \text{ h}, k_e = 0,010 \text{ h}^{-1}$$





# Klinični pomen

Od  $t_{1/2}$  je odvisno kdaj se bo učinkovina izločila iz telesa.

Od  $t_{1/2}$  je odvisno kdaj nastopi stacionarno stanje.

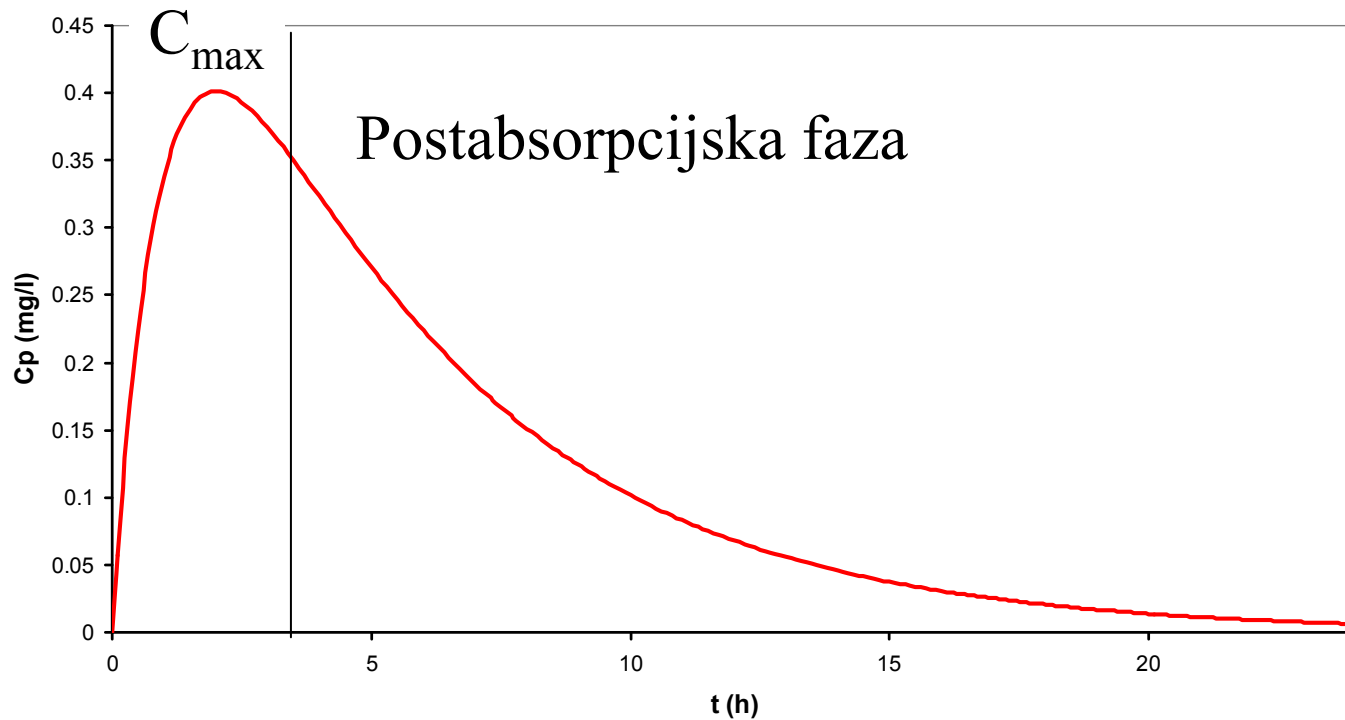
V obeh primerih je potrebno približno  $5 t_{1/2}$ .

