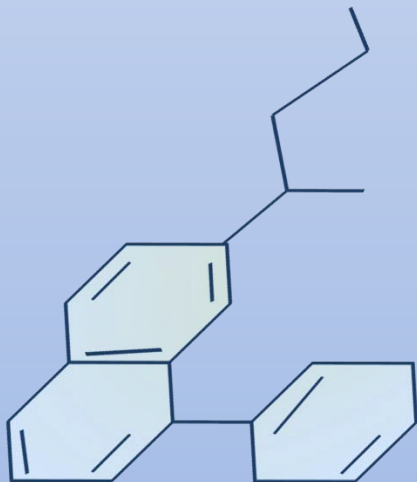


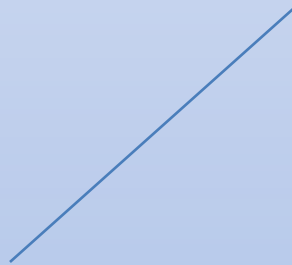
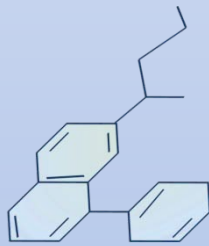
# FARMACOCINETICA ȘI FARMACODINAMIA PSIHOTROPELOR

Dr. 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
- Interacțiunea cu citocromii
- Timp de înjumătățire

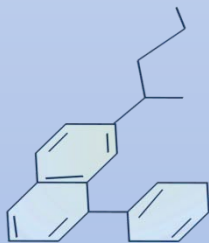
## ORGANISM:

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

# FARMACOCINETICĂ / FARMACODINAMIE

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

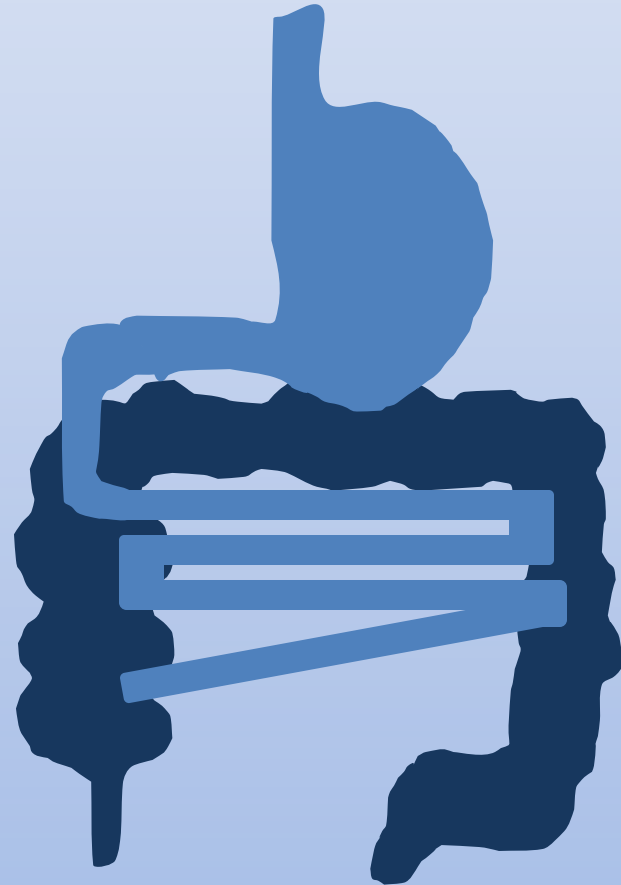
Substanțele hidrofile sunt eliminate mai ușor decât cele lipofile



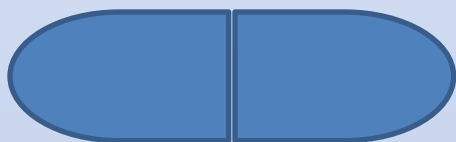
# ABSORBȚIA

Absorbția în stomac:

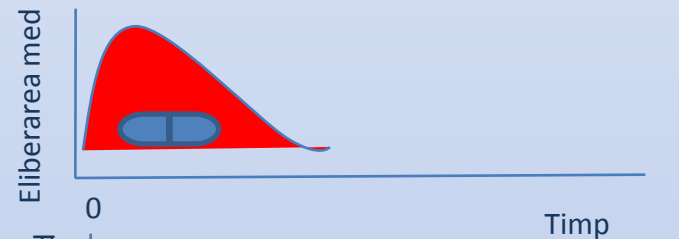
- 30 min pe stomacul gol
- 3 h pe stomacul plin
- Concentrații plasmatiche mai bune dacă se asociază cu mâncarea: Sertralină, Ziprasidonă



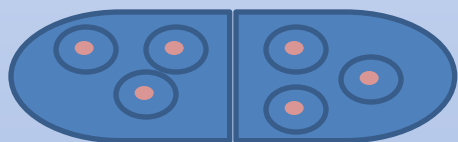
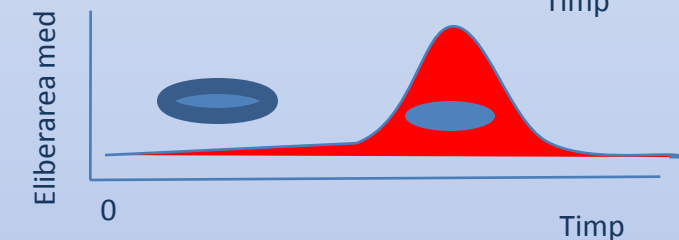
# MECANISME DE CONTROL AL ELIBERĂRII MEDICAMENTULI



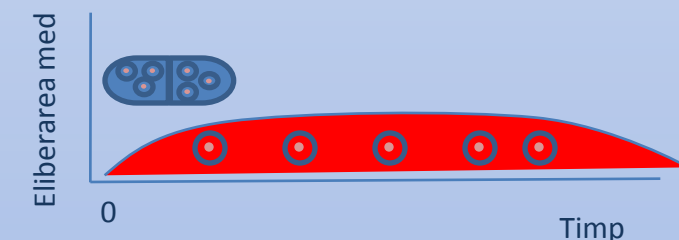
Capsulă



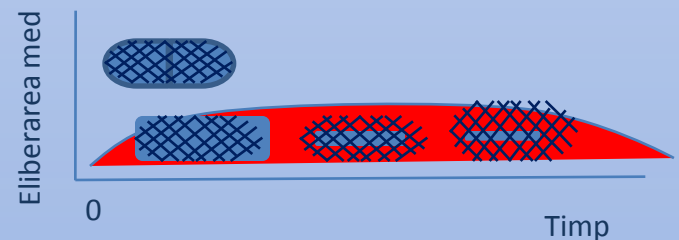
Drajeu (coated tablet)



Capsulă cu granule învelite



Matrice

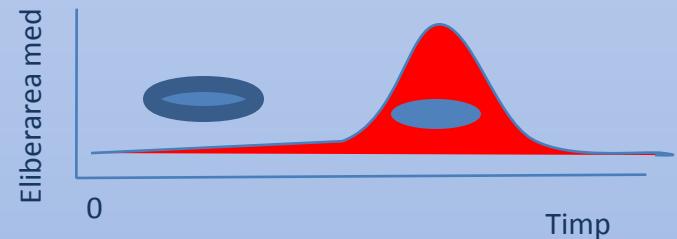


# Drajeul

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



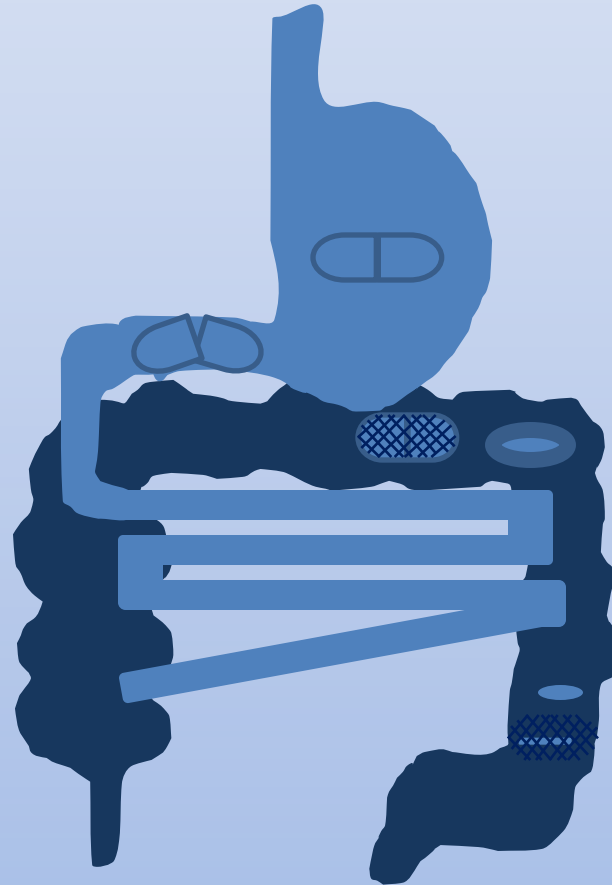
Drajeu (coated tablet)



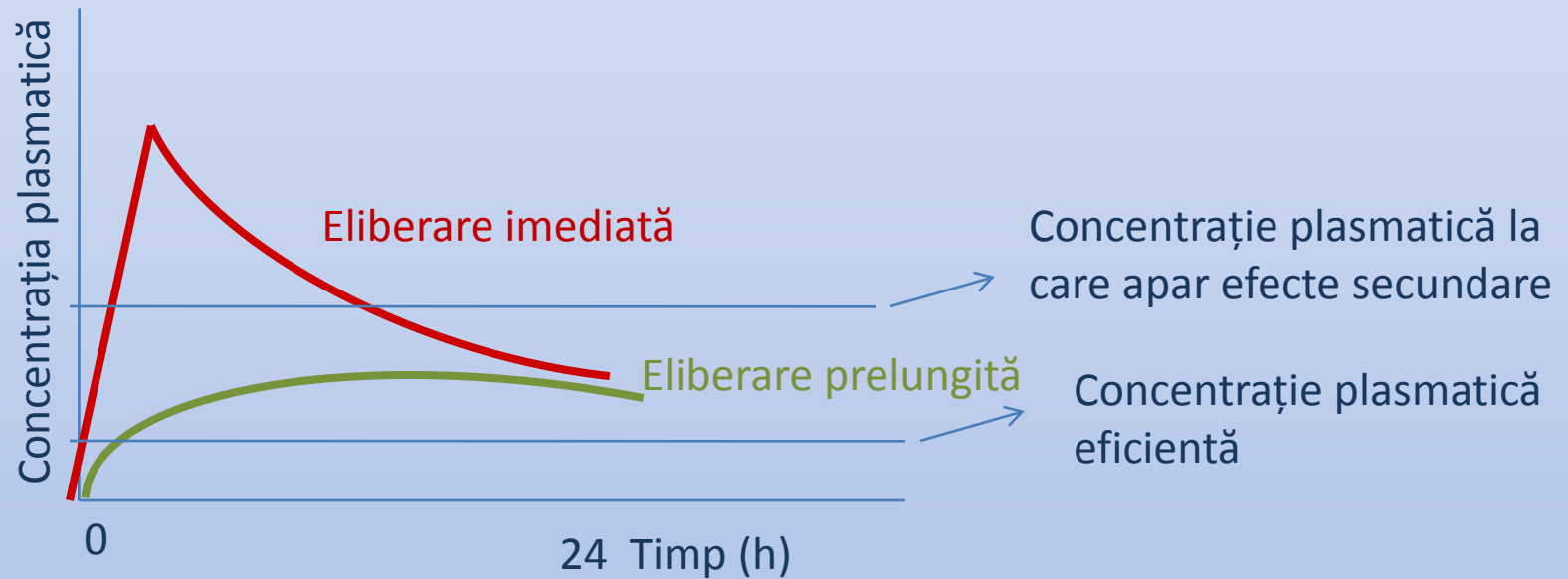
# ABSORBȚIA

## ABSORBȚIE ORALĂ

- RAPIDĂ
  - Diazepam
- INTERMEDIARĂ
  - Alprazolam
  - Lorazepam



# MEDICAȚIE CU ELIBERARE IMEDIATĂ VERSUS PRELUNGITĂ



# ELIBERAREA PRELUNGITĂ

- Avantaje:
  - Efecte adverse mai puține (de ex. greață în cazul SSRI) 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 sa 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

# ABSORBȚIA

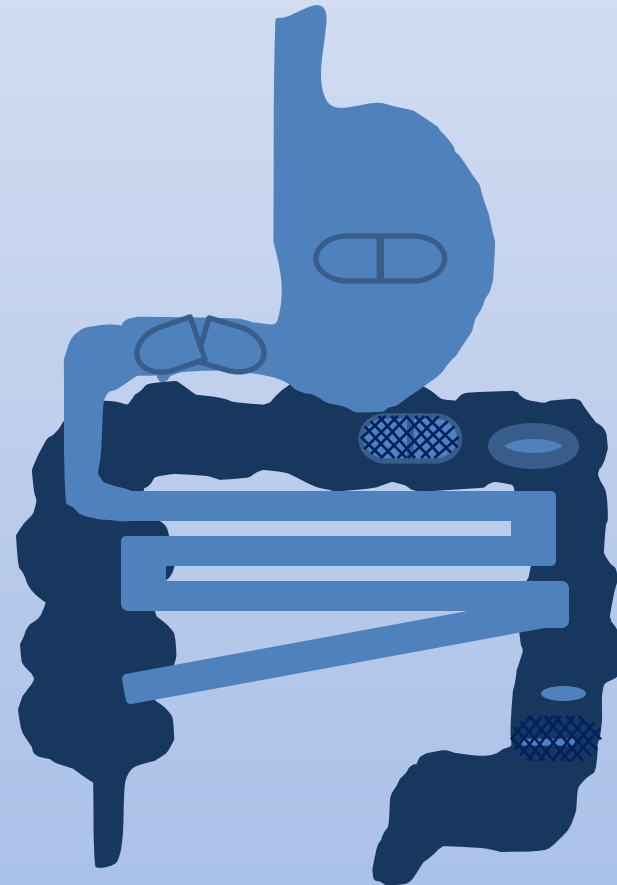
CONTINUED RELEASE/  
eliberare prelungită:

