

Farmakokinetika, farmakodinamika in farmakoekonomika zdravil pri ishemični možganski kapi

Igor Locatelli, mag. farm.

prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

Fakulteta za farmacijo

Nastanek IMK

Dva možna vzroka za ishemijo dela možganov:

- Ateroskleroza s trombozo možganskega ožilja (aterosklerotičen plak → tromb → , zaustavitev pretoka krvi).
- Tromboembolija možganskih arterij iz srca ali proksimalnih žil (nastanek embolusa → potovanje do manjših žil v možganih).

Zdravljenje IMK

1. Čimprejšna reperfuzija možganskega tkiva pri akutni IMK. Zdravila, s katerimi bi lahko pozdravili poškodbe tkiv, (še) niso registrirana.
2. Preventiva nastanka IMK:
 - primarna preventiva (pred prvim ishemičnim dogodkom),
 - sekundarna preventiva (po ishemičnem dogodku).

Učinkovine pri terapiji IMK

Učinkovine z antitrombotičnim delovanjem oz. antitrombotiki; ATC klasifikacija: **B01A**:

- **B01AD** - encimi z fibrinolitičnim delovanjem (streptokinaza, alteplaza),
- **B01AC** - zaviralci agregacije trombocitov antiagregacijsko delovanje (ASK, klopidogrel, *tiklopidin*, dipiridamol in kombinacije z ASK),
- **B01AA** - antikoagulantni oz. antagonisti vitamina K (varfarin, acenokumarol in etilbiskumacetat).

Druge učinkovine

Učinkovine, ki primarno **ne** delujejo antitrombotično:

- statini (zaviralci HMG-CoA reduktaze, ki znižujejo raven krvnega holesterola + pleiotropni učinki – učinek na trombocite),
- ACE inhibitorji in/ali diuretiki (zniževanje krvnega tlaka)
- antidiabetiki.

Zmanjševanje dejavnikov tveganja (kajenje in alkohol).

Fibrinolitične učinkovine (1)

Streptokinaza in alteplaza (= r-tPA)

Farmakokinetika:

majhen F (proteini!)

hitra eliminacija ($t_{1/2} < 1\text{h}$):

Streptokinaza:

reakcija s protitelesi ($t_{1/2} = 20\text{ min}$), deaktivacija kompleksa s plazminom/plazminogenom ($t_{1/2} = 40\text{-}80\text{ min}$), razgradnja do peptidov

Alteplaza ($t_{1/2} = 5\text{ min}$ oz. 40 min , dvofazna eliminacija)

IV ali IA aplikacija: bolus injekcija + infuzija

Fibrinolitické učinkovine (2)

Farmakodinamika:

t-PA je endogena substanca → fizio. konc = 5-10 ng/ml, terapevtske do 3000 ng/ml

Neželeni učinki

Krvavitve

Alergične reakcije

Klinična uporaba:

Znotraj 3 do 6 ur po ishemičnem dogodku (!)
0,9 mg/kg (10% odmerka kot bolus injekcija,
ostanek kot 60 minutna infuzija)

Antiagregacijske učinkovine

- Acetilsalicilna kislina (ASK)
- Klopido­grel
- Tiklopidin (uporaba pri IMK se opušča zaradi resnih neželenih učinkov: nevtropenija in trombotična trombocitopenična purpura)
- Dipiridamol (tudi v kombinaciji z ASK)

ASK

- Inhibicija encima COX (**cox1** in cox2) →
 - Trombociti: manjša sinteza TXA₂ (posp. agregacije)
Učinek na trombocitih je ireverzibilen
 - Vaskularne endotelne celice: manjša sinteza PGI₂
(zaviralec agregacije)
- Odmerjanje ASK:
 - Odmerki nad 1g: antirevmatično delovanje (kronične vnetne bolezni)
 - Odmerki med 300 in 1000 mg: (antipiretično in analgetično delovanje)
 - Odmerki med 30 do 300 mg: **antiagregacijsko delovanje odmerki čim nižji (1x dnevno) !**

