

Pomen

farmakokinetike in farmakodinamike

**pri napovedovanju kliničnih učinkov
zdravil za zdravljenje demenc**

Vesna Bizjak, mag.farm.

prof.dr. Aleš Mrhar, mag.farm.

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

- Demenca Alzheimerjevega tipa je primarna degenerativna možganska bolezen neznane etiologije z značilnimi nevropatološkimi in nevrokemijskimi posebnostmi.
- Holinergična hipoteza pravi, da so poškodbe kognitivnih sposobnosti in motnje v obnašanju, ki prizadenejo bolnike z Alzheimerjevo boleznijo, v glavnem posledica pomanjkanja holinergičnega prenosa v možganih.
- Patološke spremembe pri Alzheimerjevi bolezni namreč zajamejo holinergične nevronske poti, ki potekajo iz sprednjega bazalnega možganskega debla v možgansko skorjo in hipokampus. Ravno te poti pa so pomembne za pozornost, učenje, spomin in druge kognitivne procese.

- Osnovno vodilo pri iskanju učinkovin za zdravljenje posledic Alzheimerjeve bolezni je ojačanje holinergičnega sistema tako, da se poveča količina acetilholina, ki se sprosti iz funkcionalno intaktnega presinaptičnega nevrona.
- Najenostavnejša pot za doseg tega cilja je inhibicija encima acetilholinesteraza, ki razgrajuje acetilholin.
Inhibicija acetilholinesteraze je povezana z
 - glavnimi učinki (izboljšanje kognitivnih sposobnosti) in s
 - stranskimi učinki (bruhanje, diareja, zbeganost)

inhibitorjev tega encima.

- Acetilholinesterazne inhibitorje razdelimo v tri skupine:
 - reverzibilni (takrin, donepezil in galantamin),
 - psevdoreverzibilni (fizostigmin, eptastigmin in rivastigmin) in
 - ireverzibilni (metrifonat).
- Ireverzibilne in psevdoreverzibilne inhibitorje imenujemo tudi acilirajoči, ker acilirajo encim in delujejo enako kot acetilholin. Razlika je predvsem kvantitativna, ker je deacilacija pri psevdoreverzibilnih inhibitorjih zelo počasna, pri ireverzibilnih pa se zgodi, da sploh ne poteče. Encim ostane v tem primeru zelo dolgo aciliran in ne more hidrolizirati acetilholina.
- Reverzibilni inhibitorji pa z encimom tvorijo le aditivni kompleks. Vezava reverzibilnega inhibitorja na katalitično mesto encima upočasni hitrost hidrolize acetilholina kot rezultat tekmovanja med acetilholinom in inhibitorjem.

Klinični učinek je največkrat posledica sosledja procesov (dogodkov), ki jih je mogoče predstaviti kot sledi:

1. Farmakokinetični procesi učinkovine (sproščanje, absorpcija, porazdeljevanje, metabolizem, eliminacija); rezultat teh procesov je časovni potek koncentracije učinkovine (metabolita) v plazmi.
2. Proces porazdeljevanja učinkovine iz plazme v biofazo; obseg in hitrost sta odvisna od anatomske lokacije tarčnega tkiva, njegove prekrvavljenosti in permeabilnostnih sposobnosti učinkovine; proces je lahko hiter ali počasen.
3. Proces interakcije med učinkovino in receptorjem (encimom); poteka v skladu s Hillovim modelom in selekcionira učinkovine glede na jakost in učinkovitost.
4. Transdukcijski procesi; potečejo po vezavi učinkovine na receptor (encim); so lahko hitrejši ali počasnejši od procesov porazdeljevanja učinkovine v biofazo.
5. Sekundarni postreceptorski procesi; rezultat teh procesov je klinični učinek (glavni, stranski), ki ga opazimo (merimo).

Tabela 1. Farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti izbranih inhibitorjev acetilholinesteraze

	donepezil	rivastigmin	galantamin
odmerek (mg/dan)	5-10	3	10
biološka uporabnost (%)	90-100	30-40	80-100
t_{max} (h)	3-4	0,5-1,5	1-2
Vd (L)	800-900	120-200	170-190
Cl (l/h)	7-10	ni podatka	15-30
t_{1/2} (h)	70-100	1-2	5-10
odmerjanje	5 mg/dan, po 1 mesecu lahko povečamo na 10 mg/dan enkrat dnevno	2 mg/dan, počasi titriramo do 6-12 mg/dan dvakrat dnevno	16 mg/dan v dveh odmerkih Po 1 mesecu lahko povečamo na 24 mg/dan dvakrat dnevno
vpliv hrane	ne vpliva	t _{max} se poveča C _{max} se zmanjša AUC se poveča	Upočasni se hitrost absorpcije, ne spremeni pa se obseg absorpcije
presnova	V jetrih CYP 2D6 in 3A4	V jetrih	V jetrih CYP 2D6 in 3A4
t_{max} ChE (h)	4-5	1-2	2-3
t_{1/2} ChE (h)	130-180	1-3	8-12

Poznavanje

farmakokinetike

acetilholinesteraznih inhibitorjev je pomembno za izbor režima doziranja teh učinkovin.

