

POMEN FARMAKOKINETIKE PRI NAPOVEDOVANJU KLINIČNIH UČINKOV ANTIDEPRESIVOV IN ANTIPSIHOTIKOV

INFLUENCE OF PHARMACOKINETIC PROPERTIES OF ANTIDEPRESSANTS AND ANTIPSYCHOTICS ON THEIR CLINICAL EFFECTS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.

*Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra
za socialno farmacijo, Aškerčeva cesta 7, SI-1000
Ljubljana.*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si

Tel: +386 1 476 96 70

POVZETEK

V članku je podan pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov najpogosteje predpisanih antidepresivov in atipičnih antipsihotikov. Te učinkovine načeloma dobro prehajajo črevesno steno pa tudi krvno-možgansko pregrado. Kljub temu pa ima večina teh učinkovin relativno majhen obseg absorpcije, kar je posledica obširnega pre-sistemskega metabolizma. Nasploh je metabolizem glavna eliminacijska pot antidepresivov in antipsihotikov, izjema je antipsihotik paliperidon. Veliko metabolitov teh učinkovin izkazuje tudi farmakološko delovanje. Venlafaksin, bupropion in kvetiapin so na voljo tudi v obliki s podaljšanim sproščanjem, kar omogoča enkrat dnevno aplikacijo celotnega dnevnega odmerka, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi (pre)visokih maksimalnih plazemskih koncentracij. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij se priporoča za amitriptilin, venlafaksin in klozapin. Genetski polimorfizem *CYP2D6* ima pomemben vpliv na farmakokinetične lastnosti risperidona, posredno pa tudi na pojavnost ekstrapiramidnih motenj. Predstavljen je tudi primer farmakokinetično-farmakodinamskega modela nekaterih antipsihotikov.

KLJUČNE BESEDE:

antidepresivi, antipsihotiki, farmakokinetika, genotipizacija CYP2D6, risperidon.

POVZETEK

In this review article key pharmacokinetic parameters of most commonly prescribed antidepressants and atypical antipsychotics are presented. These drugs have good permeability through the gut wall as well as through the blood-brain barrier. Nevertheless, due to extensive first-pass metabolism most of these drugs possess relatively poor extent of absorption. In general, the metabolism is the major elimination pathway of antidepressants and antipsychotics, except for antipsychotic drug paliperidone. Many metabolites of these drugs have also shown clinically significant pharmacological activity. Venlafaxine, bupropion and quetiapine are also available as a sustained-release formulation, which allows once-daily administration without increasing the risk of adverse effects due to too high maximum plasma concentrations. Therapeutic drug monitoring is recommended for amitriptyline, venlafaxine and cloza-

pine. *CYP2D6* genetic polymorphism has a significant impact on the pharmacokinetic properties of risperidone, indirectly this factor also influences the incidence of extrapyramidal symptoms. An example of a pharmacokinetic-pharmacodynamic model of some antipsychotics is also presented.

KEY WORDS:

antidepressants, antipsychotics, pharmacokinetics, CYP2D6 genotipization, risperidone

1 UVOD

Zdravljenje depresivnih motenj obsega psihoterapijo ter farmakoterapijo z antidepresivi, slednji način je prva izbira pri zdravljenju velikih depresivnih motenj (ang. *major depressive disorder*) (1,2). Najpogosteje ambulantno predpisani antidepresivi (3) izhajajo iz skupine selektivnih zaviralcev prevzema serotonina (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). To so citalopram, escitalopram, fluoksetin, paroksetin in sertralin. Zelo pogosto se predpisujejo tudi neselektivni zaviralci prevzema serotonina in noradrenalina (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI); predvsem venlafaksin in duloksetin. Mirtazapin, ki spada med noradrenergične in selektivne serotoninske antidepresive s tetraciklično strukturo (ang. *noradrenergic and selective serotonin antidepressants* – NaSSA) in bupropion, ki spada med neselektivne zaviralce prevzema noradrenalina in dopamina (ang. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors* – NDRI), se tudi pogosto uporabljata. Po drugi strani pa se antidepresive tricykličnega tipa (TCA), ki so v preteklosti bili antidepresivi prvega izbora, dandanes zaradi nevarnosti pojava resnih neželenih učinkov pri bolnikih s srčno-žilnimi in možgansko-žilnimi boleznimi vedno manj predpisuje; izmed njih se še najpogosteje uporablja amitriptilin. V preteklosti so antidepresivi izbora bili tudi zaviralci monoaminooksidaz (MAO), ki se prav tako dandanes manj predpisujejo. Izjema je moklobemid, ki je specifičen predstavnik zaviralcev monoaminooksidaz, saj na te encime deluje reverzibilno in selektivno za tip A (ang. *reversible inhibitors of monoamine oxidase A* – RIMA). Med antidepresive sodijo še številne druge učinkovine, ki v tem prispevku ne bodo omenjene, so pa podrobno in sistematično opisane drugje (4-6).

