

Pomen
FARMAKOKINETIKE IN FARMAKODINAMIKE
pri napovedovanju kliničnih učinkov
zdravil za zdravljenje Parkinsonove bolezni

Igor Locatelli, Aleš Mrhar

Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani

Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

Zdravljenje PB

- **Značilne motorične motnje pri PB:**
 - motnje telesne drže,
 - upočasnjeno gibanje (bradikinezija),
 - tresenje v mirovanju (tremor),
 - otrdelost (rigidnost).
- **Zdravljenje PB je simptomatsko.**

Farmakoterapija PB (1)

- i. Zdravilo prvega izbora: kombinacija levodope in perifernega zaviralca L-dopa-dekarboksilaze (PDI); benserazid in karbidopa.**

Neželeni učinki:

- **v gastrointestinalnem traktu (slabost, bruhanje, driska),**
- **kardiovaskularne motnje (motnje srčnega ritma in krvnega tlaka, lahko se pojavi ortostatska hipotenzija zaradi vazodilatornega delovanja dopamina na periferiji),**
- **med dolgotrajnim zdravljenjem lahko pride do nihanj v kliničnem učinku (vklopno-izklopni pojav):**
 - **vklop: nehoteni gibi (diskinezije)**
 - **izklop: negibnost (akinezije)**

Farmakoterapija PB (2)

ii. Zaviralci katehol-O-metil transferaze (entakapon in tolkapon) – dopolnilna terapija k levodopi + PDI.

- upočasnijo presnovo dopamina, s tem povečajo učinek pripravka z levodopo + PDI,
- entakapon se aplicira skupaj z levodopo + PDI,
- tolkapon deluje tako centralno kot periferno, hepatotoksičen.

iii. Neselektivni agonisti dopamina:

- derivati morfina (apomorfin),
- derivati ergot alkaloidov (bromokriptin, pergolid),
- drugi (pramipeksol, ropinirol).

Farmakoterapija PB (3)

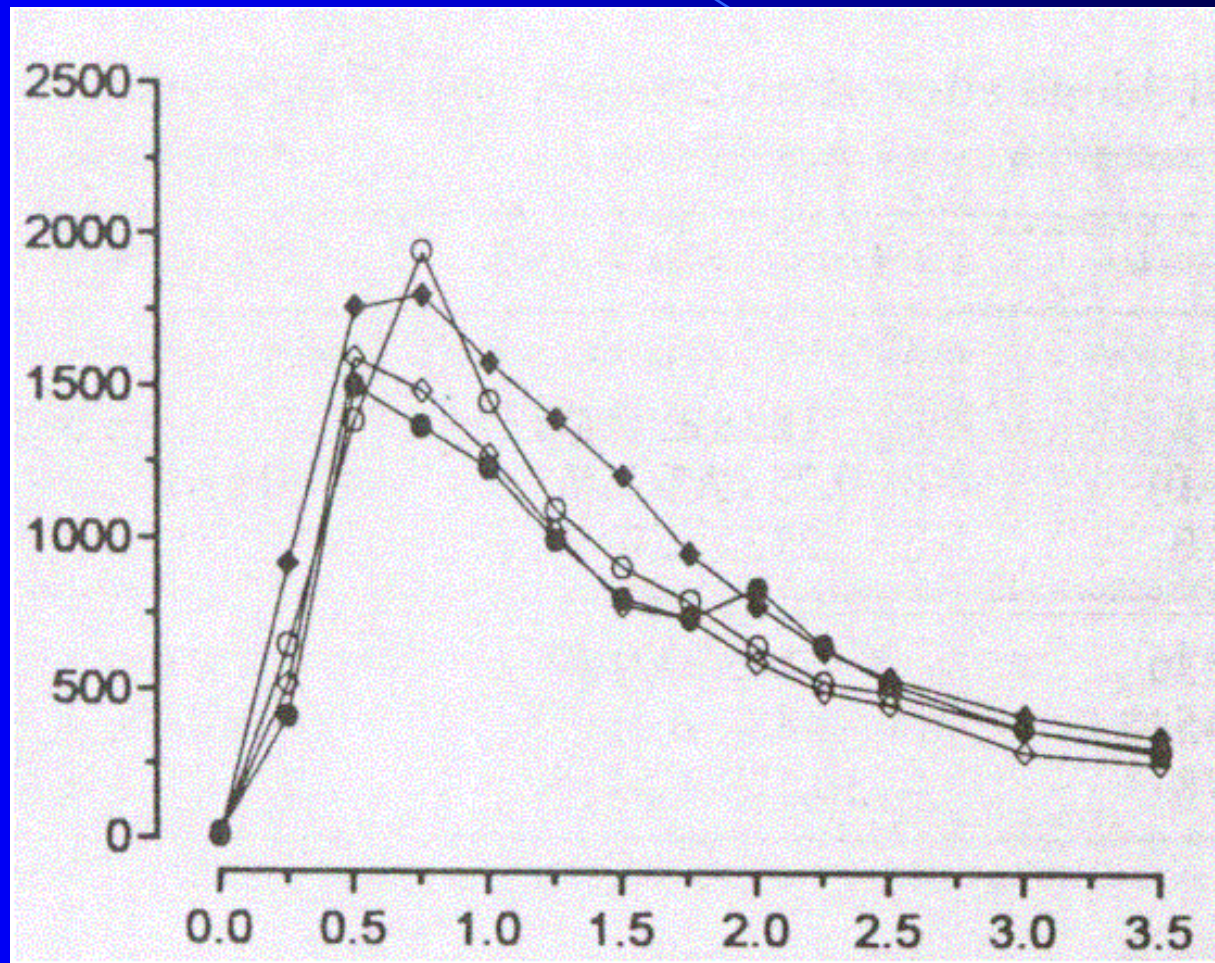
- iv. Selegilin – inhibitor monoamino oksidaze tipa B:**
 - zavira presnovo dopamina centralno.
- v. Centralno delujoči antagonisti muskarinskega receptorja, antiholinergiki (biperiden, triheksilfenidil):**
 - uporabljajo se pri zgodnjem stadiju PB ali kot dopolnilna terapija z dopaminergiki.
- vi. Amantadin:**
 - vpliva na sproščanje in privzem dopamina,
 - uporablja se pri zgodnjem stadiju PB.
- vii. Klozapin, antipsihotik:**
 - zmanjša diskinezije povzročene pri terapiji z levodopo.