Absorpcija

- Hitrost absorpcije določa, kdaj se bo pojavila farmakodinamska aktivnost. Učinkovine, ki se hitro absorbirajo, lahko prehitro vzbudijo holinergični sistem, s tem pa povzročajo tudi nastanek neželenih stranskih učinkov. Nasprotno, počasna absorpcija dovoljuje organizmu, da se počasi adaptira na holinergično stimulacijo.
- Donepezil se absorbira relativno počasi ($t_{max}=3-4$ h) v primerjavi z rivastigminom ($t_{max}=0,5-1,5$ h), ki ima zaradi te lastnosti večjo tendenco k povzročanju neželenih stranskih učinkov.
- Sočasno uživanje rivastigmina s hrano upočasni absorpcijo (t_{max} se podaljša za 90 min), zmanjša maksimalno koncentracijo (c_{max} se zmanjša za približno 30%) in poveča obseg absorpcije (AUC se poveča za okoli 30%).

Distribucija

- Porazdeljevanje inhibitorjev acetilholinesteraze lahko vpliva na njihovo toksičnost. Učinkovine, ki se porazdeljujejo predvsem v možgane imajo manj stranskih učinkov.

Vse učinkovine, ki jih omenjamo, prehajajo hematoencefalno bariero.

- Visoke vrednosti volumna porazdelitve kažejo na veliko ekstravaskularno porazdelitev v primerjavi s plazemsko. Med učinkovinami ima donepezil daleč največji volumen porazdelitve (800-900 L) iz česar sklepamo, da se največ porazdeljuje periferno.
- Rivastigmin (za ostale učinkovine ni podatkov) doseže maksimalno koncentracijo v cerebrospinalni tekočini v 1,4 do 2,6 urah in znaša približno 40% tiste v plazmi.

Metabolizem

- Donepezil se veže v velikem obsegu na plazemske albumine in α 1-kisli glikoprotein (93% - 96%). Metabolizira se preko CYP 450 izoencimov 2D6 in 3A4 in konjugacije z glukuronsko kislino. Zato je potrebno doziranje donepezila izvajati pazljivo pri sočasni uporabi učinkovin, ki inhibitorno ali induktivno vplivajo na encime citokroma P450. Po aplikaciji donepezila z radioaktivno označenim atomom ^{14}C so v plazmi našli večinoma nespremenjen donepezil (53%) in njegov metabolit 6-O-desmetil donepezil (11%), za katerega so potrdili, da inhibira acetilholinesterazo približno enako učinkovito kot donepezil.
- Rivastigmin se v telesu hitro metabolizira. Razgradnja v dekarbamilirane metabolite poteka v glavnem preko hidrolize s pomočjo acetilholinesteraze. Raziskave na živalih in vitro so pokazale, da pri metabolizmu rivastigmina le minimalno sodelujejo citokromni P 450 izoencimi. V skladu s temi rezultati tudi pri človeku niso odkrili pomembnih interakcij z učinkovinami, ki se presnavljajo preko encimov citokroma P450.

Pri večini acetilholinesteraznih inhibitorjev kinetika farmakodinamskih učinkov ne sovpada s farmakokinetičnim profilom, predvsem zaradi nastanka aktivnih metabolitov in/ali zaradi ireverzibilnosti ali počasne reverzibilnosti encimske inhibicije.

Poznavanje

farmakodinamike

acetilholinesteraznih inhibitorjev je pomembno za napoved in interpretacijo glavnih in stranskih učinkov teh učinkovin.

Acetilholinesteraza se nahaja v holinergičnih sinapsah v

- centralnem živčnem sistemu in
- na periferiji.

Aktivnost periferne acetilholinesteraze se meri v eritrocitih in je merilo za aktivnost v centralnem živčnem sistemu. Zato je procent inhibicije tega encima v eritrocitih merilo za učinkovitost inhibitorjev acetilholinesteraze. Mnoge klinične študije so namreč dokazale pozitivno korelacijo med procentom inhibicije acetilholinesteraze v eritrocitih in izboljšanjem kognitivnih sposobnosti pri pacientih z Alzheimerjevo boleznijo.

- Ker je merjenje acetilholinesteraze v eritrocitih možno in relativno enostavno, v centralnem živčnem sistemu razen v cerebrospinalni tekočini pa ne, tovrstna korelacija omogoča opredelitev povezave med farmakokinetičnimi lastnostmi, farmakodinamičnimi lastnostmi in kliničnimi učinki zdravil za zdravljenje Alzheimerjeve bolezni oz. med plazemskimi koncentracijami, od katerih so odvisne koncentracije v eritrocitih, od teh pa je odvisna stopnja inhibicije acetilholinesteraze ter glavnimi in stranskimi učinki.
- Nezaželeni stranski učinki inhibitorjev acetilholinesteraze so posledica prevelike stimulacije holinergičnega sistema.
- Manifestirajo se kot:
 - slabost, bruhanje, diareja, anoreksija, izguba telesne teže, bolečine v trebuhu ter
 - utrujenost, oslabeledost, vrtoglavica, zbeganost
- Še več, ugotovili so, da incidenca nekaterih stranskih učinkov (slabost, oslabeledost, diareja in zbeganost) eksponencialno narašča, kar onemogoča določevanje optimalnega terapevtskega odmerka.