Farmakoterapija depresije običajno poteka v treh fazah: (i) akutno zdravljenje, ki traja 6-10 tednov, s ciljem doseči remisijo; (ii) nadaljevalno zdravljenje, ki traja 4-9 mesecev, s ciljem preprečiti ponoven pojav depresivne epizode (relaps); in (iii) vzdrževalno fazo, ki traja leto dni ali več, in se običajno odvija pri bolnikih z več epizodami (6). Pri prekinitvi terapije z antidepresivom je pomembno postopno ukinjanje antidepresiva. V raziskavi so Baldesarini in sod (7). primerjali vpliv hitrega ukinjanja antidepresiva (ukinitev je bila dosežena tekom enega tedna oz. 1 do 7 dni) in vpliv postopnega ukinjanja (vsaj dva tedna) na ponoven pojav depresivne epizode (relaps). Ugotovili so, da je bila pri hitrem ukinjanju antidepresiva mediana časa do relapsa 2,4-krat krajša kot mediana časa do relapsa pri postopnem ukinjanju antidepresiva (7). Še več, ogroženost za relaps je bila večja pri ukinjanju TCA v primerjavi z novejšimi antidepresivi (razmerje ogroženosti - HR = 1,67; 95% interval zaupanja - 95% IZ: 1,12-3,28; $p < 0,001$). Prav tako je bila ogroženost za relaps večja pri ukinjanju antidepresivov s kratko razpolovno dobo eliminacije/dispozicije (manj kot 24 ur) v primerjavi z antidepresivi z dolgo razpolovno dobo eliminacije/dispozicije (HR = 2,04; 95% IZ: 1,30-6,78, $p < 0,001$) (7).

Antipsihotiki se uporabljajo pri zdravljenju psihotičnih motenj oz. psihoz (= skupek raznovrstnih kliničnih znakov, ki so bolj ali manj povezani s spremenjenim doživljanjem resničnosti ter ustvarjanjem nove resničnosti). Ena najbolj proučevanih psihotičnih motenj je shizofrenija, njene klinične znake lahko razdelimo v tri skupine (6,8):

- pozitivni (halucinacije, blodnje, motorični nemir (agitacija), motnje gibanja),
- negativni (brezvoljnost, pomanjkanje zanimanja (apatija), čustvena otopenost),
- motnje spoznavnih (kognitivnih) funkcij (motnje pozornosti, osredotočenosti, spomina, abstraktnega razmišljanja, presojanja in smiselnega odločanja).

Farmakoterapija shizofrenije je usmerjena v zdravljenje negativnih in pozitivnih kliničnih znakov shizofrenije z različnimi antipsihotiki; le-te lahko razdelimo v dve skupini: klasični antipsihotiki oz. antipsihotiki prve generacije (flufenazin, flupentiksol, haloperidol, levomepromazin, promazin in zuklopentiksol) ter atipični antipsihotiki oz. antipsihotiki druge generacije (amilsulpirid, aripiprazol, klopazin, kvetiapin, olanzapin, paliperidon, risperidon, sulpirid, in ziprazidon) (6).

Klasični antipsihotiki izboljšajo predvsem pozitivne klinične znake shizofrenije, medtem ko je učinek na negativne znake zelo slabo izražen. Glede izboljšanja negativnih znakov so atipični antipsihotiki bolj učinkoviti in so zato tudi zdravila prvega



izbora pri zdravljenju shizofrenije. Atipični antipsihotiki (kvetiapin, olanzapin in risperidon) so veliko pogosteje predpisani kot klasični antipsihotiki, od katerih izstopata haloperidol in flufenazin. Od atipičnih antipsihotikov se pogosto uporabljajo tudi aripiprazol, klopazapin in novejši paliperidon. Zdravljenje shizofrenije je, enako kot zdravljenje depresivnih motenj, razdeljeno v tri faze: akutno, stabilizacijsko in vzdrževalno zdravljenje (6). V akutni fazi zdravljenja, ki običajno poteka v bolnišničnem okolju, je priporočljivo začeti z majhnimi odmerki antipsihotika (titracija). Če ne pride do izboljšanja, se odmerke postopoma zvišuje ali pa zamenja antipsihotik. Dajanje visokih začetnih odmerkov antipsihotikov je namreč povezano z večjo verjetnostjo za pojav neželenih učinkov. Cilj akutnega zdravljenja je opazno izboljšati klinične znake shizofrenije. Po drugi strani je cilj stabilizacijske in vzdrževalne faze zdravljenja preprečevanje relapsa, saj je nenadna prekinitvev zdravljenja z antipsihotikom povezana z večjo verjetnostjo za pojav relapsa shizofrenije (6).