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



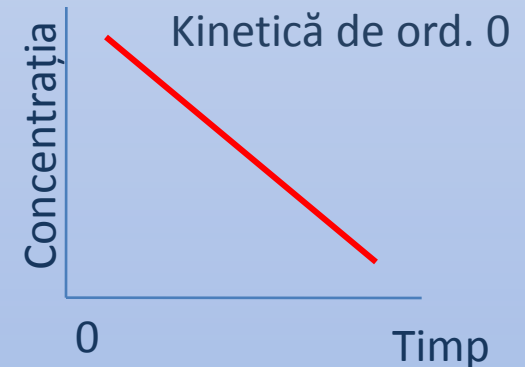
# TIPURI DE KINETICĂ

- 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. 10mg per unitatea 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)
- OLANZAPINĂ long acting

Antipsihoticele long acting neuleioase

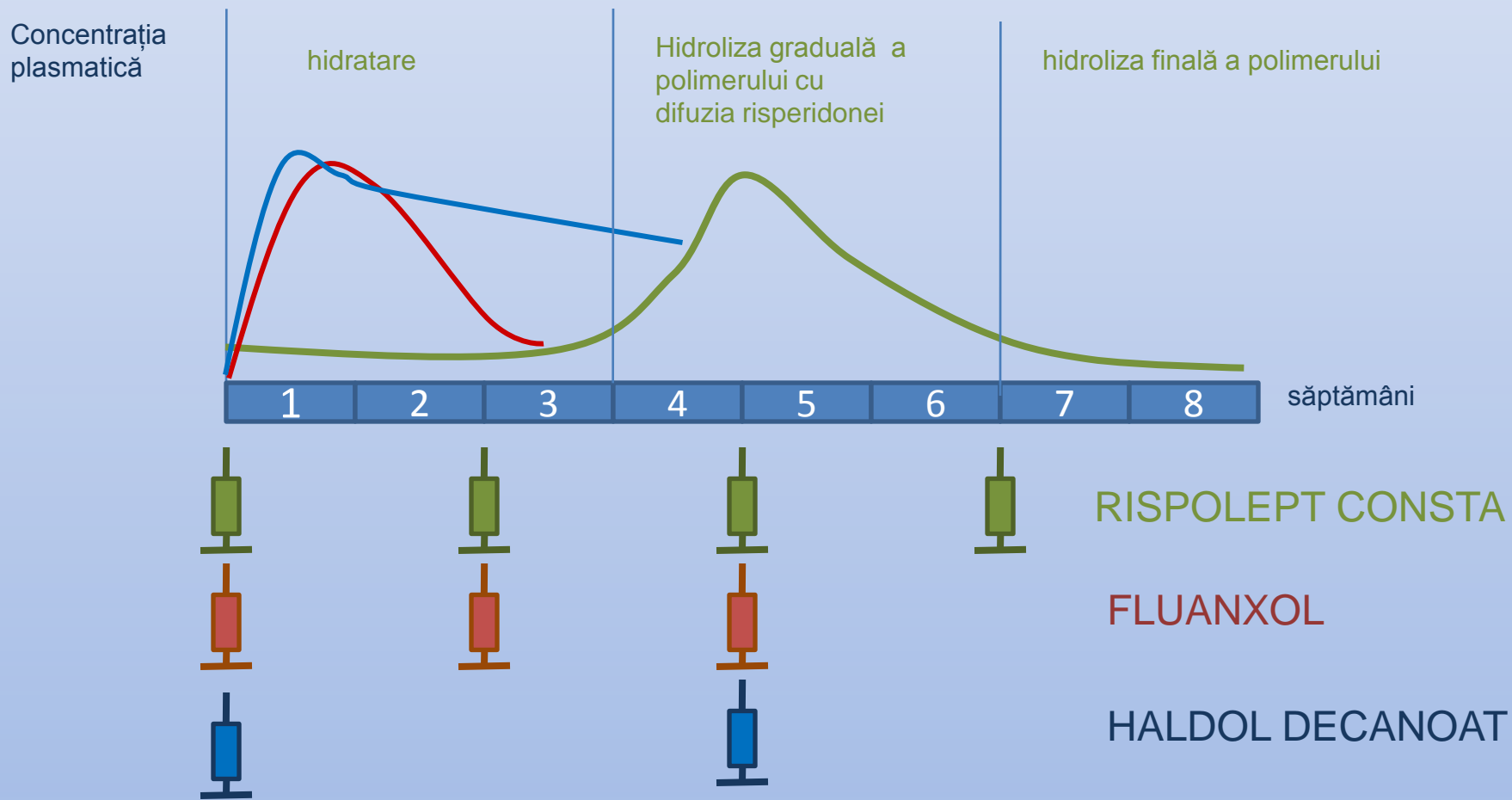
- RISPOLEPT CONSTA

# Diferența dintre antipsihoticele depot și risperidona long acting

Neuroleptic esterificat cu acid gras  $\xrightarrow{\text{hidroliză}}$  Neuroleptic - OH + acid gras

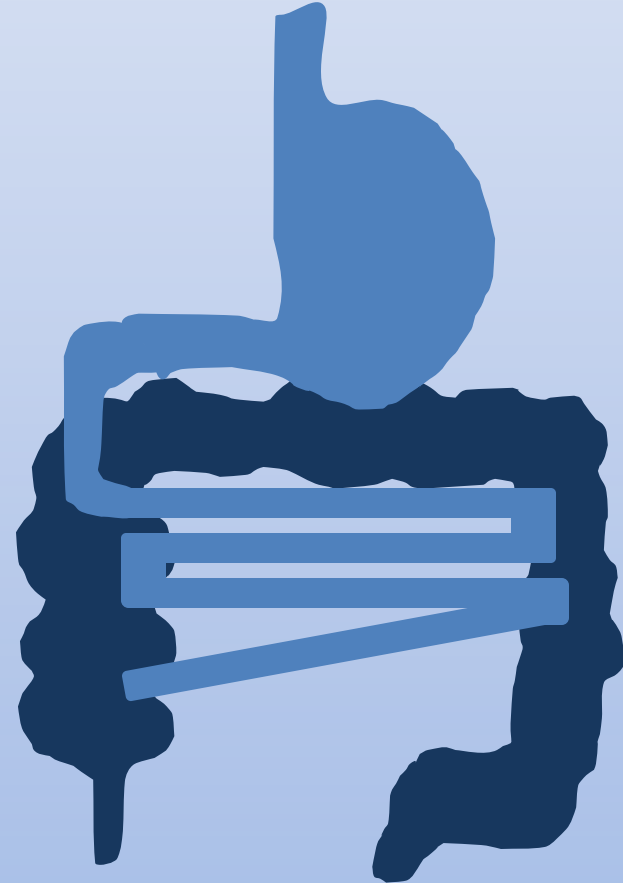
Risperidonă într-o matrice de polimer  $\xrightarrow{\text{hidroliză}}$  Risperidonă + polimer

# Antipsihoticele cu eliberare prelungită



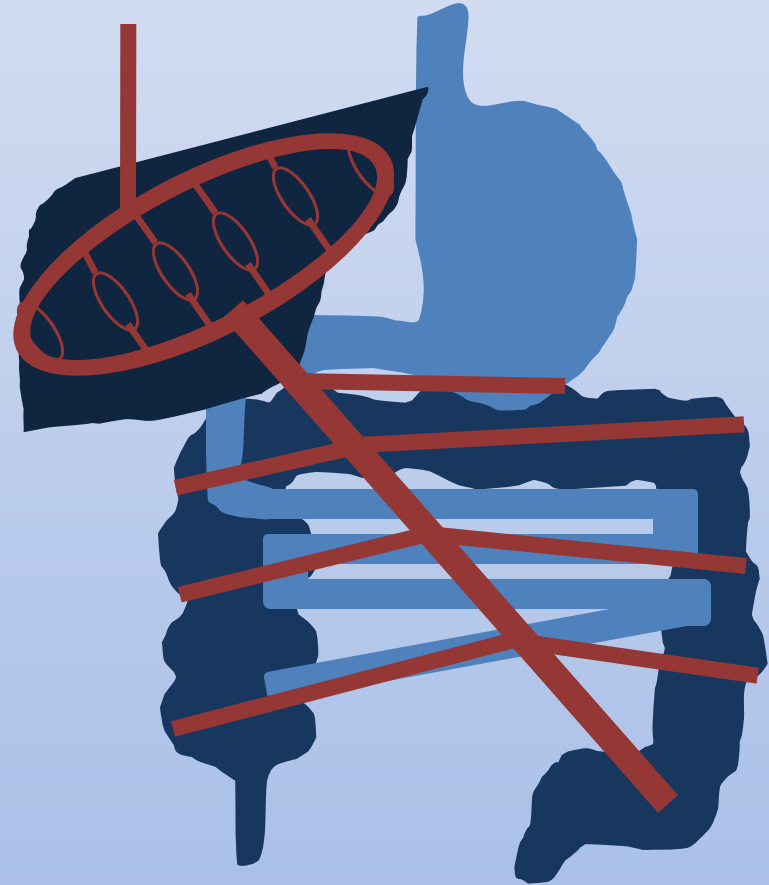
# METABOLISMUL ÎN INTESTIN

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



# METABOLISMUL HEPATIC: BIOTRANSFORMAREA

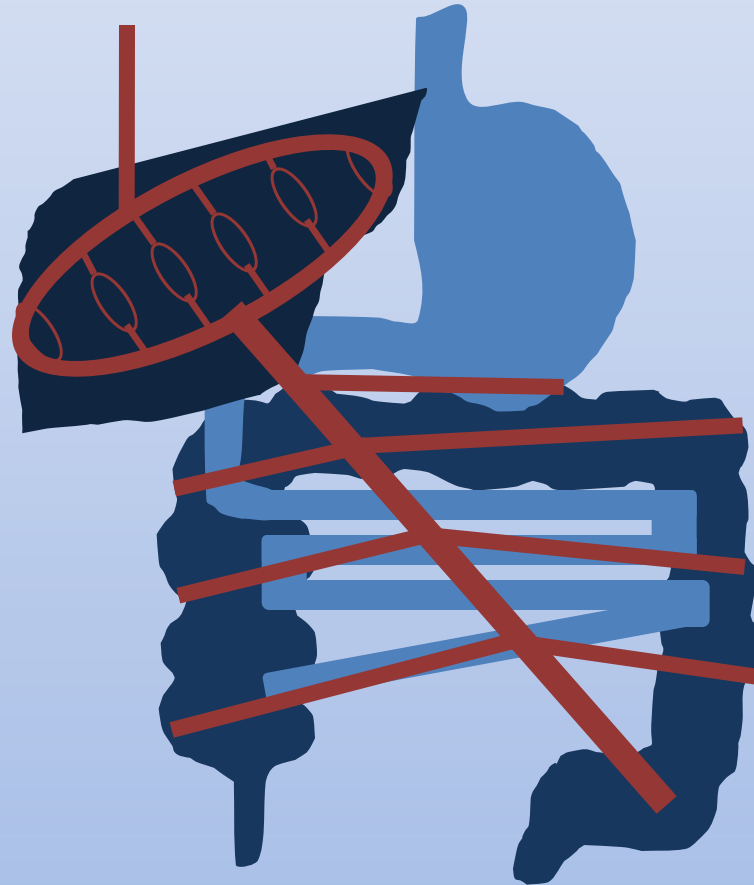
- Depinde de hidrofilia sau lipofilia medicamentului
- Citocromii P450



# METABOLISMUL HEPATIC: primul pasaj hepatic



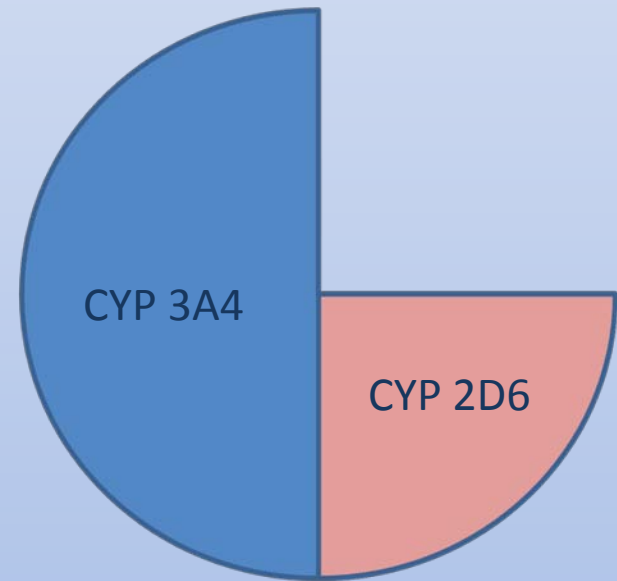
Dacă medicamentul se leagă în % mare de proteinele plasmatic, riscul de a fi preluat de ficat este mai mic, efectul primului pasaj hepatic va fi mic