Farmakokinetika (FK)

- Proučevanje usode učinkovine v telesu po aplikaciji zdravila. Proučevanje kako telo vpliva na zdravilo.
- LADME sistem (sproščanje, absorpcija, porazdelitev, metabolizem in eliminacija).
- Časovni potek koncentracij učinkovine ali metabolitov v plazmi; profil $C_p(t)$.
- Pomembna za izbor režima doziranja.

**Plazemske koncentracije levodope po enkratnem odmerku:
(100 mg levodopa + 25 mg benserazid).**

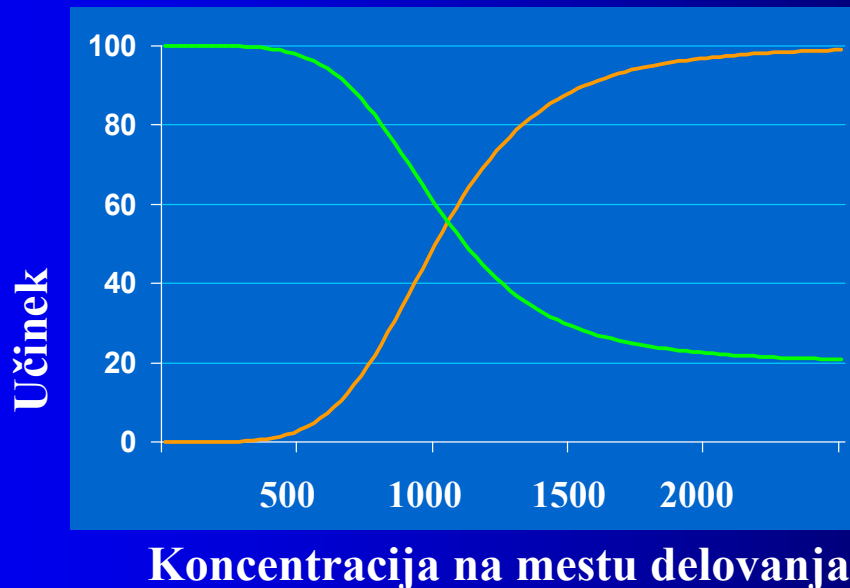
Plazemska koncentracija levodope [ng/ml]



Čas po aplikaciji [h]

Farmakodinamika (FD)

- Interakcija učinkovina – receptor (encim).
- Učinek v odvisnosti od koncentracije učinkovine; $E(C)$.
- Najpogostejši je sigmoidni (Hillov) E_{MAX} model.
 - maksimalni učinek (E_{MAX}) opredeljuje učinkovitost
 - koncentracija, ki sproži 50 % učinka (ED_{50}) opredeljuje jakost



Povezava FK in FD

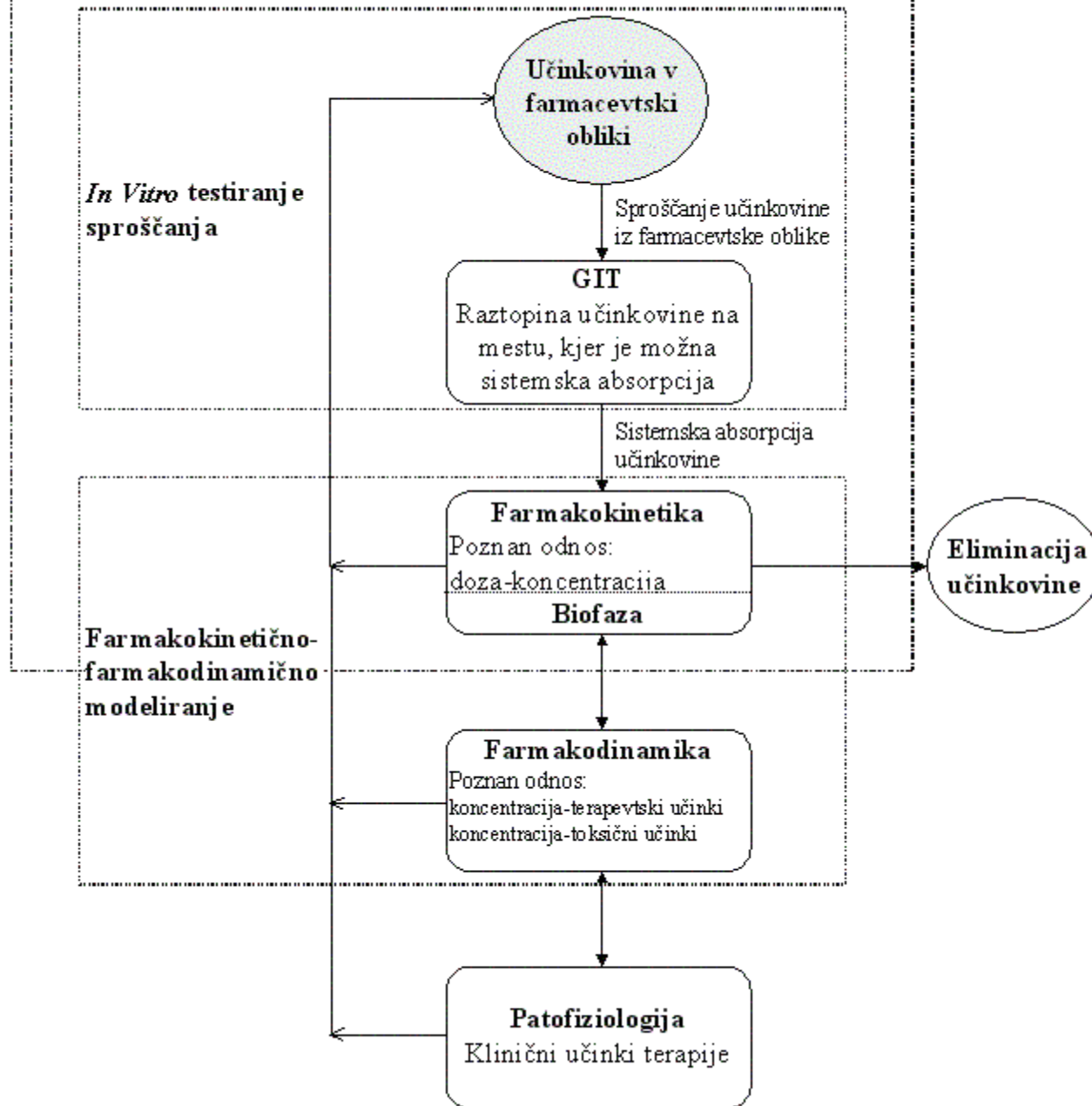
- **Namen te povezave je proučevanje časovnega poteka kliničnih učinkov zdravila.**
- **Napoved in optimizacija zelenega učinka ter zmanjševanje neželenih učinkov zdravila.**