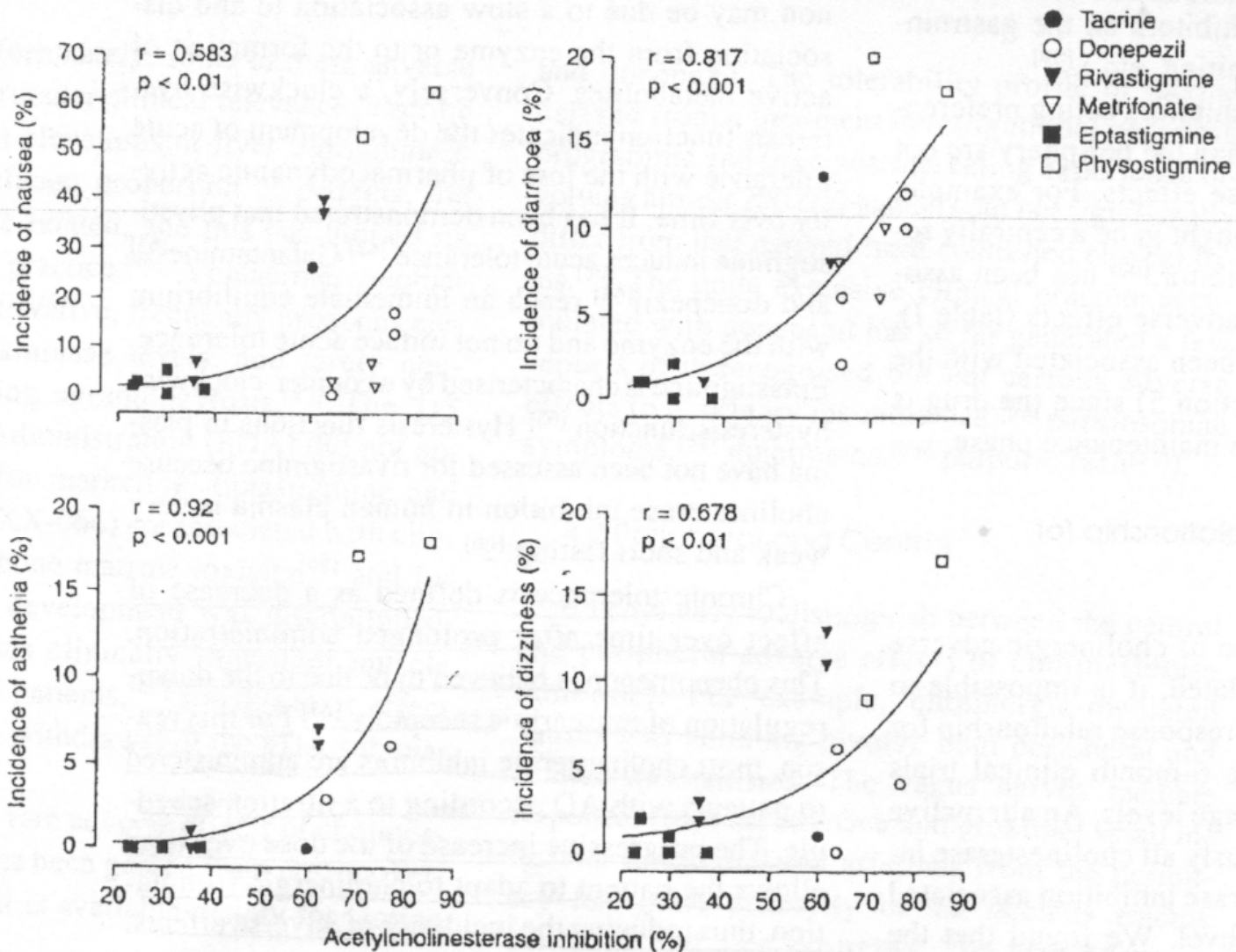


Fig. 1. Relationship between red blood cell acetylcholinesterase inhibition and the incidence (in excess of that seen with placebo) of cholinergic adverse effects in patients with Alzheimer's disease participating in 6-month, double-blind, placebo-controlled clinical trials of cholinesterase inhibitors.^[7,28-30,38-41,61] For rivastigmine, the acetylcholinesterase inhibition was measured in CSF and so the data are not fully comparable with those for the other cholinesterase inhibitors. r = correlation coefficient.

- Pri nekaterih zdravilih iz te skupine pa stranski učinki niso posledica samo prevelike stimulacije holinergičnega sistema.
 - **Takrin** naprimer povzroča znatno povišanje jetrnih transaminaz.
 - **Eptastigmin** povezujejo s toksičnim učinkom na kostni mozeg.
 - **Metrifonat** povzroča mišično slabelost.Zato nekatera od teh zdravil niso oz. ne bodo registrirana.
- Kognitivne sposobnosti in globalni klinični odziv vrednotijo pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo z dvema relativnima skalama:
 - ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale, Cognitive Portion) in
 - CIBIC-Plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input scale).
- S pomočjo obeh skal je bil opredeljen odnos med procentom inhibicije acetilholinesteraze v eritrocitih in učinkom. V tem primeru vrednosti na skalah, ki merita glavni učinek do določenega procenta inhibicije acetilholinesteraze (okoli 70%) naraščata, nato pa se ustalita oziroma pričenjata upadati.

