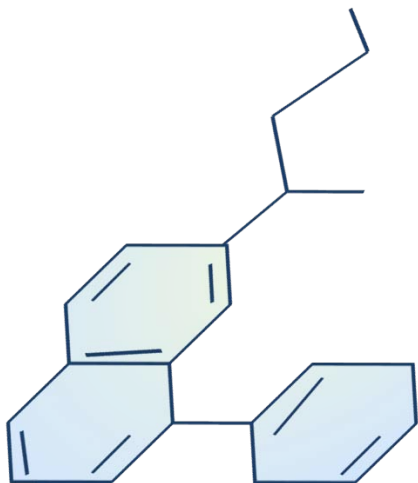


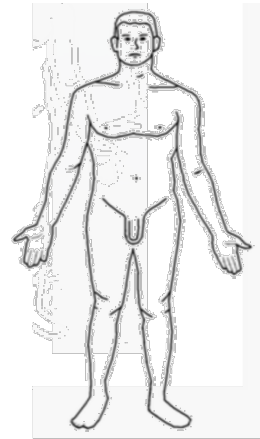
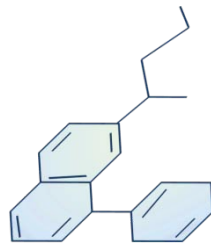
FARMACOCINETICA ȘI FARMACODINAMIA PSIHOTROPELOR



Liana Dehelean
UMF Timșoara

FARMACOCINETICĂ / FARMACODINAMIE

FARMACOCINETICA: studiază felul în care acționează organismul asupra medicamentului



FARMACODINAMIA: studiază felul în care acționează medicamentul asupra organismului

FARMACOCINETICĂ / FARMACODINAMIE

MEDICAMENT:

- Forma de prezentare influențând absorbția
- Legare de proteine
- Chiralitatea (izomeri S și R)
- Hidrofilie/lipofilie
- Caracterul acid sau bazic
- Interacțiunea cu citocromii
- Timp de înjumătățire

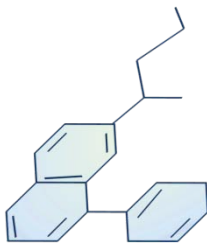
ORGANISM:

- Tubul digestiv: malabsorbție
- Funcția hepatică: metabolizare rapidă, lentă
- Funcția renală: filtrarea glomerulară
- Sistemul imunitar (reacții alergice)
- Vârsta
- Greutatea

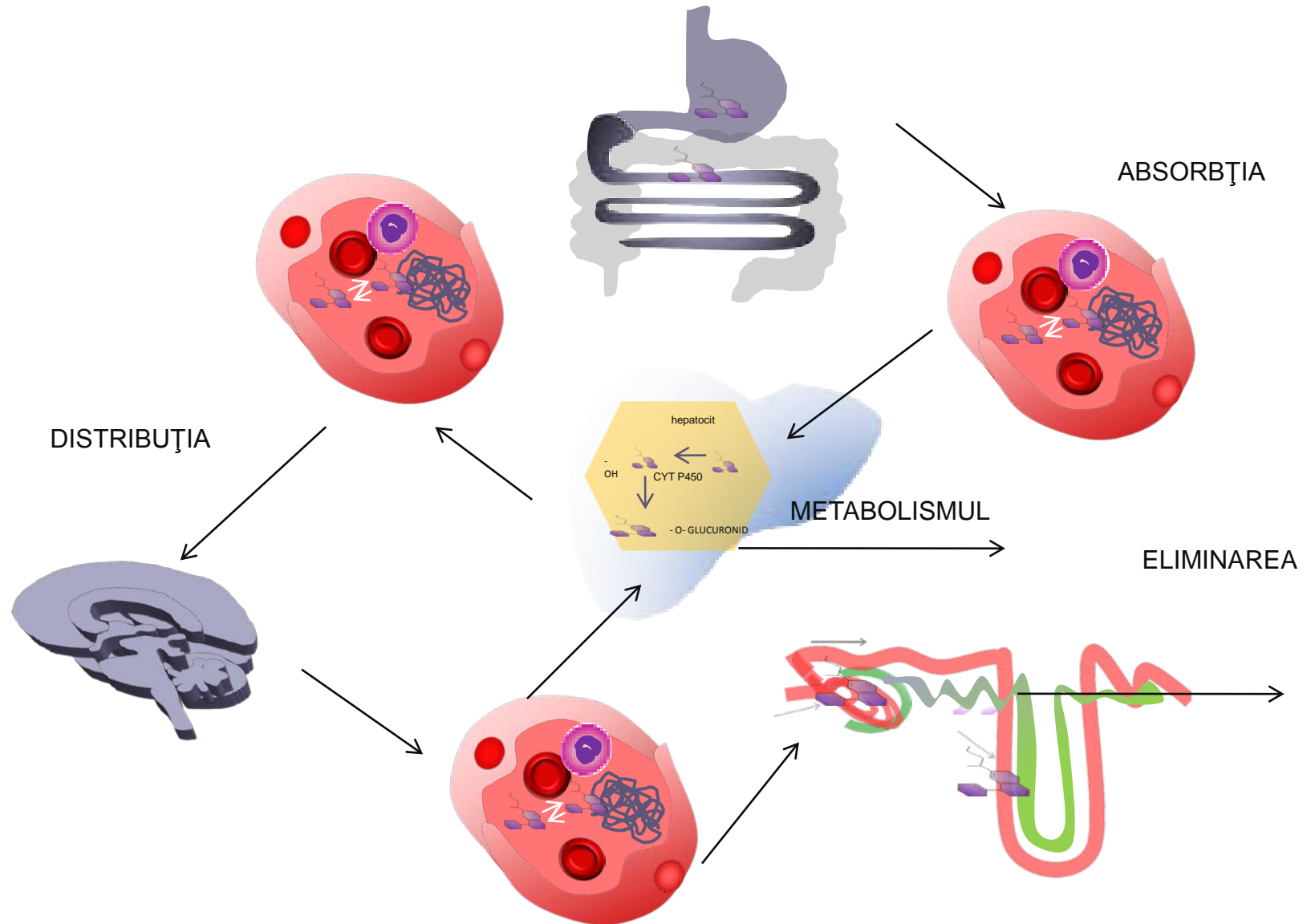
FARMACOCINETICĂ / FARMACODINAMIE

Substanțele lipofile sunt absorbite, distribuite și metabolizate mai ușor decât cele hidrofile

Substanțele hidrofile sunt eliminate mai ușor decât cele lipofile



PSIHOTROPELE: FARMACOCINETICĂ



ABSORBȚIA

Absorbția în stomac:

- 30 min pe stomacul gol
- 3 h pe stomacul plin
- Concentrații plasmatiche mai bune dacă se asociază cu mâncarea: ziprasidonă, sertralină
- Antiacidele scad absorbția fenotiazinelor și sulpiridului



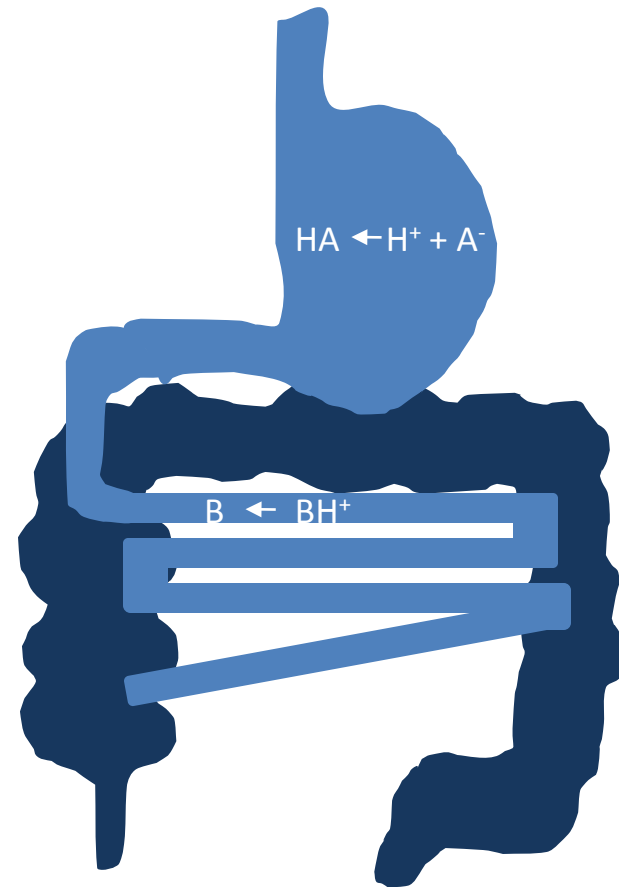
ABSORBȚIA

Absorbția în stomac:

- pH acid
- Medicamentele acide se află sub formă neionizată și se absorb mai bine

Absorbția în intestin:

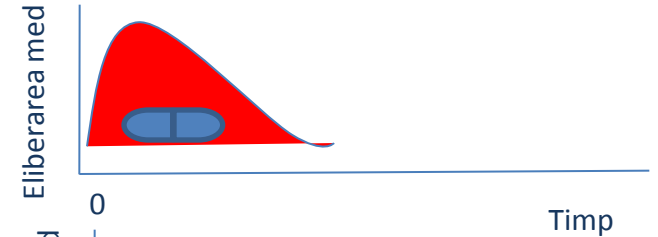
- pH bazic
- Medicamentele bazice se află sub formă neionizată și se absorb mai bine.



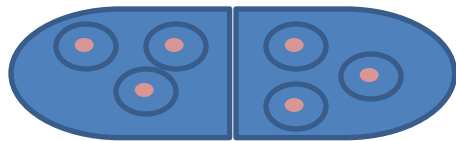
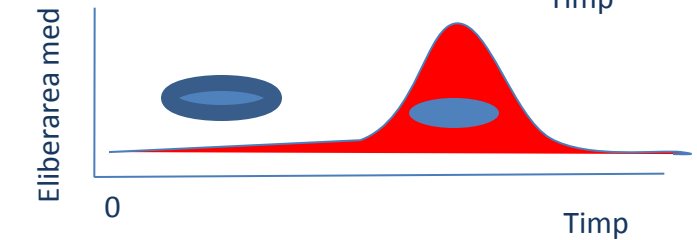
MECANISME DE CONTROL AL ELIBERĂRII MEDICAMENTULI



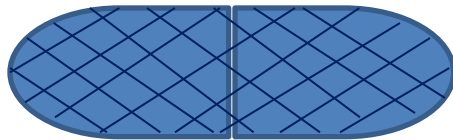
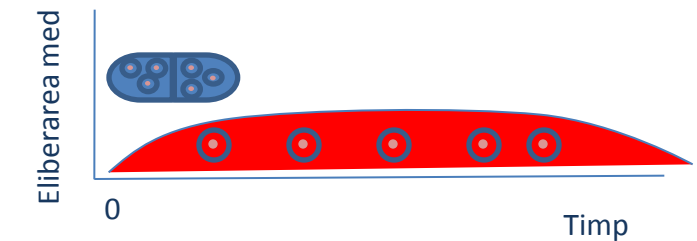
Capsulă



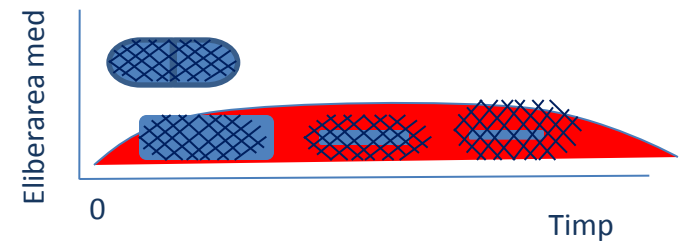
Drajeu (coated tablet)



Capsulă cu granule învelite



Matrice

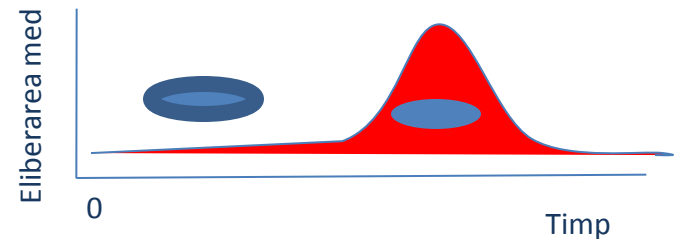


Drajeul

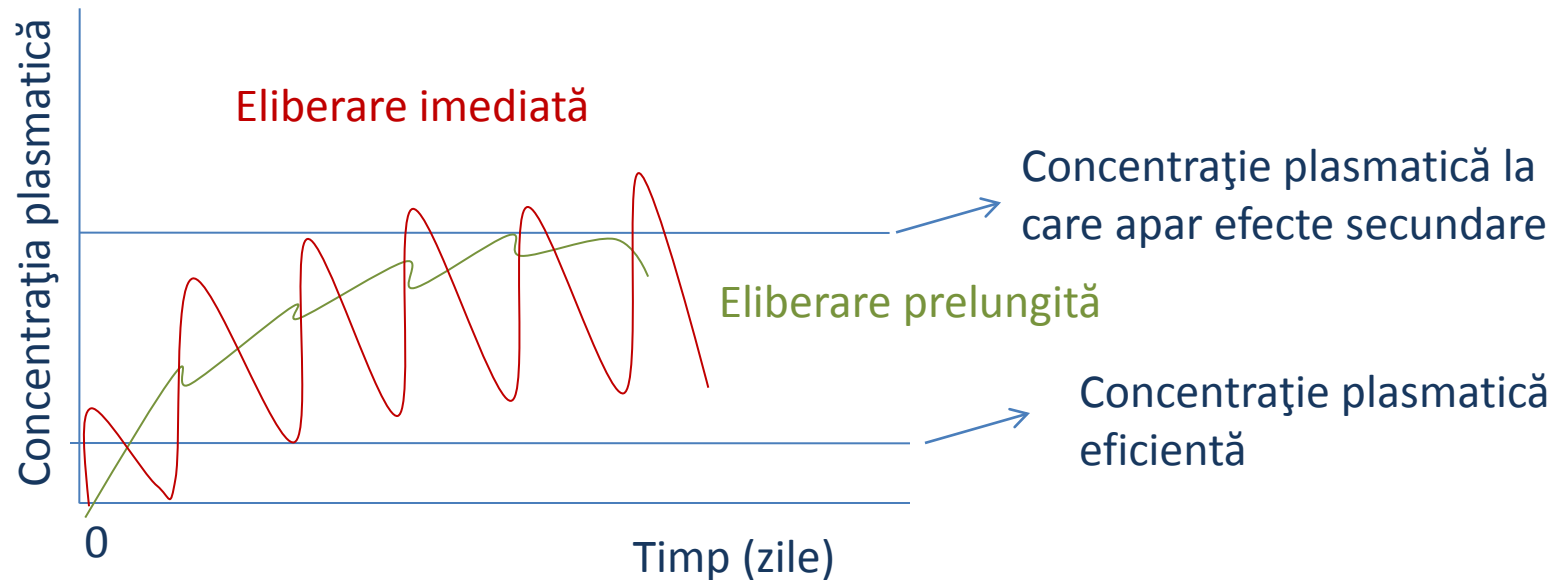
- Avantaje:
 - Protecția unui medicament sensibil (de ex. la aciditatea gastrică)
 - Mascarea unui gust neplăcut
 - Permite colorarea
 - Facilitarea înghițirii



Drajeu (coated tablet)



MEDICAȚIE CU ELIBERARE IMEDIATĂ (IR) VERSUS PRELUNGITĂ (ER)



ELIBERAREA PRELUNGITĂ

- Avantaje:
 - Efecte adverse mai puține datorită reducerii fluctuațiilor plasmatiche, mai ales în zona de concentrație la care se produc efectele secundare.
 - Crește complianța prin reducerea administrărilor
 - Preparatele cu eliberare prelungită care se administrează parenteral pot fi administrat doze mai mici care să fie eficiente fără să producă efecte adverse.
- Dezavantaje:
 - Flexibilitate redusă a dozării
 - Eliminare totală bruscă sau doze prea mici în caz de probleme de fabricație

ELIBERAREA MEDICAMENTULUI

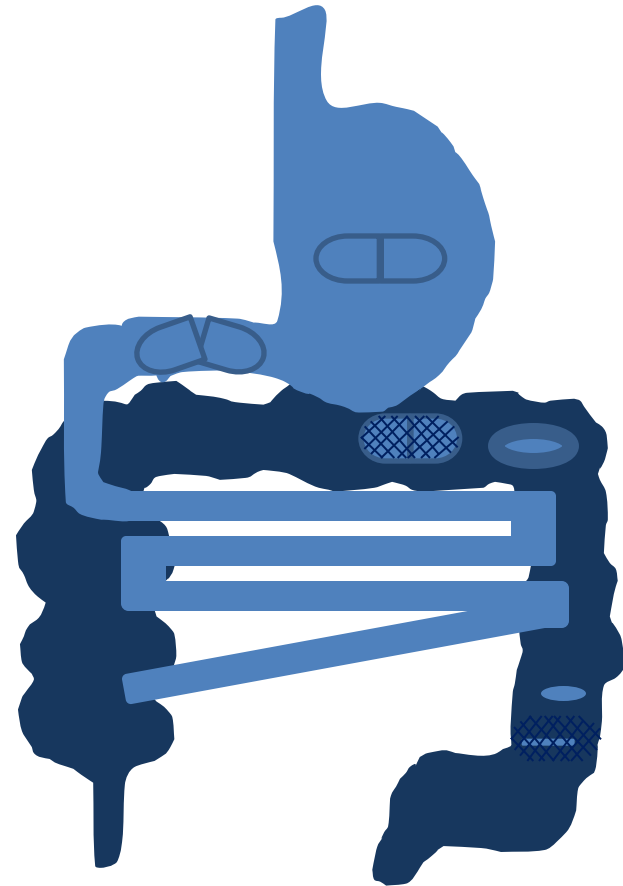
CONTINUED RELEASE/ eliberare prelungită:

SUSTAINED RELEASED

EXTENDED RELEASE

eliberarea medicamentului se face în funcție de concentrația sa

CONTROLLED RELEASE/ eliberare controlată: eliberarea medicamentului se face în timp fără a ține cont de concentrație



TIPURI DE KINETICĂ

- Sustained released: medicamentul va fi eliberat după o kinetică de ordinul 1. De ex. dacă concentrația inițială este de 100 mg și rata eliberării este de 10% per unitatea de timp:

100mg --> 90mg --> 81mg -->72.9 mg ..