Dacă medicamentul 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)

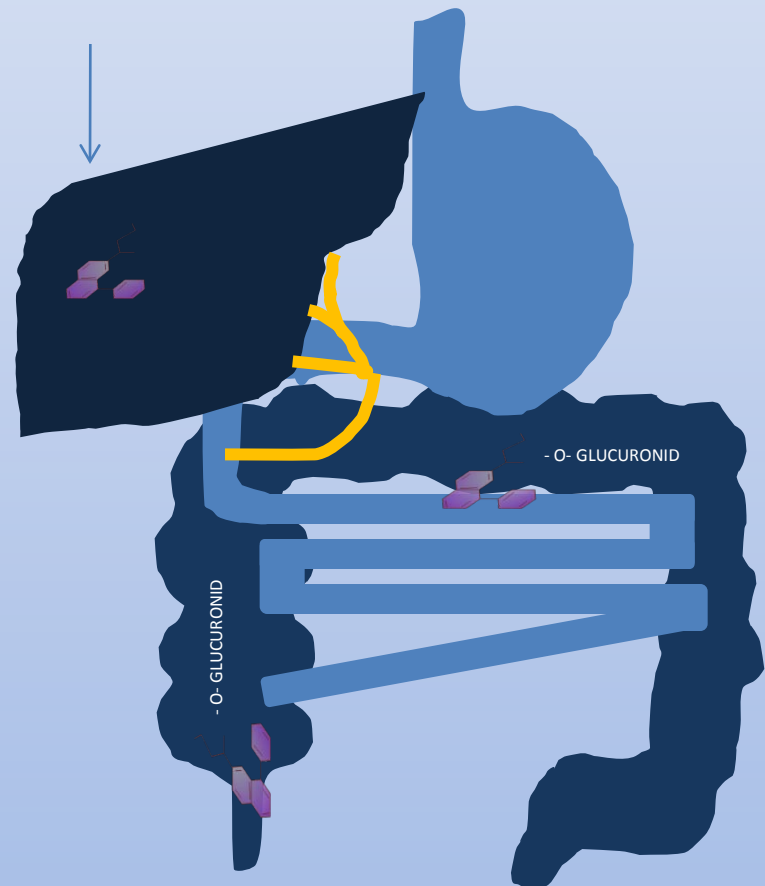
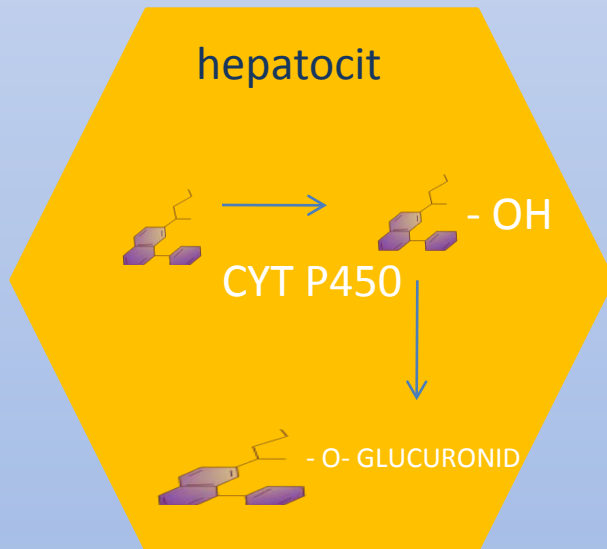
# CITOCROMII P450

- 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

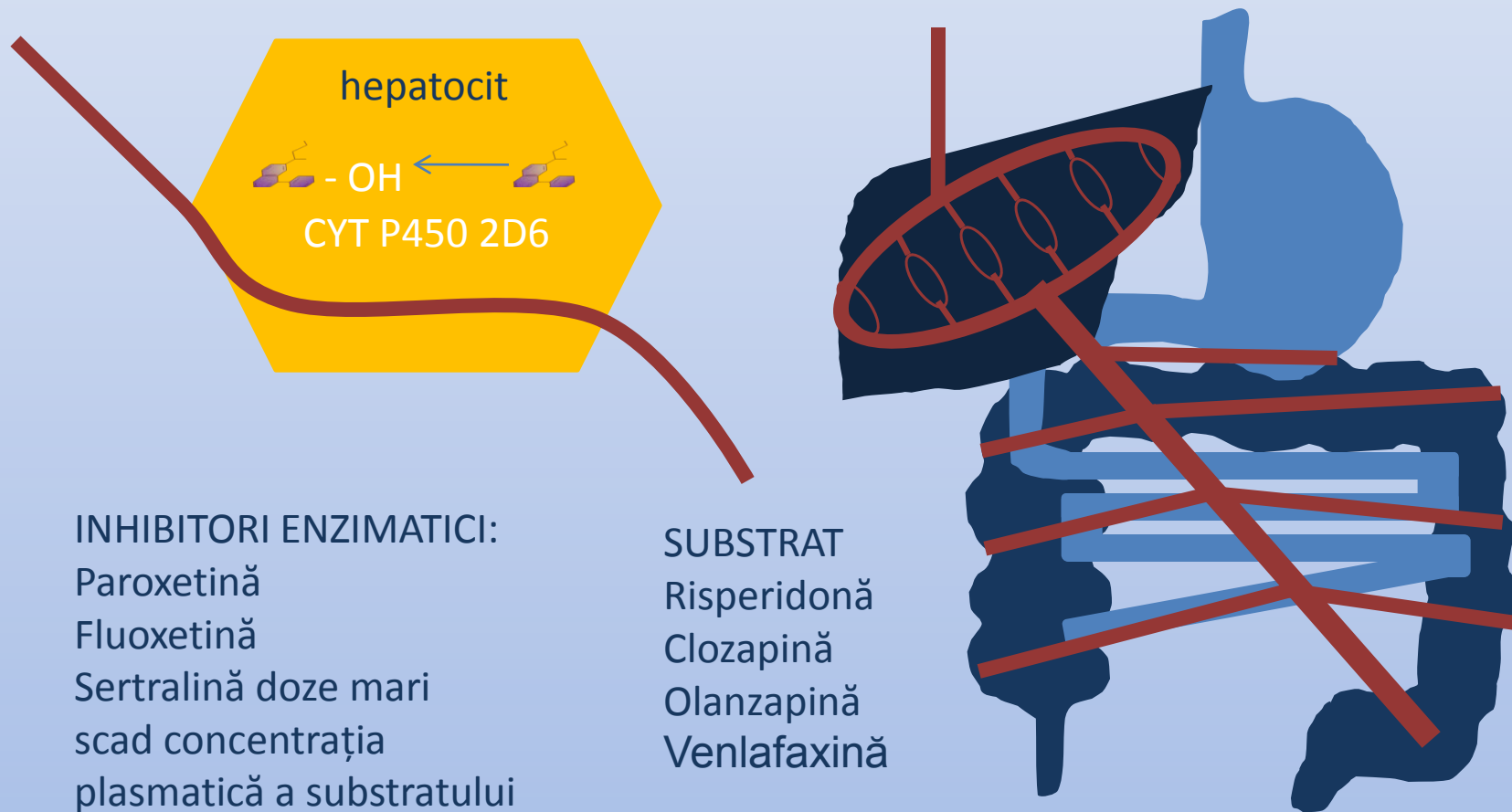


# METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul

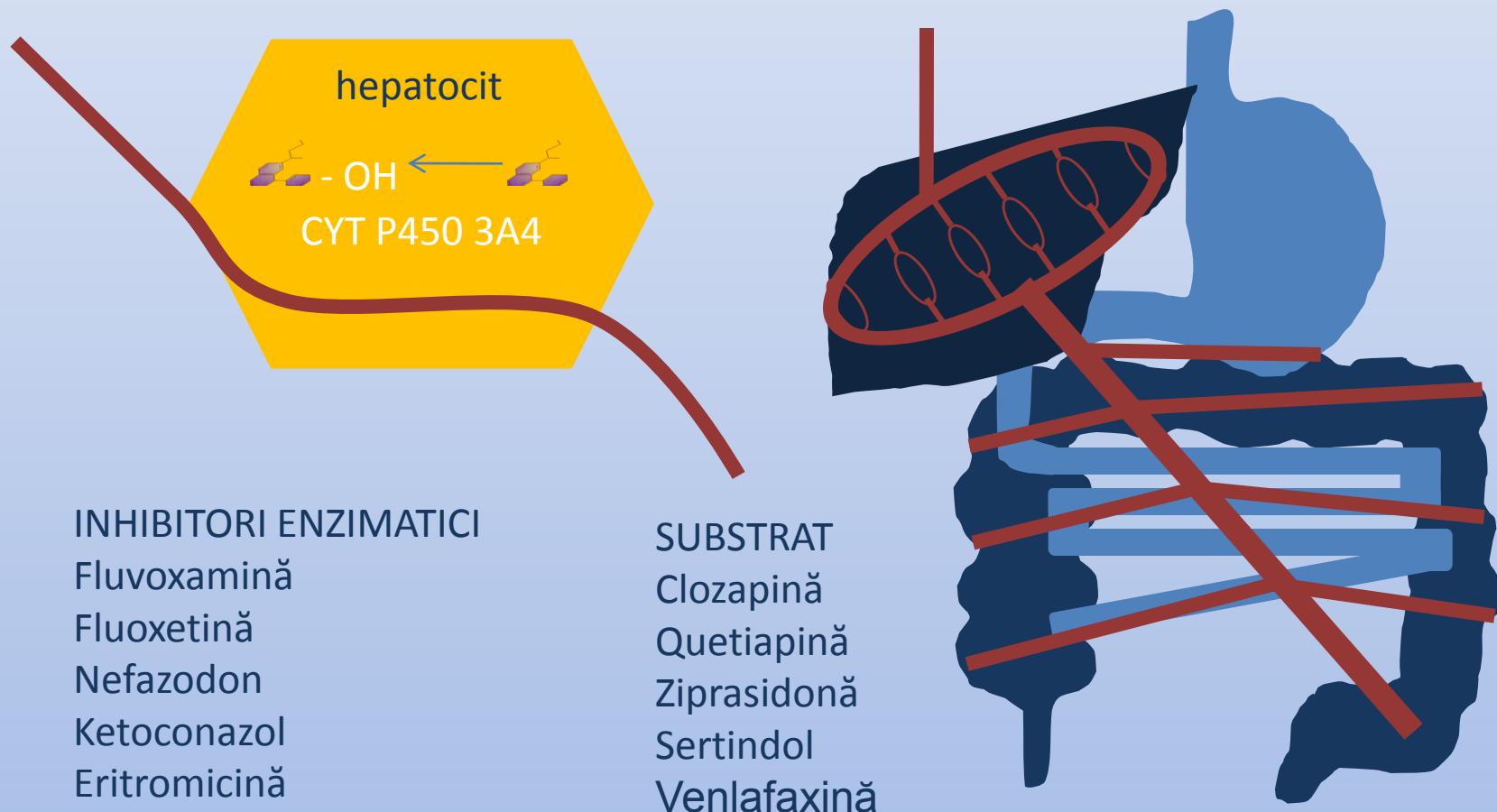
- În hepatocit sub acțiunea enzimelor CYT P450 medicamentele lipofile sunt hidroxilate și apoi glucuronoconjugate
- Unele medicamente sunt inductori sau inhibitori ai acestor citocromi
- Alte medicamente substrat pentru acești citocromi



# METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul



# METABOLISMUL HEPATIC: catabolismul



## INHIBITORI ENZIMATICI

Fluvoxamină

Fluoxetină

Nefazodon

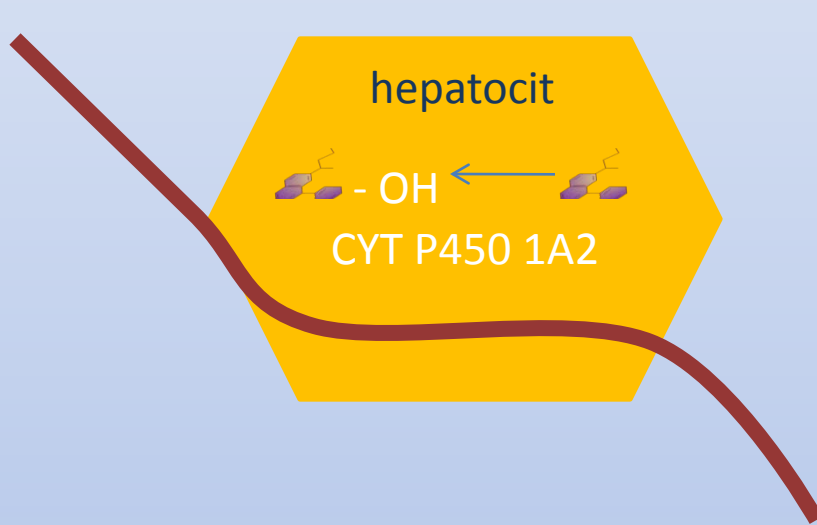
Ketoconazol

Eritromicină

scad concentrația

plasmatică a substratului

# METABOLISMUL HEPATIC: inductorii și inhibitorii enzimatici



## INHIBITORI ENZIMATICI

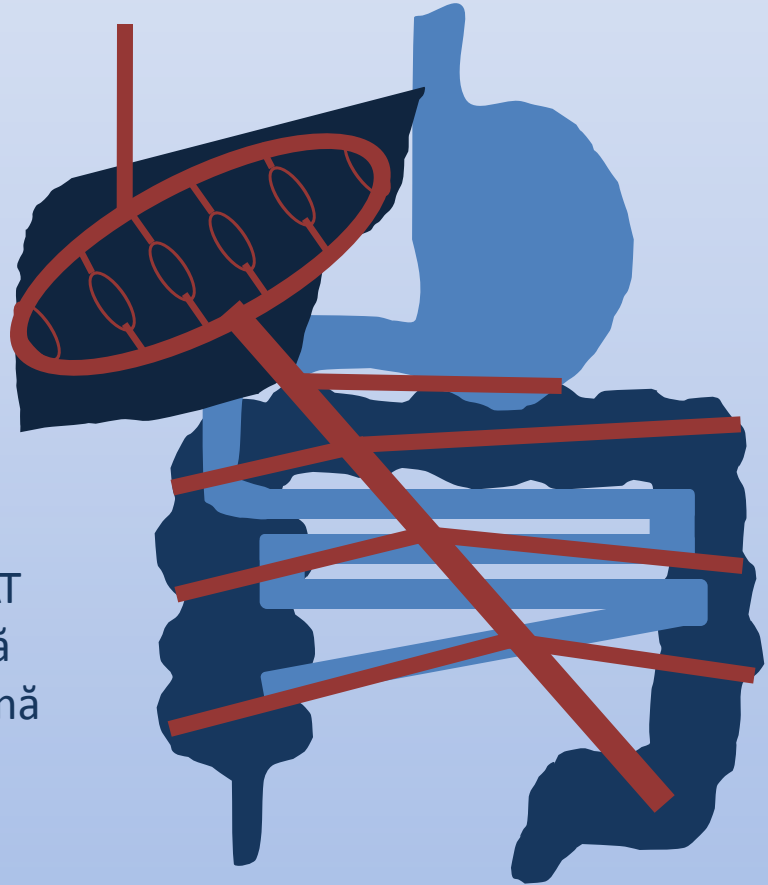
Fluvoxamina: crește  
concentrația sangvină a  
substratului

## INDUCTORI ENZIMATICI

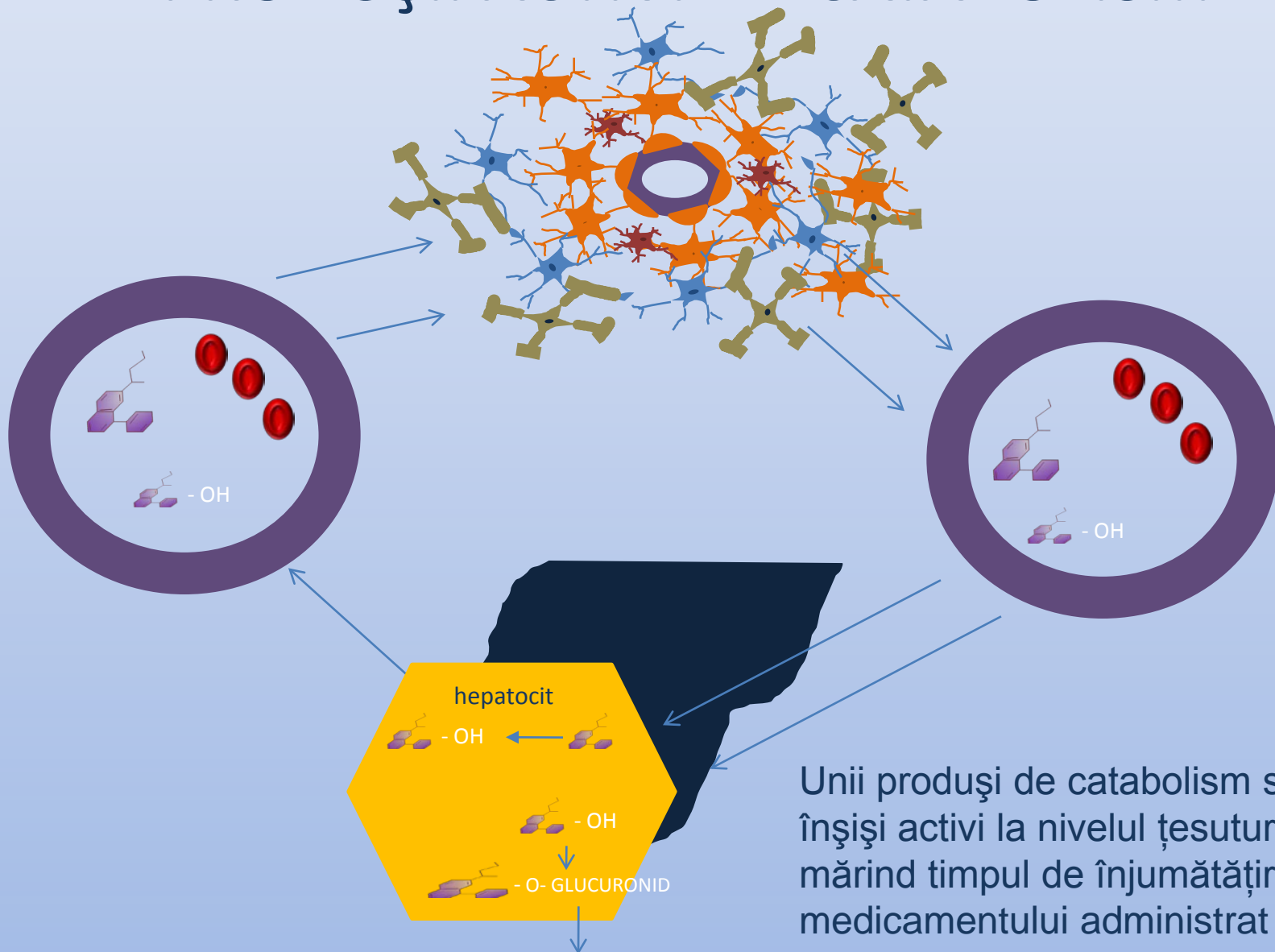
Nicotina : scade concentrația  
sangvină a substratului

## SUBSTRAT

Clozapină  
Olanzapină



# PRODUȘII ACTIVI DE CATABOLISM



Unii produși de catabolism sunt ei înșiși activi la nivelul țesuturilor mărind timpul de înjumătățire al medicamentului administrat

# CITOCROMII P450

- Metabolism stereoselectiv:
  - Citalopram
  - R Fluoxetina influențează mai puțin citocromii P450 decât S Fluoxetina

# MEDICAMENTE FĂRĂ METABOLIZARE HEPATICĂ

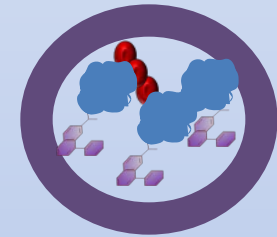
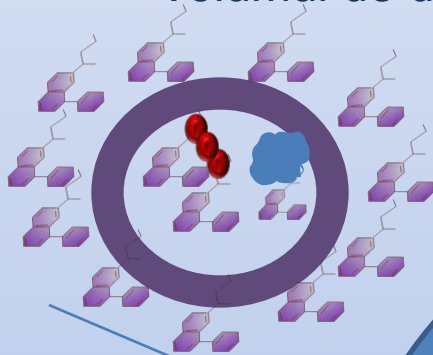
- ANTIDEPRESIVE:
  - TIANEPTINA
  - MILNACIPRANUM
- SEDATIVE – BENZODIAZEPINE
  - OXAZEPAM
  - LORAZEPAM
- STABILIZATORI AFECTIVI
  - LAMOTRIGINA

# DISTRIBUȚIA ÎN ORGANISM

Cant. de medicament din corp

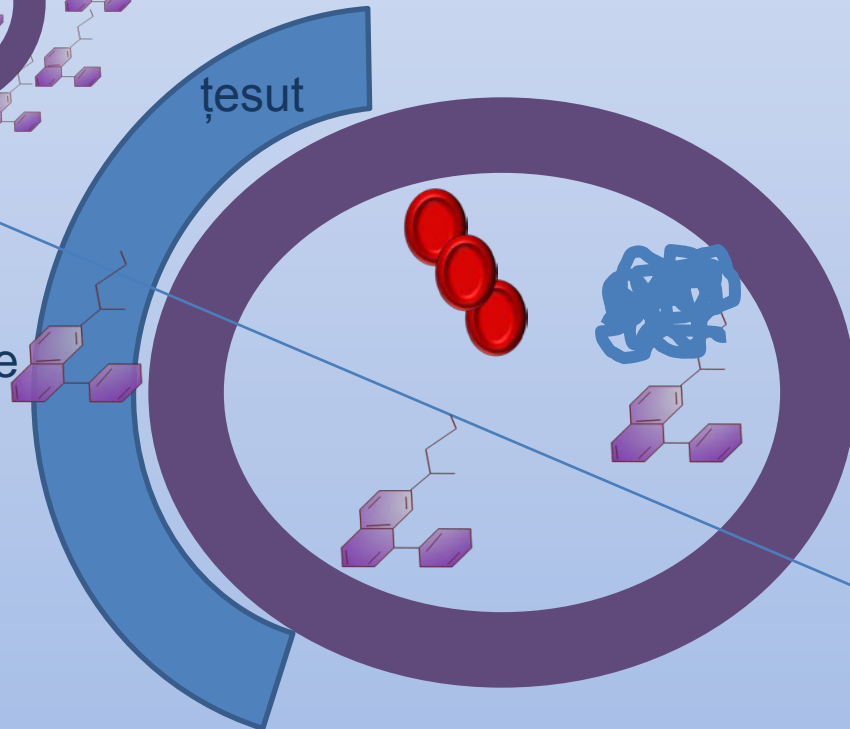
Volumul de distribuție =

Conc. plasmatică a medicamentului



Volum de distribuție mare:

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

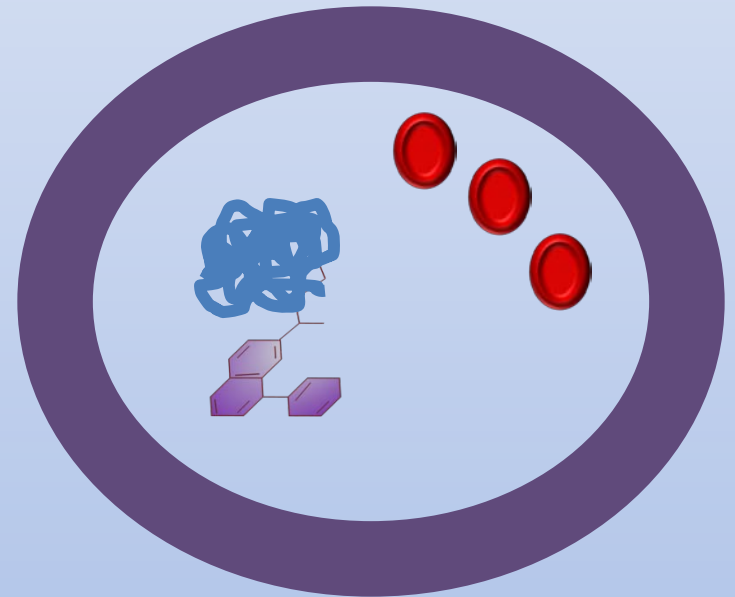


Volum de distribuție mic:

- medicament hidrofил
- medicament puternic legat de proteine

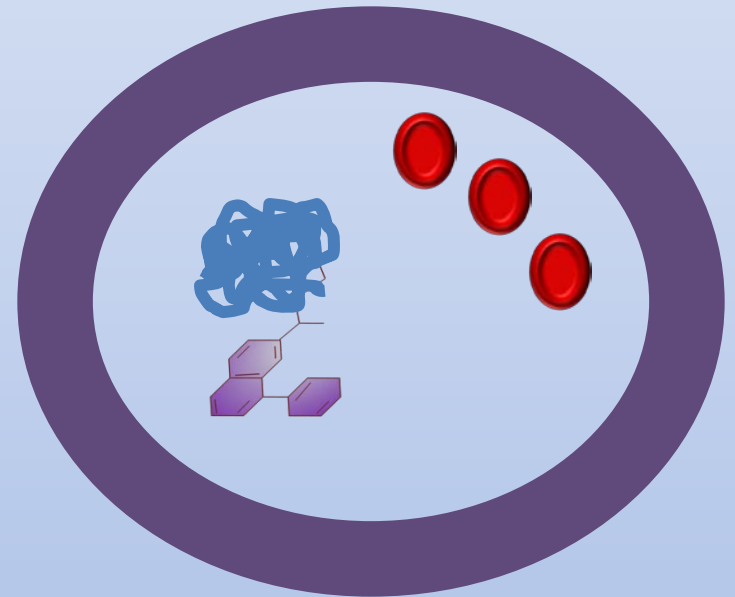
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Unele medicamente care nu sunt solubile în plasmă (cele lipofile) au nevoie de legarea de proteinele plasmatică pentru transport