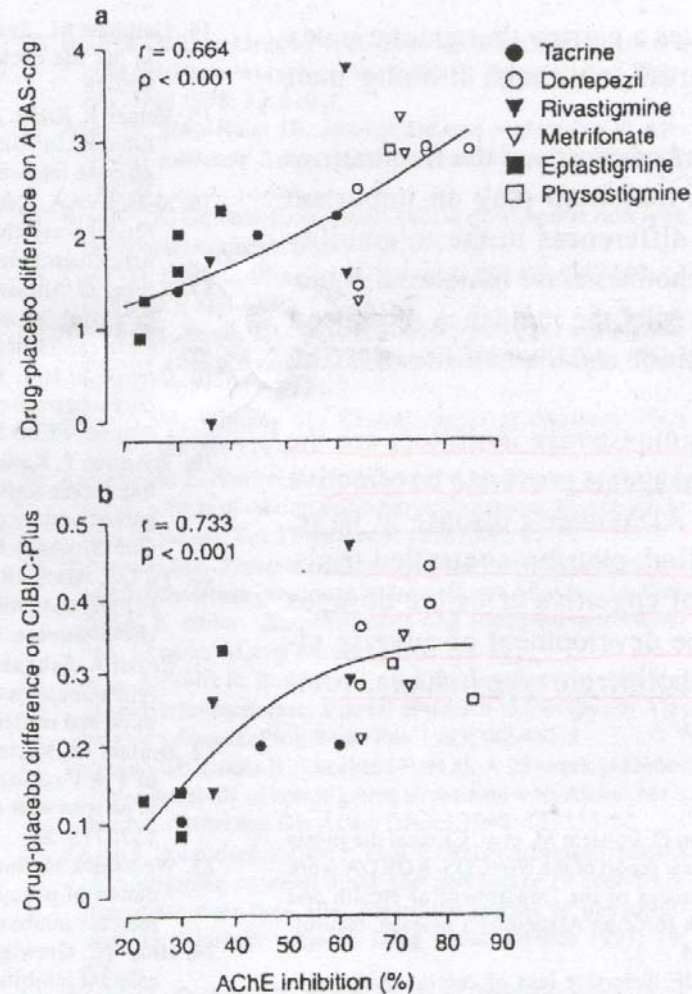


Fig. 4. Relationship between red blood cell acetylcholinesterase inhibition and cognitive (a) and global (b) effects in patients with Alzheimer's disease participating in 6-month, double-blind, placebo-controlled clinical trials of cholinesterase inhibitors, using standardised psychometric scales ADAS-Cog (a cognitive scale) and CIBIC-Plus (a global scale).^[7,28-30,38-41,61] **ADAS-cog** = Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale; **CIBIC-Plus** = Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input; r = correlation coefficient.

- Takoimenovani obrnjeni U-profil je bil dokazan v predkliničnih študijah, v kliničnih študijah pa ne, ker niso mogli preiskusiti učinkovitosti inhibitorjev acetilholinesteraze pri višjih dozah zaradi visoke incidence stranskih učinkov.

Za fenomen obrnjenega U-profila terapevtskega učinka obstaja razlaga:

- nizke koncentracije acetilholina v možganih selektivno stimulirajo samo postsinaptične M1 receptorje
 - visoke koncentracije acetilholina lahko aktivirajo tudi predsinaptične M2 receptorje, kar pa vodi k zmanjšanju sproščanja acetilholina.
- Inhibitorji acetilholinesteraze vzbujajo zaradi povečanih koncentracij acetilholina obe vrsti receptorjev, kar po daljšem času rezultira z zmanjšanim sproščanjem acetilholina in posledično z zmanjšanjem aktivnosti holinergičnega sistema.
 - Zato je potrebno izbrati take režime doziranja, ki zagotavljajo optimalno terapevtsko okno z največjo verjetnostjo za izboljšanje kognitivnih sposobnosti in minimalno verjetnostjo za nastop nezaželenih stranskih učinkov. To se da doseči z izbiro primerne (individualnega) odmerka, ki ga je potrebno doseči postopoma.

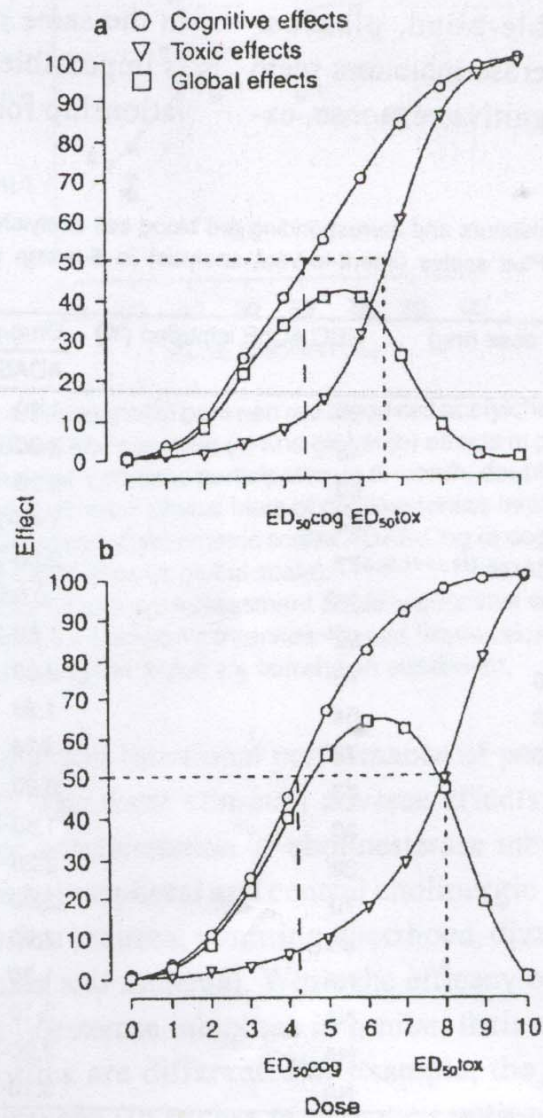


Fig. 3. Models of dose-response relationship for 2 hypothetical cholinesterase inhibitors with a low (a) and high (b) therapeutic index [ratio of 50% of the dose that produces maximum cognitive effects (ED_{50} cog) to 50% of the dose that produces adverse effects (ED_{50} tox)].