- Controlled release: medicamentul va fi eliberat după o kinetică de ordinul 0. De ex. rata eliberării este de 10 mg per unitatea de timp de timp:

100mg -->90mg -->80 mg --> 70 mg
..etc



ELIBERAREA ÎN CIRCULAȚIE LA PRODUSELE CU ADMINISTRARE PARENTERALĂ

Antipsihotice depot (soluții uleioase)

- HALDOL DECANOATE (haloperidol)
- FLUANXOL (flupentixol)
- MODECATE (flufenazină)
- ZYPADHERA (olanzapină long acting)

Antipsihoticele long acting neuleioase

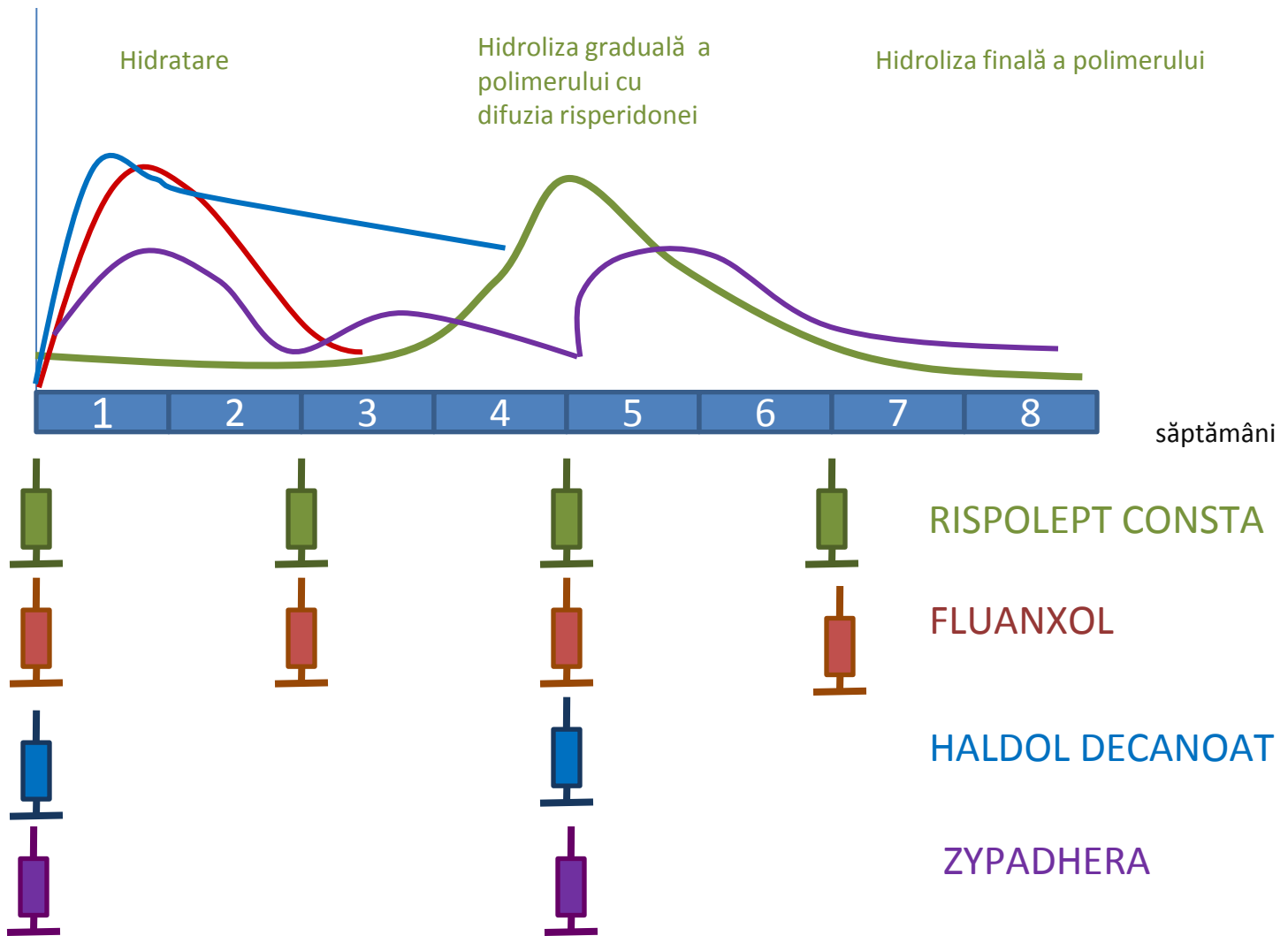
- RISPOLEPT CONSTA (risperidonă long acting)

Diferența dintre antipsihoticele depot și risperidona long acting

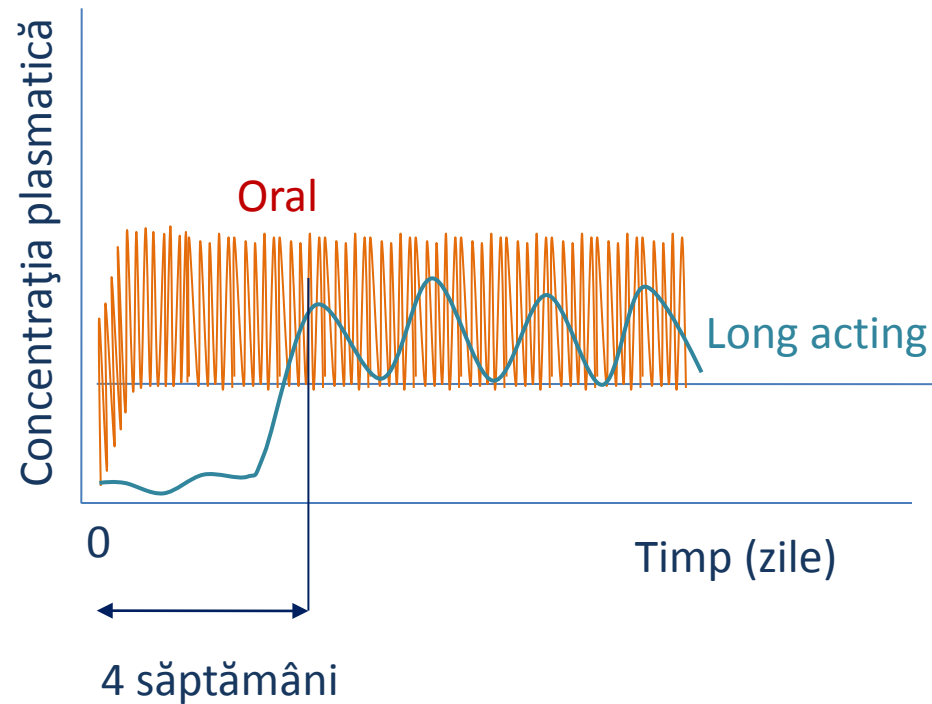


Antipsihoticele cu eliberare prelungită

Concentrația plasmatică



MEDICAȚIA LONG ACTING (LA)

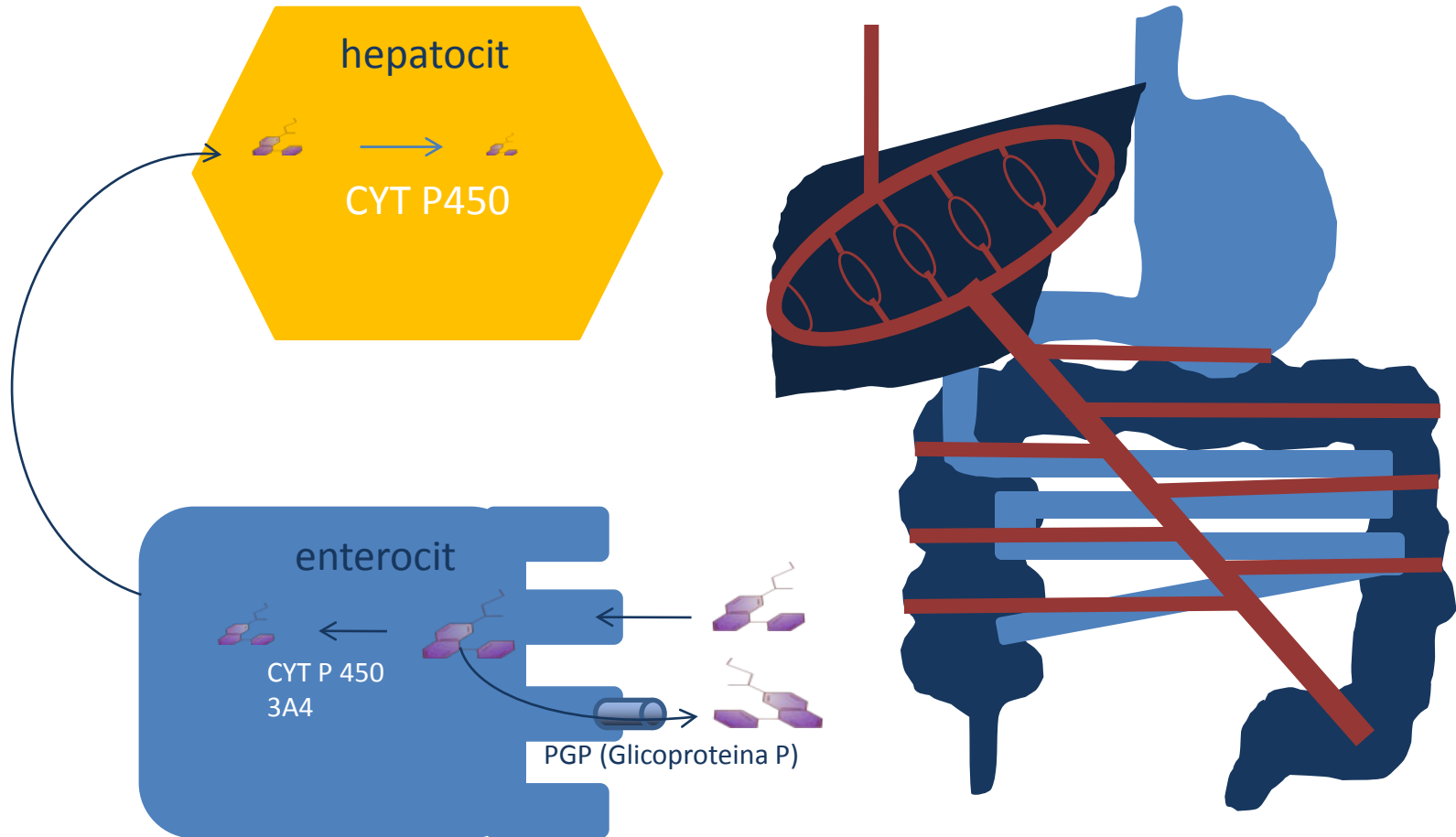


METABOLISMUL ÎN INTESTIN

- CITOCROMUL P450 3A4:
 - 70% din citocromii din intestin
 - Poate metaboliza aprox 43% din midazolam
 - Poate fi inhibat de sucul de grapefruit



GLICOPROTEINA P



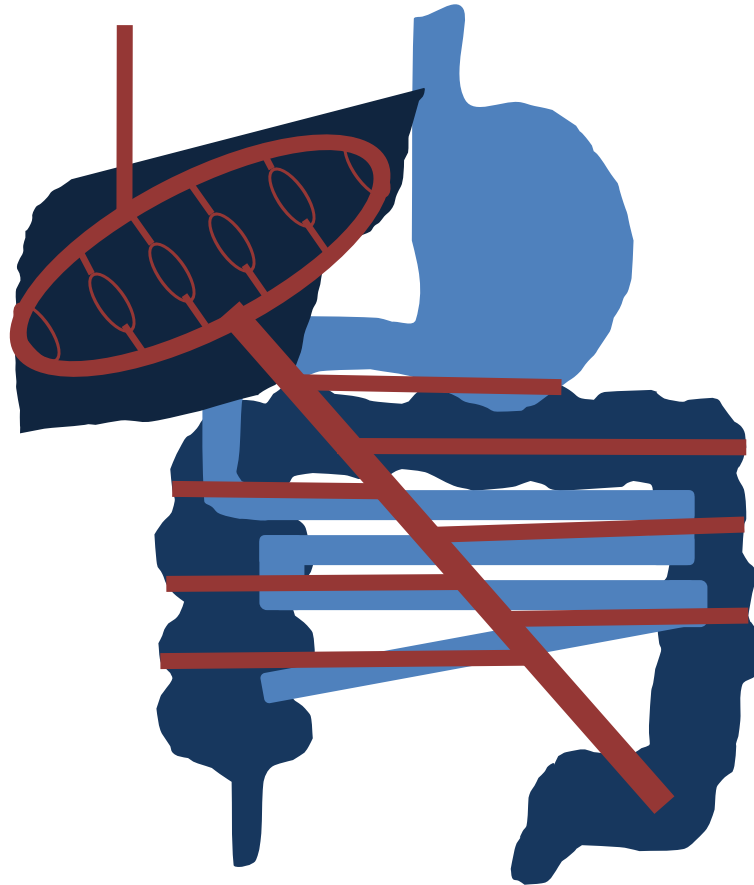
GLICOPROTEINA P

- Moleculă ce face parte din familia transportorilor ABC (ATP binding cassette)
- Se întâlnește la nivelul intestinului, ficatului, rinichilor și endoteliului vascular cerebral (bariera hemato-encefalică)
- constituie o pompă de eflux pentru medicamente
- Olanzapina și risperidona pot inhiba glicoproteina P la nivelul barierei hemato-encefalice Wang JS et al., Psychopharmacology, 2006;187(4):415-423

METABOLISMUL HEPATIC: primul pasaj hepatic



Dacă medicamentul este mai puțin lipofil și se leagă în % mare de proteinele plasmatic, riscul de a fi preluat de ficat este mai mic, efectul primului pasaj hepatic va fi mic



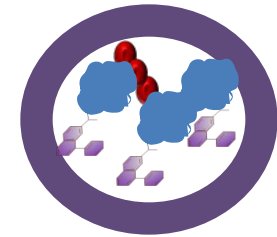
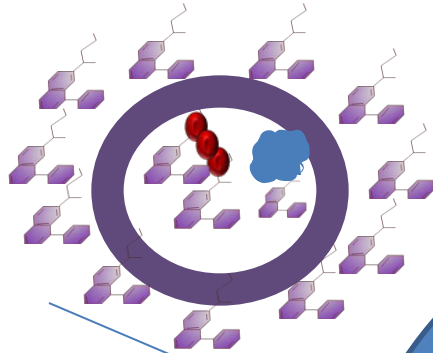
Dacă medicamentul este lipofil și se leagă în % mic de proteinele plasmatic, riscul de a fi preluat de ficat este mai mare, efectul primului pasaj hepatic va fi mai important (catabolism)

DISTRIBUȚIA ÎN ORGANISM

Cant. de medicament din corp

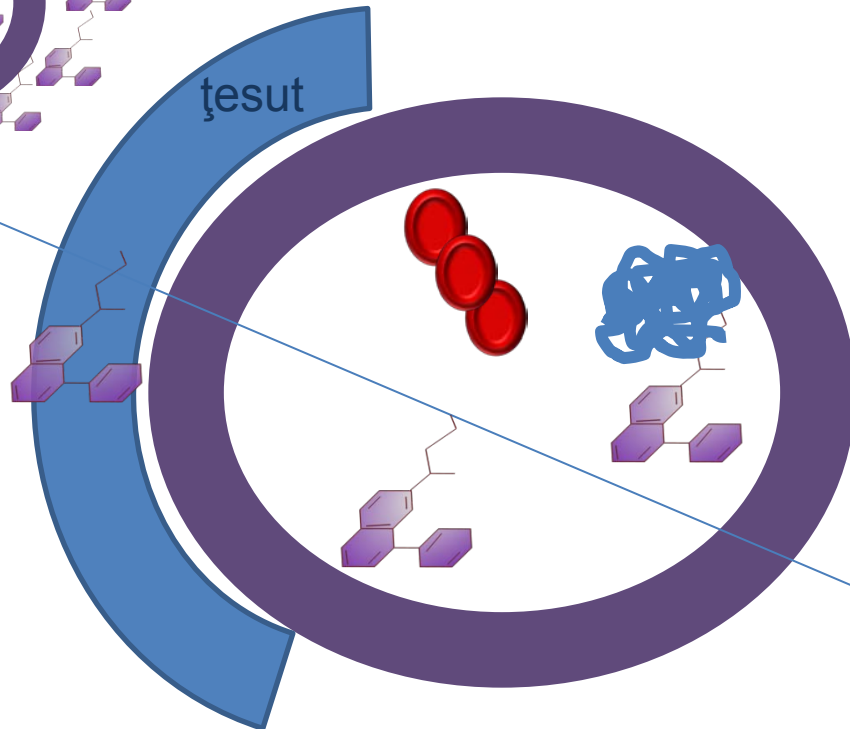
Volumul de distribuție =

Conc. plasmatică a medicamentului



Volum de distribuție mare:

- medicament lipofil ce pătrunde în țesuturi
- medicament slab legat de proteine

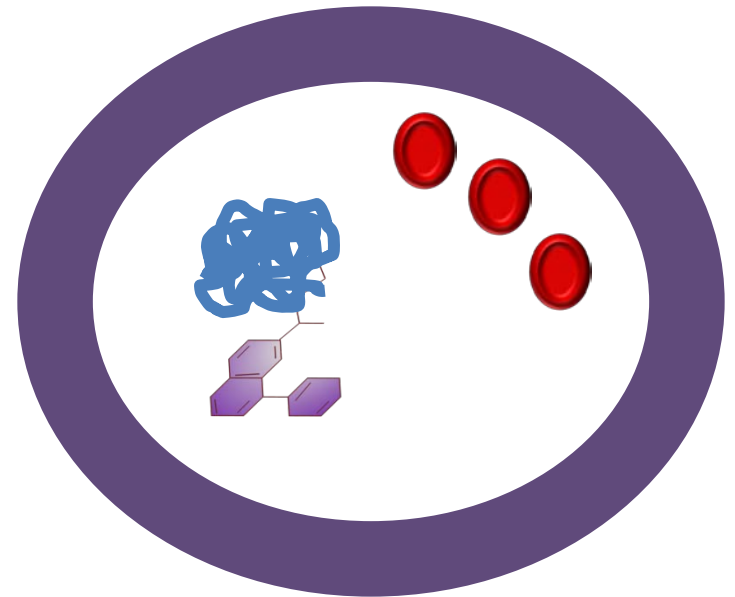


Volum de distribuție mic:

- medicament hidrofил
- medicament puternic legat de proteine

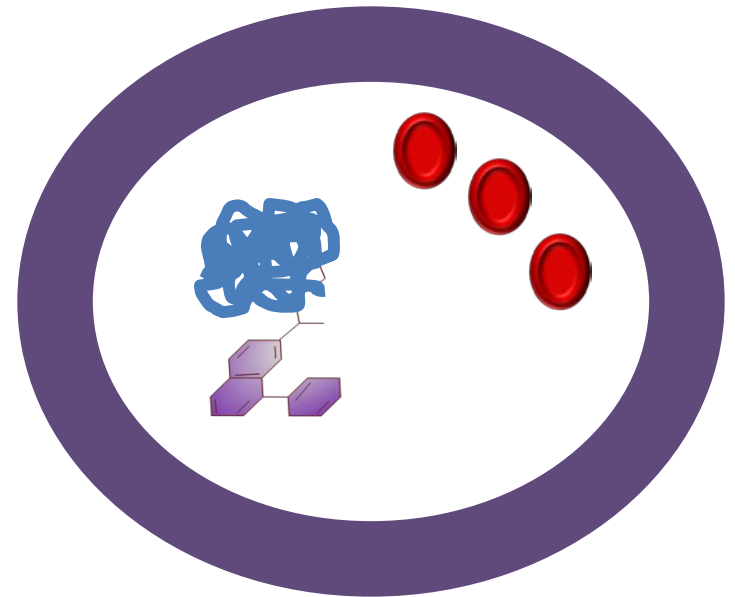
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Unele medicamente care nu sunt solubile în plasmă (cele lipofile) sunt transportate către organele țintă cu ajutorul proteinelor plasmaticice (care conțin regiuni lipofile)



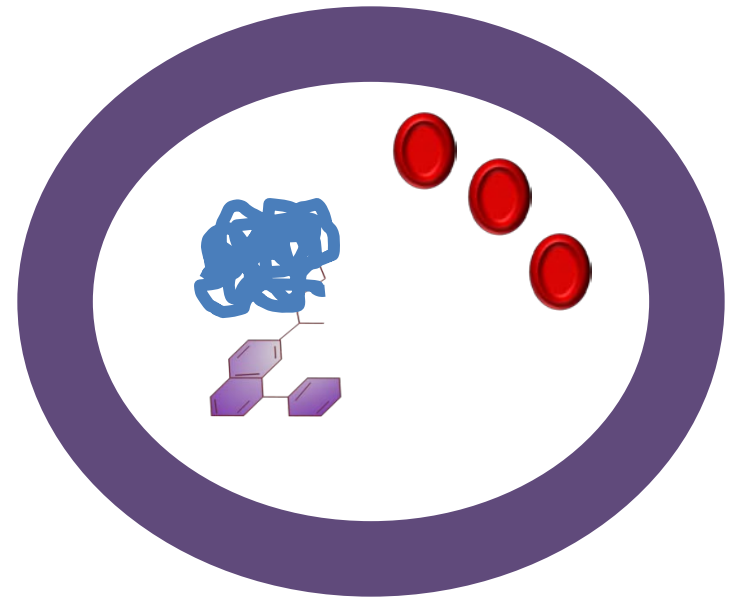
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Legarea de proteine a unui medicament afectează distribuția și eliminarea sa:
 - fracțiunea legată de proteine nu e preluată de ficat pentru catabolizare (doar fracțiunea liberă)
 - fracțiunea legată de proteine nu se filtrează glomerular (doar fracțiunea liberă se filtrează)

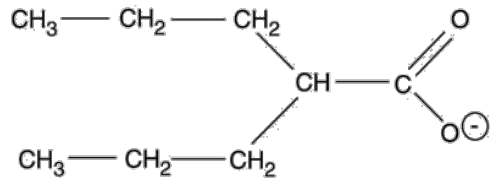


DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

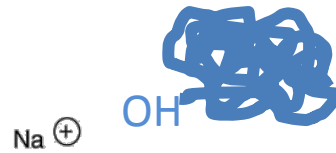
- Medicamentele acide se leagă de albuminele bazice
- Medicamentele bazice se leagă de alfa glicoproteinele acide
- Lipoproteinele se leagă atât de medicamentele acide cât și de cele bazice



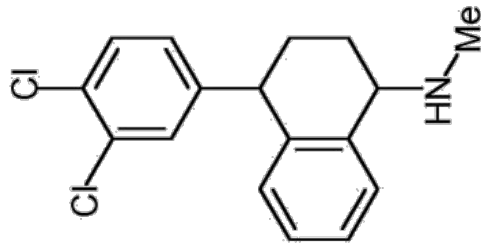
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE



Valproat (acid)



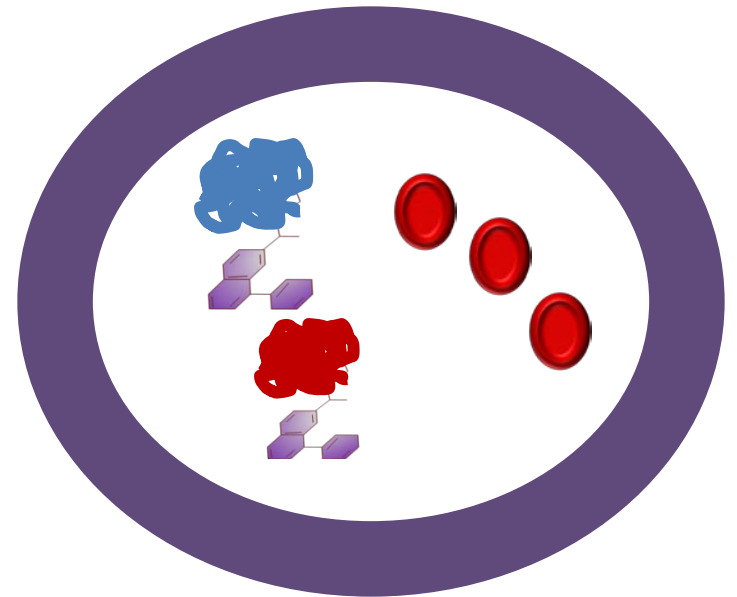
Albumină bazică



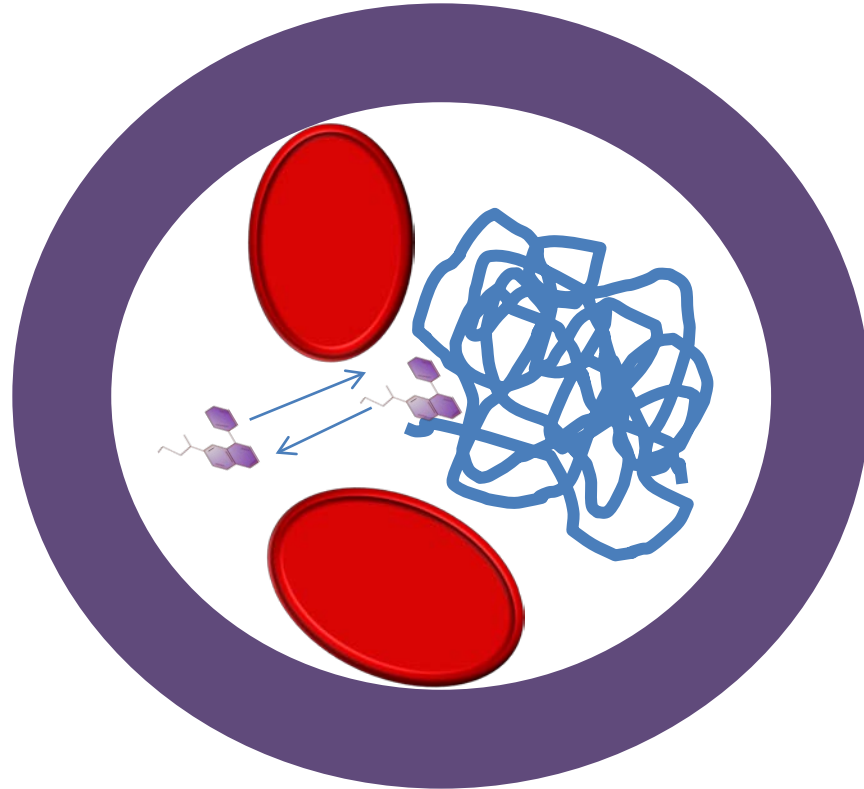
Sertralina (bază)



Glicoproteine acide



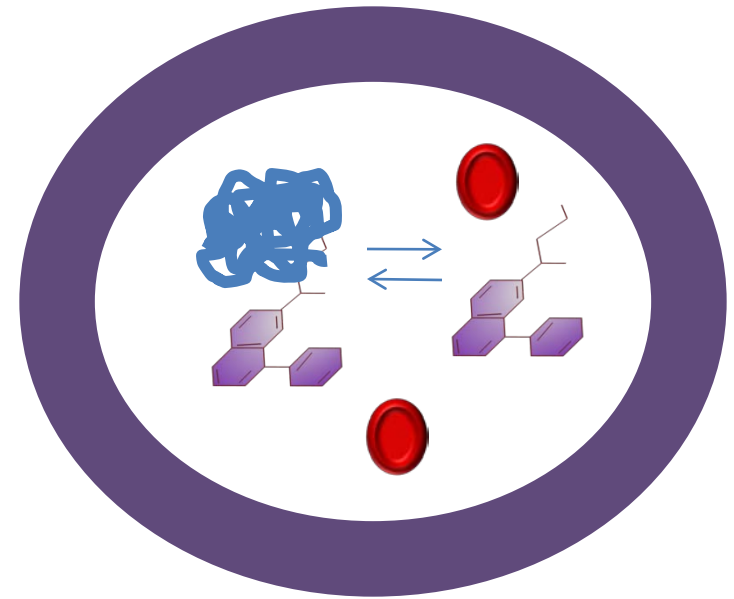
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE



Legarea de proteine este reversibilă, iar gradul depinde de concentrația fracțiunii libere: pe măsură ce se elimină fracțiunea liberă, va fi înlocuită cu desprinderea fracțiunii legate de pe proteine

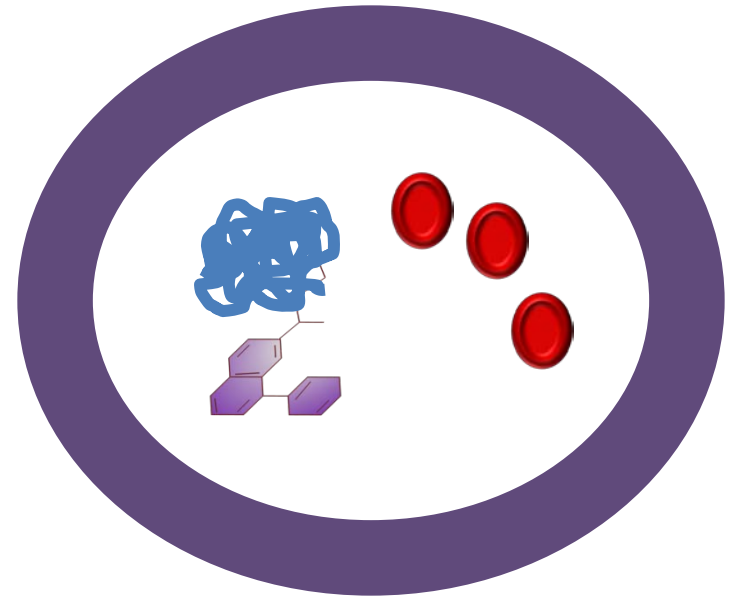
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Frațiunea legată acționează ca un rezervor
- Frațiunea liberă este activă: intensitatea efectului medicamentos depinde de concentrația fracțiunii libere



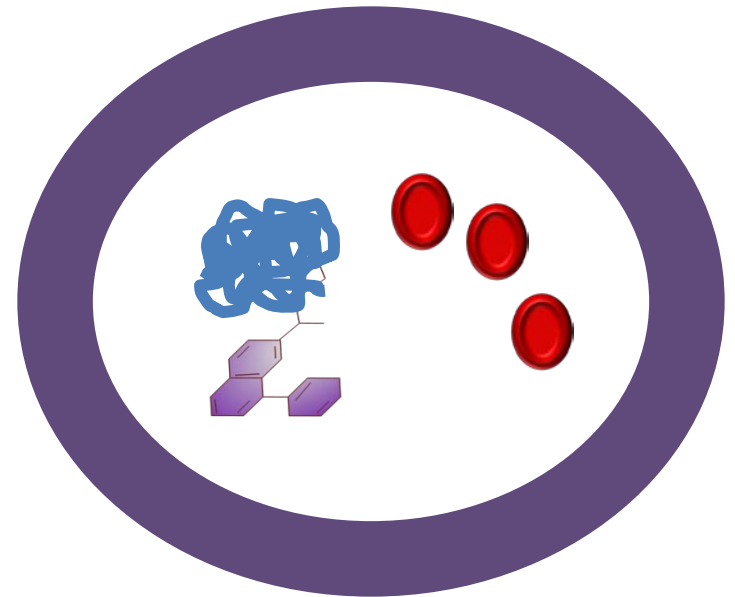
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Legare puternică: $>90\%$
- Legare slabă: $<50\%$
- Pentru a deplasa un alt medicament de pe o proteină legarea de proteine a medicamentului concurent trebuie să fie puternică



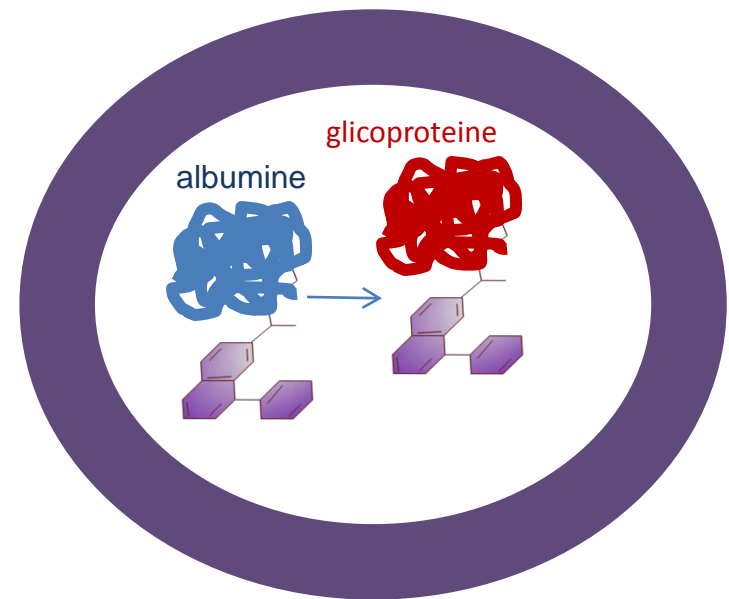
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Mai frecvent legarea se face de albumine
- Legarea este reversibilă, iar gradul depinde de concentrația fracțiunii libere: pe măsură ce se elimină fracțiunea liberă, va fi înlocuită cu desprinderea fracțiunii legate de pe proteine
- Fracțiunea legată acționează ca o rezervă (un depot)
- Fracțiunea liberă este activă: intensitatea efectului medicamentos depinde de concentrația fracțiunii libere
- Probleme:
 - Hipoalbuminemia influențează intensitatea efectului medicamentos
 - Competiția între două medicamente pentru legarea de proteine



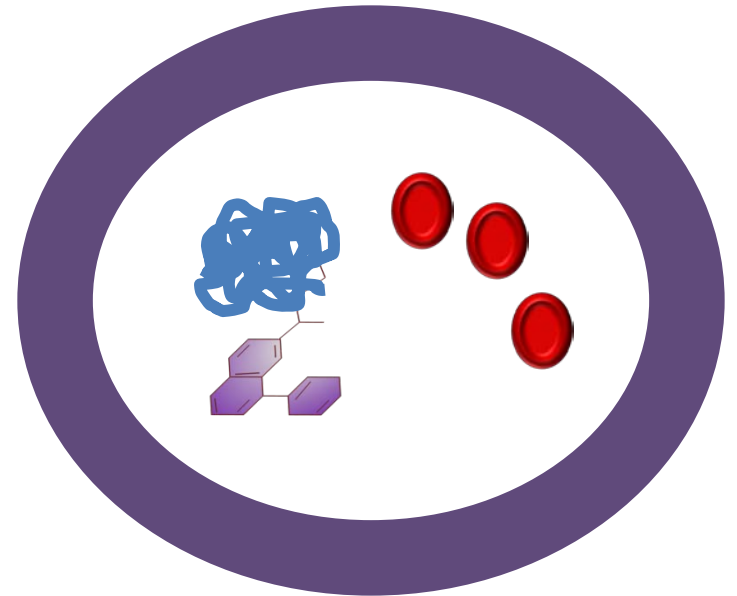
DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Probleme:
 - Hipoalbuminemia din sindromul nefrotic, alcoolism, sarcină, vârstă înaintată: scade legarea de albumine și crește legarea de glicoproteine
 - Alfa-glicoproteinele cresc în caz de inflamație, neoplasme: crește legarea de glicoproteine
 - Competiția între două medicamente pentru legarea de proteine duce la creșterea fracțiunii libere a medicamentului deplasat de pe proteine (medicamentele anticoagulante)