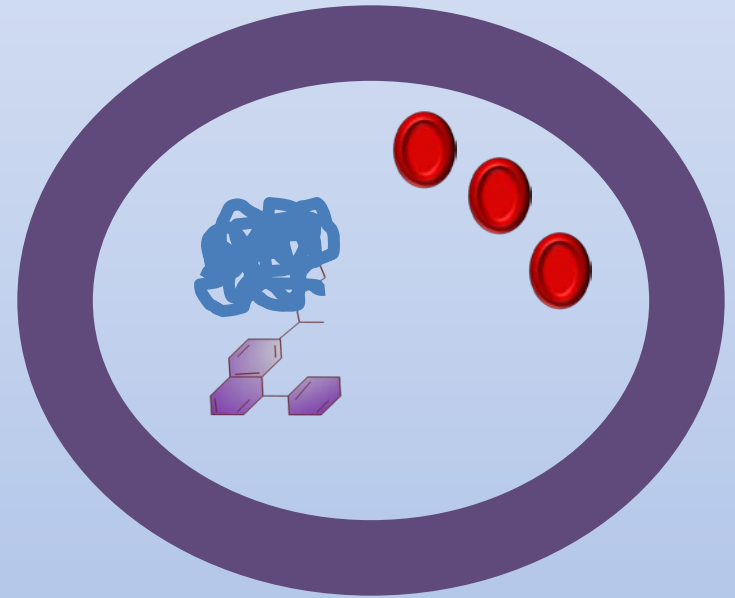
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Legarea de proteine a unui medicament afectează distribuția și eliminarea sa:
  - Frațiunea 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)

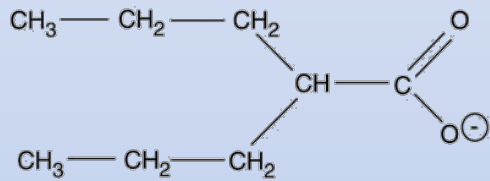


# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- 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



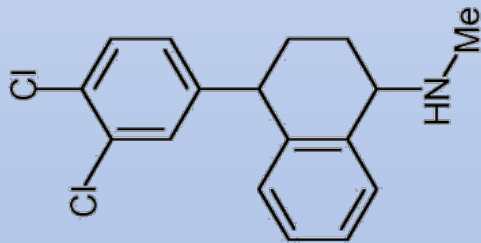
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE



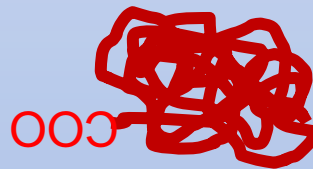
Valproat (acid)



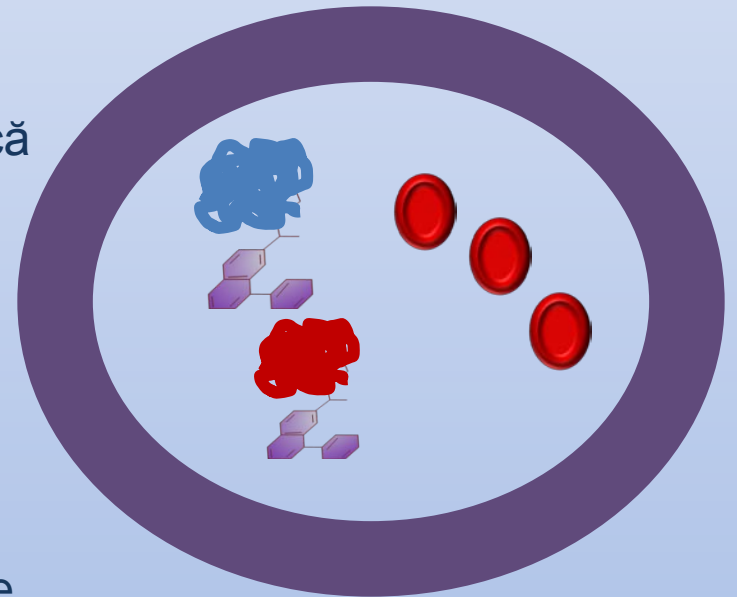
Albumină bazică



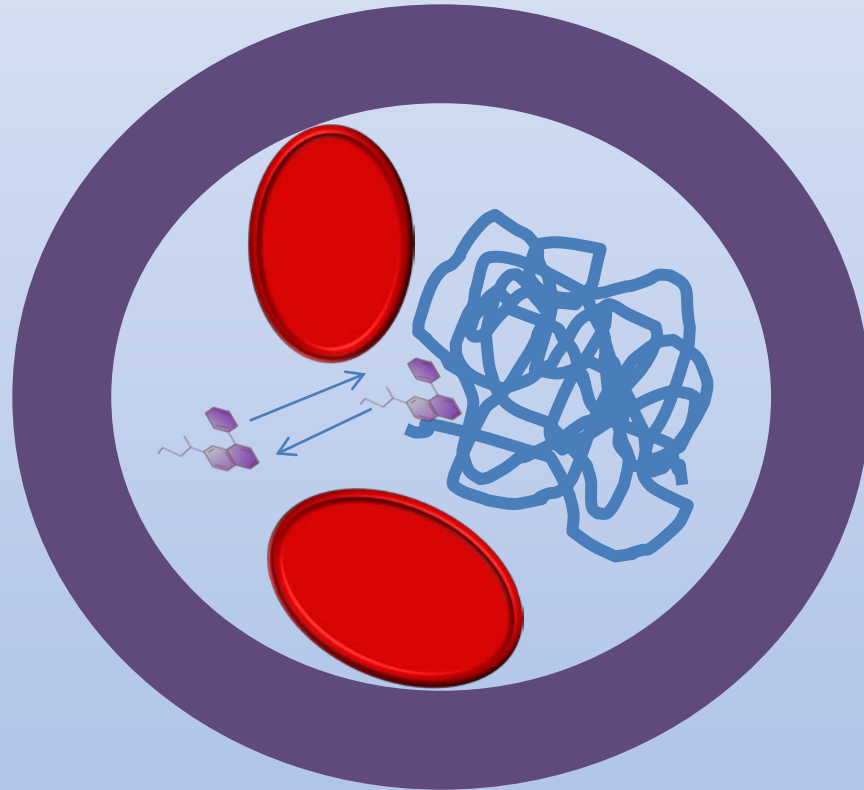
Sertralina (bazică)



Glicoproteine acide



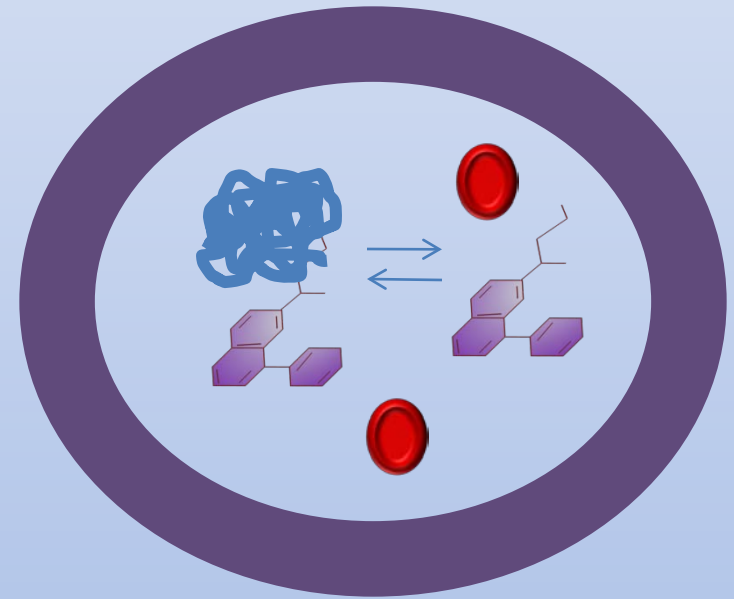
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE



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

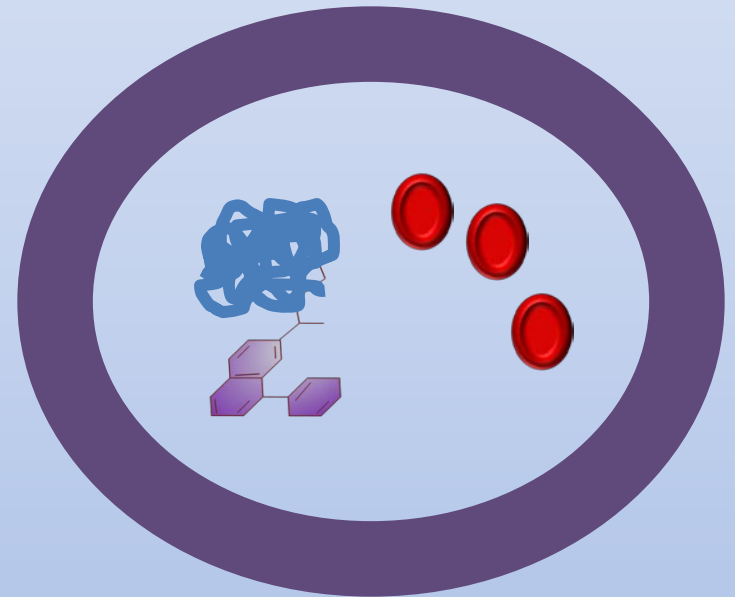
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

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



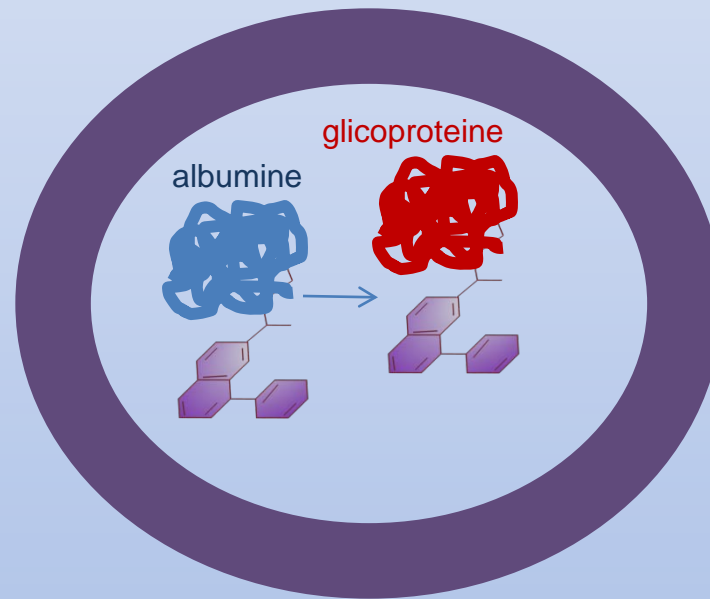
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Probleme:
  - Hipoalbuminemia din sindromul nefrotic , alcoolism, sarcină, vârstă înaintată influențează intensitatea efectului medicamentos
  - Alfa-glicoproteinele cresc în caz de inflamație, neoplasme influențând intensitatea efectului medicamentos
  - Competiția între două medicamente pentru legarea de proteine: de exemplu interacțiunea cu medicamentele anticoagulante



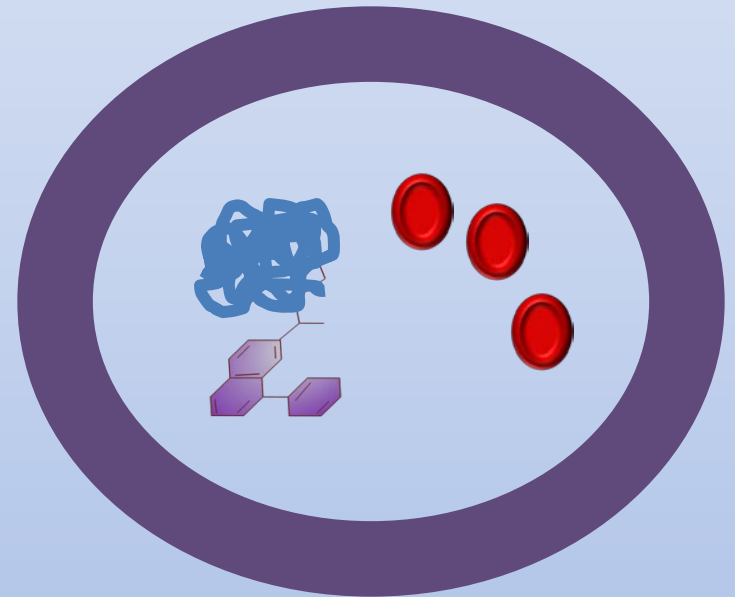
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Probleme:
  - Sindrom nefrotic, alcoolism, sarcină: scade legarea de albumine și crește legarea de glicoproteine
  - inflamație, neoplasme: crește legarea de glicoproteine



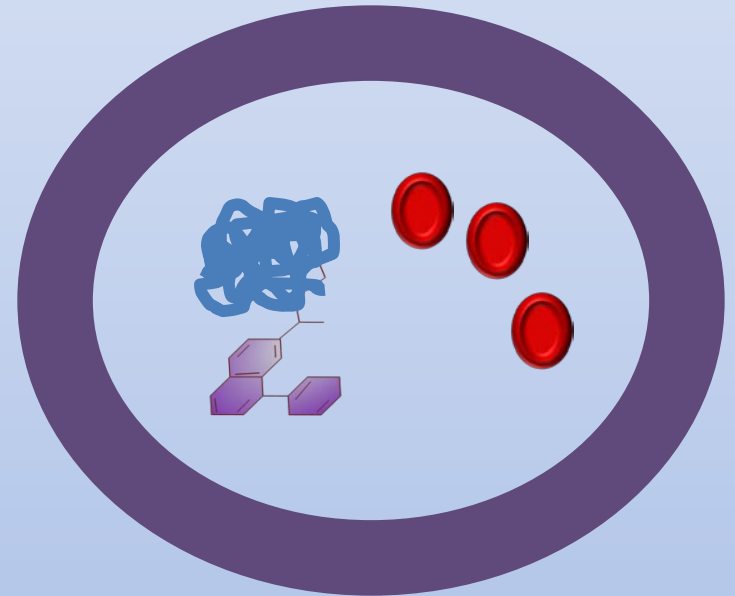
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- 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