Klinični učinek

Je največkrat posledica sosledja naslednjih procesov:

- 1. Farmakokinetični procesi učinkovine; 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).**
- 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 so klinični učinki (želeni, neželeni), ki jih opazimo (merimo).**

Odnos *in Vitro-in Vivo*



Farmakokinetične lastnosti levodope

	levodopa	levodopa/ karbidopa	levodopa/ benserazid
odmerek (mg)	/	250/25	100/25
odmerjanje	/	3-4 x dnevno (čez dan)	3-4 x dnevno (čez dan)
biološka uporabnost	33 %	80 %	80-98 %
t_{\max} (h)	1.4	0.5-1.0	0.5-2.0
očistek (ml/min)	780	430	420
biološka razpolovna doba (h)	1.0	1.5-2.0	1.5
absorpcija	Mehanizem je facilitiran transport v proksimalnem delu tankega črevesja, predsistemska dekarboksilacija v želodcu		
presnova	Dekarboksilacija, O-metiliranje in Oksidativna deaminacija	Tako karbidopa kot benserazid se hitro presnavljata in izločata z urinom.	
porazdelitev	Samo levodopa prehaja krvnomožgansko pregrado. Samo 10% levodope preide iz plazme v CŽS.		

Farmakokinetične interakcije z levodopo

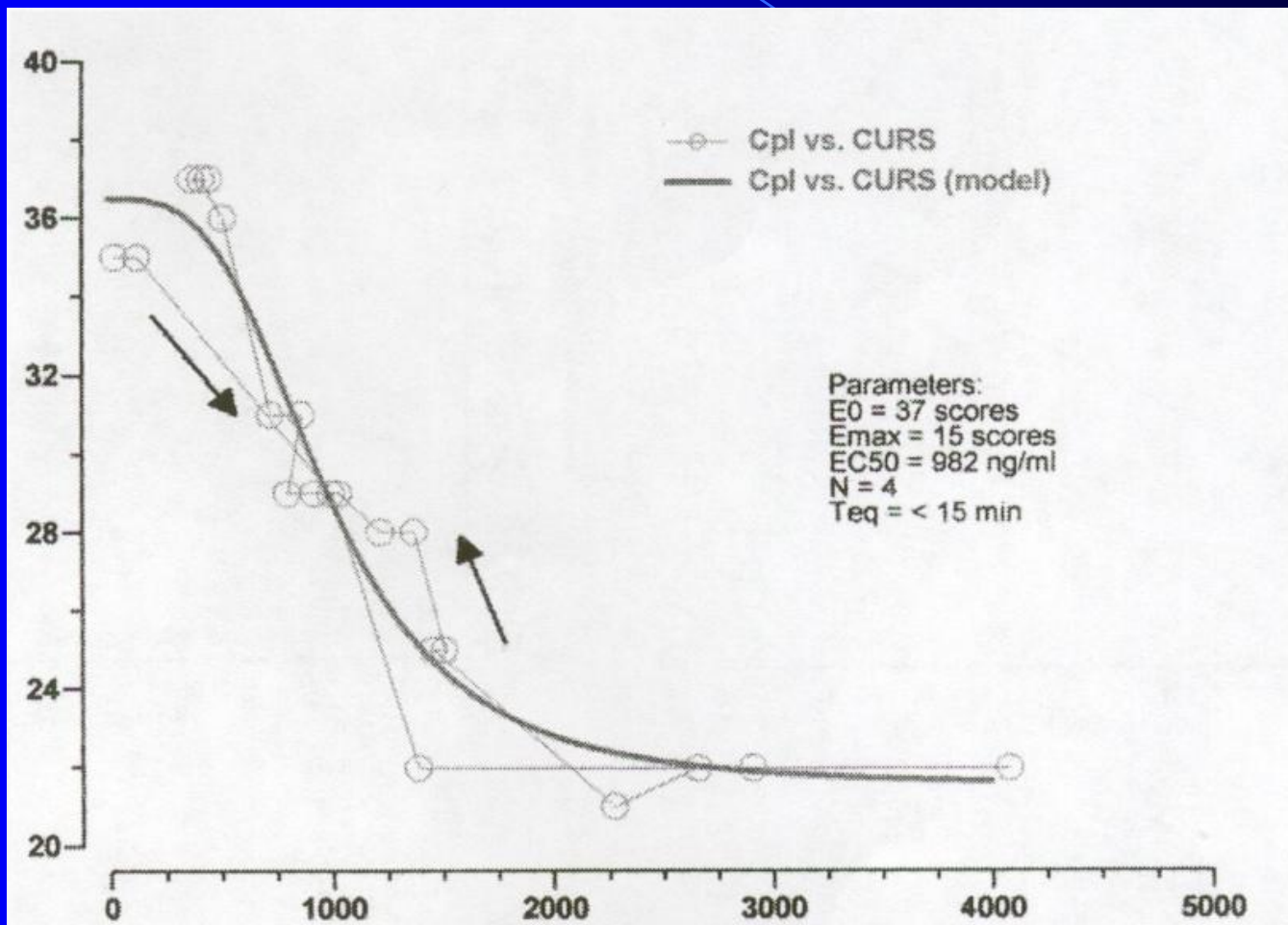
- **Hrana pomembno vpliva na hitrost in obseg absorpcije:**
 - Vpliv hrane na hitrost praznjenja želodca, ki je omejitveni faktor za hitrost absorpcije.
 - Visoka vsebnost proteinov zmanjša obseg absorpcije zaradi kompeticije aminokislin z levodopo, ki je po strukturi tudi aminokislina, podobna tirozinu.
- **Učinkovine, ki zmanjšajo biološko uporabnost:**
 - antacidi,
 - železov sulfat,
 - antagonisti muskarinskih receptorjev,
 - periferno delovanje dopamina.
- **Učinkovine, ki zvečajo biološko uporabnost:**
 - cisaprid (prokinetik).