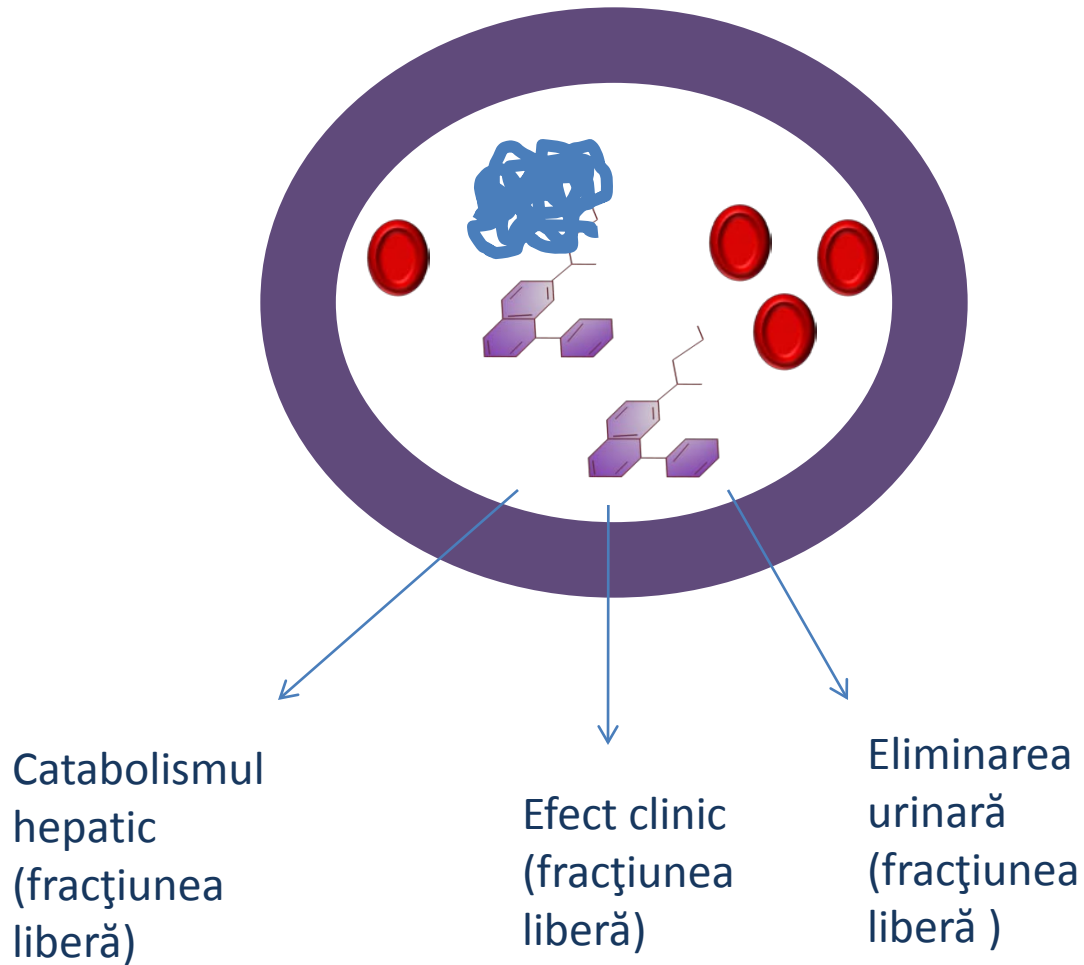


DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Ziprasidona 99%
- Aripiprazol 99%
- Clozapină 97%
- Clorpromazina 95%
- Olanzapină 93%
- Haloperidol 92%
- Risperidonă 90%
- Quetiapina 83%

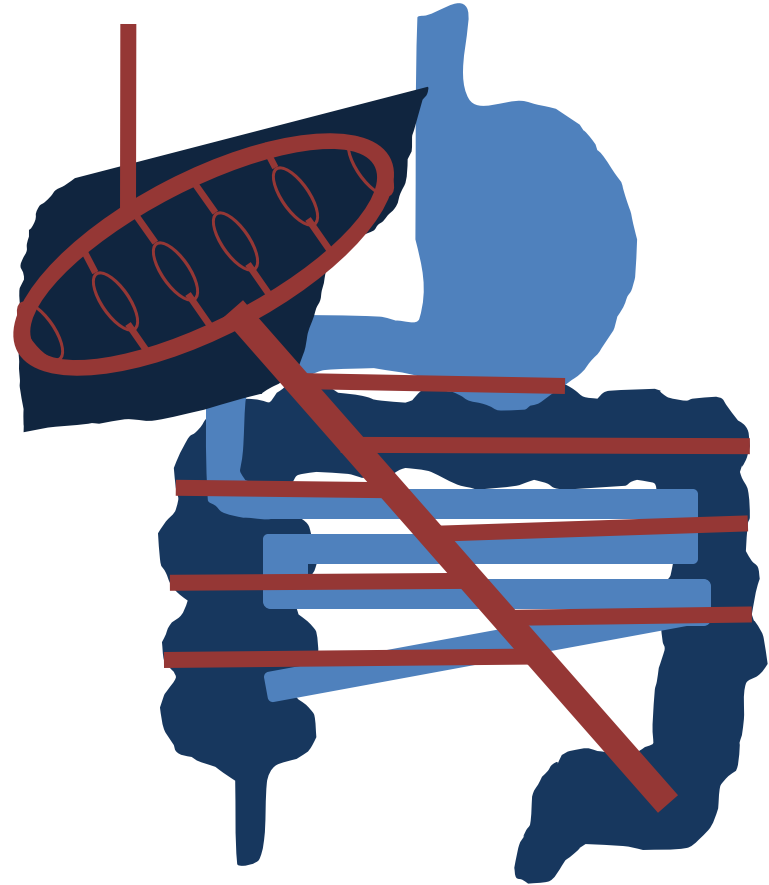


LEGAREA DE PROTEINE



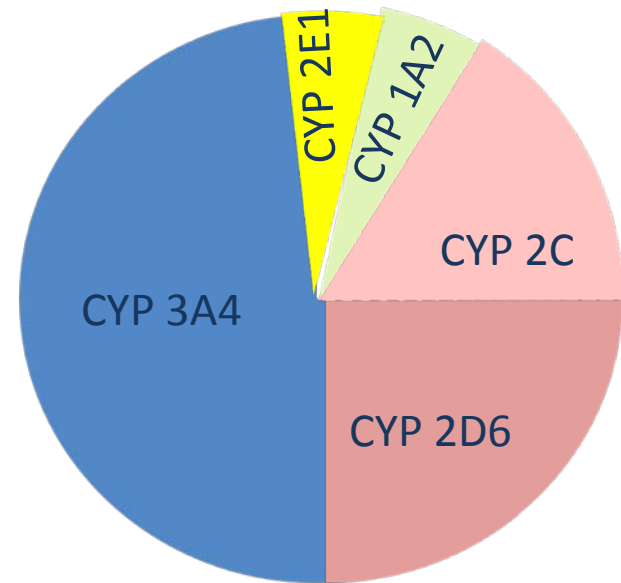
METABOLISMUL HEPATIC: BIOTRANSFORMAREA

- Depinde de:
 - hidrofilia sau lipofilia medicamentului
 - legarea de proteine
 - citocromii P450



CITOCROMII P450

- Gene CYP codifică proteinele P450 care sunt enzime implicate în catabolism
 - Oxidare
 - Reducere
- CYP 3A4: responsabil de 50% din metabolism
- CYP 2D6: responsabil de 25% din metabolism



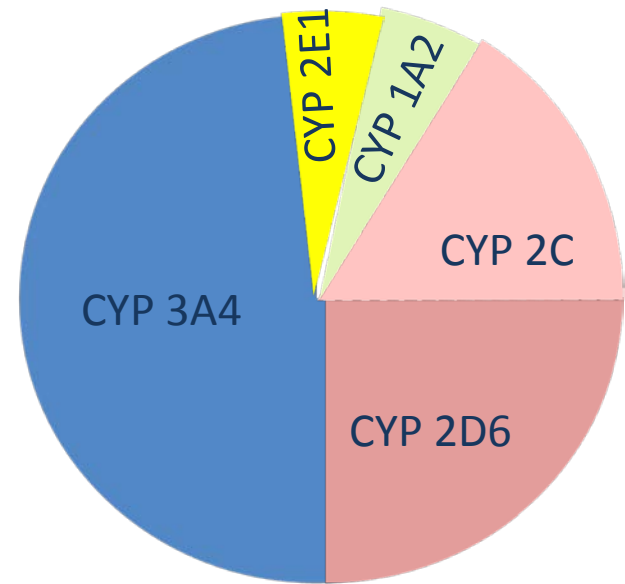
METABOLIZATORII

- Slabi au genele pentru enzimele CYP 450 inactive sau disfuncționale:

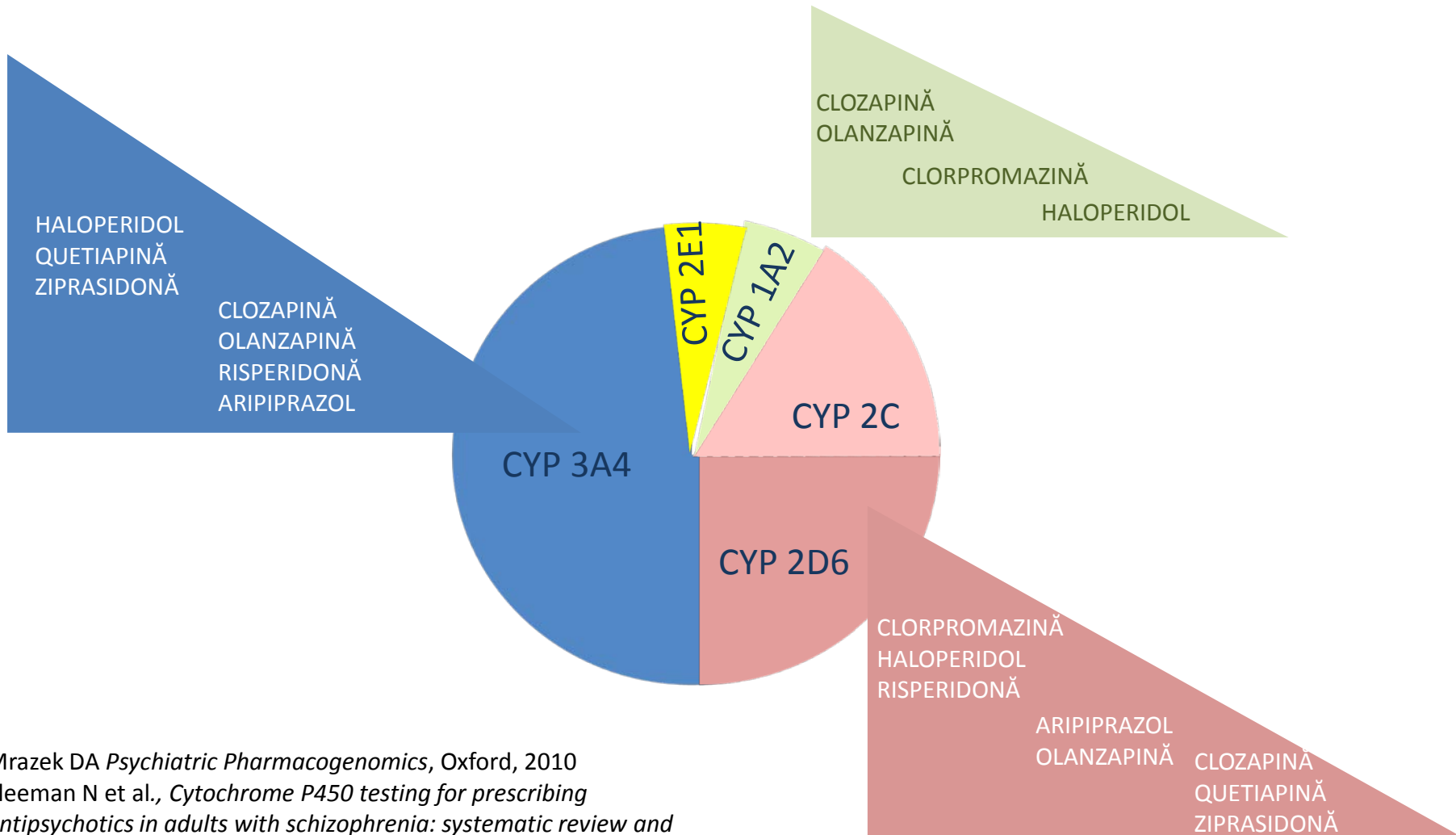
RISC DE SUPRADOZĂ

- Ultrarapizi au genele pentru enzimele CYP 450 duplicate:

RISC DE INEFICIENȚĂ TERAPEUTICĂ



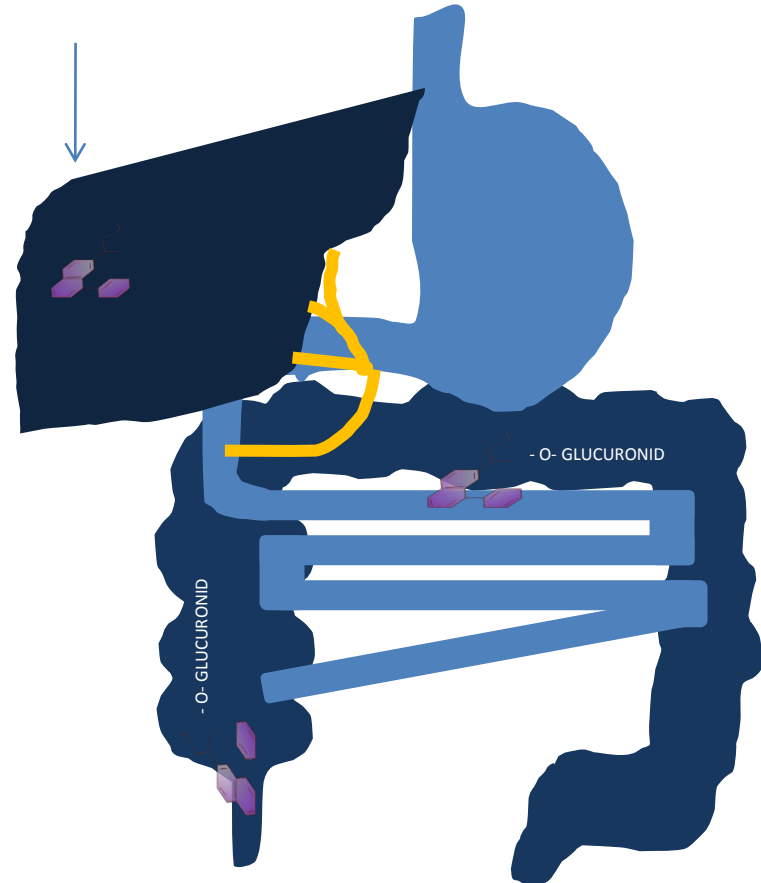
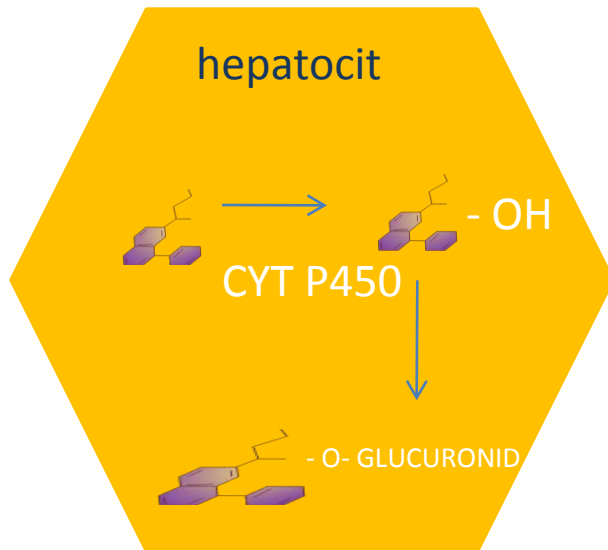
CITOCROMII P450



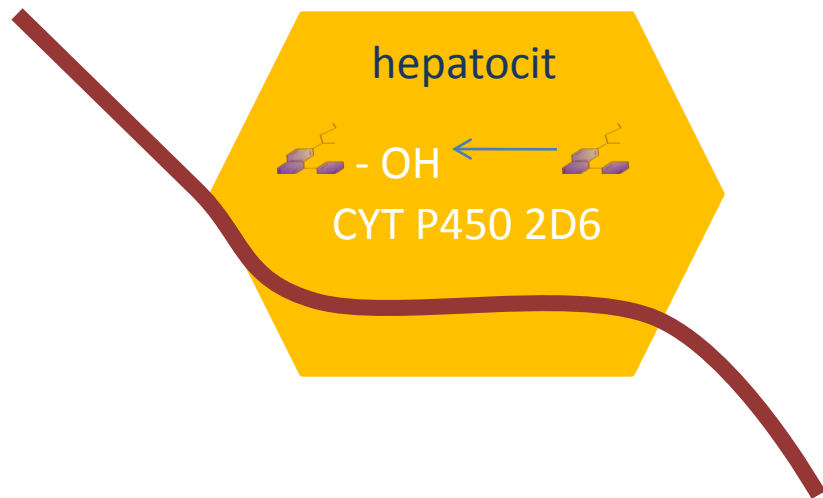
Mrazek DA *Psychiatric Pharmacogenomics*, Oxford, 2010
Fleeman N et al., *Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses*, *The Pharmacogenomics Journal* 2011 11, 1–14

METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul

- În hepatocit sub acțiunea enzimelor CYT P450 medicamentele lipofile sunt hidroxilate și apoi glucuronoconjugate
- Unele medicamente sunt inductori sau inhibitori ai acestor citocromi
- Alte medicamente substrat pentru acești citocromi