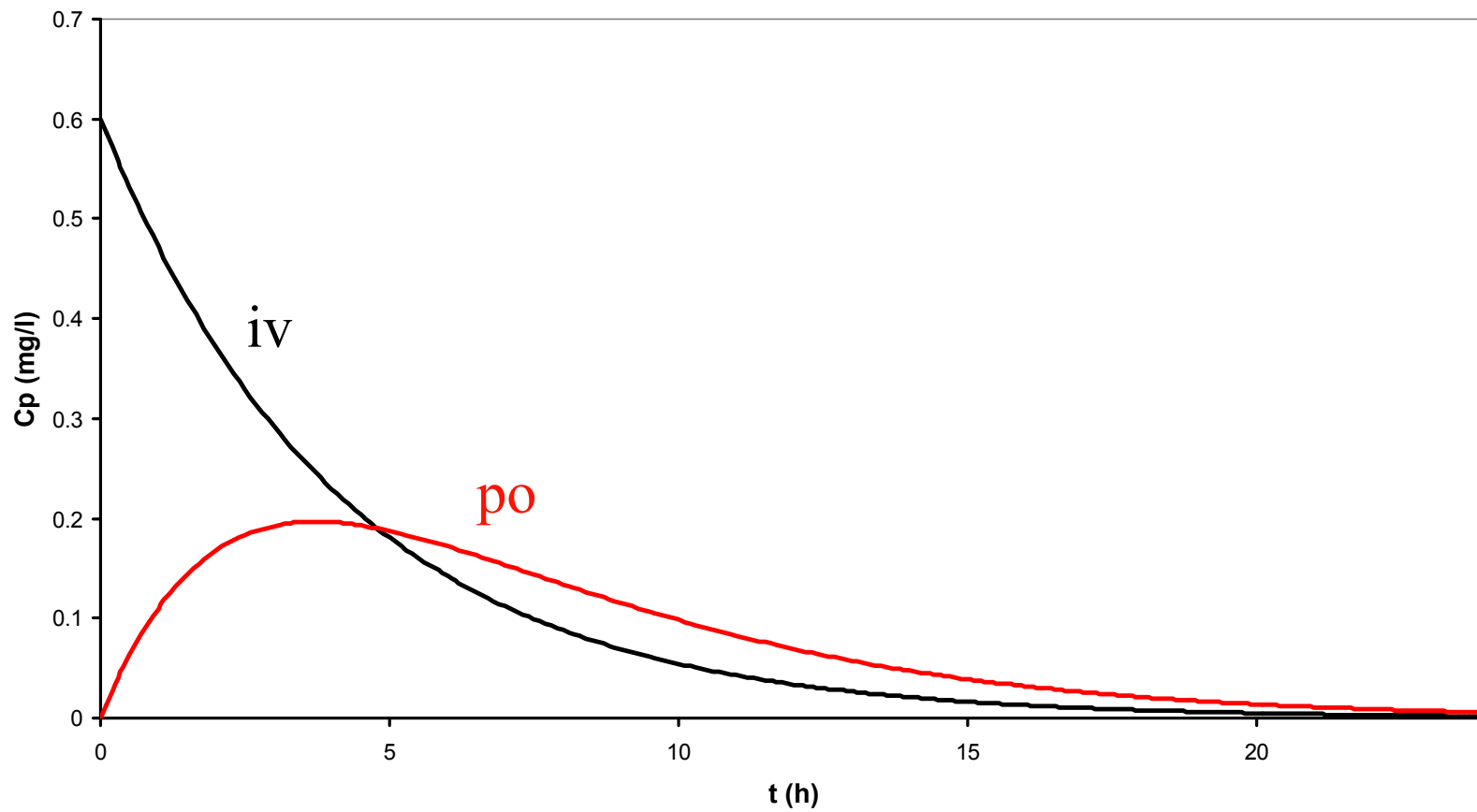
# Biološka uporabnost ( $k_a$ , $F$ )

- Hitrost absorpcije ( $k_a$ )
- Obseg absorpcije ( $F$ )

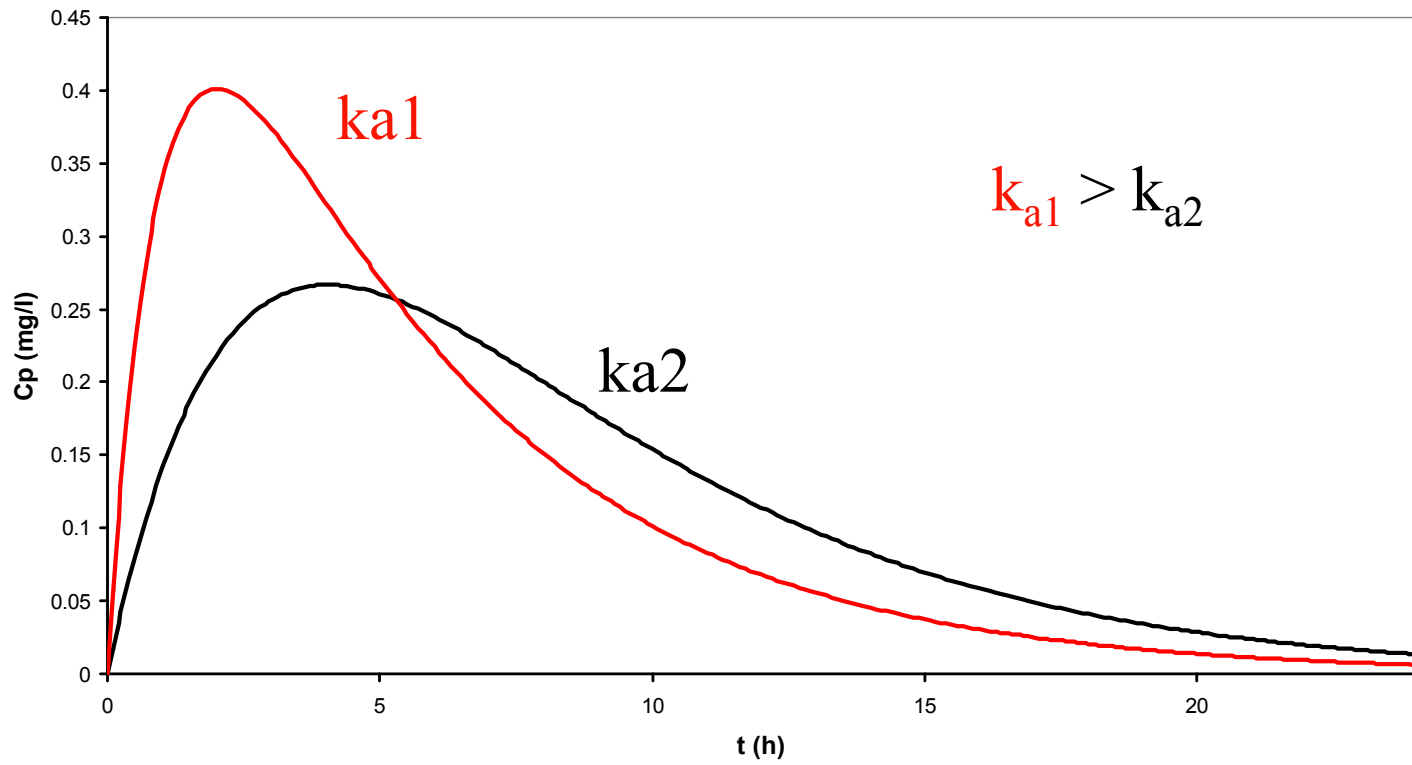
# Peroralna (Intramuskularna) aplikacija