Določanje kliničnega učinka levodope

- **Uporaba lestvice CURS**
- **(Columbia University Rating Scale):**
 - sestavljena je iz 25 različnih parametrov, ki so karakteristični za motorične motnje pri PB,
 - vsak od teh 25 parametrov je ocenjen po petstopenjski lestvici od 0 (ni motenj) do 4 (najhujše motnje).
- **Farmakodinamski model (Hillov padajoči model):**

$$CURS = E_0 - E_{MAX} \cdot \frac{C^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C^\gamma}$$

Učinek – CURS lestvica



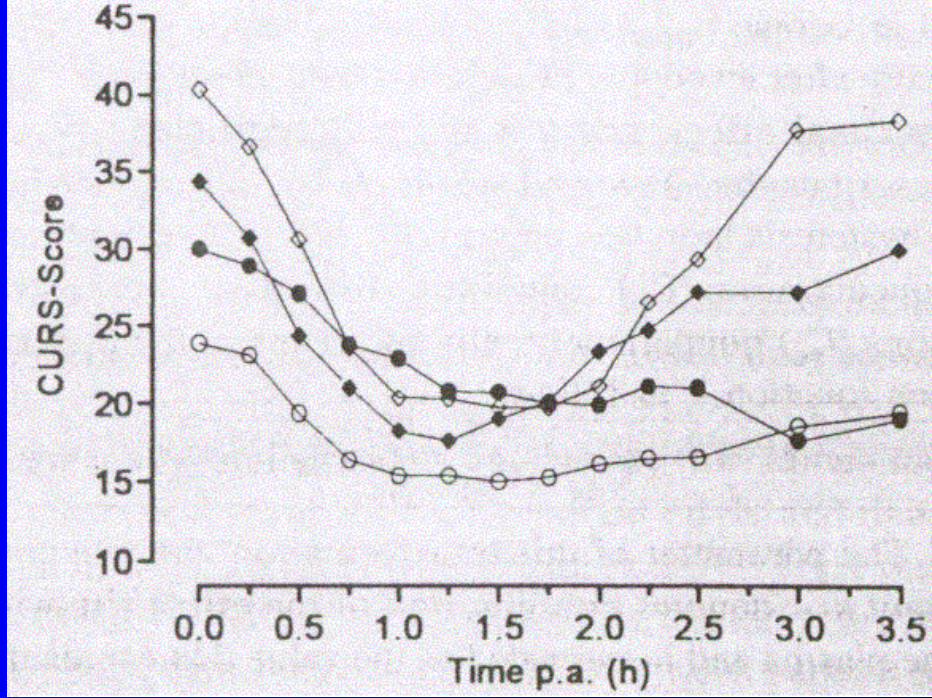
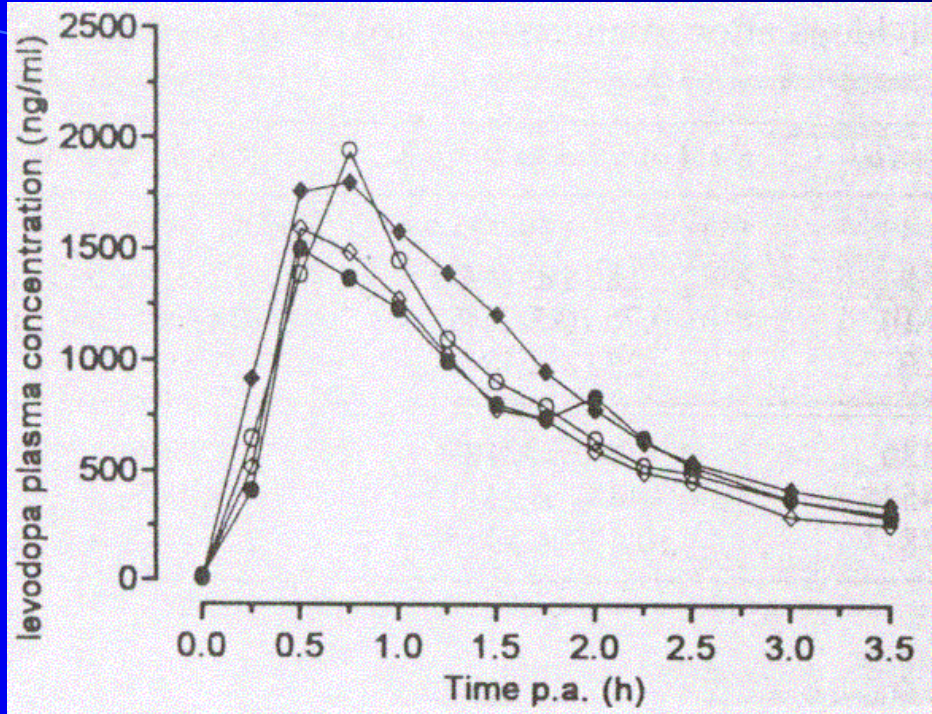
Koncentracije levodope [ng/ml]