V tem prispevku bodo izpostavljene farmakokinetične (FK) lastnosti zgoraj omenjenih antidepresivov in atipičnih antipsihotikov, ter povezava med FK in kliničnim učinkom.

2 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI ANTIDEPRESIVOV

Farmakokinetične lastnosti najpogosteje ambulantno predpisanih antidepresivov so predstavljene v preglednici 1. Zaradi svoje lipofilnosti so antidepresivi dobro permeabilne zdravilne učinkovine; dobro prehajajo črvesno steno prav tako dobro prehajajo krvno-možgansko pregrado. Kljub temu imajo nekateri antidepresivi zmanjšan obseg absorpcije, ki je hkrati tudi precej variabilen med posamezniki. V primeru duloksetina, venlafaksina, mirtazapina, amitriptilina in moklobemida je zmanjšan in variabilen obseg absorpcije posledica obsežnega predsystemskega metabolizma (t.i. učinek prvega prehoda). Obsega absorpcije paroksetina in bupropiona nista poznana; obe zdravilni učinkovini imata obsežen in nasitljiv predsystemski metabolizem, zato obsega absorpcije ni mogoče natančno oceniti. Metabolizem je glavna pot eliminacije antidepresivov; pri nekaterih antidepresivih se v telesu tvorijo farmakološko aktivni metaboliti, katerih učinek je tudi klinično pomemben. V preglednici 1 so posebej izpostavljeni tudi posamezni izoenzimi iz družine citokromov P450 (CYP), ki so pomembni pri metabolizmu posameznega antidepresiva (substrat ali zaviralec CYP). Farmakokinetika fluoksetina, paroksetina in moklobemida je nelinearna tudi pri terapevtskih odmerkih, kar

pomeni, da se zvečanje odmerka antidepresiva za npr. 1,5-krat kaže kot povečanje površine pod krivuljo plazemskega koncentracijskega profila (AUC) tega antidepresiva za več kot 1,5-krat. Ostali antidepresivi omenjeni v preglednici 1 imajo linearno FK v terapevtskem območju. Večina antidepresivov podanih v preglednici 1 se jemlje enkrat dnevno, izjemi sta starejša antidepresiva amitriptilin in moklobemid, ki se jemljeta 2 do 3 krat dnevno (5).

Aktivni metaboliti antidepresivov lahko podaljšajo antidepresivno delovanje aplicirane zdravilne učinkovine, še posebej če je hitrost eliminacije oz. dispozicije takšnih metabolitov počasna. Zanimivo je, da je v nekaterih primerih razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije ($t_{1/2,EL}$) metabolita celo daljša kot pri zdravilni učinkovini, ki jo apliciramo. Npr. $t_{1/2,EL}$ norfluoksetina je od 4 do 16 dni, medtem ko je $t_{1/2,EL}$ fluoksetina je 1-6 dni; prav tako je $t_{1/2,EL}$ O-desmetilvenlafaksina oz. desvenlafaksina od 9 do 13 h, kar je več kot $t_{1/2,EL}$ venlafaksina (2-11 h). Tudi $t_{1/2,EL}$ nortriptilina, ki je od 16 do 88 h, je daljša od amitriptilina (9-46 h), in nenazadnje je tudi $t_{1/2,EL}$ hidroksibupropiona daljša od bupropiona, 20-33 h v primerjavi s 4-23 h za bupropion. Norfluoksetin, desvenlafaksin in nortriptilin imajo približno enako učinkovitost kot zdravilne učinkovine, iz katerih so nastali (5). Izoencim CYP2D6 katalizira nastanek norfluoksetina in desvenlafaksina v telesu, nastanek nortriptilina pa v telesu katalizira izoenzim CYP2C19. Izjema je hidroksibupropion, ki dosega samo polovico antidepresivnega učinka bupropiona, njegov nastanek pa katalizira izoenzim CYP2B6 (9).