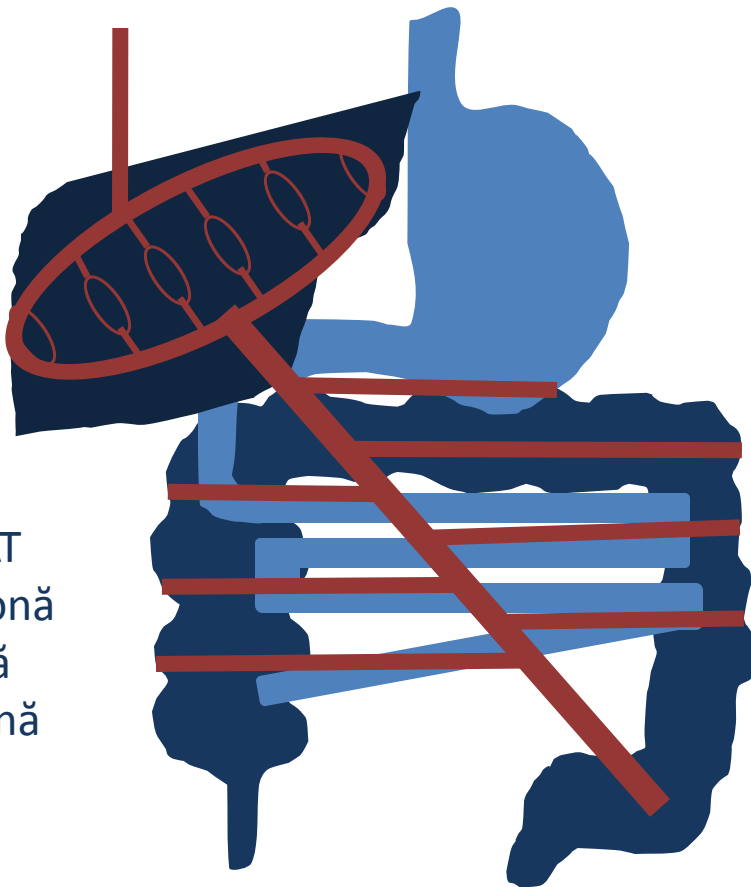


METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul

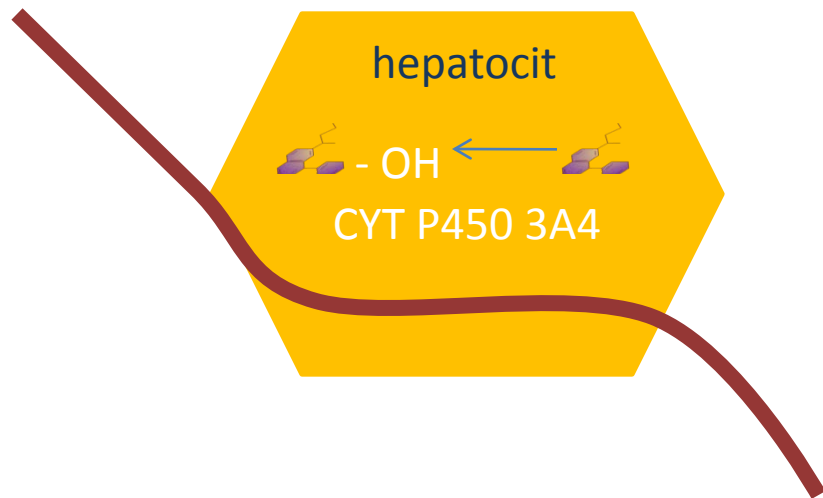


INHIBITORI ENZIMATICI:
Paroxetină
Fluoxetină
Sertralină doze mari
cresc concentrația
plasmatică a substratului

SUBSTRAT
Risperidonă
Clozapină
Olanzapină



METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul



INHIBITORI ENZIMATICI

Fluvoxamină

Fluoxetină

Nefazodon

Ketoconazol

Eritromicină

cresc concentrația

plasmatică a substratului

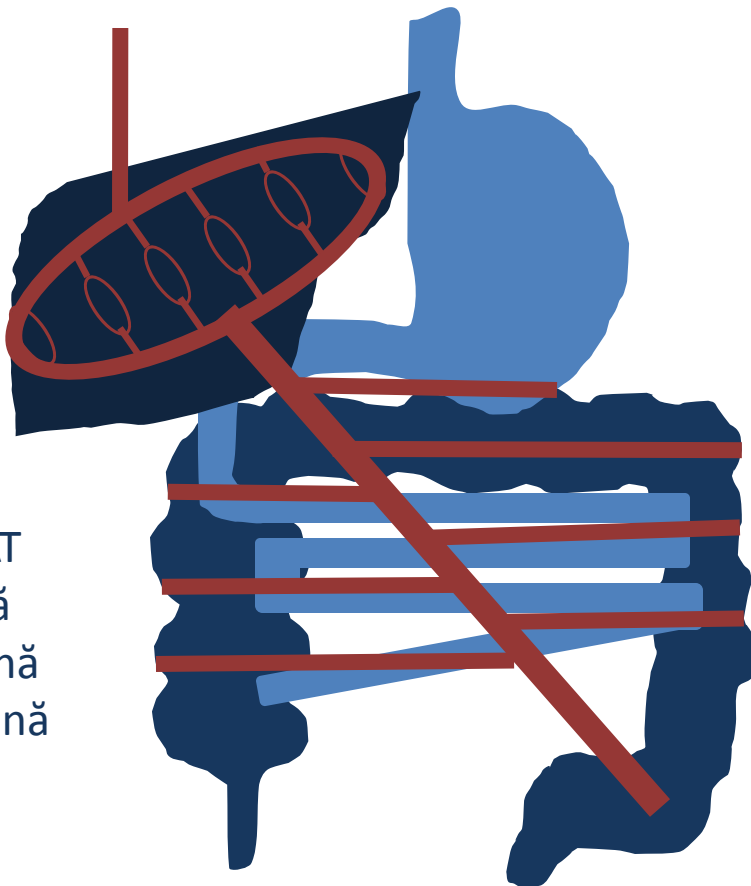
SUBSTRAT

Clozapină

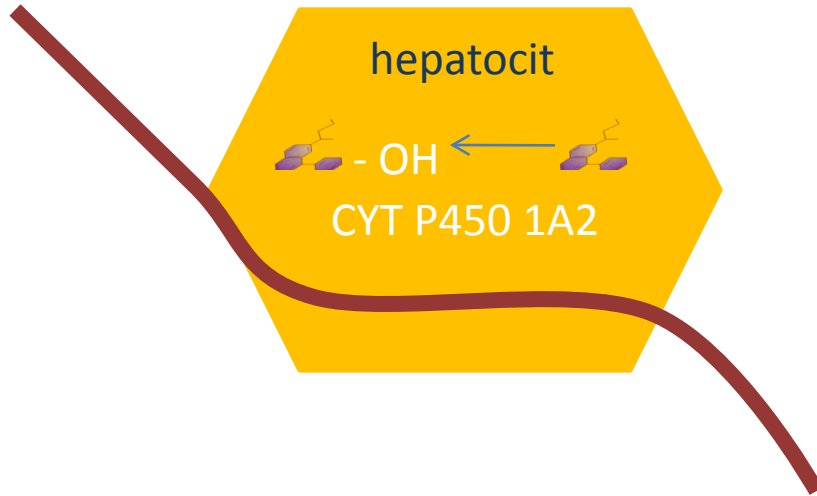
Quetiapină

Ziprasidonă

Sertindol



METABOLISMUL HEPATIC: inductorii și inhibitorii enzimatici



INHIBITORI ENZIMATICI

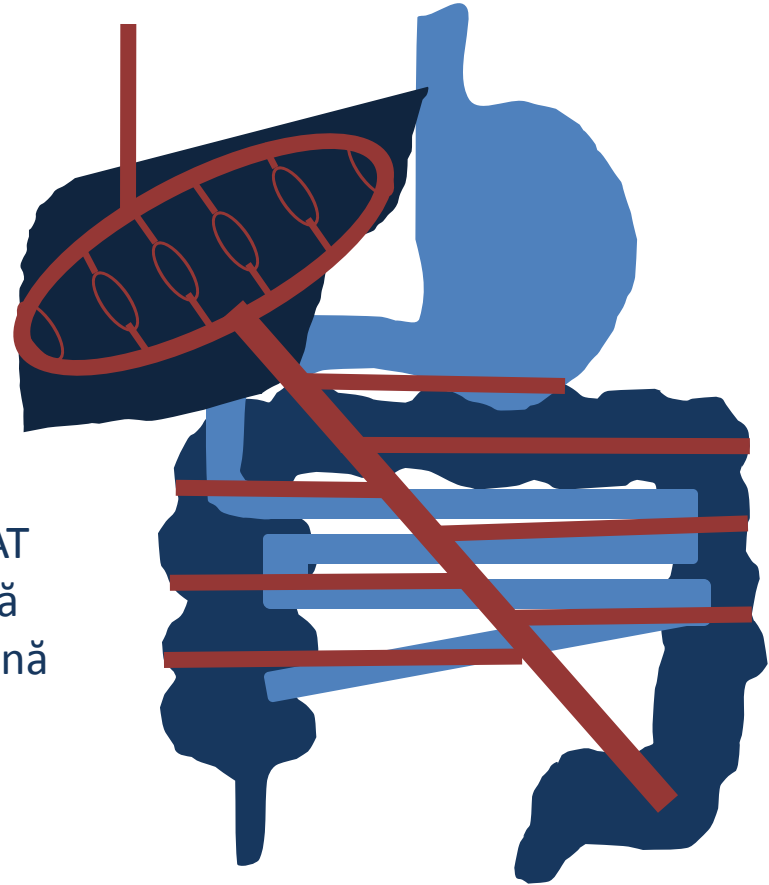
Fluvoxamina: crește
concentrația sanguină a
substratului

INDUCTORI ENZIMATICI

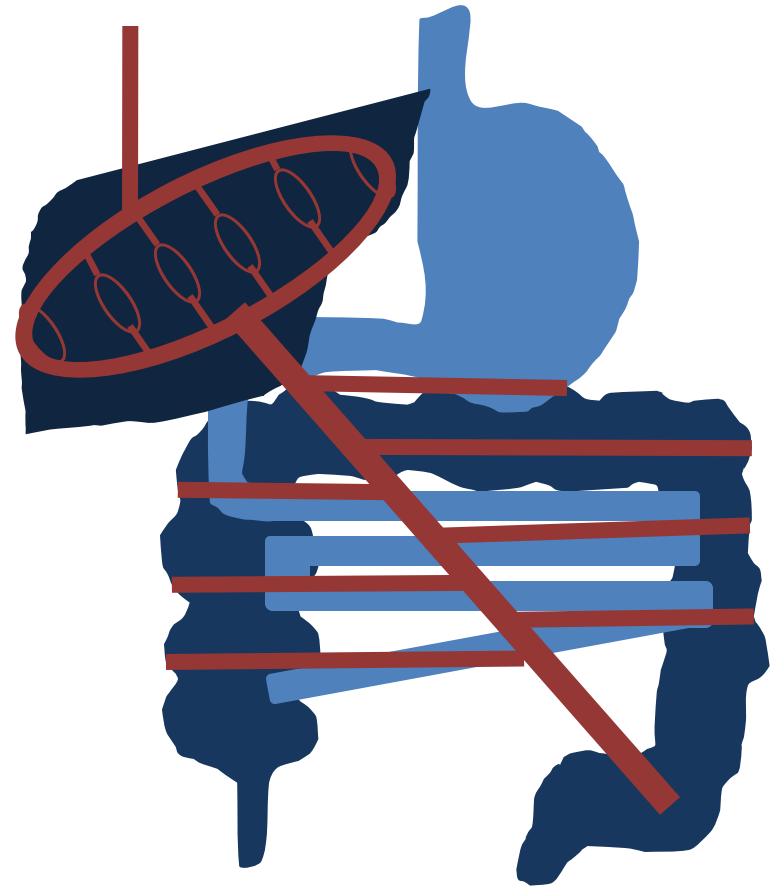
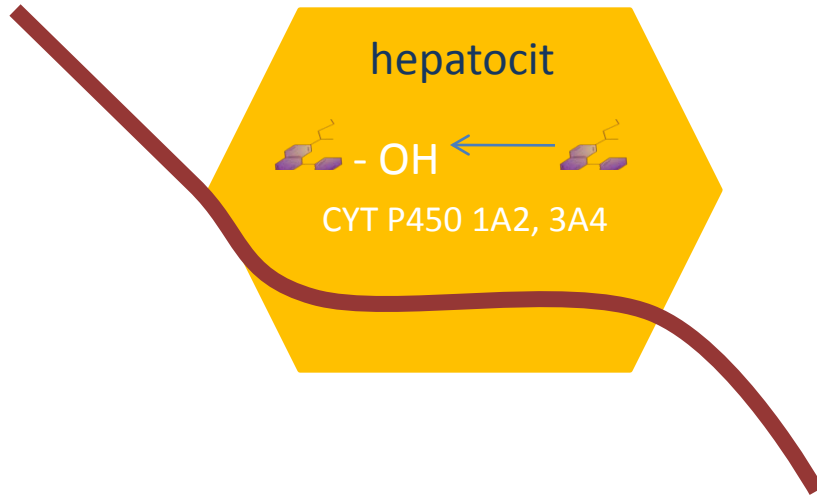
Nicotina : scade concentrația
sanguină a substratului

SUBSTRAT

Clozapină
Olanzapină



ALCOOLUL

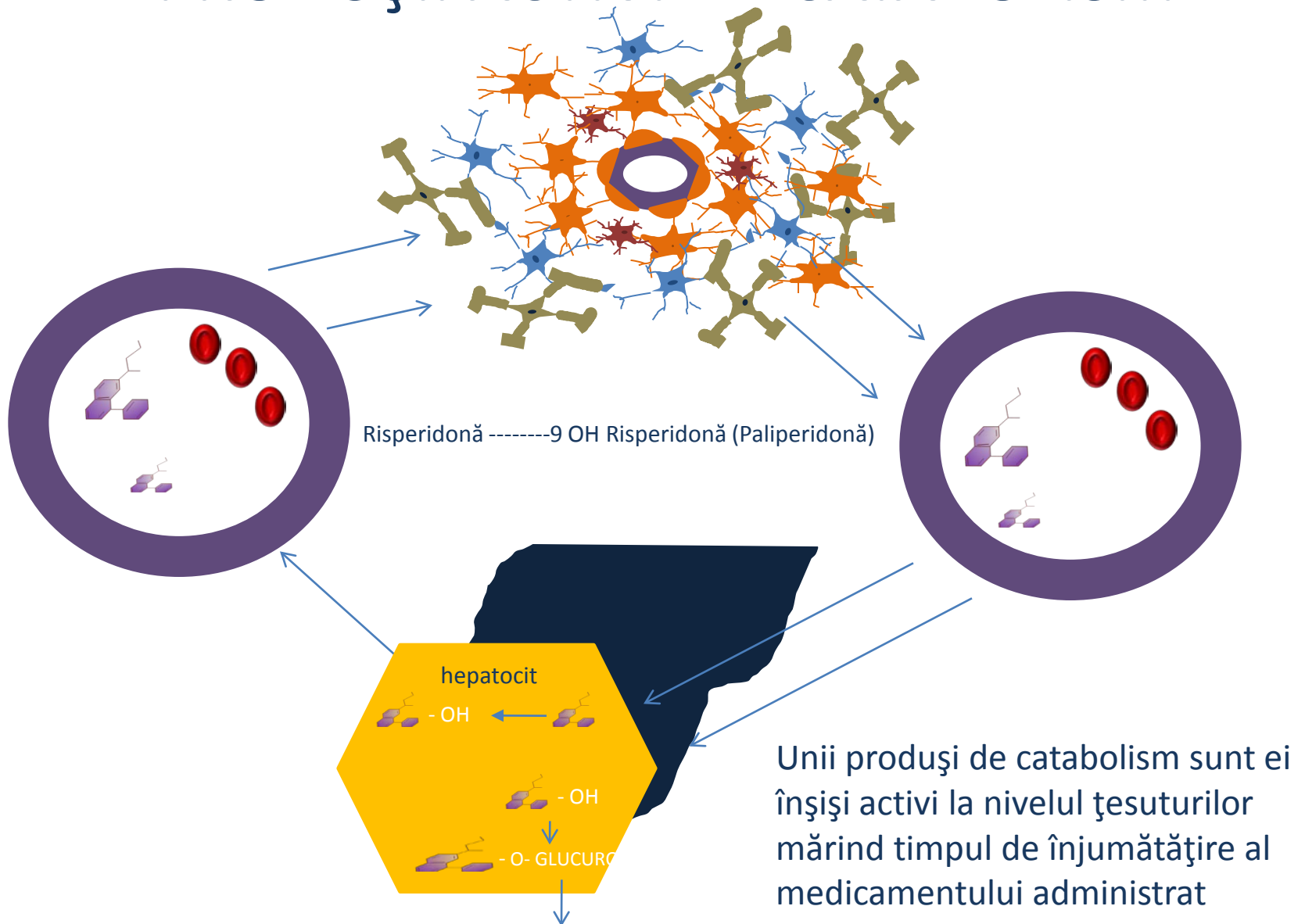


INGESTIA ACUTĂ: blochează primul pasaj hepatic al antidepresivelor triciclice

INGESTIA SUBACUTĂ: inductor al CYP 1A2, 3A4

INGESTIA CRONICĂ COMPLICATĂ CU CIROZĂ: sunt porto-cav cu eliminarea primului pasaj hepatic