Farmakodinamične interakcije z levodopo

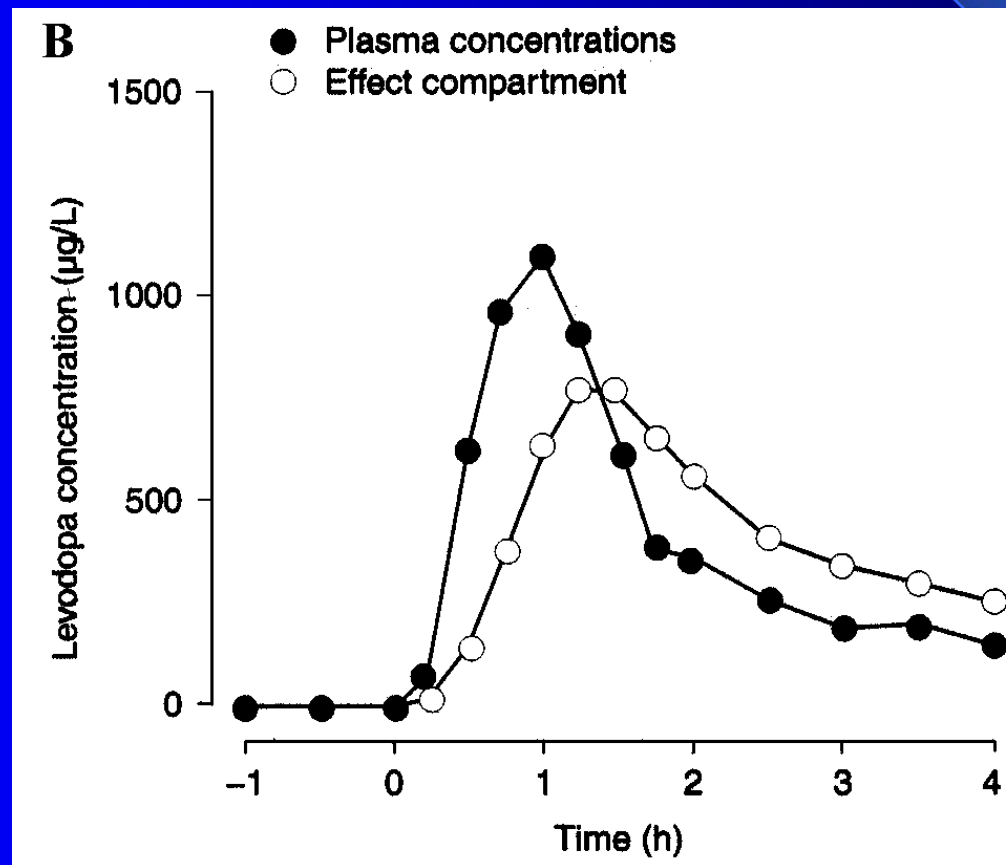
- **Adrenergikom (adrenalin, noradrenalin, amfetamin) levodopa poveča učinek zaradi povečane koncentracije dopamina na periferiji, ki se veže tudi na adrenergične receptorje.**
- **Neselektivnim zaviralcem MAO levodopa poveča učinek, ker pride ob povečani koncentraciji adrenalina še do povečane koncentracije dopamina na periferiji, ki se veže tudi na adrenergične receptorje.**
- **Antipsihotiki (razen klozapina) in opioidi znižajo učinek levodope, ker delujejo centralno antagonistično na dopaminergičnih receptorjih.**