V petdesetletni zgodovini razvoja zdravilnih učinkovin z antidepresivnim delovanjem se je pojavilo kar nekaj primerov, ko je metabolit antidepresiva postal nova zdravilna učinkovina. Iz skupne TCA sta dva taka primera; desimipramin (metabolit imipramina) in nortriptilin (metabolit amitriptilina), izmed novejših antidepresivov pa je tak primer desvenlafaksin (metabolit venlafaksina). Zanimiv kandidat za novo zdravilno učinkovino bi bil tudi norfluoksetin, čeprav temu deloma oporekata dva argumenta: izjemno počasna in variabilna hitrost eliminacije oz. dispozicije ($t_{1/2,EL}$ je od 4 do 16 dni) ter različna jakost enantiomerov (S-norfluoksetin je 20-krat močnejši antidepresiv kot R-norfluoksetin) (10).

2.1 OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

Antidepresivi, omenjeni v preglednici 1, so v Sloveniji na voljo v farmacevtskih oblikah za peroralno aplikacijo, pri čemer sta escitalopram in mirtazapin na voljo tudi v obliki orodisperzibilnih tablet. Venlafaksin, bupropion pa sta na voljo v oblikah s

podaljšanim oz. prirejenim sproščanjem (15). Ostale zdravilne učinkovine (te so citalopram, fluoksetin, paroksetin, sertralin, mirtazepin, amitriptilin in moklobemid) pa so na voljo v tabletah/kapsulah s takojšnjim sproščanjem, z izjemo duloksetina, ki je v obliki gastrorezistenskih kapsul. Duloksetin je namreč acidolabilna učinkovina, ki lahko razpade v potencialno toksične razgradnje produkte, zato je smiselna zaščita pred kislim želodčnim miljejem.

Oblike s podaljšanim sproščanjem omogočajo počasnejši vnos zdravilne učinkovine v sistemski krvni obtok. Posledično se čas do maksimalnih koncentracij podaljša oz. kar je še bolj pomembno, maksimalne plazemske koncentracije se zmanjšajo, prav tako tudi fluktuacije (nihanja) v plazemskih koncentracijah. Zato se pri taki farmacevtski obliki celoten dnevni odmerek lahko aplicira v enkratnem odmerku, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi (pre)visokih maksimalnih plazemskih koncentracij oz. (pre)velikih nihanj v plazemskih koncentracijah. Pri oblikah s podaljšanim sproščanjem venlafaksina in bupropiona je hitrost absorpcije sicer zmanjšana, vendar ne do te mere, da bi bila počasnejša od hitrosti eliminacije oz. dispozicije teh dveh antidepressivov. Zato te oblike ne vplivajo na čas za doseg stacionarnega stanja, prav tako terminalni del povprečnega plazemskega koncentracijskega profila še vedno opisuje kinetiko procesa eliminacije oz. dispozicije (13).

3 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI ATIPičNIH ANTIPSIHOTIKOV

Farmakokinetične lastnosti najpogosteje ambulantno predpisanih atipičnih antipsihotikov so predstavljene v preglednici 2. Podobno kot antidepressivi so tudi antipsihotiki dobro permeabilni; dobro prehajajo tako črevesno steno kot tudi krvno-možgansko pregrado. Kljub temu imajo nekateri zmanjšan obseg absorpcije. V primeru klopazina, olanzapina in risperidona je zmanjšan in variabilen obseg absorpcije posledica obsežnega pre-sistemskega metabolizma, medtem ko je pri paliperidonu zmanjšan obseg absorpcije povezan z podaljšanim sproščanjem paliperidona iz farmacevtske oblike. Obseg absorpcije kvetiapina ni poznan, saj ni na voljo FK raziskav z intravensko aplikacijo (16). Tudi za antipsihotike velja, da je metabolizem glavna pot eliminacije, izjema je paliperidon, pri katerem se kar 59% zdravilne učinkovine izloči nespremenjene skozi ledvica (17). Pri večini antipsihotikov se v telesu tvorijo farmako-

loško aktivni metaboliti, katerih učinek je tudi klinično pomemben.

Podobno kot nekateri antidepressivi se tudi nekateri antipsihotiki v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki poleg tega, da so enako učinkoviti kot aplicirana zdravilna učinkovina, imajo tudi počasnejšo hitrost eliminacije oz. dispozicije. Npr. $t_{1/2,EL}$ dehidroaripirazola je 95 h, kar je več kot $t_{1/2,EL}$ aripirazola (60 h); $t_{1/2,EL}$ norklopazina je 19 h, medtem ko je $t_{1/2,EL}$ klopazina 16 h; $t_{1/2,EL}$ norkvetiapina je 12 h, kar je več kot $t_{1/2,EL}$ kvetiapina (7 h) (16, 18). Nenazadnje je $t_{1/2,EL}$ 9-hidroksirisperidona oz. paliperidona 23 h, medtem ko je $t_{1/2,EL}$ risperidona samo 3,6 h (16, 18). Prav paliperidon je primer antipsihotika, ki je v osnovi metabolit že uveljavljenega antipsihotika risperidona. Omenjeni metaboliti aripirazola, klopazina, kvetiapina in risperidona imajo podobno farmakološko delovanje kot aplicirane zdravilne učinkovine.