Farmakokinetika ASK (1)

- Hitra absorpcija
- Distribucija (visoka vezava na plazemske proteine)
- Eliminacija ($t_{1/2} = 20$ min, problem pri 1x dnevnem jemanju?):
 - First pass metabolizem (nastanek salicilne kisline, ki nima antiagregacijskega učinka, zavira pa sintezo PG)
- Neželeni učinki:
 - Krvavitve v prebavnem traktu – **neodvisno od odmerka**,
 - Intoleranca na ASK (rinitis, astma)
 - *Interakcije z učinkovinami (metotreksat, sulfonamidni antidiabetiki, valprojska kislina)*

Farmakokinetika ASK (2)

- Gastrorezistentne tablete ASPIRIN (tablete z zadržanim sproščanjem) PROTECT 100 in 300:
 - ASK se ne sprosti v želodcu → manjša iritacija želodčne stene
 - Zakasnjena absorbcija ASK ($t_{\max} = 3 - 6 \text{ h}$)
 - Manj krvavitev v prebavnem traktu kot pri tabletah s takojšnjim sproščanjem

Klopidogrel

- PREDZDRAVILO: antiagregacijsko delovanje ima njegov metabolit
- Učinek nastopi takoj, maksimalni učinek se doseže po 3 – 7 dneh, po prenehanju jemanja učinek je opazen še 5 dni
- Učinkovitejši od ASK, ne pa bolj stroškovno učinkovit, zato ni zdravilo izbora
- Zdravilo izbora pri pacientih z GI obolenji in v sekundarni preventivi

FK klopidogrela

- Hitra absorpcija ($t_{\max} = 1\text{h}$, $F = 50\%$)
- Distribucija (visoka vezava na plazemske proteine)
- Eliminacija (predvsem metabolizem):
 - zelo hitra (po 2 h so konc. klopidogrela zelo nizke – **problem pri 1x dnevnem (75 mg) odmerjanju?**)
 - glavni metabolit je neaktiven
 - aktivnega metabolita v plazmi še niso detektirali
- Neželeni učinki:
 - povezani s krvno slikov (levkopenija, nevtropenija – pojav resnih zapletov je veliko manjši kot pri tiklopidinu),
- Interindividualna variabilnost v odzivu:
 - opažena hiper- oz. hipoodzivnost pri nekaterih pacientih,
 - uvedba individualnega režima odmerjanja

Dipiridamol

- Delovanje:
 - antiagregacijsko
 - vazodilatacijsko (vpliv na endotelijske celice)
- Odmerjanje:
 - za optimalen učinek so potrebne koncentracije med 0.5 do 2.0 mikrog/ml
 - monoterapija (redko): 3-4x na dan po 75 mg
 - kombinacija z ASK: 2x dnevno eno kapsulo s podaljšanim sproščanjem 200 mg dipiridamola in takojšnjim sproščanjem 25 mg ASK

FK dipiridamola

- Hitra absorpcija, $F = 60\%$, first pass
- Distribucija (volumen distribucije 5l)
- Eliminacija
 - predvsem metabolizem II faze, glukuronidacija
 - $t_{1/2} = 40$ min → večkratna aplikacija
- Farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem
- Tarapevtsko je optimalna oblika, kjer je dipiridamol v kombinaciji z ASK (200mg + 25mg)

Ločeno dajanje ASK in dipiridamola ni ekvivalent tej obliki!