Absorpcijska  
faza

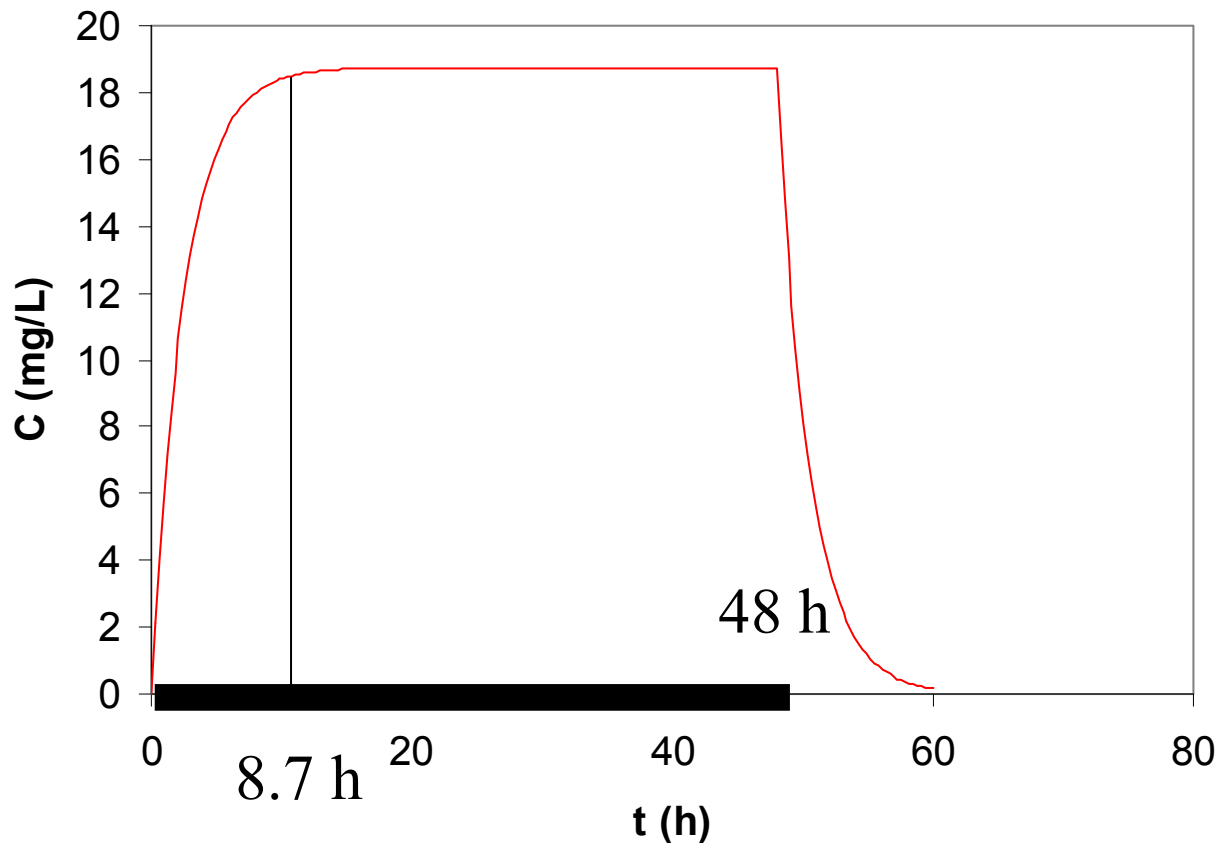








# Intravenska infuzija



$$Cl = 4 \text{ l/h}$$

$$V_d = 10 \text{ l}$$

$$k_0 = 75 \text{ mg/h}$$

$$t_{1/2} = ?$$

$$C_{ss} = ?$$

# Naloga

Diazepam dajemo z dolgotrajno intravensko infuzijo. Njegov očistek znaša 2 L/h, volumen porazdelitve pa 80 L.