Literatura

1. <http://www.aricept.com/productinfo.html>.
2. <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exelon.pdf>
3. http://www.janssen.com/products/pi_files/reminyl.pdf
4. <http://ffa-server.ffa.uni-lj.si/Bf/Zasebni/Uni/Kf/>

Monografije zdravil:

Alendronat

Alprazolam

Amlodipin

Amoksicilin-Klavulanat

Azitromicin

Cisaprid

Diklofenak

Enalapril

Gliceriltrinitrat

Loratadin

Losartan

Olanzapin

Omeprazol

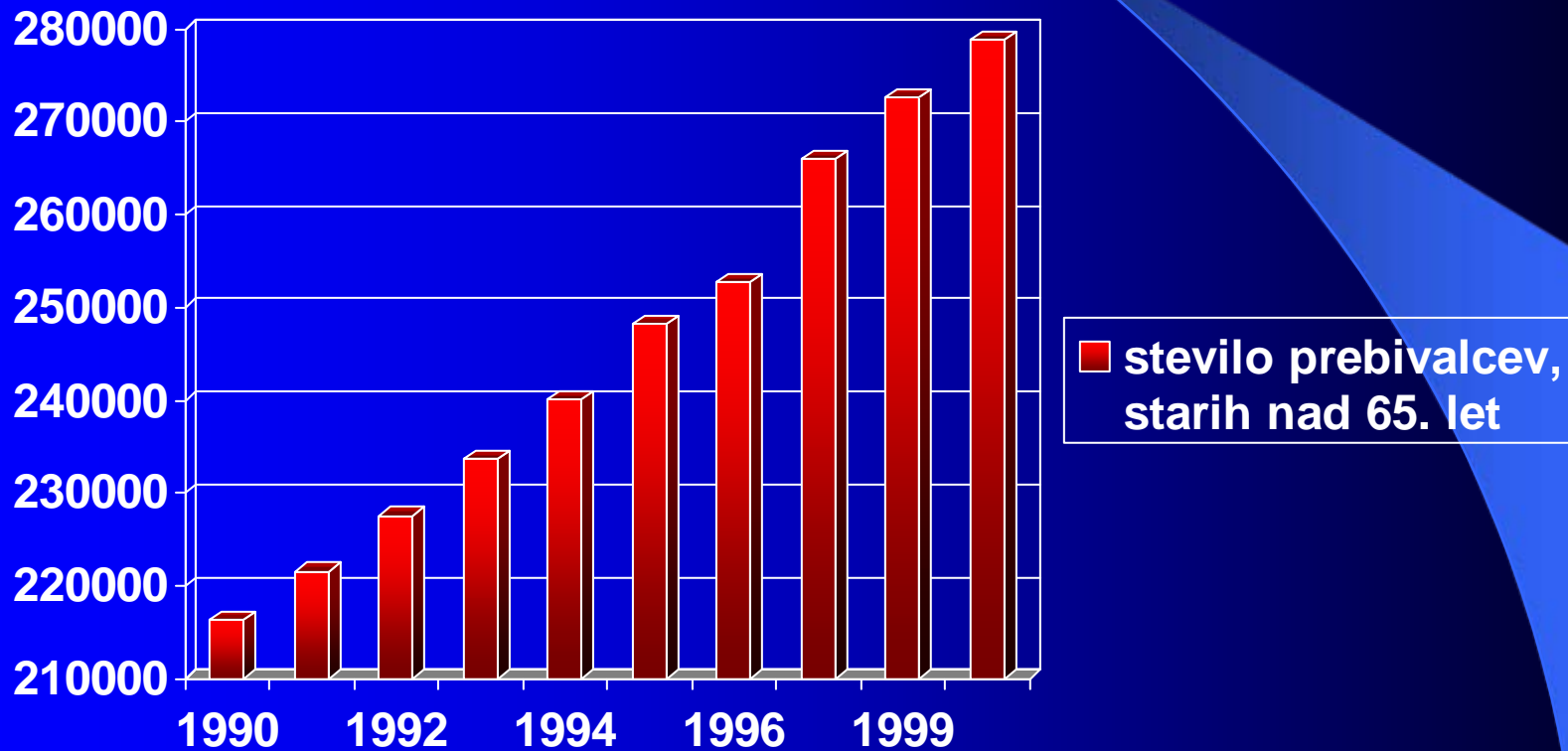
Pentoksifilin

Ranitidin

Simvastatin

Tramadol

Rast starejše populacije v R Sloveniji



Vir: Zdravstveni statistični letopis
Slovenija

Metode dela

- Vprašalnik (anonimen)
 - za farmacevte v lekarnah
 - za zdravnike splošne prakse
 - pošiljanje po pošti
 - zbiranje vprašalnikov
 - obdelava podatkov

Preizkušanje delovnih hipotez

- SPSS

- χ^2 test

- Primer hipoteze:

H6 Poklic anketirancev (farmacevt ali zdravnik) vpliva na poznavanje, v katerem življenjskem obdobju se pojavlja Alzheimerjeva bolezen.