Povezava FK in FD levodope

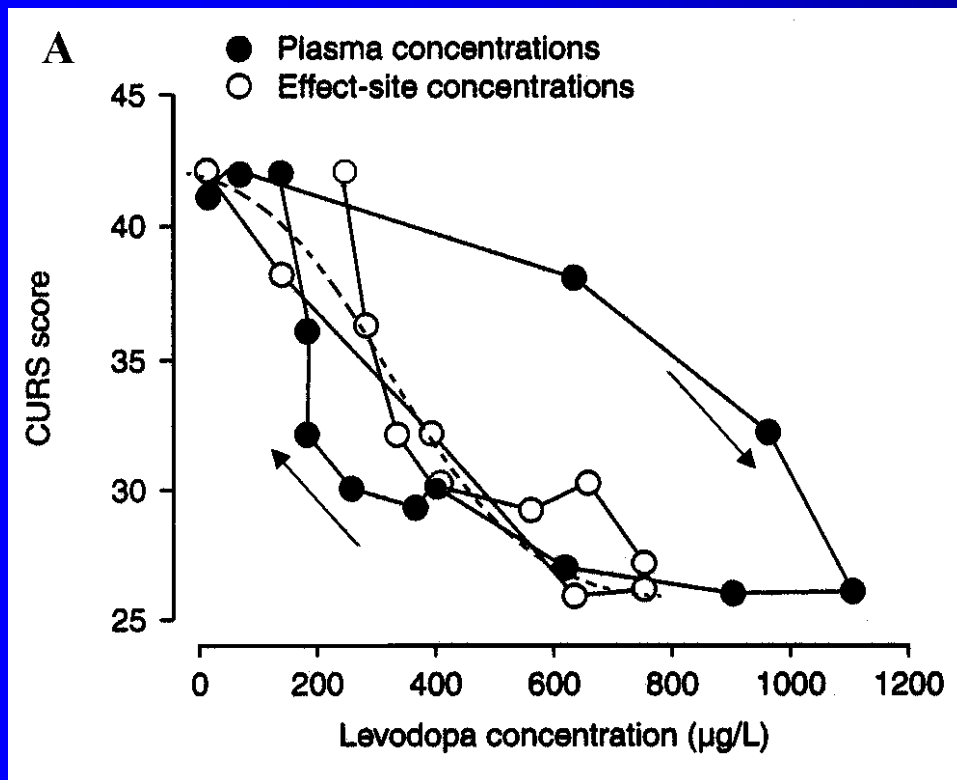
- S povezavo časovnega profila plazemskih koncentracij in časovnega poteka učinka levodope želimo ugotoviti kateri parametri vplivajo klinične učinke.
- FK in FD levodope ne moremo povezati direktno, saj učinek nastopi s časovno zakasnitvijo glede na plazemske koncentracije levodope.



- Proces porazdeljevanja levodope na mesto delovanja ni zanemarljivo kratek.
- FK in FD levodope povežemo indirektno. Koncentracije na mestu delovanja so v korelaciji z učinkom levodope.



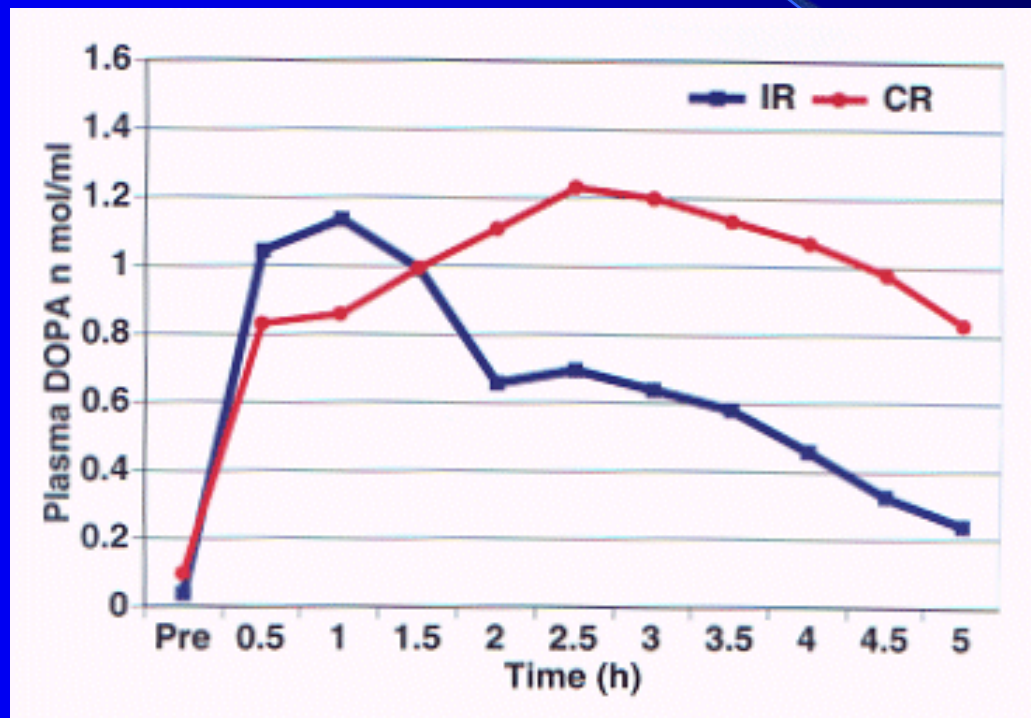
- Koncentracije na mestu delovanja (prazni krogci) so v korelaciji s časovnim potekom kliničnega učinka – površina histereze je minimalna.
- Določimo lahko hitrost prehajanja levodope na mesto delovanja ter parametre farmakodinamskega modela (E_0 , E_{MAX} , EC_{50} in ν).



$$CURS = E_0 - E_{MAX} \cdot \frac{C^\nu}{EC_{50}^\nu + C^\nu}$$

- **Pri zdravljenju z levodopo + PDI lahko pride do nihanj kliničnem učinku (vklopno-izklopni pojav);**
 - v vklopni fazi (faza učinkovanja); v tej fazi se lahko pojavijo nehoteni gibi ali diskinezije,
 - v izklopni fazi (zmanjšan učinek), se pojavi akinezija ali negibnost.
- **S povezavo FK in FD levodope so ugotovili, da so pri bolnikih v začetni fazi zdravljenja z levodopo nihanja v kliničnem učinku posledica nihanj v plazemskih koncentracij levodope.**
- **Nihanja plazemskih koncentracije levodope zmanjšamo z aplikacijo farmacevtske oblike (levodopa+PDI) s podaljšanim sproščanjem, s tem pa tudi zmanjšamo nihanja v kliničnem učinku.**