Aripirazol, klopazin in paliperidon se aplicira enkrat dnevno, aplikacija olanzapina in risperidona je lahko enkrat ali dvakrat dnevna, medtem ko se kvetiapin jemlje 2 do 3-krat dnevno, v primeru farmacevtske oblike kvetiapina s podaljšanim sproščanjem pa enkrat dnevno (5). Posebnost pri uvajanju antipsihotične terapije je tudi postopno večanje začetnih odmerkov (titracija), s katerim se lahko izognemo pojavu neželenih učinkov, predvsem ekstrapiramidnih motenj. Titracija do vzdrževalnih odmerkov je še posebej pomembna pri uvajanju klasičnih antipsihotikov, medtem ko je pri atipičnih antipsihotikih pomembna predvsem pri uvajanju klopazina, deloma tudi kvetiapina (Preglednica 2).

3.1 OBLIKE S PODALJŠANIM DELOVANJEM – INTRAMUSKULARNA APLIKACIJA

Nekateri antipsihotiki so registrirani tudi v obliki dolgodelujoče intramuskularne injekcije - »depo« oblika antipsihotika. Trenutno je v Sloveniji registriranih pet takšnih antipsihotikov: trije so klasični antipsihotiki (flufenazindekanoat, haloperidoldekanoat in zuklopentiksoldekanoat) ter dva atipična (risperidon in paliperidonijev palmitat). Podaljšano delovanje teh antipsihotikov omogoča sprememba v kemijski strukturi zdravilne učinkovine (tvorba bolj lipofilne učinkovine), izjema je oblika z risperidonom, ki ima posebno kinetiko sproščanja risperidona iz vehikla. Pogostost odmerjanja se pri uporabi dolgodelujočih oblik antipsihotikov zmanjša na enkrat ali dvakrat mesečno. Uporaba takšnih antipsihotikov je omejena, saj se morebitnim spremembam v farmakokinetiki dolgodelujoče oblike antipsihotika težko sledi s prilagajanjem odmernega režima. Poleg



Preglednica 1. Pregled bistvenih farmakokinetičnih parametrov najpogosteje predpisanih antidepresivov (5, 11-14).
Table 1. Pharmacokinetic parameters of most frequently prescribed antidepressants (5, 11-14).

Učinkovina	Skupina AD	F[%]	t _{max} [h]	t _{1/2,EL} [h]	Aktivni metaboliti	Substrat CYP	Zaviralec CYP
citalopram	SSRI	≥80	1-6	23-38 (33)	–	2C19, 3A4	–
escitalopram	SSRI	80	5	27-32 (30)	–*	2C19, 3A5	–
fluoksetin	SSRI	95	6-8	24-144 (45)	norfluoksetin	A2, 2C9, 2C19, 2D6	1A2, 2C19, 2D6
paroksetin	SSRI	NP	5-7	7-65 (18)	–	2D6	2B6, 2D6
sertralin	SSRI	98	6-8	22-36 (26)	–*	2C19, 2D6	2B6, 2C19, 2D6, 3A4
duloksetin	SNRI	32-80	5,5	8-17 (11)	–	1A2	–
venlafaksin	SNRI	27-57	5,5 [#]	2-11 (5)	O-desmetilvenlafaksin	3A4, 2D6	–
mirtazapin	NaSSA	40-60	2	20-40	–*	1A2, 3A4, 2D6	–
bupropion	NDRI	NP	5 [#]	4-23 (10)	hidroksibupropion	2B6	–
amitriptilin	TCA	30-60	2-12	9-46 (16)	nortriptilin	2C19, 2D6, 3A4	–
moklobemid	RIMA	40-80	1	2-4	–*	2C19, 2D6	–

AD: antidepresiv; F: obseg absorpcije pri peroralni aplikaciji; t_{max}: čas do maksimalne koncentracije; t_{1/2,EL}: razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije; CYP: citokrom P450; SSRI: selektivni zaviralci ponovnega prevzema serotonina; SNRI: zaviralci ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina; NaSSA: noradrenergični in selektivni serotoninski antidepresivi; NDRI: zaviralci ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina; TCA: triciklični antidepresivi; RIMA: reverzibilni zaviralci monoaminoooksidaze tipa A; NP: ni poznan; –: nima aktivnih metabolitov oz. ni zaviralec encimov CYP. Podatek v okroglem oklepaju se nanaša na povprečno vrednost. Izoencim CYP, ki je v krepkem tisku, ima večji vpliv na metabolizem antidepresiva.