Primer preverjanja hipoteze

Primer kontingenčne tabele ugotovljenih frekvenc

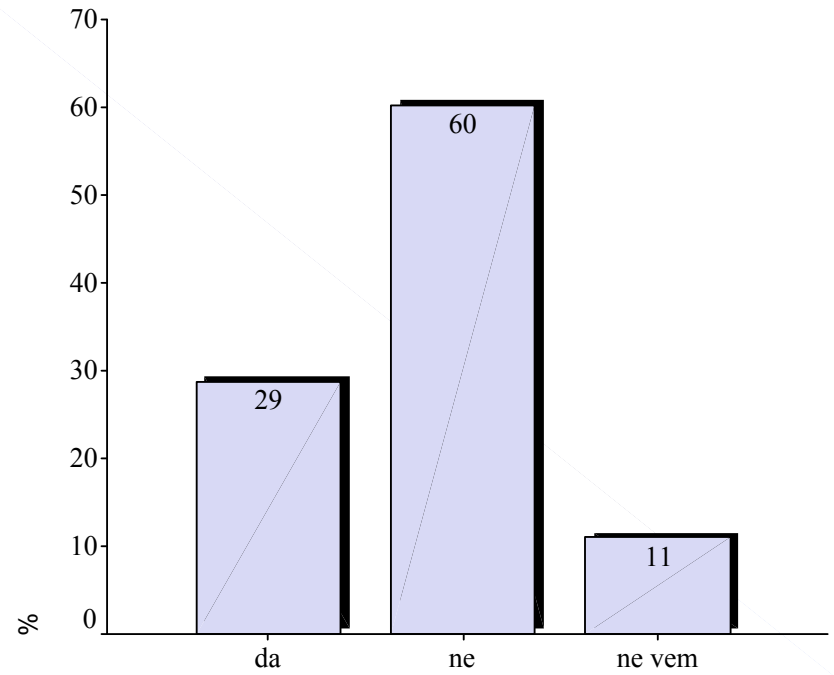
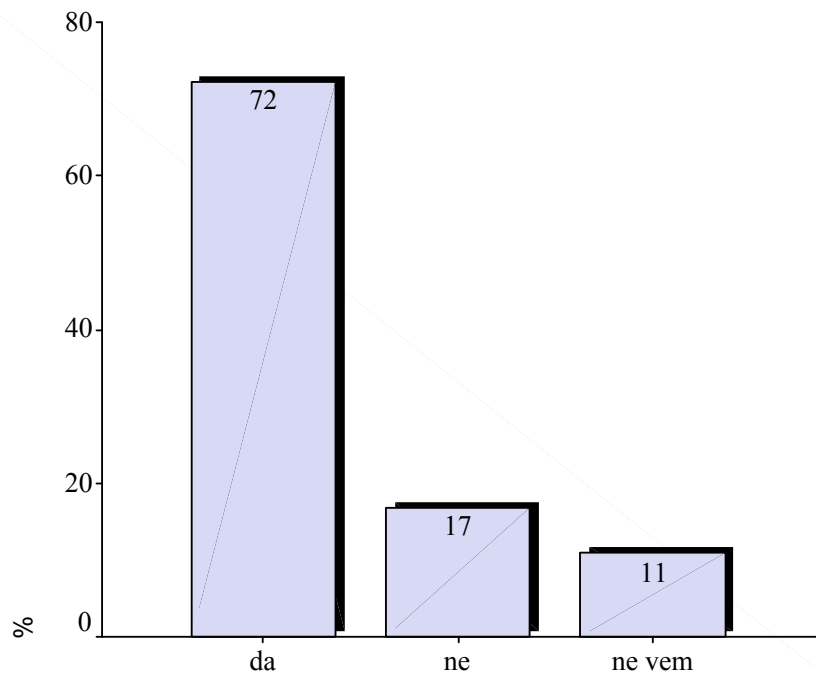
Poklic	Kdaj se AB najpogosteje pojavlja				Skupaj
	<i>po 50. letu</i>	<i>po 60. letu</i>	<i>po 65. letu</i>	<i>po 70. letu</i>	
anketiranca					
farmacevt	10	35	28	10	83
zdravnik	9	24	21	9	63
Skupaj	19	59	49	19	146

Primer kontingenčne tabele pričakovanih frekvenc

Poklic	Kdaj se AB najpogosteje pojavlja				Skupaj
	<i>po 50. let</i>	<i>po 60. letu</i>	<i>po 65. letu</i>	<i>po 70. letu</i>	
anketiranca					
farmacevt	10,8	33,5	27,9	10,8	83,0
zdravnik	8,2	25,5	21,1	8,2	63,0
Skupaj	19,0	59,0	49,0	19,0	146,0

P = 0,935

”AB je najpogostejši vzrok demence.”