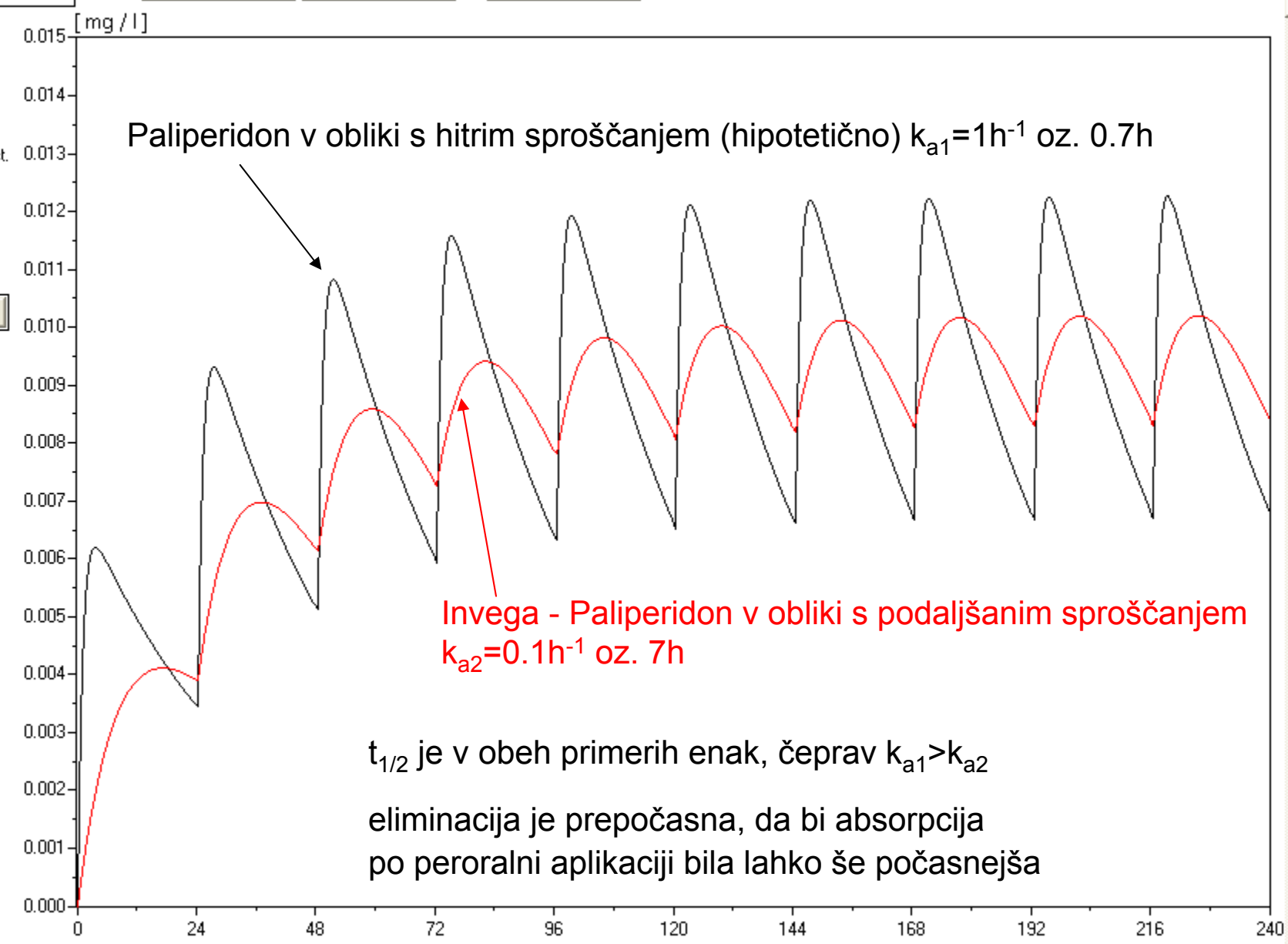
- a) s kakšno hitrostjo (mg/dan) ga moramo dovajati, če želimo doseči plazemsko koncentracijo v stacionarnem stanju 350 µg/L?
- b) kdaj bo doseženo stacionarno stanje?
- c) kakšna bo koncentracija po 24 urah od začetka dajanja?
- d) kako bi stacionarno stanje dosegli hitreje, upoštevajoč vse varnostne vidike?
- e) kako na plazemsko koncentracijo vpliva hitrost dovajanja?

Odgovori:

- a) 16,8mg/dan
- b) 5,7 dni
- c) 158 µg/L
- d) Pričeli bi z iv injekcijo v odmerku 28mg in nato nadaljevali z infuzijo 16,8mg/dan. V SmPC je treba preveriti, kako hitro je možno zaradi varnostnih vidikov dati odmerek 28 mg.
- e) S hitrostjo dovajanja vplivamo na koncentracijo v stacionarnem stanju, ne pa na čas za doseg te koncentracije.