* Ti antidepresivi se v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki pa niso klinično pomembni (12).

[#] Velja za obliko s podaljšanim (venlafaksin) oz. prirejenim (bupropion) sproščanjem.

Preglednica 2. Pregled bistvenih farmakokinetičnih podatkov pri najpogosteje predpisanih atipičnih antipsihotikih (peroralna aplikacija) (5,12,18-22).

Table 2. Pharmacokinetic parameters of most frequently prescribed atypical antipsychotics (peroral application) (5, 12, 18-22).

Učinkovina	F [%]	t _{max} [h]	t _{1/2,EL} [h]	Aktivni metaboliti (18)	Substrat CYP	Zaviralec CYP	Titracija
aripiprazol	87	3-5	48-68 (60)	dehidroaripiprazol	3A4, 2D6	–	1-1,5x
klozapin	50-70	3-4	11-105 (16)	norklozapin	1A2, 3A4	2D6	24x
kvetiapin	100 ^{&}	1-1,8; 6 [#]	5-8 (7)	norkvetiapin	3A4	–	7x; 1-2x [#]
olanzapin	60-80	5-6	20-70 (30)	–*	1A2, 2D6	–	1-1,5x
paliperidon	23-33 [#]	24 [#]	23	–	–	–	ni potrebna
risperidon	33-100	1-1,5	3-24 (3,6)	9-hidroksirisperidon	2D6, 3A4	–	2x

F: obseg absorpcije pri peroralni aplikaciji; t_{max}: čas do maksimalne koncentracije; t_{1/2,EL}: razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije; CYP: citokrom P450; –: nima aktivnih metabolitov oz. ni substrat/zaviralec encimov CYP. Podatek v okroglem oklepaju se nanaša na srednjo vrednost razpona. Izoencim CYP, ki je v krepkem tisku, ima večji vpliv na metabolizem antipsihotika. Titracija odmerka predstavlja razmerje med povprečnim vzdrževalnim odmerkom in začetnim odmerkom antipsihotika.

* Nastane več aktivnih metabolitov, ki pa niso klinično pomembni (18,23).

[#] Za oblike s podaljšanim sproščanjem (paliperidon je samo v tej obliki).

[&] V primerjavi s peroralno raztopino, velja tudi za obliko s podaljšanim sproščanjem.

tega so odmerki veliki, zato obstaja tudi velika nevarnost za pojav toksičnih neželenih učinkov. Dolgodelujoče oblike antipsihotikov se predpisujejo predvsem bolnikom, ki potrebujejo dolgotrajno antipsihotično zdravljenje in ki peroralno apliciranih antipsihotikov ne jemljejo redno (6).

4 POVEZAVA FARMAKOKINETIKE IN FARMAKODINAMIKE (FK-FD)

Pri nekaterih antidepresivih in antipsihotikih so ugotovili relativno močno korelacijo med plazemskimi koncentracijami

in kliničnim učinkom oz. s povečanim tveganjem za pojav resnih neželenih učinkov. Amitriptilin, venlafaksin sta učinkovini, za katere je ekspertna skupina psihiatrov (AGNP-TDM) izdala priporočilo za terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij (ang. TDM) (24). Za TDM amitriptilina in venlafaksina se priporoča spremljanje vsote plazemskih koncentracij učinkovine in aktivnega metabolita (t.i. plazemska koncentracija »aktivne oblike«). Plazemska koncentracije aktivne oblike v stacionarnem stanju, v času minimalne koncentracije, ($C_{SS,min}$ ang. *trough plasma concentration*) naj bi bila v razponu med 80–200 ng/mL za aktivno obliko amitriptilina (1. stopnja priporočila – zelo priporočljivo) ter v razponu med 195–400 ng/mL za aktivno obliko venlafaksina (2. stopnja priporočila – priporočljivo). Klozapin je antipsihotik, pri katerem se priporoča spremljanje plazemskih koncentracij (1. stopnja priporočila). Razpon terapevtskih vrednosti plazemskih koncentracij ($C_{SS,min}$) klozapina pa je med 350–600 ng/mL (23,25). Osnove za določitev ciljnega terapevtskega razpona običajno izhajajo iz posameznih FK raziskav, v katerih so ugotovili korelacijo med plazemsko koncentracijo in kliničnim izidom; npr. sprememba v oceni PANSS (lestvica za ocenjevanje pozitivnega in negativnega sindroma) ali v oceni M-ADRS (Montgomery-Asberg ocenjevalna lestvica depresije) ali v oceni lestvice CGI (globalni klinični vtis) oz. ostale lestvice. Iz takih raziskav pa ni razviden neposreden vpliv posameznih farmakokinetičnih procesov na časovni potek kliničnega izida. Za takšno vrednotenje potrebujemo model, ki povezuje farmakokinetične procese in klinični učinek (FK-FD model).