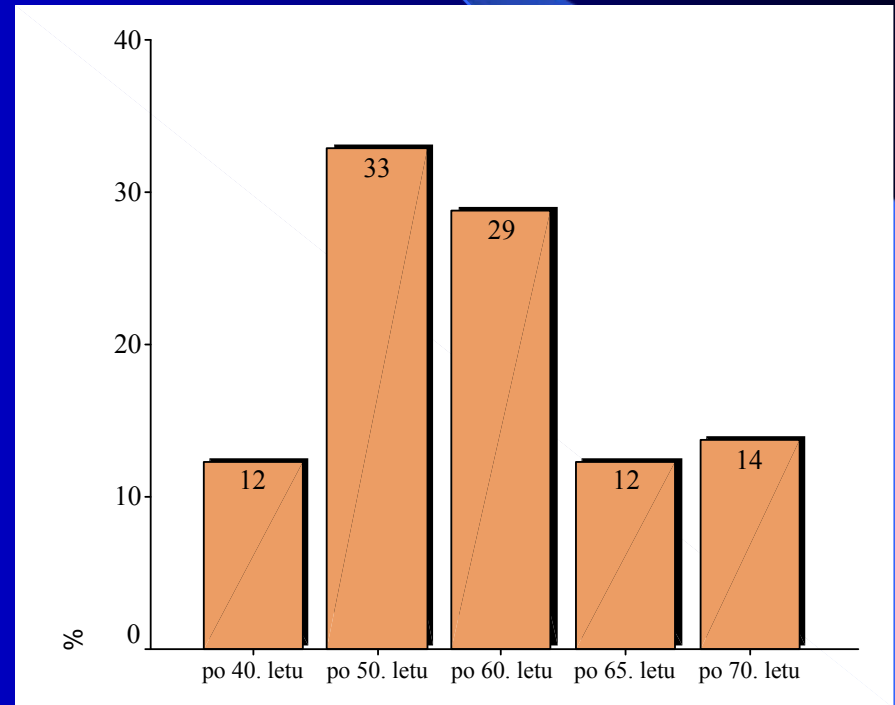
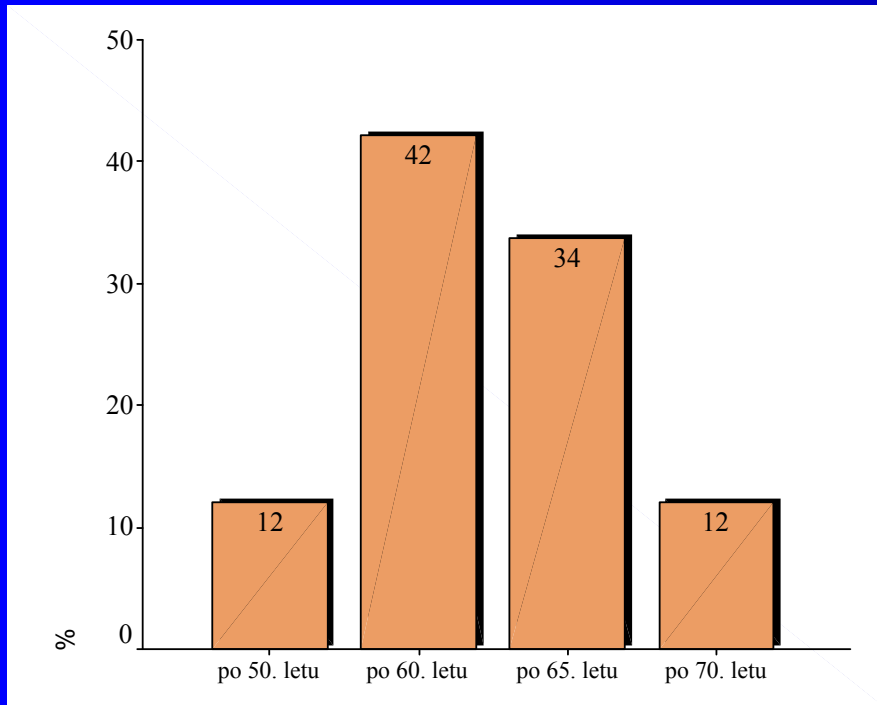


levo: farmacevti

desno:

zdravniki splošne prakse

“Kdaj se AB najpogosteje pojavlja?”