New Curve Add Dose(s) Clear Graph

volume  
487 [L]  
half-life  
23 [h]  
absorption rate const.  
0.1 [1/h]  
bioavailability  
0.28 0.1  
administration  
extravascul:  
dose  
12 [mg]  
dose interval  
24 [h]  
# repetitions  
10



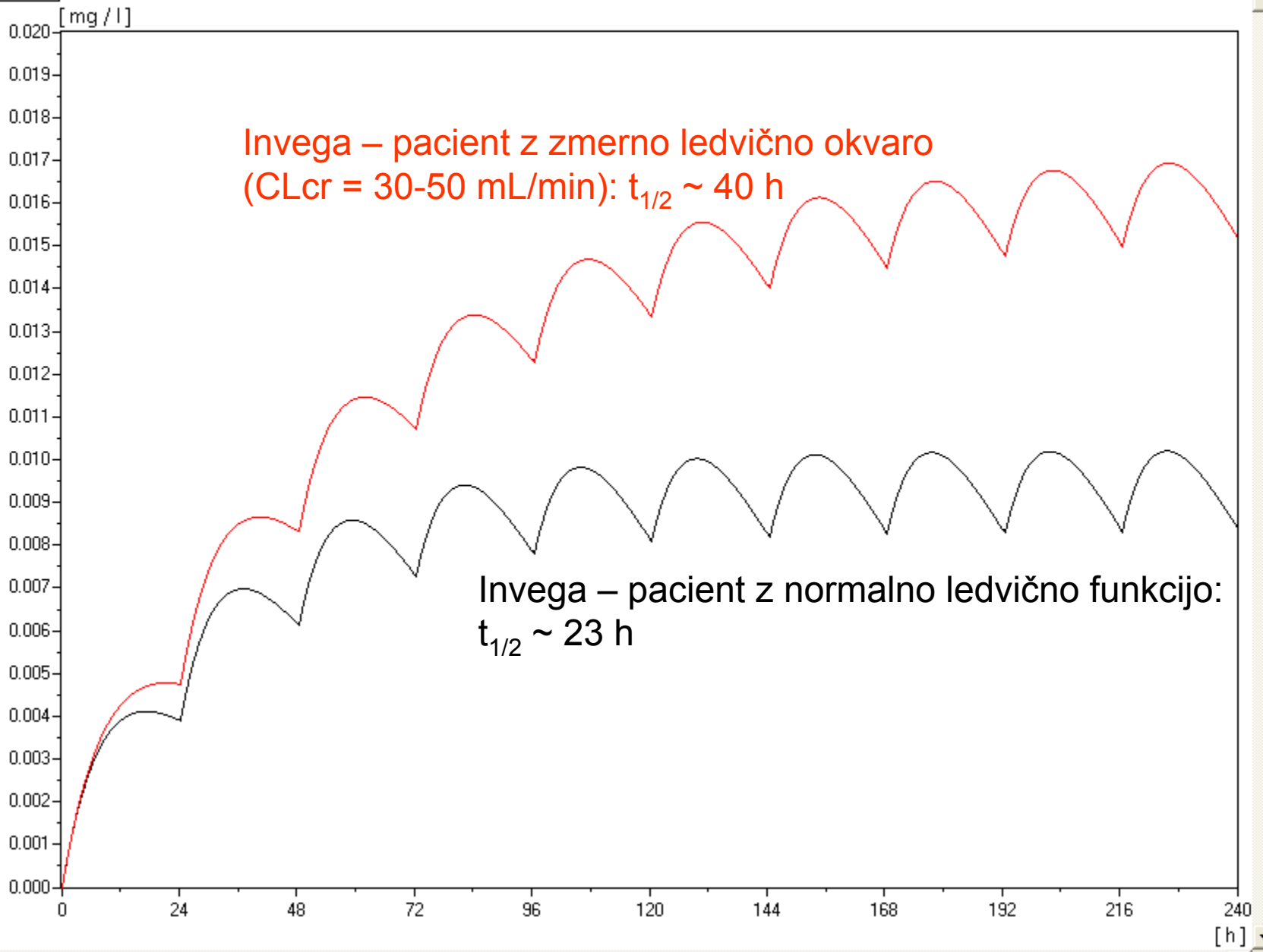
Paliperidon v obliki s hitrim sproščanjem (hipotetično)  $k_{a1}=1h^{-1}$  oz.  $0.7h$

Invega - Paliperidon v obliki s podaljšanim sproščanjem  $k_{a2}=0.1h^{-1}$  oz.  $7h$

$t_{1/2}$  je v obeh primerih enak, čeprav  $k_{a1} > k_{a2}$   
eliminacija je prepočasna, da bi absorpcija po peroralni aplikaciji bila lahko še počasnejša