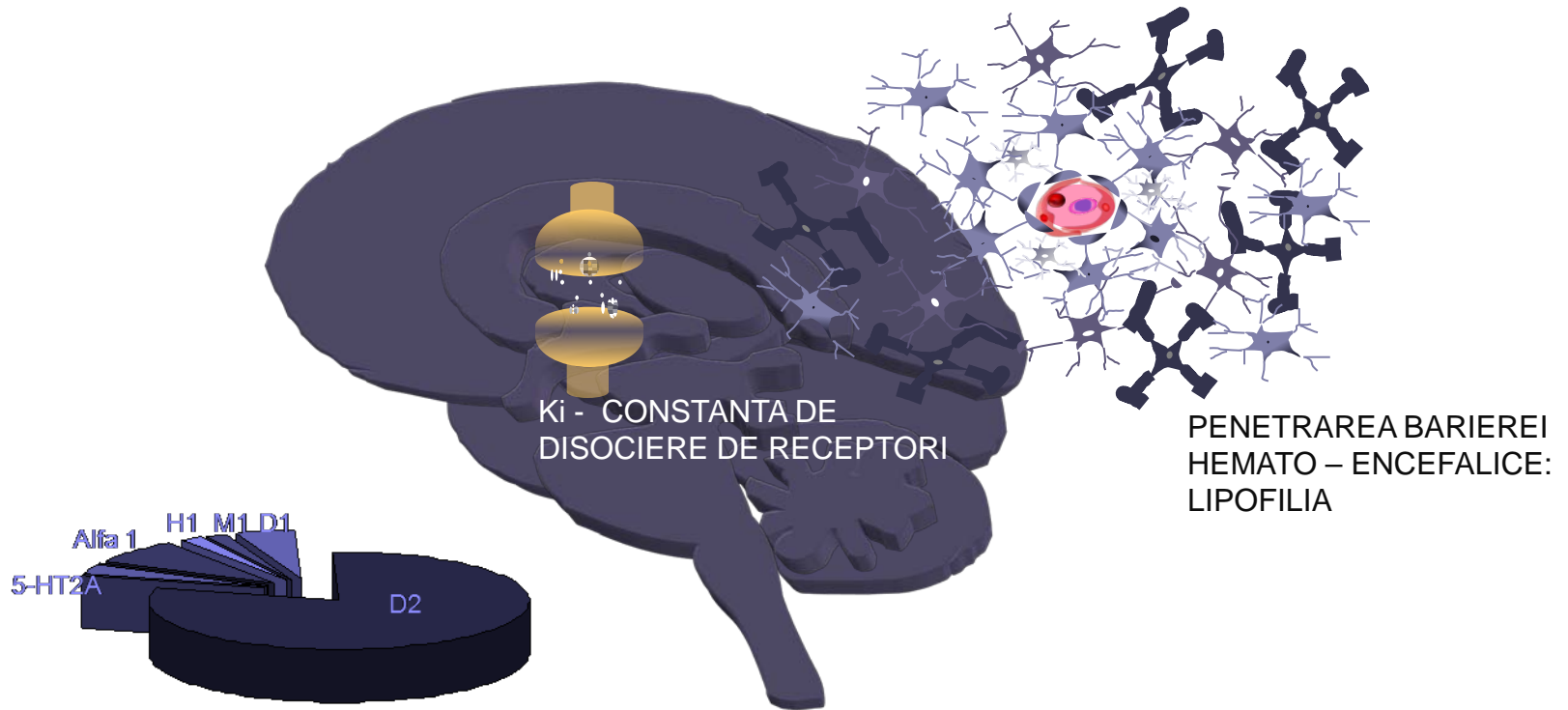
PRODUȘII ACTIVI DE CATABOLISM



MEDICAMENTE FĂRĂ METABOLIZARE HEPATICĂ

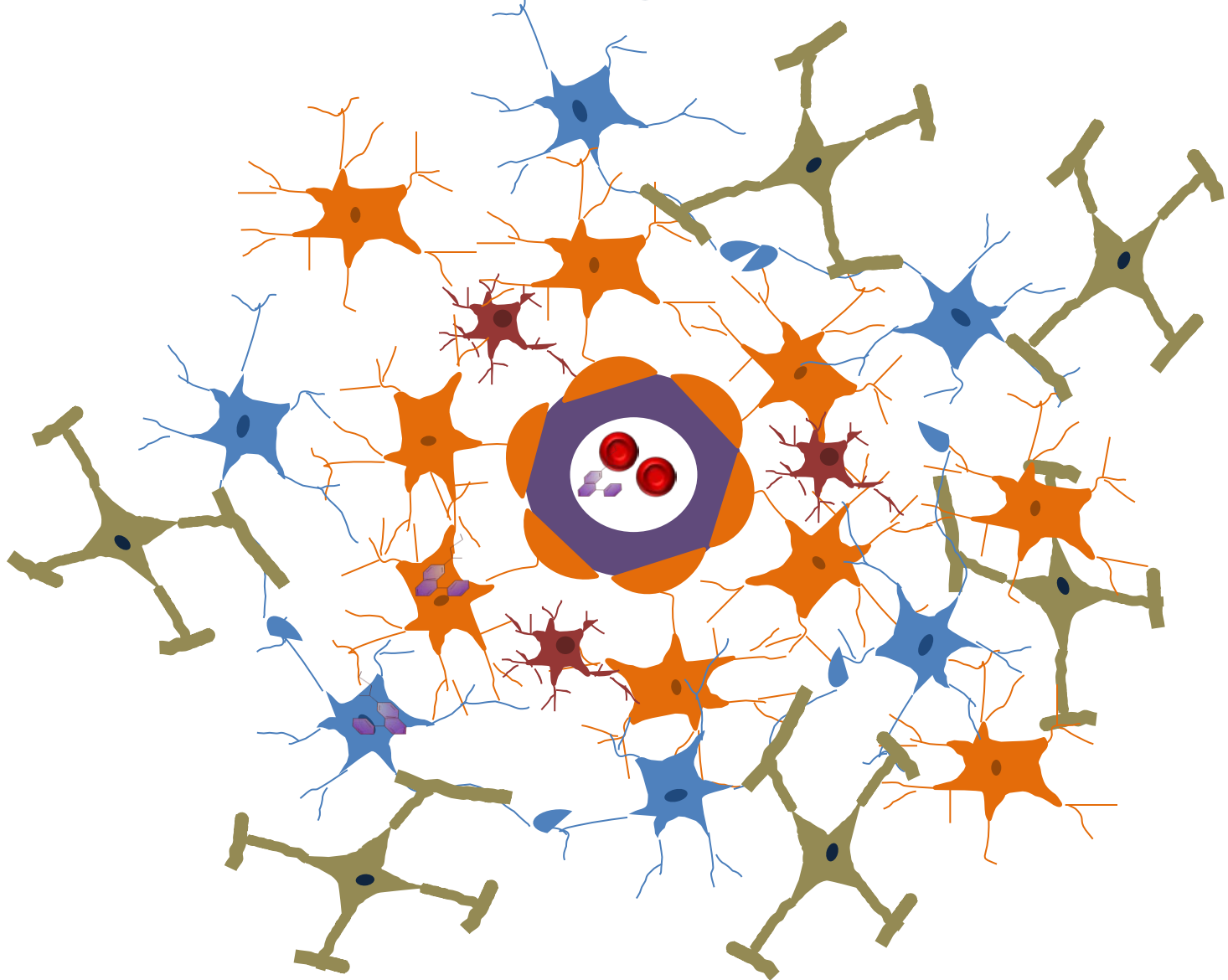
- ANTIDEPRESIVE:
 - TIANEPTINA
 - MILNACIPRANUM
- SEDATIVE – BENZODIAZEPINE
 - OXAZEPAM
 - LORAZEPAM
- STABILIZATORI AFECTIVI
 - LAMOTRIGINA

FARMACODINAMIA



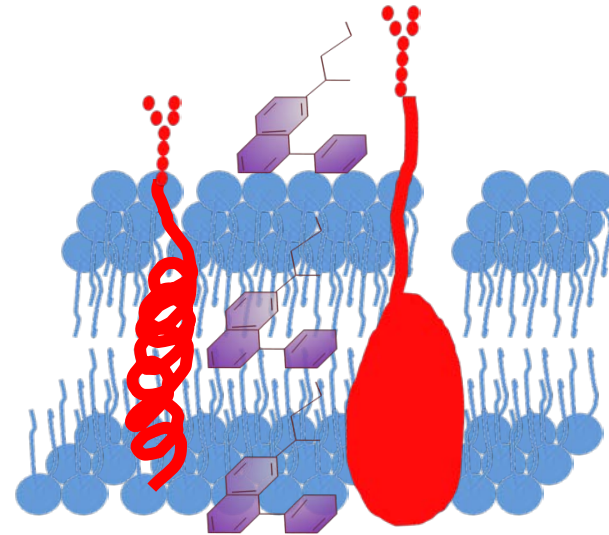
PROFILUL RECEPTORAL

BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ



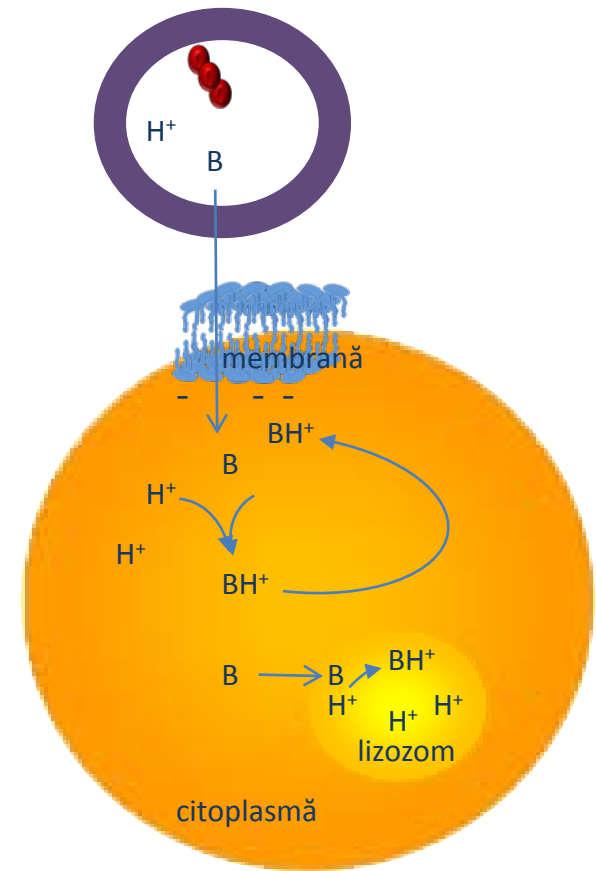
BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ

- Lipofilia: determină absorbție rapidă prin membranele fosfo-lipidice
 - Butirofenonele
- Permisivitatea BHE crește cu vârsta



LEGAREA DE MEMBRANE CELULARE

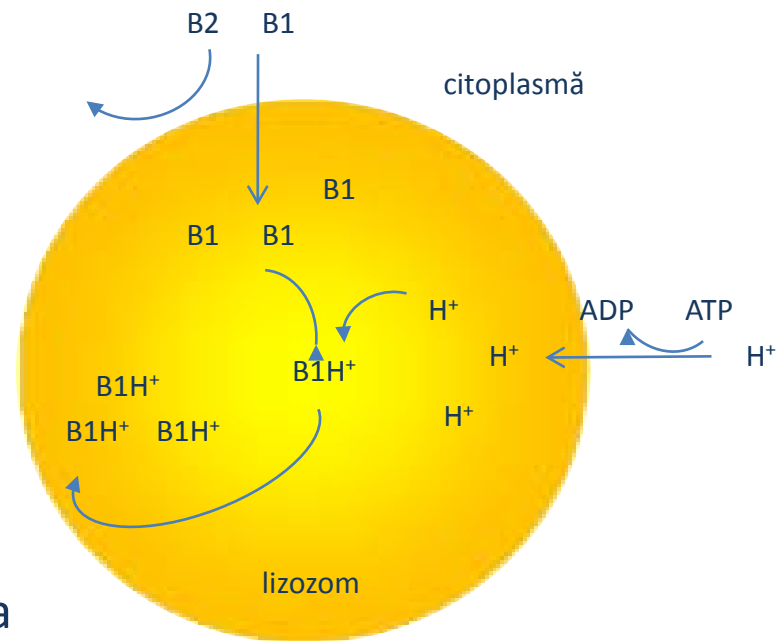
- Neurolepticele fenotiazinice alifaticе (clorpromazina) se leagă mai ales de fosfolipidele din membranele celulare
- Neurolepticele fenotiazinice piperazinice și piperidinice sunt captate în lizozomi



CAPTAREA ÎN LIZOZOMI

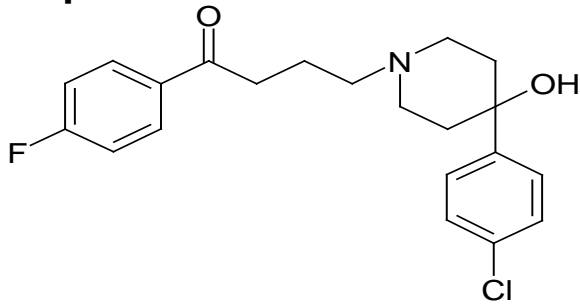
- Medicamentele lipofile bazice sunt: clorpromazina, tioridazin, trifluoperazin, flufenazină, amitriptilină, imipramină, sertralină, fluoxetină
- Bazele slabe, neionizate, pătrund în lizozomi unde captează protoni, astfel nemaiputând fi eliminate din lizozomi
- Administrarea concomitentă a două psihotrope lipofile bazice (antipsihotic + antidepressiv triciclic sau SSRI) va duce la o competiție între aceste medicamente pentru captarea în lizozomi.

Medicamentul care pierde competiția va rămâne în plasmă în concentrație ridicată și va acționa asupra organelor sărace în lizozomi cum este inima (TOXICITATE CARDIACĂ)

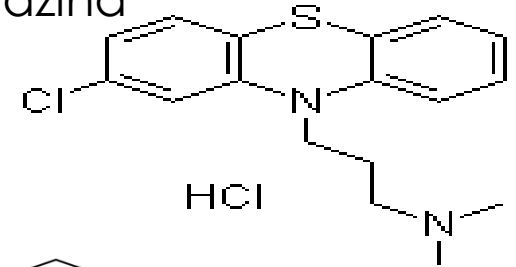


STRUCTURA CHIMICĂ A ANTIPSIHOTICELOR CONVENȚIONALE

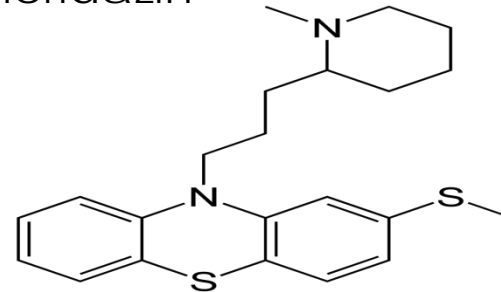
Haloperidol



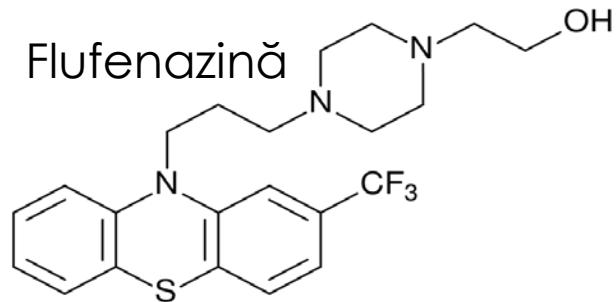
Clorpromazină



Tioridazin



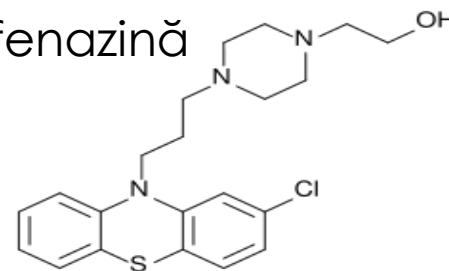
Flufenazină



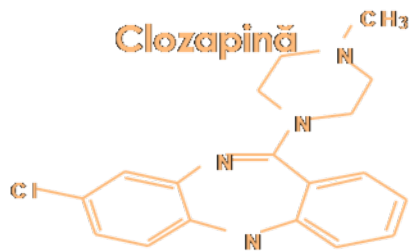
Trifluoperazin



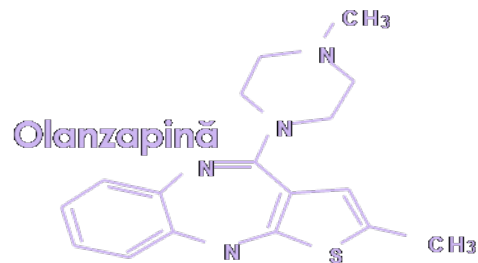
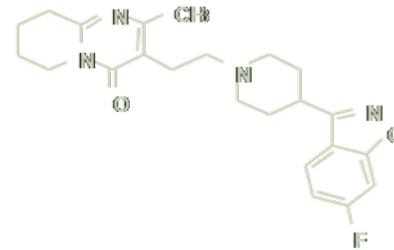
Perfenazină