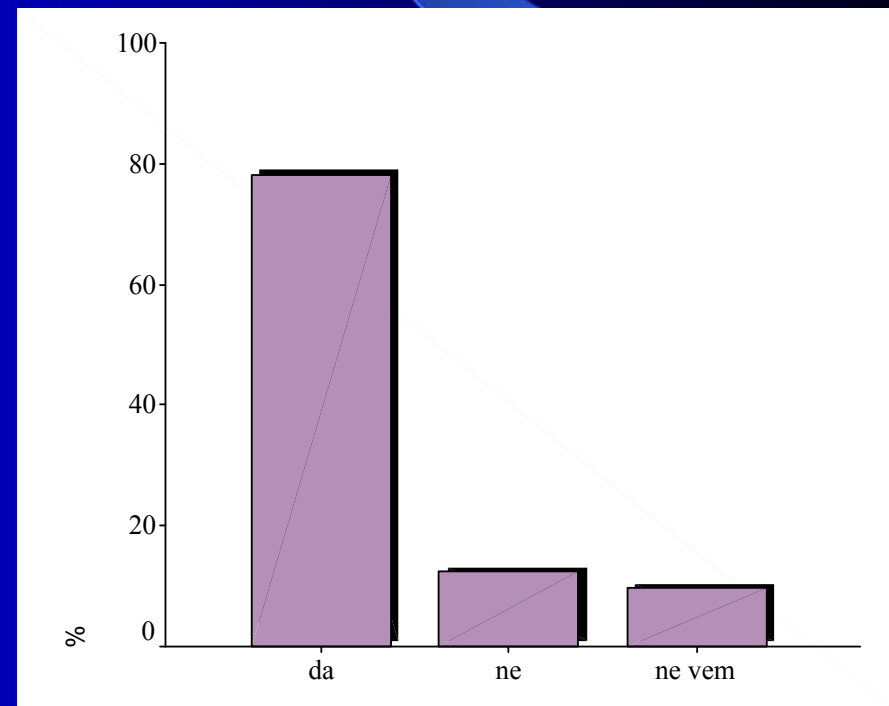
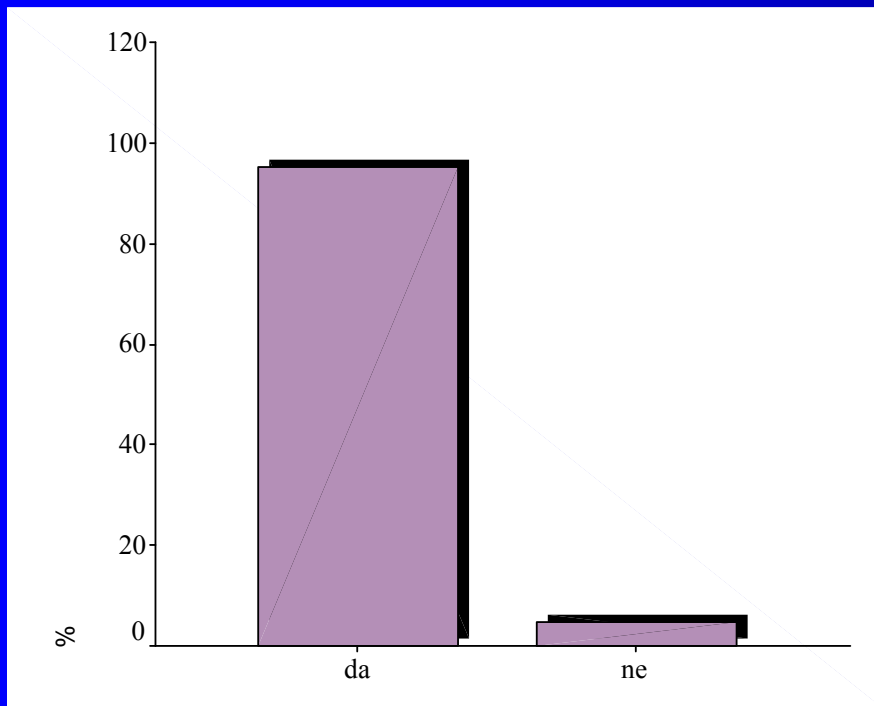


levo: farmacevti

desno:

zdravniki splošne prakse

Poznavanje zdravil za zdravljenje AB



levo: farmacevti

desno:

zdravniki splošne prakse

Preizkušanje delovnih hipotez

*H1 Starost farmacevtov vpliva na trditev:
"Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši
vzrok za demenco".*

$P = 0,357$

*H2 Starost zdravnikov vpliva na trditev:
"Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši
vzrok za demenco".*

$P = 0,285$

*H3 Starost anketirancev (zdravnikov in farmaceutov) vpliva na trditev:
"Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši vzrok za demenco".*

P = 0,193

*H4 Poklic anketirancev (farmacevt ali zdravnik) vpliva na trditev:
"Alzheimerjeva bolezen je najpogostejši vzrok za demenco".*

$P = 0,000$

H5 Dolžina opravljanja prakse v splošni medicini vpliva na to, da ima zdravnik med svojimi bolniki tudi bolnika z AB.

$P = 0,662$

H6 Poklic anketirancev (farmacevt ali zdravnik) vpliva na poznavanje, v katerem življenjskem obdobju se pojavlja AB.

$P = 0,935$

H7 Starost zdravnika vpliva na odločitev, h kateremu specialistu napotiti bolnika z demenco.

$P = 0,529$

H8 Delovna doba farmacevtov vpliva na odločitev, kam napotiti bolnika z demenco.

$P = 0,162$

H9 Poklic anketirancev (farmacevt ali zdravnik) vpliva na poznavanje zdravil, ki so v Republiki Sloveniji registrirana za zdravljenje AB.

$P = 0,058$

H10 Starost anketirancev (zdravnikov in farmaceutov) vpliva na odločitev o tem, ali bi morali s problematiko AB seznaniti širšo javnost.

$P = 0,370$

H11 Poklic anketirancev (farmacevt ali zdravnik) vpliva na poznavanje društva za pomoč bolnikom z demenco.

$P = 0,279$

H12 Starost anketirancev (zdravnikov in farmaceutov) vpliva na poznavanje društva za pomoč bolnikom z demenco.

$P = 0,275$

H13 Starost anketirancev (zdravnikov in farmaceutov) vpliva na željo po dodatnem izobraževanju o demenci in AB.

$P = 0,817$

H14 Starost anketirancev (zdravnikov in farmaceutov) vpliva na uporabo strokovne literature pri odgovarjanju na vprašalnik.

P = 0,391

H15 Starost anketirancev vpliva na poznavanje problematike AB v Sloveniji (Vprašanje: "Ali se vam zdi, da AB predstavlja velik problem slovenskemu zdravstvu?").

$P = 0,364$

*H16 Poklic (farmacevt ali zdravnik) vpliva na
poznavanje problematike AB v Sloveniji.*

$P = 0,051$

Zaključek

- Problematika AB v svetu in v Sloveniji
- Znanje farmacevtov je primerljivo z znanjem zdravnikov splošne prakse
- Nujno potrebno dodatno izobraževanje strokovne javnosti