New Curve Add Dose(s) Clear Graph

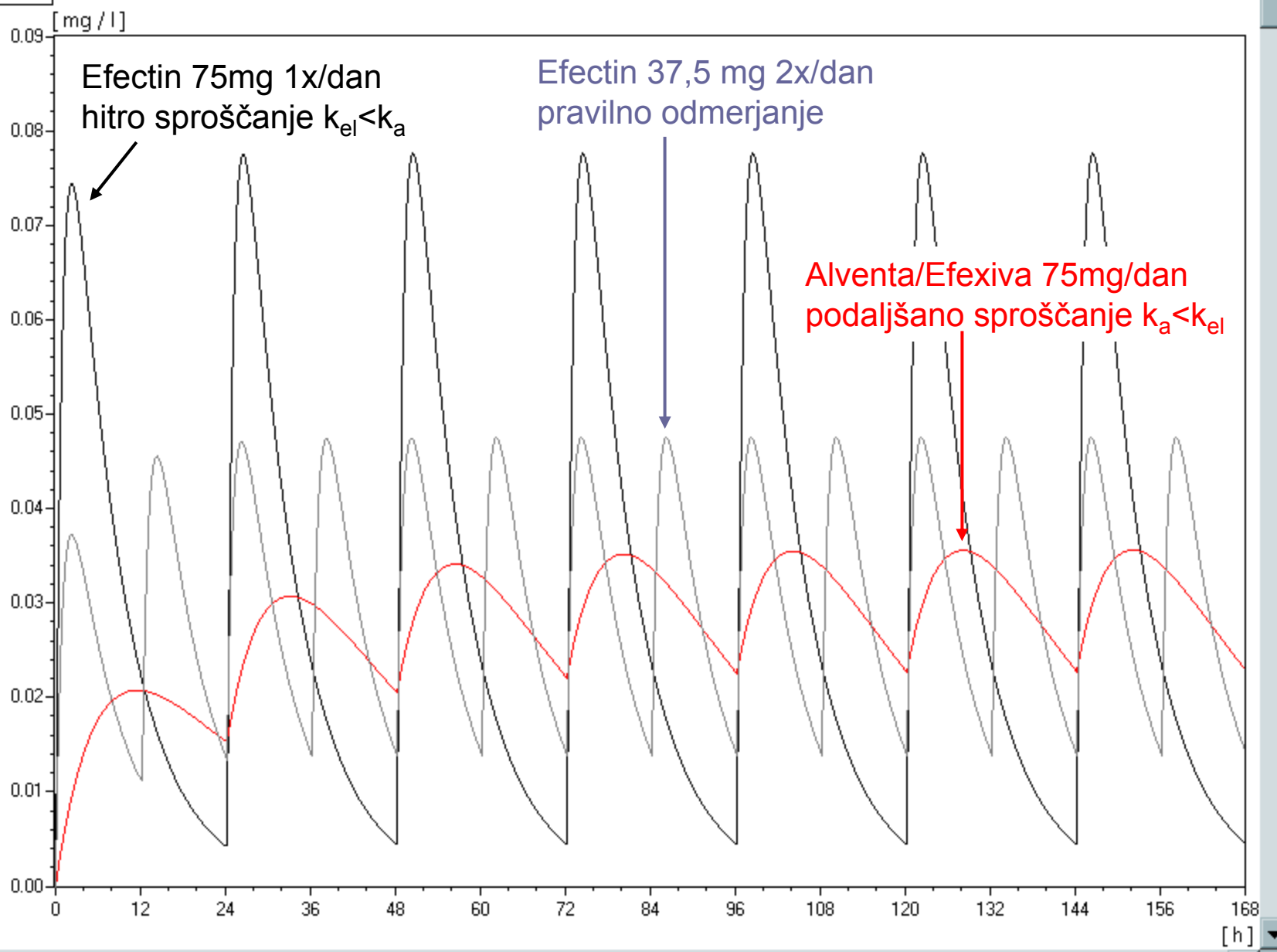
volume [mg / l]  
487 [L]  
half-life [h]  
40  
absorption rate const. [1/h]  
.1  
bioavailability 0.1  
0.28  
administration  
extravascul:  
dose [mg]  
12  
dose interval [h]  
24  
# repetitions  
10



venlafaksin

New Curve Add Dose[s] Clear Graph

volume  
308 [L]  
half-life  
5 [h]  
absorption rate const.  
0.05 [1/h]  
bioavailability  
0.42 0.1  
administration  
extravascul  
dose  
75 [mg]  
dose interval  
24 [h]  
# repetitions  
7