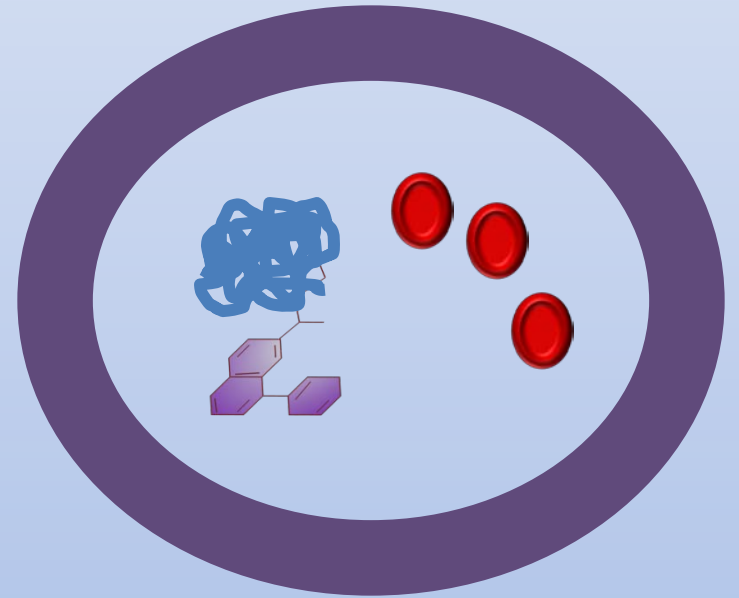
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

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



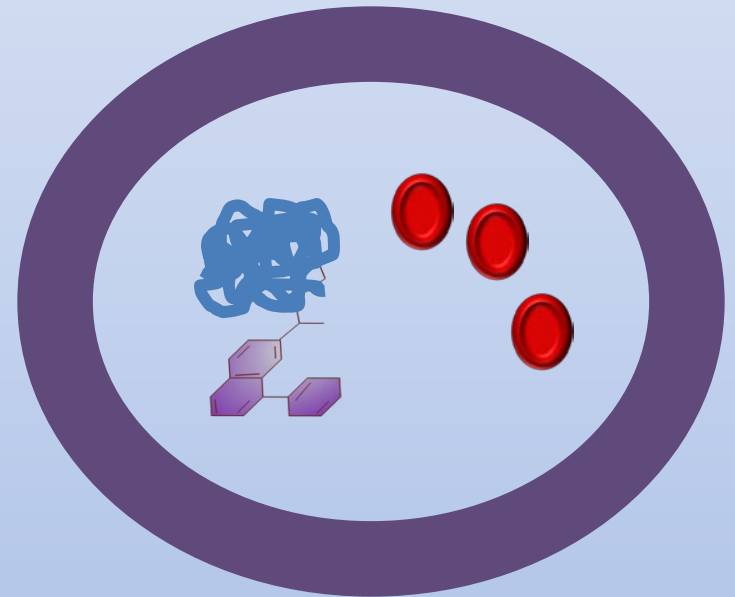
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Sertralina 98%
- Paroxetina 95%
- Fluoxetina 94%
- Fluvoxamina 80%
- Escitalopram 56%
- Duloxetina 90%
- Venlafaxina 30%
- Milnacipran 13%



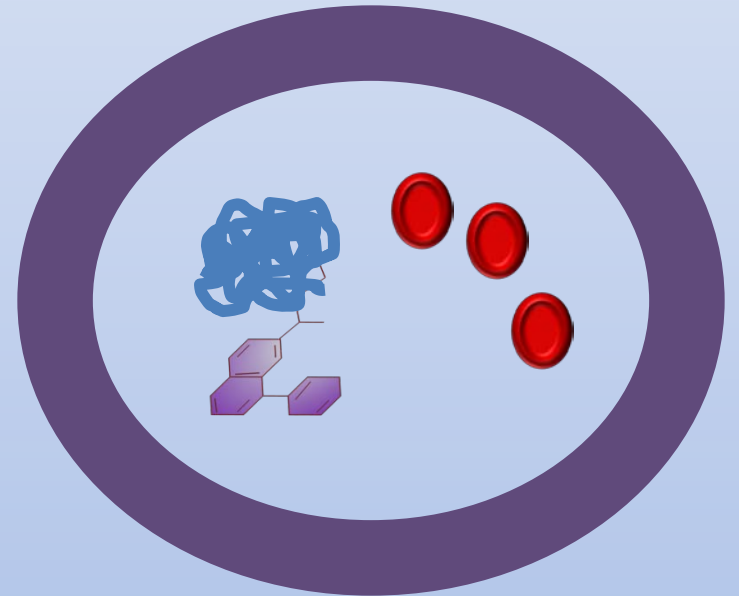
# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Ac valproic 90%
- Carbamazepina 76%
  
- Zolpidem 90%
- Zopiclone 45%
  
- Diazepam 99%
- Clonazepam 96%
- Alprazolam 71%
- Bromazepam 70%

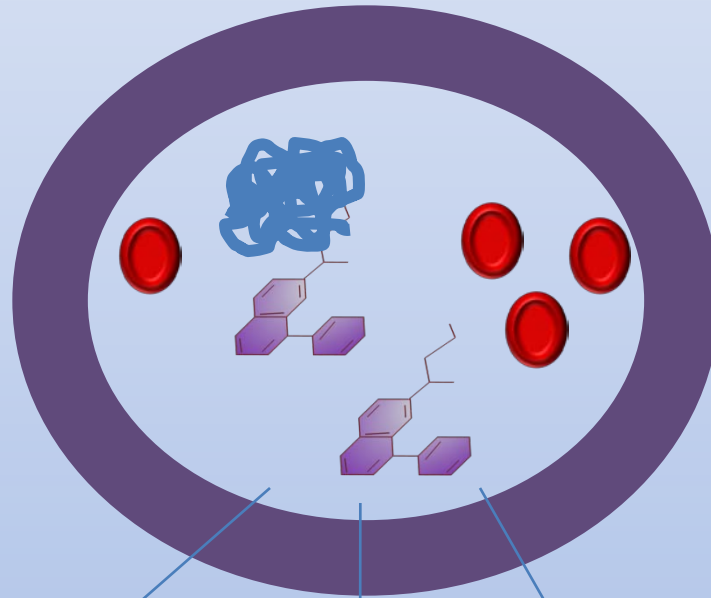


# DISTRIBUȚIA ÎN SÂNGE: LEGAREA DE PROTEINE

- Donepezil 96%
- Memantin 45%
- Rivastigmină 40%
- Galantamină 18%



# LEGAREA DE PROTEINE

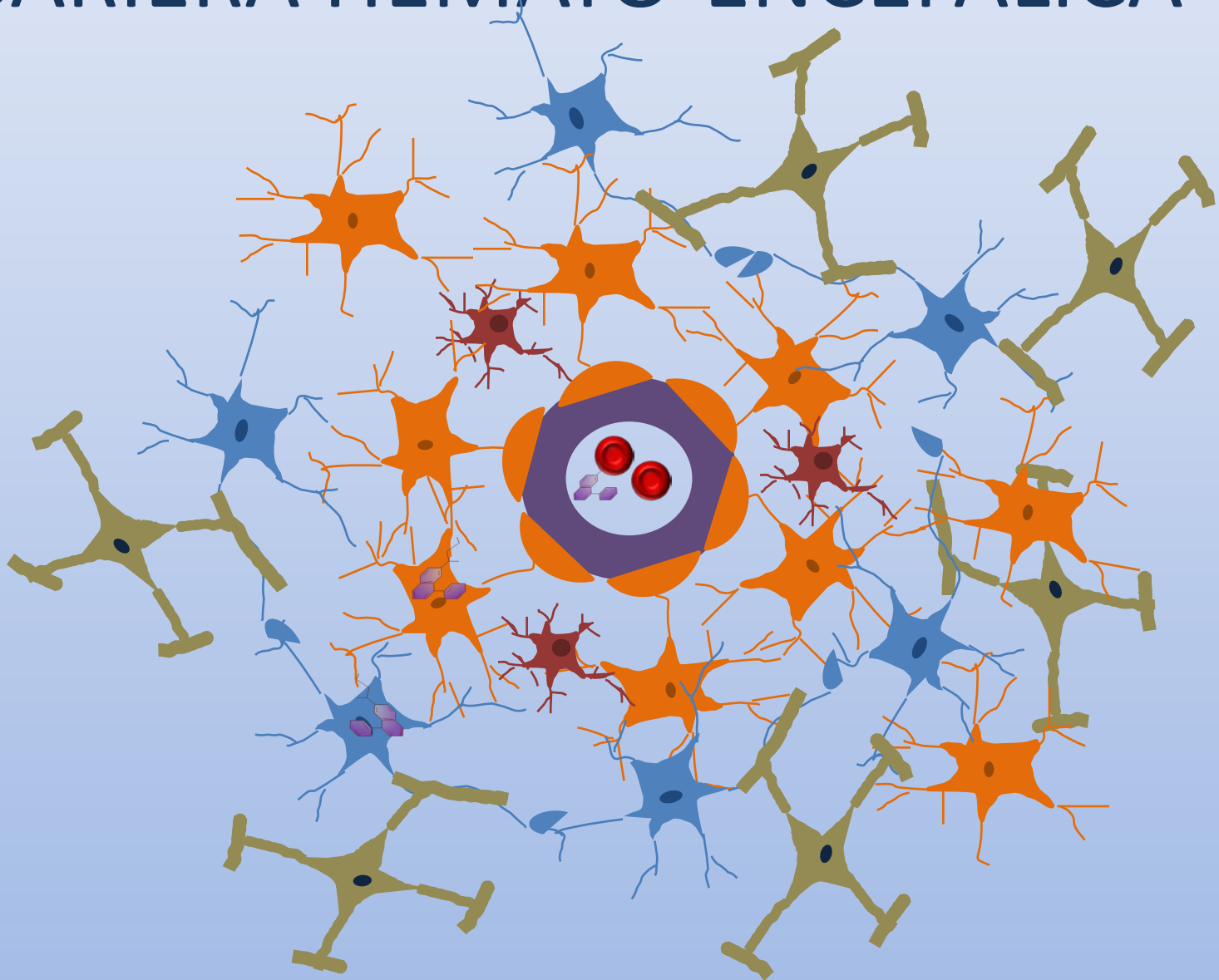


Catabolismul  
hepatic  
(fracțiunea  
liberă)

Efect clinic  
(fracțiunea  
liberă)

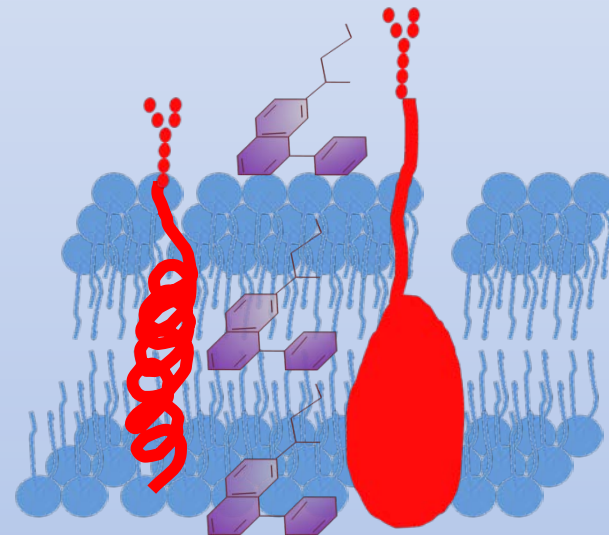
Eliminarea  
urinară  
(fracțiunea  
liberă )

# BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ



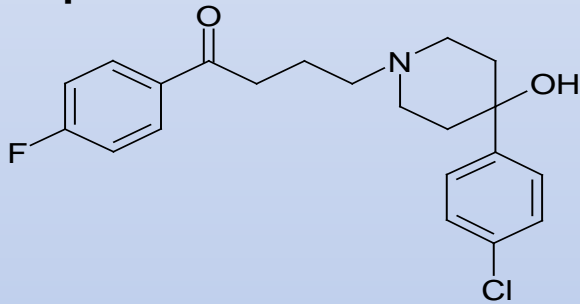
# BARIERA HEMATO-ENCEFALICĂ

- Lipofilia: determină absorbție rapidă prin membranele fosfolipidice
  - Diazepamul
  - Midazolam
- Permisivitatea BHE crește cu vârsta