Antikoagulacijske učinkovine

- Varfarin - najpomembnejši peroralni antikoagulant
Heparin – intravensko dajanje!
- Antiagregacijska vs. antikoagulantna terapija:
primarna preventiva: starost, AF, umetne srčne zaklopke
sekundarna preventiva:
tromboembolija iz srca, neučinkovita AA terapija
- Delovanje varfarina:
Kompetitivni inhibitor **vitamin K** reduktaze, ki aktivira nekatere koagulacijske faktorje (**časovni zamik**)

Farmakokinetika varfarina

- Absorpcija (hitra, $F = 1$)
- Distribucija (visoka vezava na plazemske proteine)
- Kiralna učinkovina – dajanje racemne zmesi:

Različna eliminacija (metabolizem I in II faze) enatiomer:

R-varfarin:

$t_{1/2} = 43 \pm 14$ h

pl očistek = 0.028 ml/min/kg

$C^{ss} = 0.95 \pm 0.45$ ng/ml

4', 6, 7, 8 in 10 OH-varfarin

CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19

S- varfarin (močnejši):

$t_{1/2} = 32 \pm 12$ h

pl očistek = 0.055 ml/min/kg

$C^{ss} = 0.50 \pm 0.25$ ng/ml

7 OH-varfarin

CYP2C9

Odmerjanje varfarina

- Komplikacije (hiper- in hipoodzivnost) tako pri uvajanju kot pri vzdrževanju terapije:
- Individualni režim odmerjanja (0.5 – 50 mg dnevno)
- Uvajanje terapije:
 - 1. dan: 2x po 3 mg dnevno,
 - kasneje: prilagajanje odmerka dokler ni INR (umerjeno mednarodno razmerje protrombinskega časa) med 2.0 in 3.0 vsaj dva dni zapored
- Redne kontrole (1x mesečno)

Odmerjanje varfarina

Odmerek je odvisen od:

- genetskega polimorfizma *CYP2C9* (3 aleli)
pacienti z *CYP2C9* 1*/x* in x*/x* imajo za 40%
in 64% nižji odmerek kot tisti z 1*/1* genotipom
- starosti
- telesne teže
- sočasnega jemanja zdravil
- vnosa hrane bogate z vitaminom K

Interakcije z varfarinom – povečan antikoagulacijski učinek

INHIBICIJA metabolizma varfarina

Statini: fluvastatin > simvastatin = lovastatin

Antidiabetiki: sulfonamidi

Antibiotiki: eritromicin, klaritromicin, kloramfenikol,

Antimikotiki: flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, miconazol

Kemoterapevtiki: ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, metronidazol,
trimetoprim + sulfometoksazol

Ostali: alopurinol, amiodaron, cimetidin, fenofibrat, propranolol, propafenon

FARMAKODINAMSKI VPLIV

vsi antitrombotiki, anabolni steroidi, antiestrogeni, tiroksin, fibrati, fenitoin

Interakcije z varfarinom – zmanjšán antikoagulacijski učinek

INDUKCIJA metabolizma varfarina

barbiturati, karbamazepin, fenitoin, grizeofulvin, primidon, rifabutin, rifampicin

Zmanjšana absorpcija varfarina

holestiramin, holestipol

FARMAKODINAMSKI VPLIV

peroralni kontraceptivi, vitamin K, tirostatiki

Hrana, bogata z vitaminom K: avokado, koleraba, brstični ohrovt, čičerika, brokoli, cvetača, zelena solata, zelje, jetra...

Farmakoepidemiologija IMK

Spremljanje oz. ocena porabe zdravil:

ATC/DDD metodologija;

definiran dnevni odmerek je povprečen odmerek zdravila, ki se uporablja dnevno pri odraslem bolniku za glavno indikacijo

$$\text{DDD}/1000 \text{ preb. na dan} = \frac{\text{količina izdanega zdravila v enem letu} * 1000 \text{ prebivalcev}}{\text{DDD} * 365 \text{ dni} * \text{število prebivalcev}}$$

Poraba zdravil pri IMK v Sloveniji

Ambulantna poraba (v DDD na 1000 preb. na dan)
antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil

		Celotna poraba in vrednost		Poraba in vrednost za IMK	
		2002	2003	2002	2003
B01AC AA	DDD/1000 preb. na dan	37,25	40,91	2,98	3,28
	Vrednost receptov #	1860,8	2113,4	148,86	169,07
B01AA AC	DDD/1000 preb. na dan	4,8	5,36	0,12	0,13
	Vrednost receptov #	142,98	138,76	3,58	4,59

vrednost zdravil izdanih na recept v milijonih SIT

Primerjava po državah

Ambulanta poraba (v DDD na 1000 preb. na dan)
antiagregacijskih in antikoagulacijskih zdravil

	SLOVENIJA		NORVEŠKA #		FINSKA		ŠVEDSKA	
	2002	2003	2002	2003	2002	2003	2002	2003
B01AC AA	37,25	40,91	56,63	59,13	87,38	92,29	65,71	68,17
B01AA AK	4,8	5,4	9,6	9,7	8,4	8,9	6,2	6,6

#Podatki zajemajo tudi bolnišnično porabo

Poraba antiagregacijskih zdravil v Sloveniji na Norveškem in Finskem

	SLOVENIJA (%)		NORVEŠKA (%) #		FINSKA (%)	
	2002	2003	2002	2003	2002	2003
klopidogrel	9,68	10,84	1,25	2,28	0,61	2
tiklopidin	<u>5,11</u>	<u>3,99</u>	0,16	0,14	0	0
ASK	84,1	83,8	95,8	94,6	95	95,3
dipiridamol	1,24	1,28	2,33	2,39	3,38	3,79
dipiridamol + ASK	0	0.14	0.48	0.51	0	0

Podatki zajemajo tudi bolnišnično porabo

Farmakoeconomika zdravil

Primerjava stroškov in kliničnih izidov zdravljenja;

→ učinkovitejša razporeditev sredstev v zdravstvenem varstvu

■ Razdelitev stroškov zdravljenja:

- neposredni stroški,
 - medicinski stroški (bolnišnica, zdravniki, nabava zdravil)
 - nemedicinski stroški (vsa nemedicinska oskrba)
- posredni stroški,
- neotipljivi stroški (psihosocialne posledice bolezni).

Stroški zdravljenja IMK (v SIT za leto 2002)

	LAŽJA oblika	ZMERNNA oblika	ZELO HUDA oblika	SKUPAJ vse oblike
število bolnikov	400	350	250	1000
neposredni zdravila	84.946	89.789	76.262	84.470 (2,9%)
med. stroški na bolnika	1.180.471	2.258.018	3.365.207	2.103.796 (72,6%)
ostali #				
posredni med. stroški na bolnika	374.961	596.856	534.758	492.574 (17,0%)
neposredni nemed. stroški na bolnika	193.607	208.283	208.283	223.782 (7,6%)
SKUPAJ na bolnika	1.833.984	3.214.001	4.184.510	2.904.622

to so stroški pregledov, hospitalizacije, rehabilitacije (tudi namestitve v domu starejših občanov)

Analiza stroškovne učinkovitosti

- **Acetilsalicilna kislina** vs. Klopidogrel
- Acetilsalicilna kislina vs. **ASK + dipiridamol**

Shah H, Gondek K.

Aspirin Plus Extended-release Dipyridamole or Clopidogrel Compared with Aspirin Monotherapy for the Prevention of Recurrent Ischemic Stroke:

A Cost- Effectiveness Analysis.

Clin Ther. 2000; 22: 362-370.

Zaključek

- Pri akutni IMK je pomembno hitro prepoznavanje znakov IMK ter takojšna aplikacija fibrinolitičnih učinkovin (v letu 2003 je bilo tako zdravljenih le 33 pacientov – 1%).
- Večja uporaba antiagregacijskih (vendar ne klopidozola) in antikoagulacijskih učinkovin v primarni in sekundarni preventivi IMK.
- Sočasno zdravljenje s statini.
- Posebna skrb pri diabetikih in hipertonikih