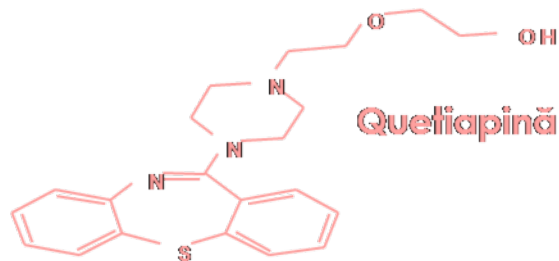
STRUCTURA CHIMICĂ A ANTIPSIHOTICELOR ATIPICE



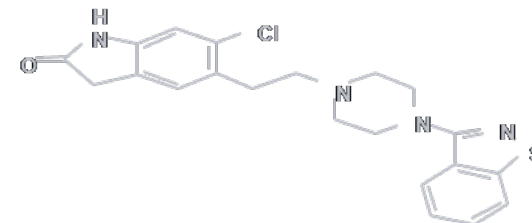
Risperidonă



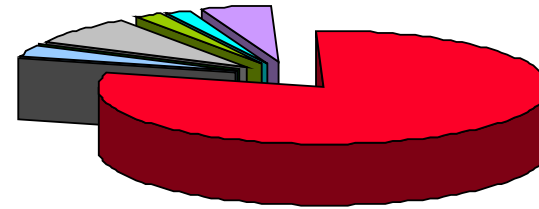
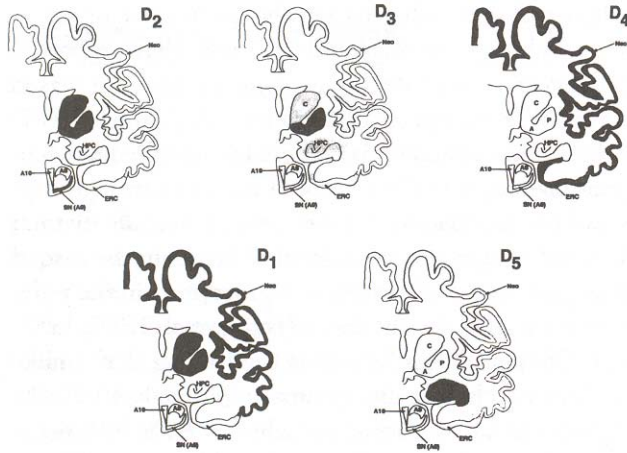
Aripiprazol



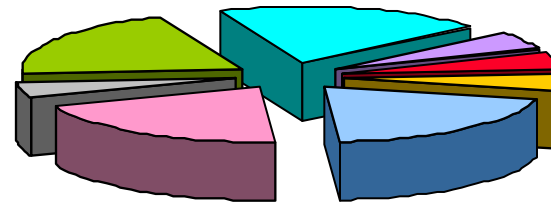
Ziprasidonă



ANTIPSIHOTICE ATIPICE



Neuroleptic



Antipsihotico atipico

- D1
- D2
- D4
- 5-HT2A
- 5-HT2C
- Alfa 1
- H1
- M1

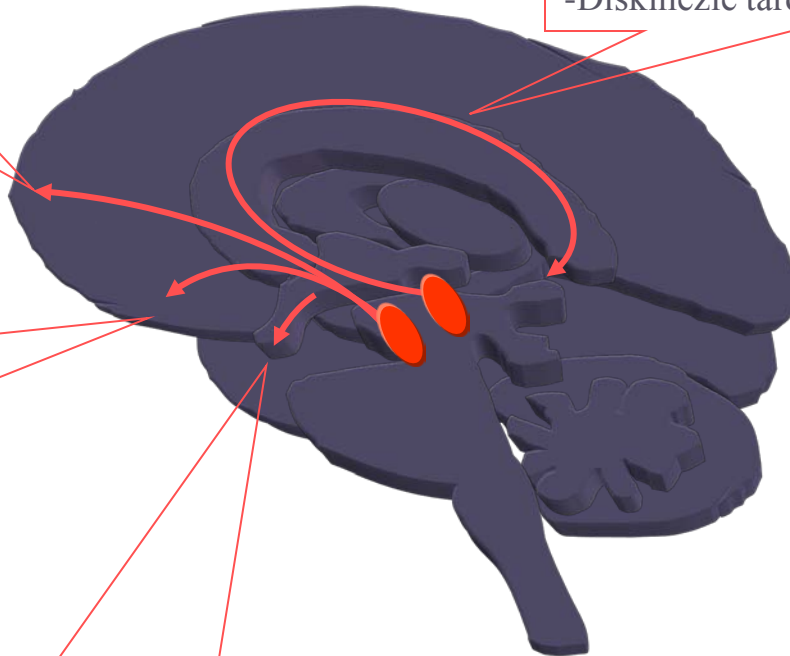
EFECTELE MEDICAȚIEI NEUROLEPTICE

CALEA MEZO-CORTICALĂ:
Blocarea dopaminei accentuează
simptomele negative și deficitul
cognitive

CALEA MEZO-LIMBICĂ:
Blocarea dopaminei are efect
antipsihotic

CALEA NIGRO-INFUNDIBULARĂ
Blocarea dopaminei generează
SINDROM AMENOREE- GALACTOREE

CALEA NIGRO-STRIATĂ
Blocarea dopaminei generează
SINDROM EXTRAPIRAMIDAL:
-Distonie acută
-Akatisie
-Sindrom Parkinsonian
-Diskinezie tardivă

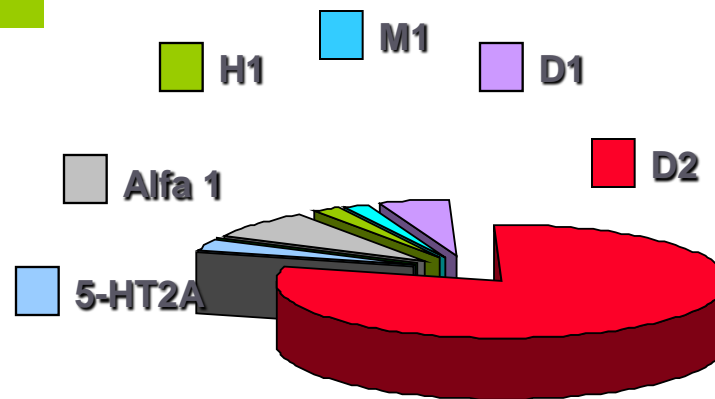


NEUROLEPTICELE – efecte secundare

Efect antihistaminic H1:
-Sedare
-Creștere în greutate

Efect anticolinergic:
-Uscăciunea mucoaselor
-Retenție urinară
-Constipație
-Midriază

Accentuarea simptomelor
negative și a deficitelor
cognitive



Efect antiadrenergic alfa 1:
-Hipotensiune ortostatică
-Disfuncție ejaculatorie

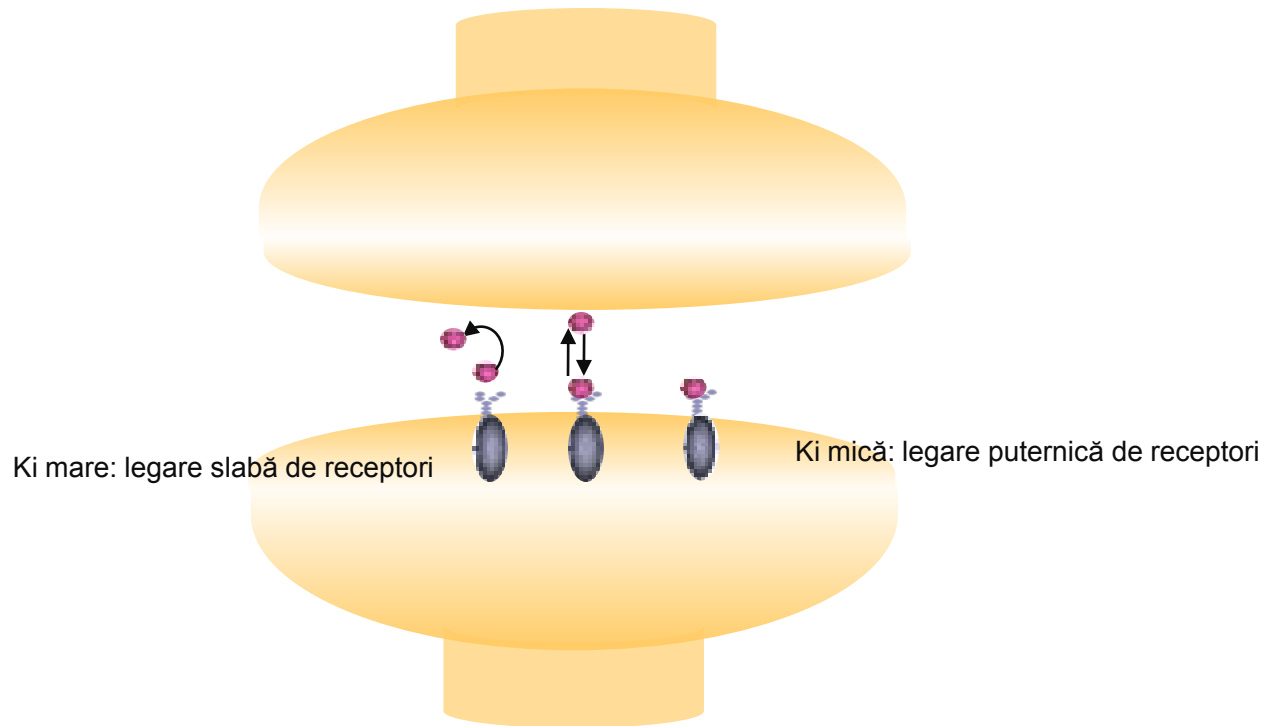
sindrom amenoree-
galactoree

Efecte extrapiramidale:
-Distonie acută
-Akatizie
-Sindrom Parkinsonian
-Diskinezie tardivă

LEGAREA DE RECEPTORI: CONSTANTA DE DISOCIERE

	Aripiprazol	Olanzapină	Risperidonă	Quetiapină	Ziprasidonă	Clozapină	Haloperidol
D ₁	265	31	460	455	525	85	210
D ₂	0.45	11	4	160	5	126	0,7
D ₃	0.8	49	10	340	7	473	2
D ₄	44	27	9	1600	32	35	3
5-HT _{1A}	4.4	>7100	210	>830	3	875	2600
5-HT _{2A}	3.4	4	0.6	295	0.4	16	45
5-HT _{2C}	15	23	25	1500	1	16	1500
α ₁	57	19	0.7	7	10	7	6
α ₂	-	230	3	87	-	8	360
H ₁	61	7	20	11	47	6	440
M ₁	>10,000	1.9	>10,000	120	>1000	1.9	>1500

ANTIPSIHOTICELE: CONSTANTA DE DISOCIERE DE RECEPTORI

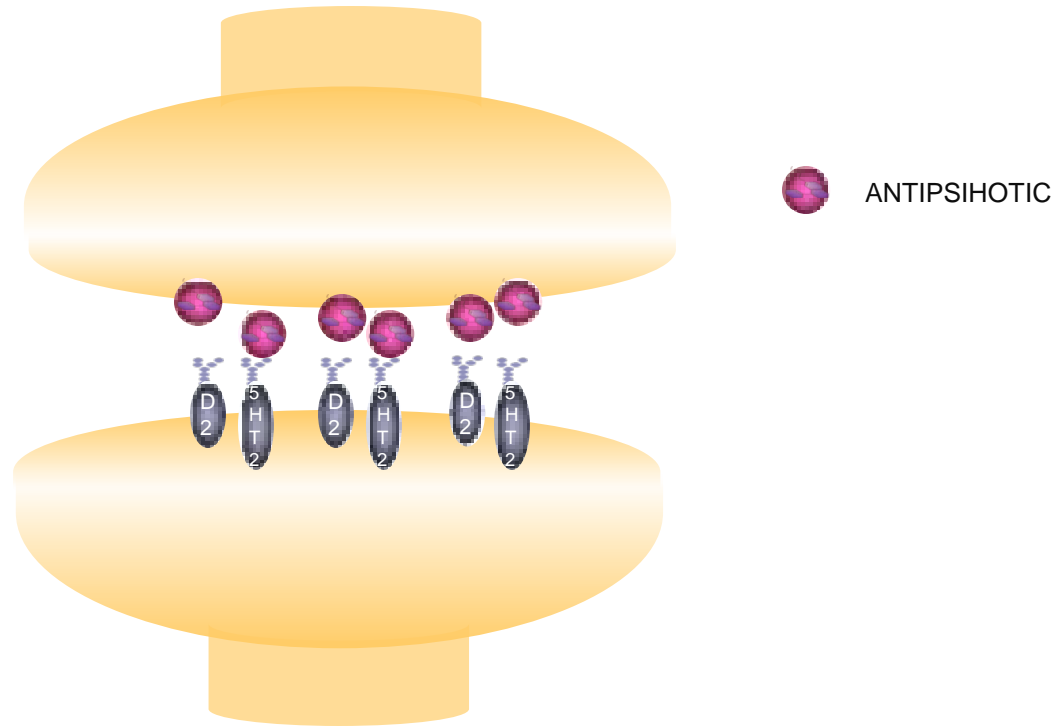


Necesitatea administrării unor doze mari pentru obținerea efectului clinic:
quetiapină
clozapină

Necesitatea administrării unor doze medii pentru obținerea efectului clinic:
olanzapină
sertindol

Necesitatea administrării unor doze mici pentru obținerea efectului clinic:
aripirazol
haloperidol
risperidonă

ANTIPSIHOTICELE: RAPORTUL LUI MELTZER



5HT2

D2 ↑↑↑

clozapină
olanzapină

5HT2 ↑

D2

risperidonă
quetiapină
ziprasidonă

D2 ↑↑

5HT2

aripirazol
amisulprid
antipsihotice convenționale

LEGAREA DE RECEPTORI: CONSTANTA DE DISOCIERE

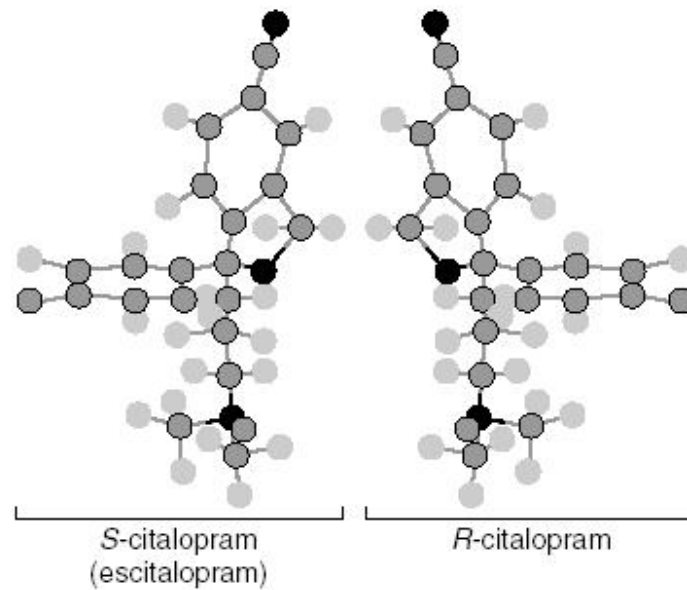
- O constantă de disociere mare necesită doze crescute de medicament, dar cu efecte secundare mai reduse : ex. QUETIAPINA
- O constantă de disociere mică înseamnă efect bun la doze mici de medicament dar și risc mai mare de efecte secundare: ex RISPERIDONA

LEGAREA DE RECEPTORI

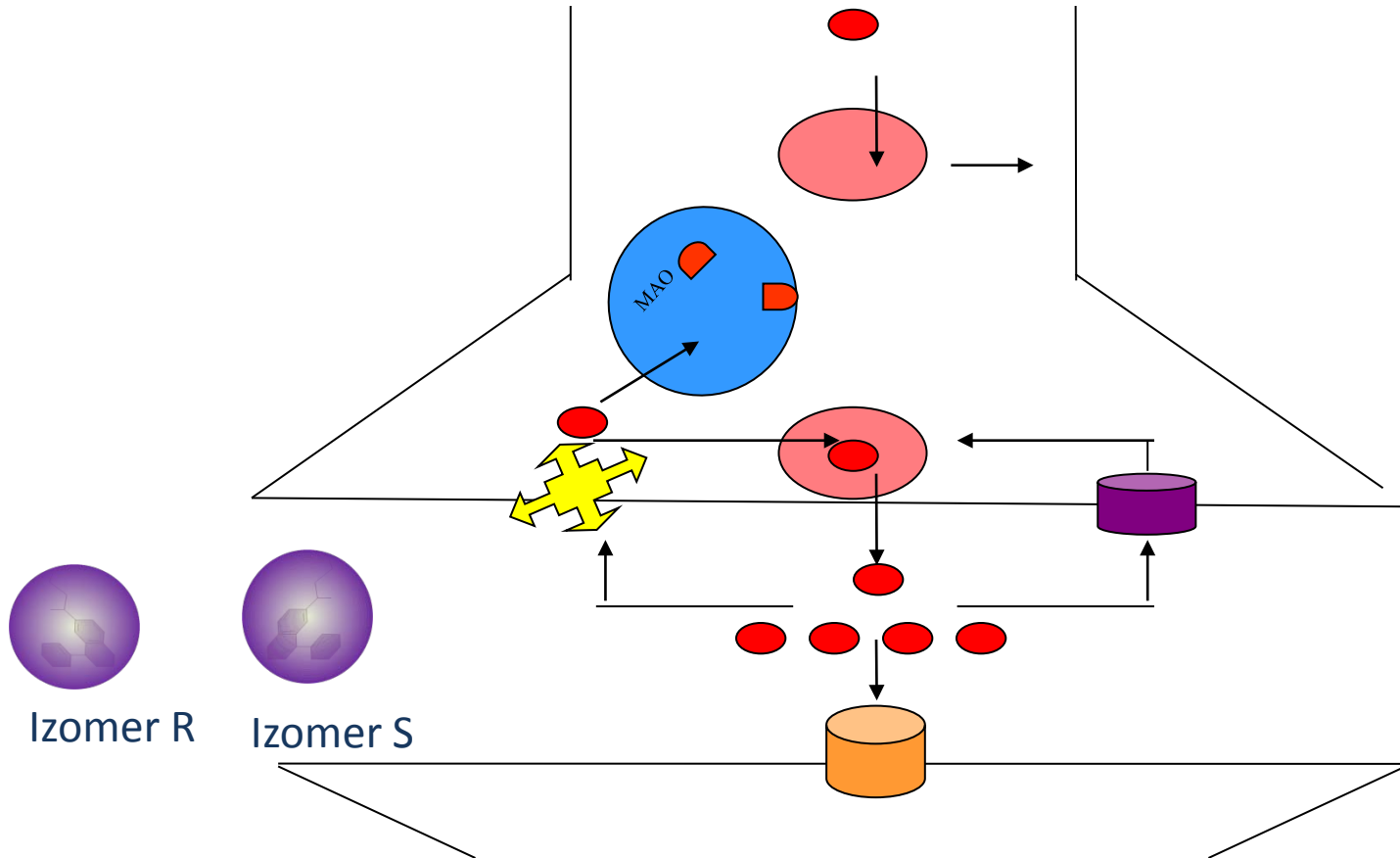
- Enantiomerii R și S într-un amestec racemic
 - R fluoxetină și S fluoxetină: ambii activi R < S
 - R norfluoxetină și S norfluoxetină: ambii activi R < S
 - R citalopram și S citalopram: ultimul se fixează de un sit și influențează allosteric pompa de recaptare inhibând-o puternic rezultă un efect antidepresiv mai puternic și mai rapid
 - Izomerul R al fluoxetinei are acțiune mai mică asupra pompei de recaptare, este mai rapid eliminat din organism și are potențial mai mic de interacțiuni dar alungește QTc