Farmakokinetični profil farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem (levodopa + karbidopa)



IR; farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem

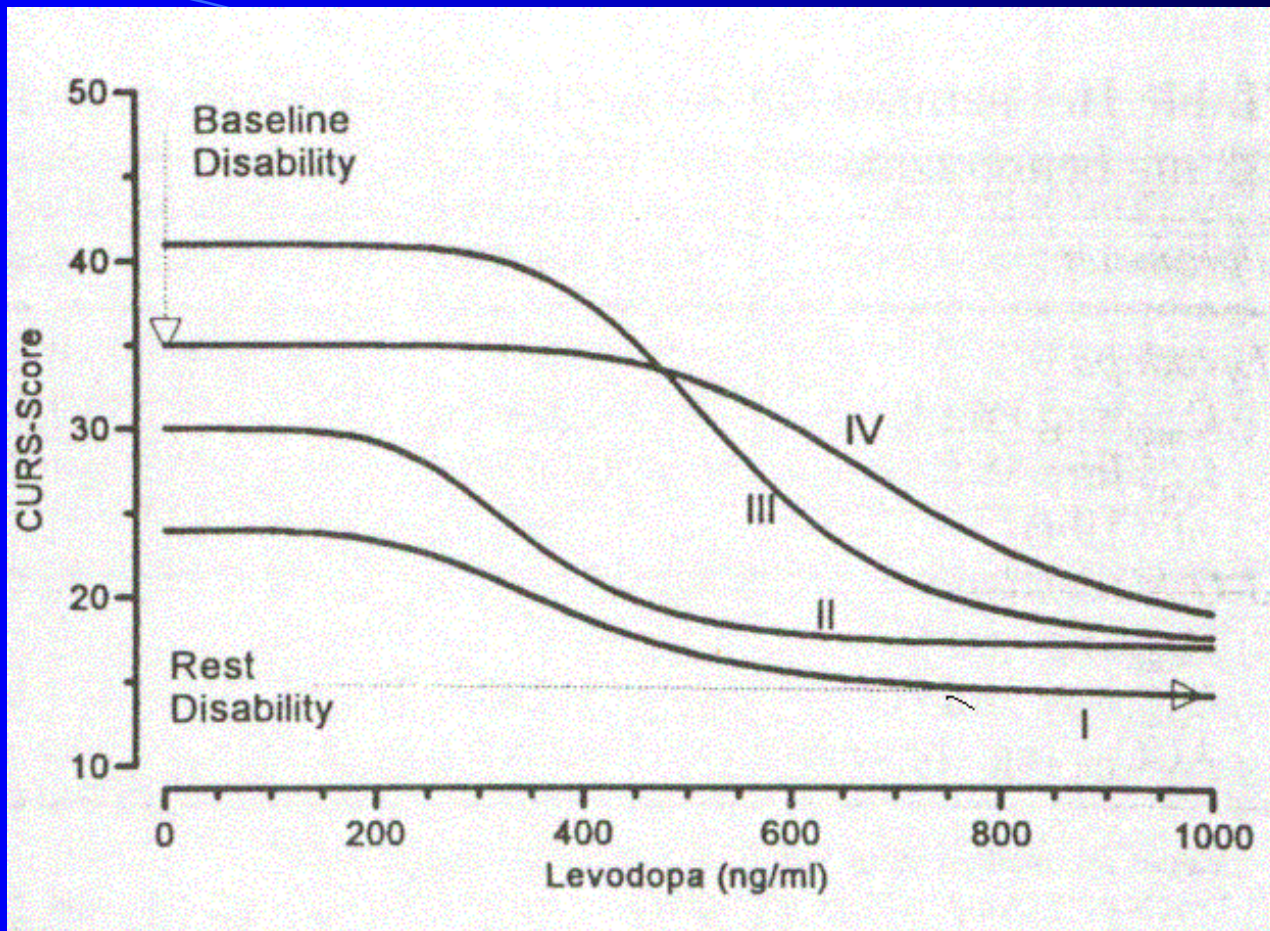
CR; farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem

Farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem

- Biološka uporabnost se zmanjša za 30% v primerjavi z obliko s takojšnjim sproščanjem. Dnevni odmerek je potrebno postopno zvečati za 30%. Pogostnost odmerjanja se zmanjša za 20-40 %.
- Dodatne prednosti takega pripravka:
 - hrana ne vpliva na absorpcijo levodope (pomembno pri pacientih z težavami v GIT), $k_{\text{prehoda skozi želodec}} > k_{\text{sproščanja učinkovine}}$
 - učinkovanje tudi ponoči, jutranja izklopna faza je manj izrazita.
- Problemi pri tem pripravku:
 - zakasnjeno učinkovanje prvega (jutranjega) odmerka, kar preprečimo z dodatno aplikacijo oblike s takojšnjim sproščanjem.