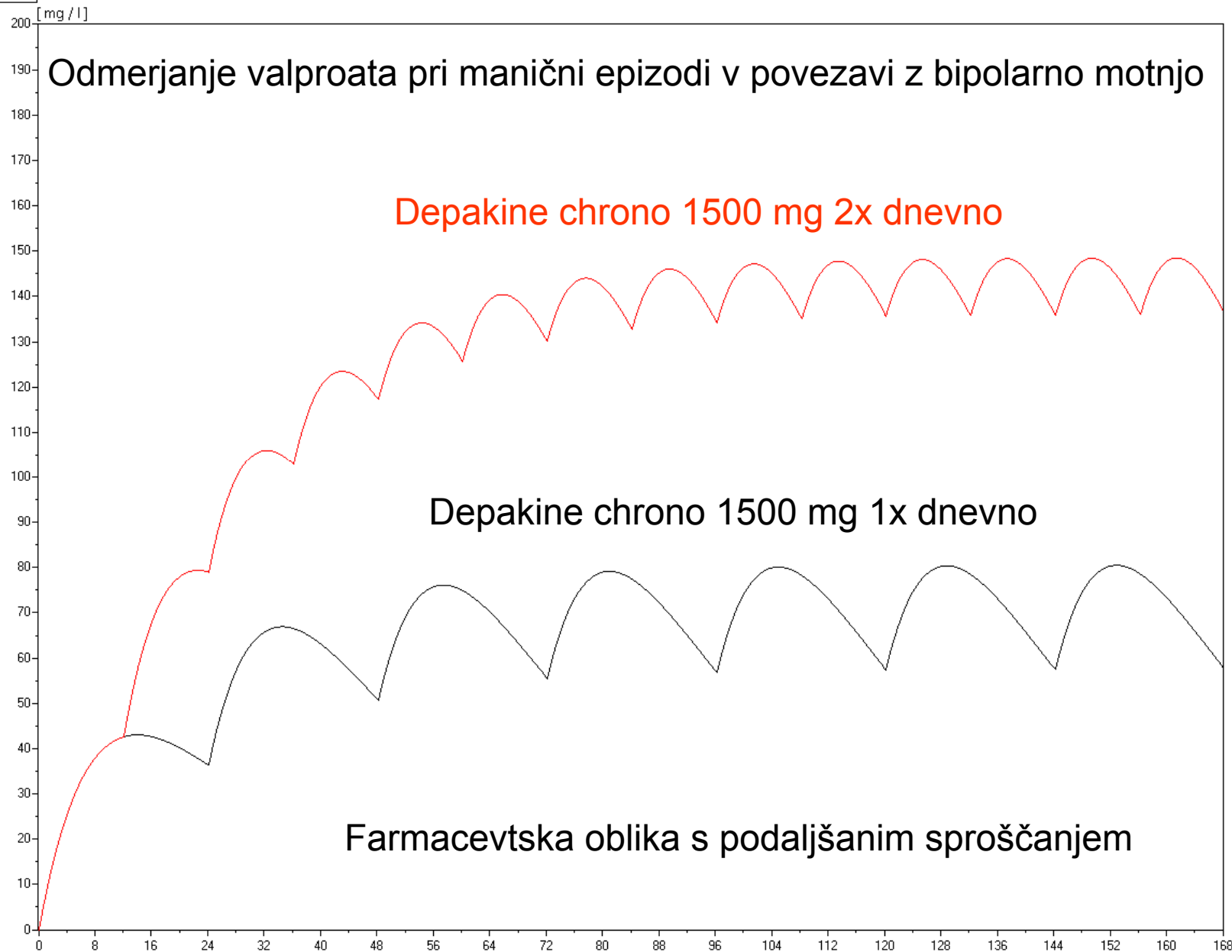


Valproat

New Curve

Add Dose(s)