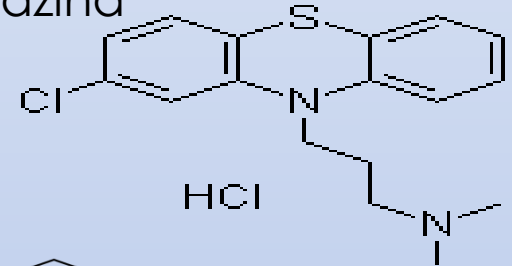


# STRUCTURA CHIMICĂ A ANTIPSIHOTICELOR CONVENȚIONALE

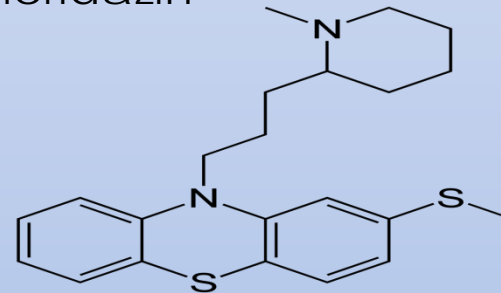
Haloperidol



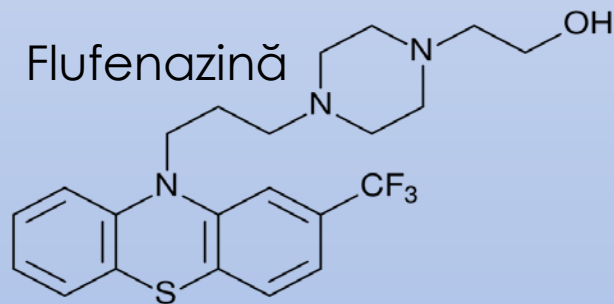
Clorpromazină



Tioridazin



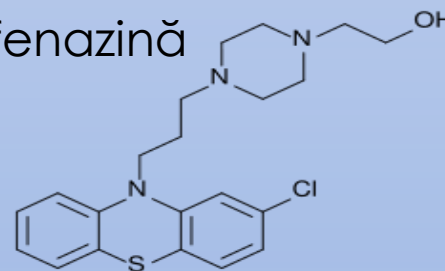
Flufenazină



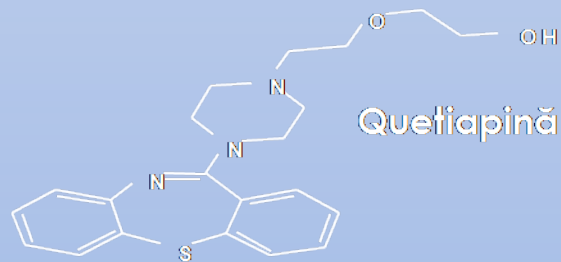
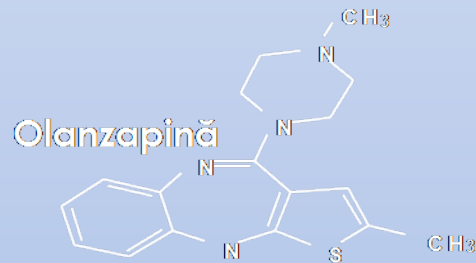
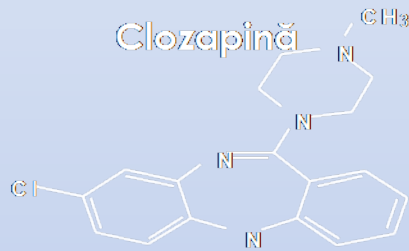
Trifluoperazin



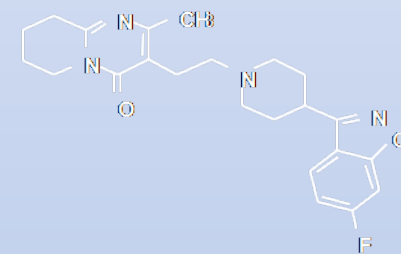
Perfenazină



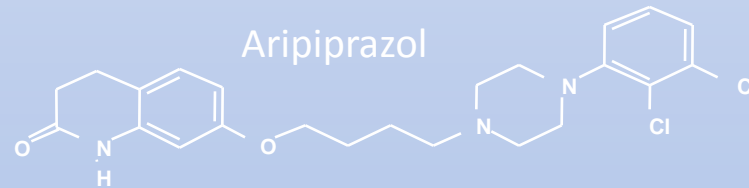
# STRUCTURA CHIMICĂ A ANTIPSIHOTICELOR ATIPICE



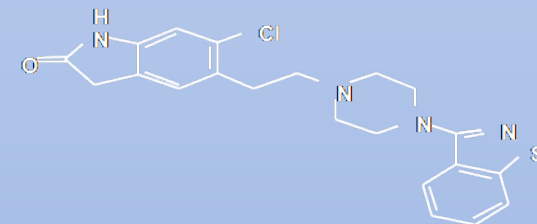
Risperidonă



Aripiprazol



Ziprasidonă



# 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 <sub>1A</sub>	4.4	>7100	210	>830	3	875	2600
5-HT <sub>2A</sub>	3.4	4	0.6	295	0.4	16	45
5-HT <sub>2C</sub>	15	23	25	1500	1	16	1500
$\alpha_1$	57	19	0.7	7	10	7	6
$\alpha_2$	-	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

# LEGAREA DE RECEPTORI: CONSTANTA DE DISOCIERE

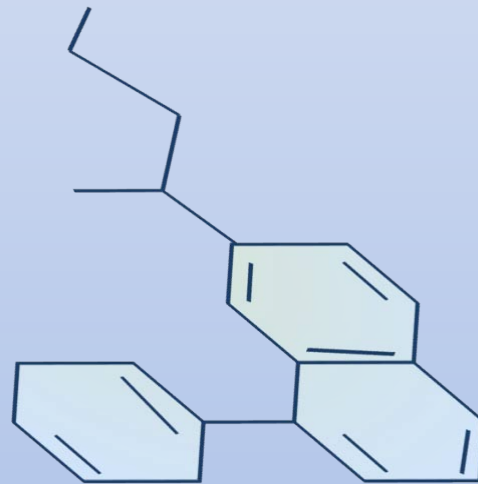
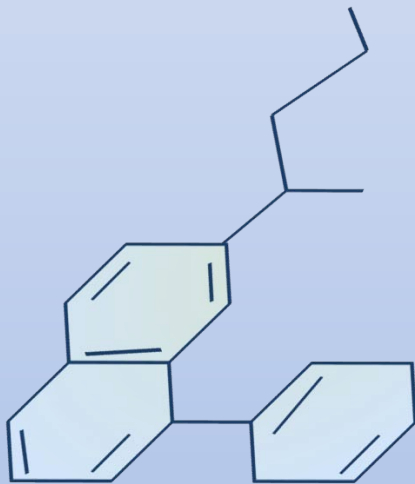
- O constantă de disociere mare necesită doze crescute de medicament, dar cu efecte secundare mai reduse : ex. QUETIAPINA
- O constantă de disociere mică înseamnă efect bun la doze mici de medicament dar și risc mai mare de efecte secundare: ex RISPERIDONA

# LEGAREA DE RECEPTORI

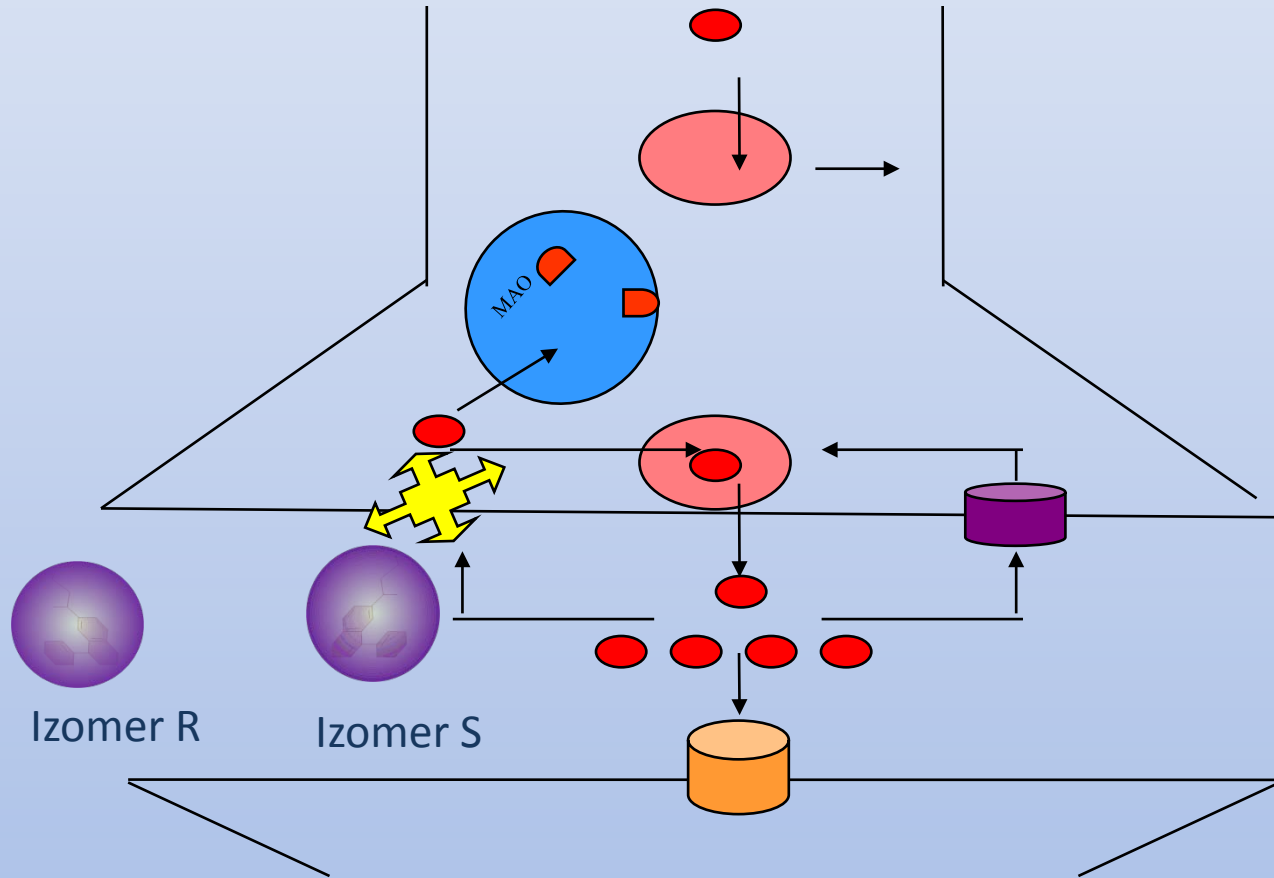
- Enantiomerii R și S într-un amestec racemic
  - R fluoxetină și S fluoxetină: ambii activi  $R < S$
  - R norfluoxetină și S norfluoxetină: ambii activi  $R < S$
  - R citalopram și S citalopram: ultimul se fixează de un sit și influențează allosteric pompa de recaptare inhibând-o puternic rezultând 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: izomeri S și R într-un amestec racemic

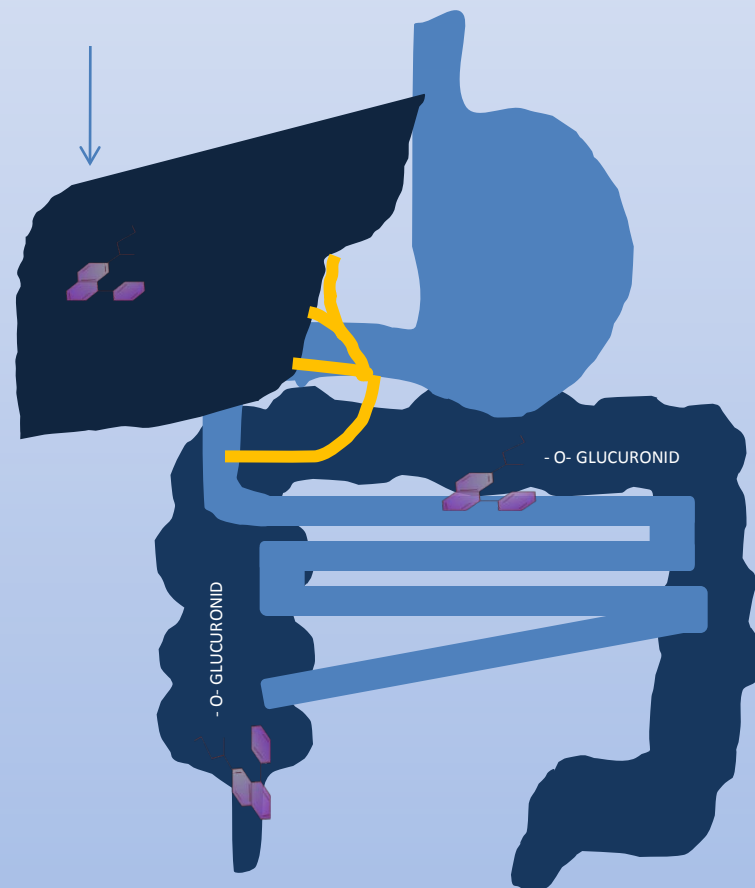
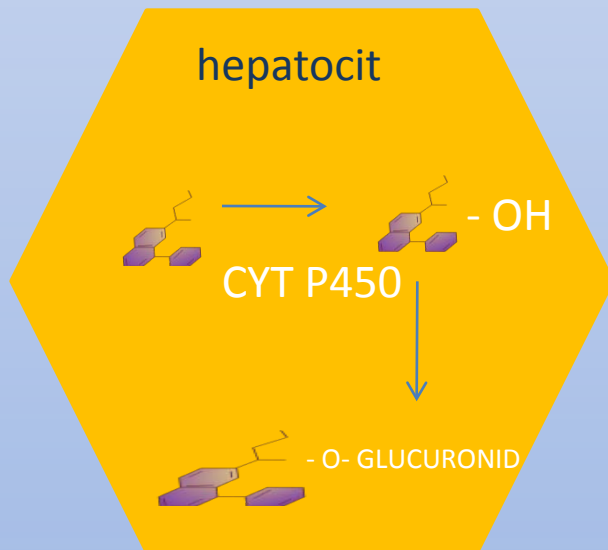