V primeru antipsihotične terapije je bil tak FK-FD model že postavljen (26). S takšnim modelom so lahko podrobno opisali časovni potek ocene PANSS pri bolnikih s shizofrenijo. Podatki so izhajali z različnih kliničnih raziskav, kjer so spremljali tako plazemske koncentracije izbranih antipsihotikov (ti so haloperidol, risperidon, olanzapin, ziprazidon in paliperidon) kot tudi časovni potek ocene PANSS pri posameznem bolniku. V tem modelu so spremljali tudi t.i. klinično uporabnost terapije (ang. *clinical utility*), ki je definirana kot produkt učinkovitosti antipsihotika in deleža bolnikov, ki je terapijo neprekinjeno prejemal v času raziskave. Ugotovili so, da je večja ocena PANSS (večja ocena pomeni hujšo obliko shizofrenije) povezana z večjo verjetnostjo za prekinitev terapije, ter da so v model vključena antipsihotična zdravila med seboj primerljiva glede klinične uporabnosti. Na osnovi FK-FD modela so za posamezen antipsihotik izračunali plazemsko koncentracijo, ki povzroči značilen upad ocene PANSS (= zmanjšanje ocene PANSS

za vsaj 30%). Olanzapin je imel največji maksimalni učinek ($E_{max} = 0,39$), sledil je haloperidol ($E_{max} = 0,31$) ter nato risperidon in paliperidon (oba $E_{max} = 0,23$), kar pomeni, da si ti antipsihotiki sledijo po padajoči učinkovitosti v tem zaporedju: olanzapin > haloperidol > risperidon = paliperidon. Po drugi strani pa je koncentracija za doseg polovice maksimalnega učinka (EC_{50}) bila najnižja pri haloperidolu ($EC_{50} = 3,6$ ng/mL) in risperidonu ($EC_{50} = 3,7$ ng/mL), kar pomeni, da sta haloperidol in risperidon močnejša antipsihotika kot paliperidon ($EC_{50} = 6,9$ ng/mL) in olanzapin ($EC_{50} = 24,8$ ng/mL). Čas za doseg polovice maksimalnega učinka je bil 5 dni za haloperidol in 18 dni za ostale vključene atipične antipsihotike. Vpliva sočasnih sprememb na FD del niso uspeli dokazati, so pa ugotovili statistično značilen vpliv genotipa *CYP2D6* na plazemski očistek risperidona ter vpliv spola na plazemski očistek olanzapina in paliperidona (moški so imeli večji očistek oz. hitrejši metabolizem).

Vpliv genotipa *CYP2D6* na farmakokinetične lastnosti risperidona in na pojavnost ekstrapiramidnih motenj pri bolnikih s akutno shizofrenijo je bil proučevan tudi v raziskavi Locatelli in sod. (27). Bolniki, ki so bili glede na genotip *CYP2D6* označeni kot slabi ali srednji presnavljalci, so imeli statistično značilno manjši očistek risperidona in statistično značilno višje povprečne plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona (vsota risperidona in 9-hidroksirisperidona) v primerjavi z bolniki, ki so bili na podlagi genotipa *CYP2D6* označeni kot hitri presnavljalci. Poleg tega so bolniki, ki so izkazovali klinične znake parkinsonizma in/ali akutne distonije (ekstrapiramidni motnji), imeli značilno višje povprečne plazemske koncentracije aktivne oblike risperidona v primerjavi z bolniki, ki teh motenj niso izkazovali.

5 ZAKLJUČEK

Farmakološko zdravljenje depresivnih motenj in psihoz obsega širok nabor učinkovin z različnim delovanjem. Te učinkovine se med seboj razlikujejo tudi po farmakokinetičnih lastnostih. Razpolovna doba eliminacije oz. dispozicije je pomemben FK parameter pri uvajanju, še posebej pa pri ukinjanju antidepresiva. Antidepresive in antipsihotike, ki so v obliki s podaljšanim sproščanjem, lahko odmerjamo v enkratnem odmerku, ne da bi se bolniku povečala verjetnost za pojav neželenih učinkov zaradi previsokih maksimalnih plazemskih koncentracij oz. prevelikih nihanj v plazemskih