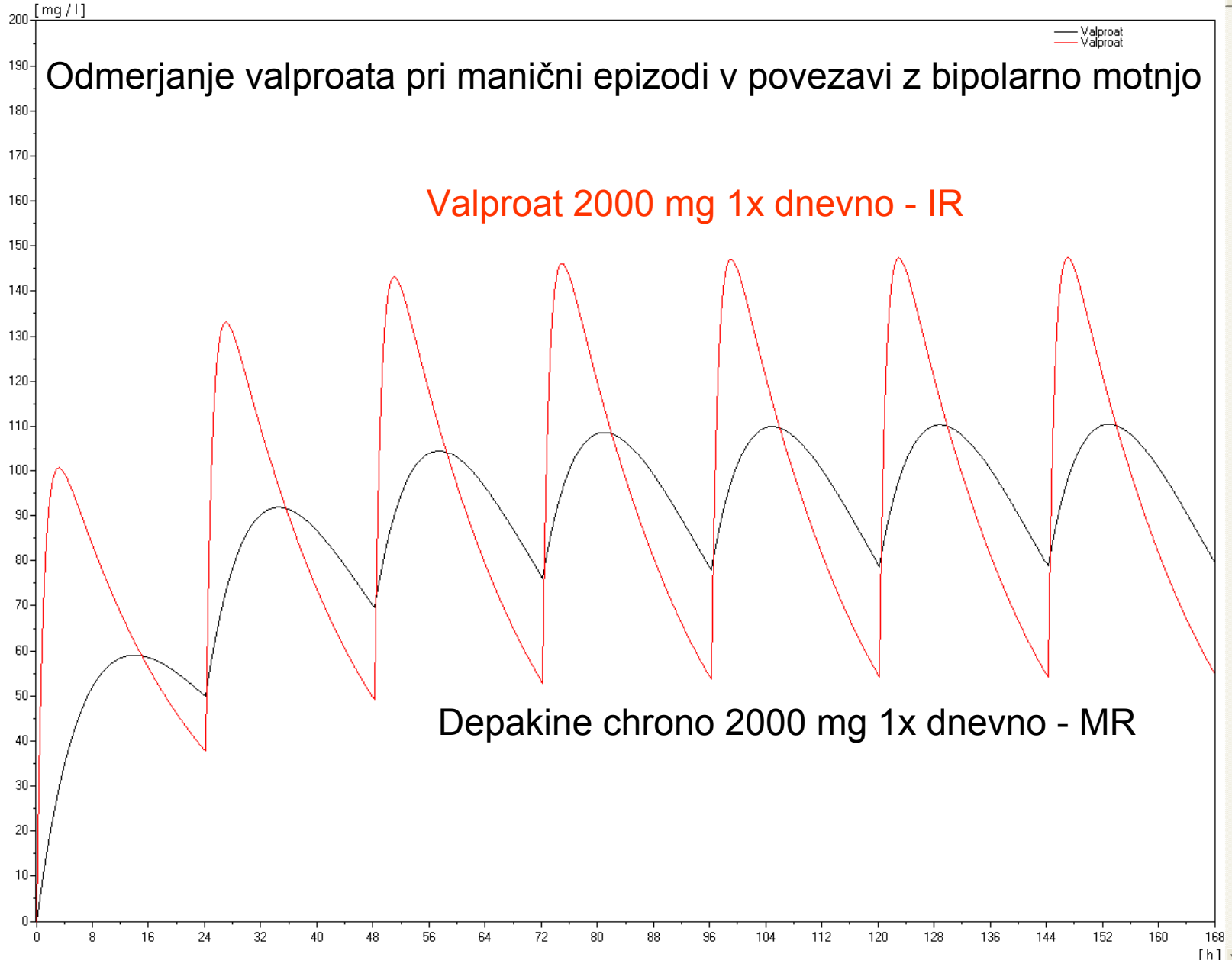
Clear Graph

volume  
17.5 [L]half-life  
14 [h]absorption rate const.  
0.1 [1/h]bioavailability  
1 0.1administration  
extravascul. ▾dose  
1500 [mg]dose interval  
12 [h]# repetitions  
14

Valproat

New Curve Add Dose[s] Clear Graph

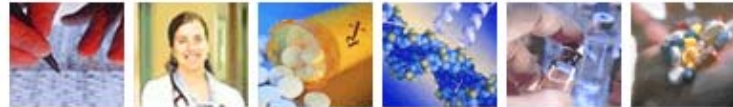
volume 17,5 [L]  
half-life 14 [h]  
absorption rate const. 1 [1/h]  
bioavailability 1 0.1  
administration extravascul:  
dose 2000 [mg]  
dose interval 24 [h]  
# repetitions 7





<http://medicine.iupui.edu/flockhart/>

## DRUG INTERACTIONS



### Defining Genetic Influences on Pharmacologic Responses

#### Links

[CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE](#)

[\[CLINICALLY RELEVANT D-I TABLE\]](#)

[DIVISION OF CLINICAL PHARMACOLOGY AT IUPUI](#)

[FELLOWSHIP TRAINING AT IUPUI](#)

[POCKET REFERENCE CARD](#)

[PRINT THIS PAGE](#)

[CONTACT US](#)

Drug-Interaction Table Downloads



#### Overview

This table is designed as a hypothesis testing, teaching and reference tool for physicians and researchers interested in drug interactions that are the result of competition for, or effects on the human cytochrome P450 system.

Clinicians and health care providers may find an abbreviated clinical table designed for practical use during prescribing more useful.

The table contains lists of drugs in columns under the designation of specific cytochrome P450 isoforms. A drug appears in a column if there is published evidence that it is metabolized, at least in part, via that isoform. It does not necessarily follow that the isoform is the principal metabolic pathway in vivo, or that alterations in the rate of the metabolic reaction catalyzed by that isoform will have large effects on the pharmacokinetics of the drug.

#### Disclaimer

The content of this Website is for public use, free of charge and for information only. It is not intended to be used in any other manner. The authors disclaim any liability, loss, injury, or damage incurred as a consequence, directly or indirectly, or the use and application of any of the contents of this website.

The information presented on this site is intended as general health information and as an educational tool. It is not intended as medical advice. Only a physician, pharmacist, or other health care professional should advise a patient on medical issues and should do so using a medical history and other factors identified and documented as part of the health professional/patient relationship.

[Site Feedback](#)

**126414**

[bravenet.com](#)  
site statistics

[View Drug Interaction Table \(Cytochrome P450 System\)](#)

[GO](#)