LEGAREA DE RECEPTORI

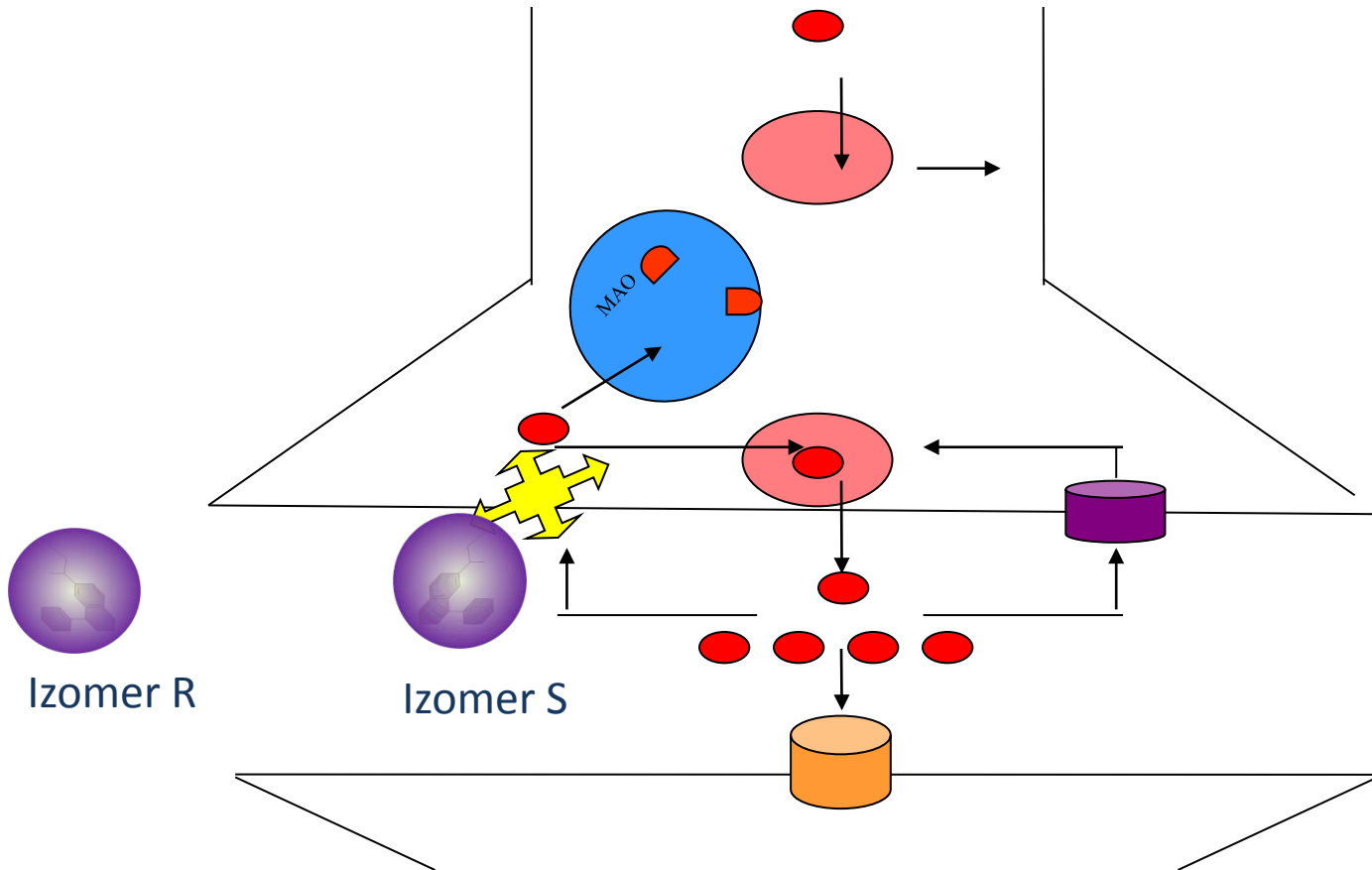
- enantiomerii



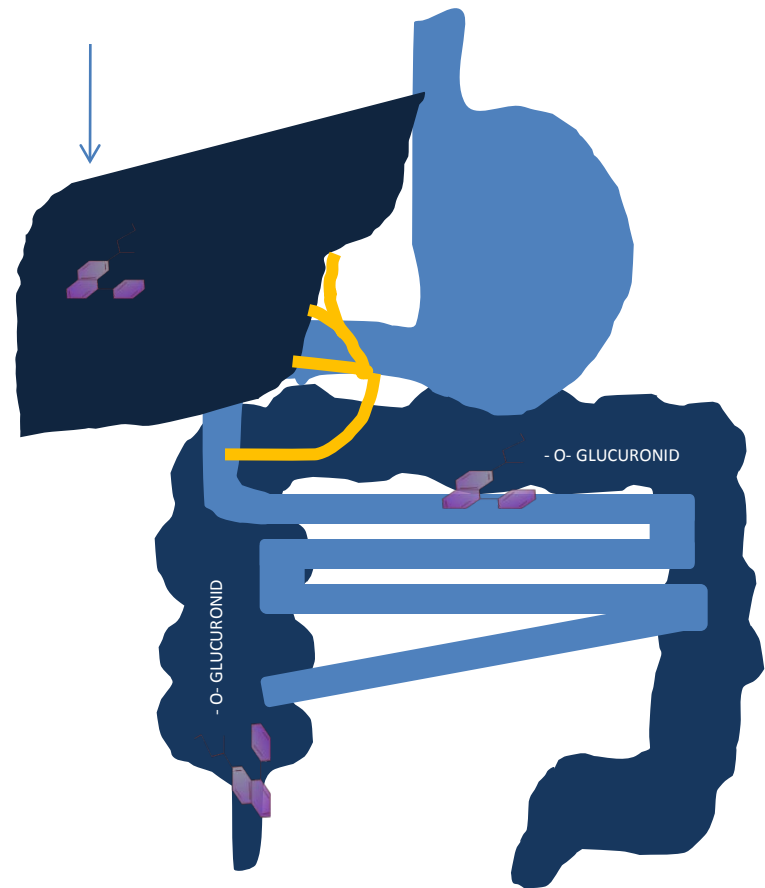
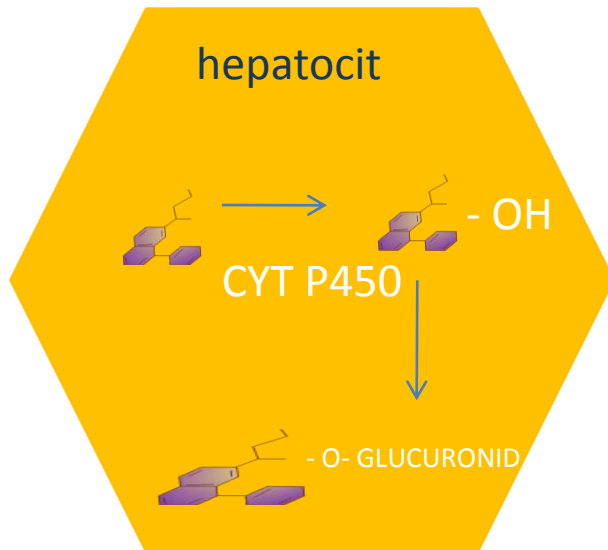
LEGAREA DE RECEPTORI



LEGAREA DE RECEPTORI

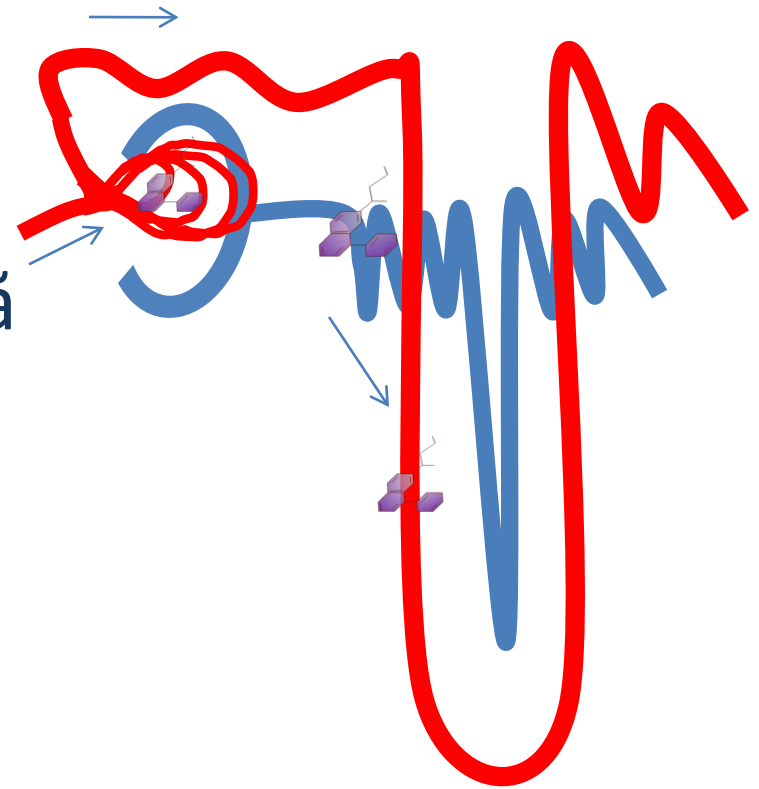


CATABOLISMUL ȘI ELIMINAREA HEPATICĂ



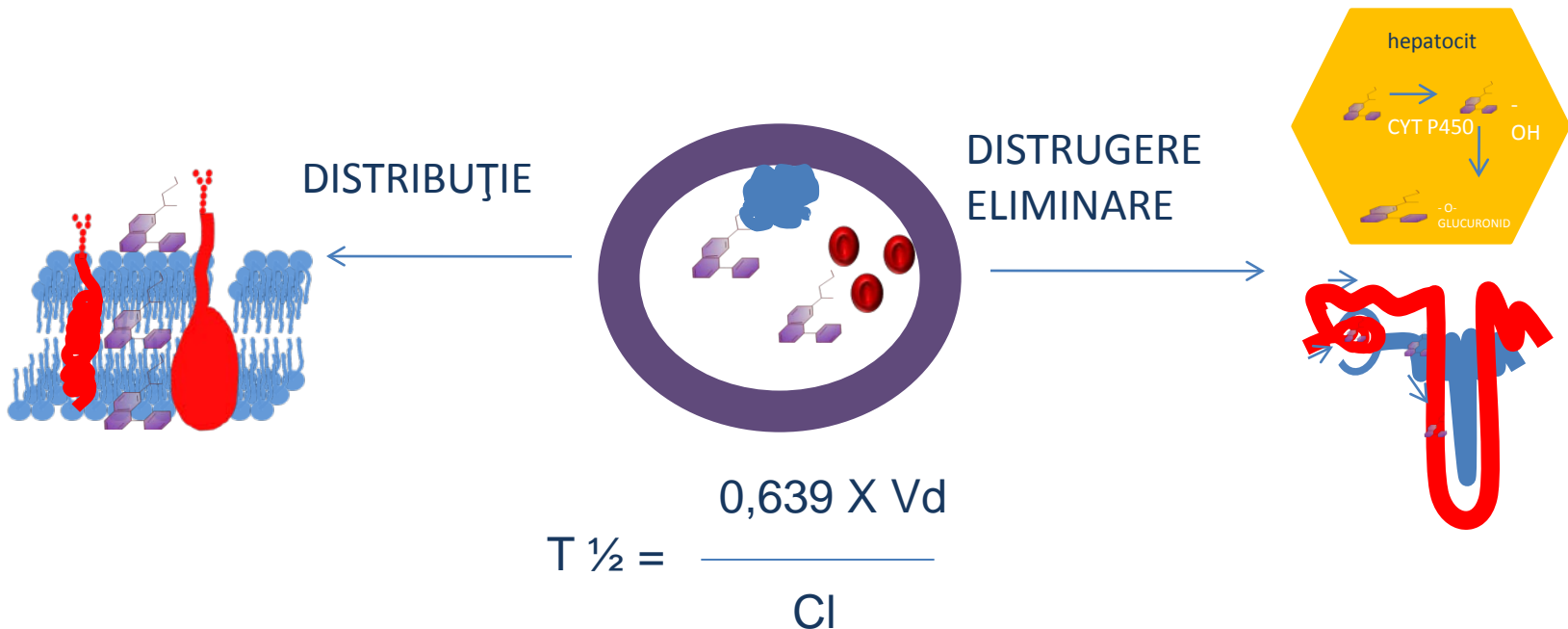
ELIMINAREA URINARĂ

- Substanțele lipofile sunt reabsorbite în sânge după filtrarea glomerulară
- pH urinar alcalin determină deprotonizarea produșilor de excreție cu inhibarea reabsorbției și deci eliminarea lor



TIMPUL DE ÎNJUMĂȚIRE

- Depinde de:
 - Volumul de distribuție (Vd)
 - Clearance (Cl) renal sau hepatic



TIMPUL DE ÎNJUMĂȚIRE

- Concentrația plasmatică utilă se obține după $T = 5 \times T_{1/2}$
de ex: 5×3 zile = 15 zile (concentrație utilă după 15 zile)
- Unele antipsihotice au nevoie de un timp mai mare decât altele până să atingă concentrația utilă (aripiprazol, serdolect)

TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

- Aripiprazol 3 zile
- Serdolect 3 zile
- Olanzapină 1,5 zile
- Risperidonă 1 zi
- Quetiapină 0,5 zile
- Amisulprid 12 h
- Ziprasidonă 6 h

TIMPUL DE ÎNJUMĂȚĂȚIRE

- Fluoxetină 45 h
- Citalopram 33 h
- Sertralină 26 h
- Paroxetină 18 h
- Fluvoxamină 15 h
- Duloxetină 13 h
- Venlafaxină 12 h (metabolit activ)
- Bupropion 10 h
- Milnacipran 8 h

TIMPUL DE ÎNJUMĂȚIRE

- Lung peste 24 h
 - Diazepam
 - Clonazepam
 - Nitrazepam, flunitrazepam
- Intermediar (5-24h)
 - Alprazolam
 - Lorazepam
 - Oxazepam
 - Temazepam
- Scurt sub 5h
 - Midazolam
 - triazolam

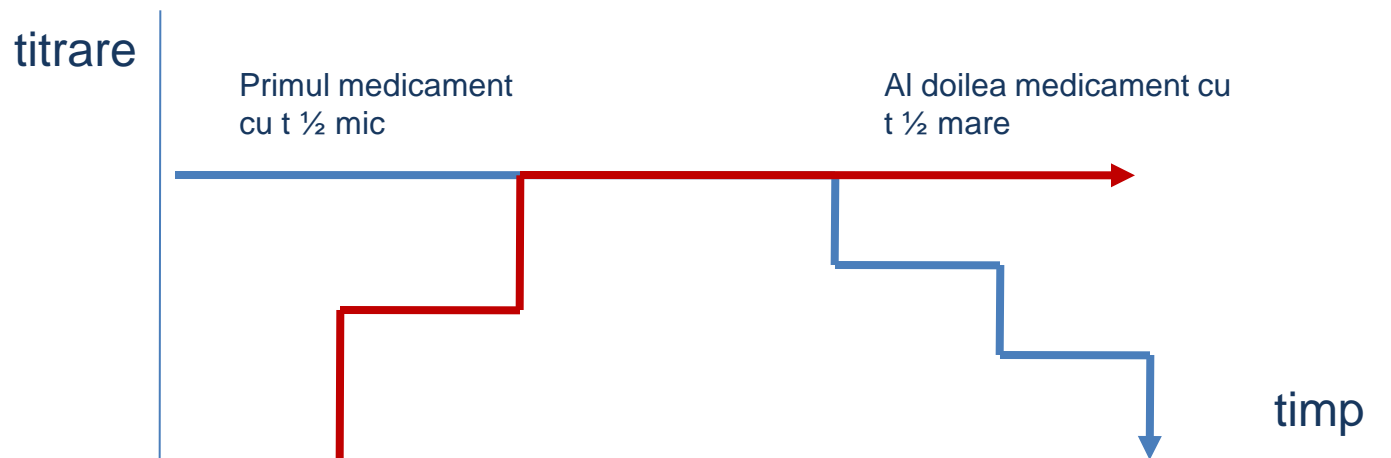
RISC CRESCUT DE DEPENDENȚĂ

TIMPUL DE ÎNJUMĂȚĂȚIRE

- Donepezil 70 h
- Memantin 70 h
- Galantamină 7 h
- Rivastigmină 3 h

TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

- Când se face trecerea de la un medicament cu $T_{1/2}$ mic la unul cu $T_{1/2}$ mare, există riscul ca pacientul să rămână netratat până ce noul medicament atinge concentrația utilă
- Titrarea corectă este cea încrucișată în faza de platou



TIMPUL DE ÎNJUMĂȚĂȚIRE

- Când se face trecerea de la un medicament cu $T_{1/2}$ mare la unul cu $T_{1/2}$ mic, există riscul adiționării efectelor, inclusiv cele secundare
- Titrarea corectă este cea încrucișată