# LEGAREA DE RECEPTORI



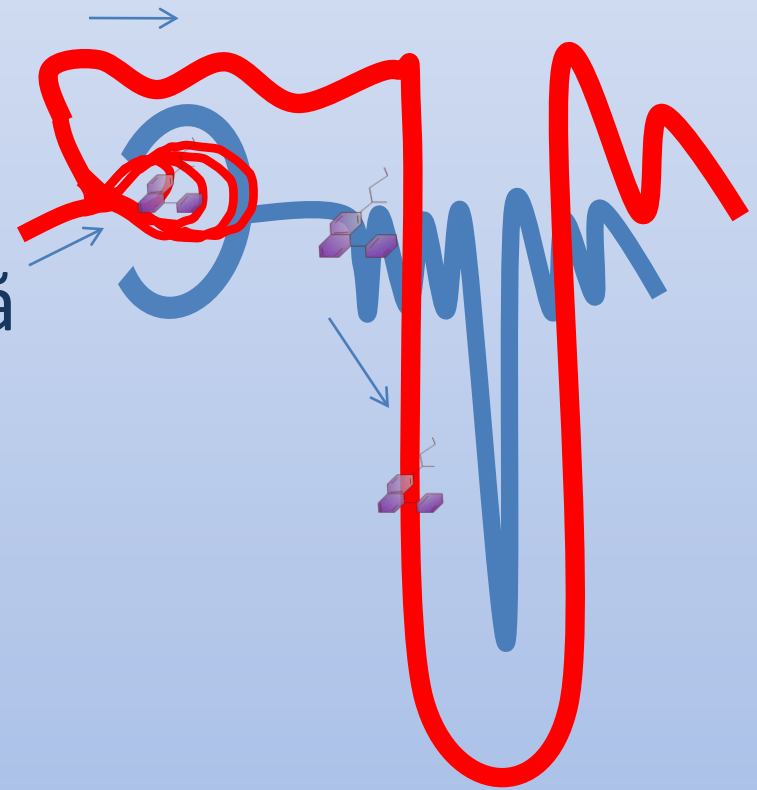
# CATABOLISMUL ȘI ELIMINAREA HEPATICĂ

- Unii produși de catabolism ai medicamentelor sunt ei înșiși activi:  
Diazepam ----- Oxazepam  
Risperidonă ----- 9 OH Risperidonă  
(Paliperidonă)



# 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

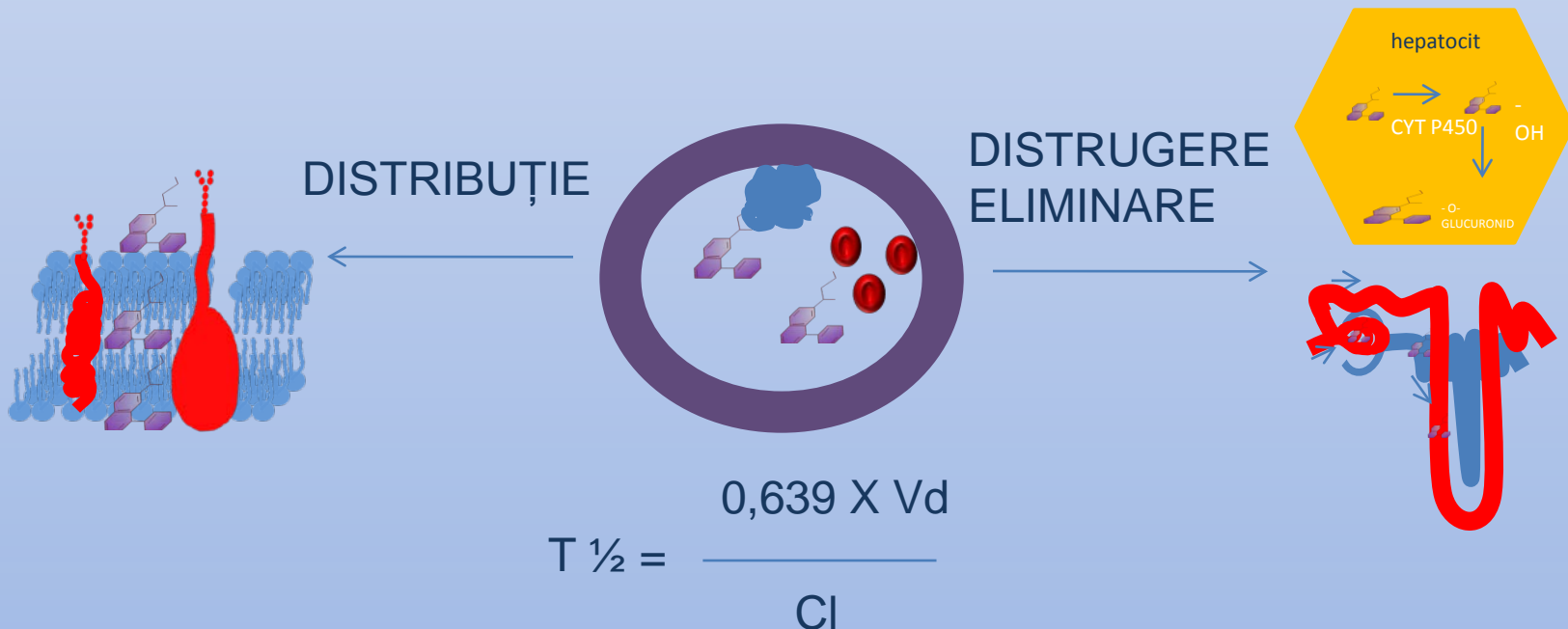


# TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

- Concentrația plasmatică utilă se obține după  $T = 3 \times T_{1/2}$
- Unele antipsihotice au nevoie de un timp mai mare decât altele până să atingă concentrația utilă (aripiprazol, serdolect)  
de ex: 3 zile  $\times$  3 = 9 zile (concentrație utilă după 9 zile)

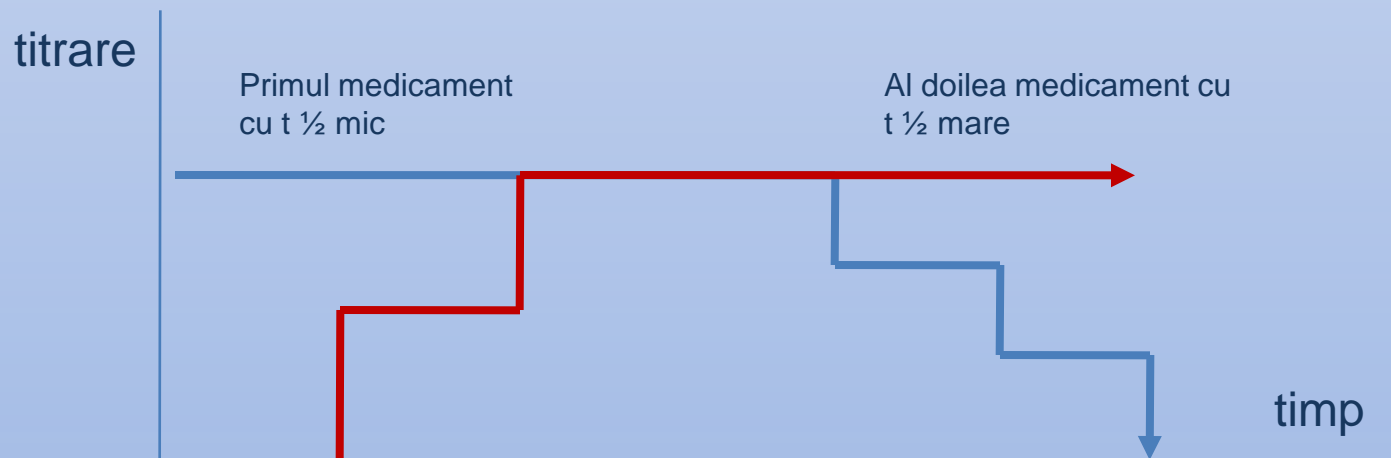
# TIMPUL DE ÎNJUMĂȚĂȚIRE

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



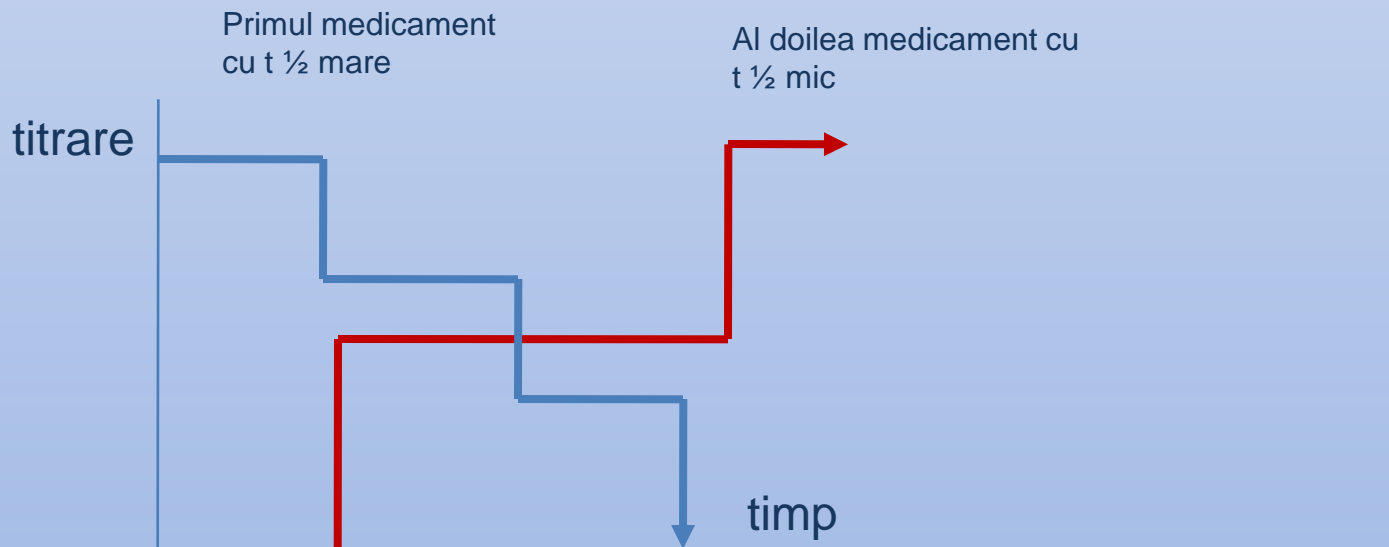
# TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

- 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 ÎNJUMĂTĂȚIRE

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



# 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 ÎNJUMĂTĂȚIRE

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

# TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

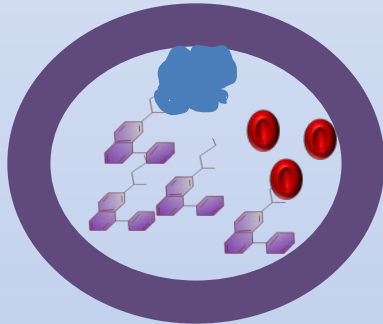
- Donepezil 70 h
- Memantin 70 h
- Galantamină 7 h
- Rivastigmină 3 h

# TIMPUL DE ÎNJUMĂTĂȚIRE

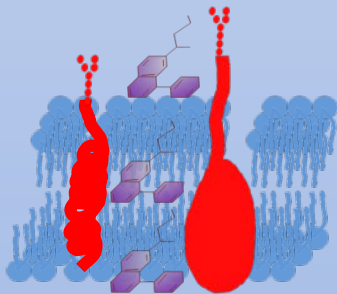
- Lung peste 24 h
  - Diazepam
  - Clonazepam
  - Nitrazepam, flunitrazepam
- Intermediar (5-24h)
  - Alprazolam
  - Lorazepam
  - Oxazepam
  - Temazepam
- Scurt sub 5h
  - Midazolam
  - Triazolam

RISC CRESCUT DE DEPENDENȚĂ

# PARTICULARITĂȚILE FARMACOCINETICII LA VÂRSTNICI



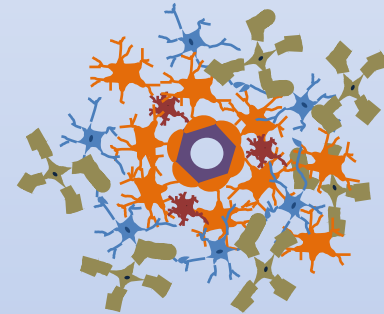
Mai puține proteine de care  
medicamentul să se poată  
lega: fracția liberă și activă  
mai mare



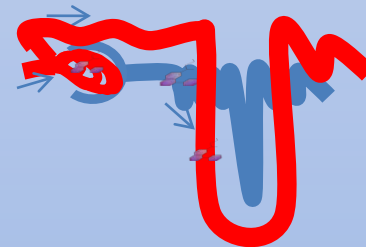
Volumul țesutului adipos  
crește cu vârsta



Ajustarea dozelor în  
sensul reducerii  
acestora !



Bariera hemato-encefalică  
este mai permeabilă



Filtrare glomerulară  
redușă