Zapleti pri dolgotrajnem zdravljenju PB

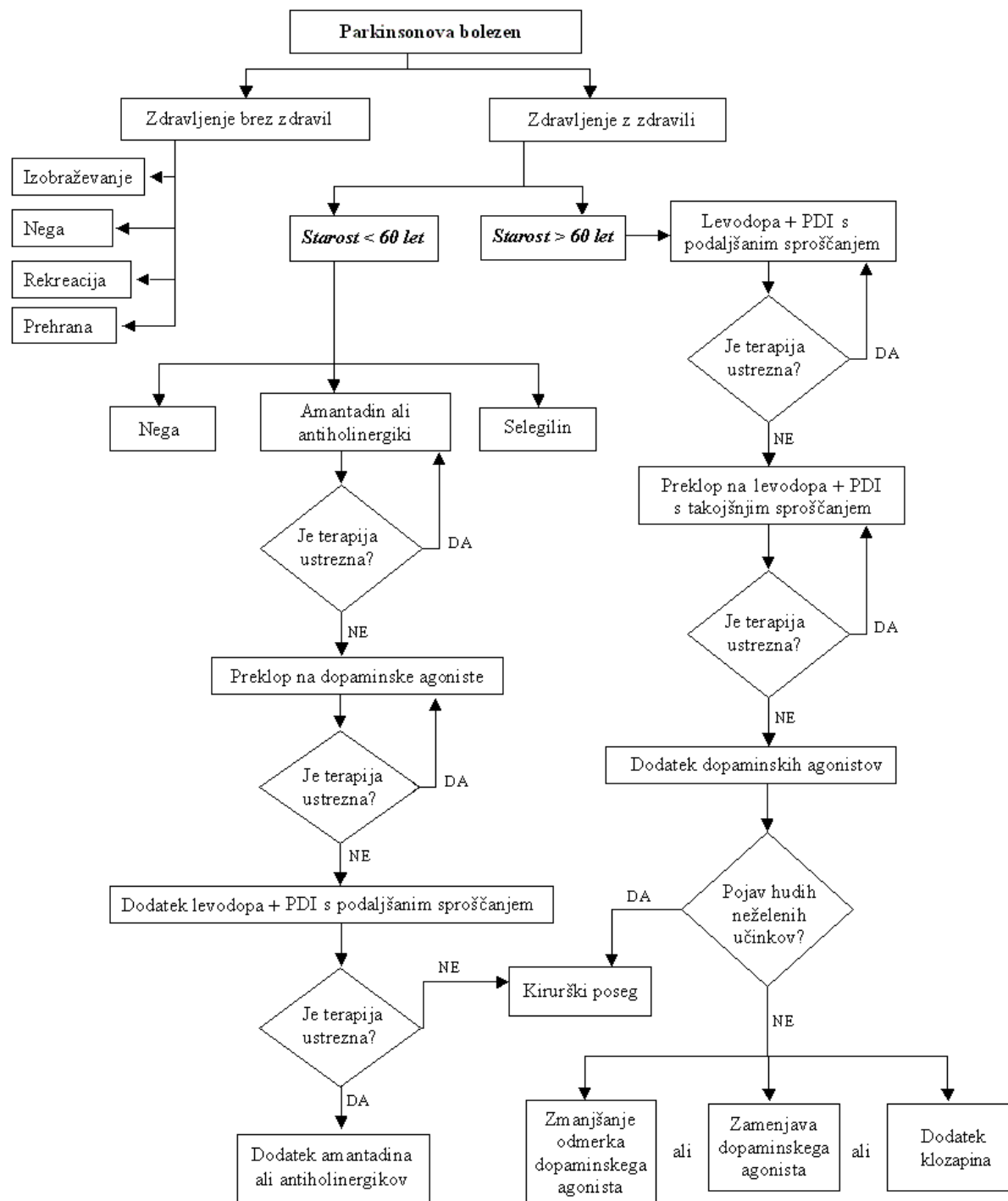
- **Nehoteni gibi ali zgibki (diskinezije) so najbolj pogost zaplet pri dolgotrajni terapiji z levodopo.**
- **S povezavo med FK in FD so pokazali, da imajo pacienti, pri katerih se pojavijo zapleti pri terapiji z levodopo, višje vrednosti za EC_{50} , farmakodinamski profil se pomakne v desno.**
- **Ti pacienti potrebujejo za dosego učinka (odpravljanje simptomov PB) višje koncentracije eksogenega dopamina na mestu delovanja (propadanje dopaminskih nevronov).**
- **Zvečanje koncentracij na mestu delovanja dosežemo z zvečanjem odmerka in/ali skrajšanjem odmernega intervala. To lažje dosežemo z obliko s takojšnjim sproščanjem (levodope + PDI).**



- I – pacienti, ki so prvič prejeli zdravilo z levodopo,**
- II – pacienti, ki so v stabilnem stanju pri terapiji z levodopo,**
- III – pacienti z vklopno-izklopnim pojavom,**
- IV – pacienti z vklopno-izklopnim pojavom in zgibki pri najvišjih koncentracijah.**

Reševanje zapletov pri dolgotrajnem zdravljenju PB

- Zaradi nujno visokih koncentracij eksogenega dopamina v CŽS se pojavijo nehoteni gibi ali zgibki (diskinezije).
- Zmanjšanje nehotenih gibov dosežemo z dodajanjem drugih na dopaminergični sistem delujočih učinkovin:
 - agonistov dopamina,
 - amantadina (povzroča nočne more, zato se ga ne aplicira v popoldanskih urah),
 - klozapina (antagonistično deluje na dopaminske receptorje, ne da bi sprožil znake PB).



Zaključek

- **Povezava farmakokinetike in farmakodinamike učinkovin za zdravljenje PB je izhodišče za izbor:**
 - optimalne kombinacije učinkovin pri PB,
 - optimalnega odmerka ter intervala odmerjanja.
- **Pri tem je nujno sodelovanje z zdravniki, ki na osnovi podatkov, ki izhajajo iz FK/FD modela, ter klinične ocene pacienta, odločijo o zdravljenju PB z zdravili.**