koncentracijah. Nekateri antidepresivi in antipsihotiki se v telesu pretvorijo v aktivne metabolite, ki so klinično pomembni. Za antidepresiva amitriptilin in venlafaksin se priporoča terapevtsko spremljanje vsote plazemskih koncentracij zdravilne učinkovine in aktivnega metabolita. Terapevtsko spremljanje plazemskih koncentracij se priporoča tudi za antipsihotik klopazin. Na farmakokinetične lastnosti nekaterih antidepresivov in antipsihotikov lahko vpliva tudi genetski polimorfizem CYP2D6. Še več, genotip CYP2D6 pomembno vpliva na plazemski očistek risperidona, posredno tudi na pojavnost ekstrapiramidnih motenj pri bolnikih z akutno shizofrenijo.

6 LITERATURA

- Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (Suppl E1): e04. doi: 10.4088/JCP.9058se1c.04gry.
- American Psychiatric Association. *Treating Major Depressive Disorder. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder*. 3. Izdaja; 2010. <http://psychiatryonline.org/guidelines.aspx> (Dostopano 29.1.2014).
- Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. Podatki o porabi zdravil (Zdravila OZZ 2001_2013.xlsx). <http://www.zzs.si/zzs/internet/zzs.nsf/o/CEECE65B19F25E4FC1257552002BEC54> (Dostopano 29.1.2014).
- Anderluh M. Pregled zdravilnih učinkovin za zdravljenje depresije. *Farm Vestn* 2010; 61: 66-72.
- Bačar C. *Modra psihofarmakoterapija 2008*. PharmaSwiss d.o.o., Ljubljana, 2008.
- Kores Plesničar B. *Osnove psihofarmakoterapije*. Univerza v Mariboru Medicinska fakulteta, Maribor, 2007.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Ghiani C, Lepri B. Illness risk following rapid versus gradual discontinuation of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2010; 167(8): 934-41. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09060880.
- Preston J, O'Neal JH, Talaga MC. *Handbook of clinical psychopharmacology for therapists*, 4. Izdaja, New Harbinger Publications, Oakland, 2005.
- Laib AK, Brünen S, Pfeifer P, Vincent P, Hiemke C. Serum Concentrations of Hydroxybupropion for Dose Optimization of Depressed Patients Treated With Bupropion. *Ther Drug Monit* 2014 Jan 21. (Epub ahead of print).
- Scordo MG, Spina E, Dahl ML, Gatti G, Perucca E. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(5): 296-301.
- Lexi-Comp Inc. *Cytochrome P450 Enzymes: Substrates, Inhibitors, and Inducers* (last updated 11.12.2013). V Lexi-Comp Online. <http://online.lexi.com/> (Dostopano 29.1.2014).
- Wells B, DiPiro J, Schwinghammer Z, DiPiro C. *Pharmacotherapy Handbook*. 8. izdaja, McGraw-Hill, ZDA, 2012.
- Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11. Izdaja, McGraw-Hill, ZDA, 2006.
- DeVane CL. Immediate-release versus controlled-release formulations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 18): 14-9.
- Centralna baza zdravil. www.cbz.si (Dostopano 29.1.2014).
- Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, Fiorentini A, De Gaspari IF, Bareggi SR. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: a critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(5): 359-88.
- Yang LP, Plosker GL. Paliperidone extended release. *CNS Drugs* 2007; 21(5): 417-25; discussion 426-7.
- Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013; 15(3): 217-33. doi: 10.1007/s40272-013-0024-6.
- Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(6): 461-74.
- Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I: Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999; 33(1): 73-85.
- Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100(1): 4-22.
- Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, Knadler MP. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(9): 1142-50.
- Raggi MA, Mandrioli R, Sabbioni C, Pucci V. Atypical antipsychotics: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem* 2004; 11(3): 279-96.
- Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G, Hiemke C; Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie - Therapeutic Drug Monitoring group. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7(3): 231-47.
- Best-Shaw L, Gudbrandsen M, Nagar J, Rose D, David AS, Patel MX. Psychiatrists' Perspectives on Antipsychotic Dose and the Role of Plasma Concentration Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit* 2013 Dec 31. (Epub ahead of print).
- Pilla Reddy V, Kozielska M, Suleiman AA, Johnson M, Vermeulen A, Liu J, de Greef R, Groothuis GM, Danhof M, Proost JH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia Part I: the use of PANSS total score and clinical utility. *Schizophr Res* 2013; 146(1-3): 144-52. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.011.
- Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J, Kores-Plesničar B, Mrhar A, Dolzan V, Grabnar I. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41(2): 289-98. doi:10.1016/j.ejps.2010.06.016.