Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI LXXXI, knj. 23.

Grujica Žarković

1986

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/0b90ada0-dcbb-442a-88d3-7b1322fdbc8b

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA LXXXI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 23

Redakcioni odbor
JAKOB GAON, DŽEMAL REZAKOVIĆ i GRUJICA ŽARKOVIĆ

ANU BiH АНУ БиХ

Urednik
GRUJICA ŽARKOVIĆ,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO
1986.

SLOBODAN LOGA

ZNAČAJ ISTRAŽIVANJA PLAZMA-NIVOA NEUROLEPTIKA U TRETMANU SHIZOFRENIH BOLESNIKA*)

APSTRAKT. Brojna istraživanja u posljednih deset godina ukazuju da je praćenje plazma-nivoa neuroleptika od velikg značaja u racionalnoj primjeni ovih lijekova. Plazma-nivoi neuroleptika u našim studijama koreliraju sa perifernim, centralnim psihofiziološkim testovima, skorom prihijatrijskih rejting skala, kognitivnim i biohemijskim testovima. Mjerenje koncentracije neuroleptika u plazmi je još u području naučnih istraživanja. Međutim, moguće je približno precizno odrediti plazma-nivoe — indirektno, upotrebom testova koji se sistematski primjenjuju u našim ispitivanjima.

Autor je ovom prilikom razmatrao uslove u kojim je neophodno pratiti nivoe neuroleptika u krvi shizofrenih bolesnika.

Uvod

Više od tri dekade su prošle od pronalaska hlorpromazina. U proteklom periodu evidentni su napori da se pronađe efikasniji psihofarmak u liječenju shizofrene psihoze. Ustanovljeni su i kriteriji njegove efikasnosti: da je bez toksičnih i neželjenih djelovanja, dobro podnošljiv za pacijenta, da uslovljava bržu pojavu remisije i zaštitu bolesnika od pojave egzacerbacije, a prevashodno da omogući optimalne uslove za aplikaciju drugih metoda liječenja (psihoterapije i socioterapije). S obzirom da do danas u terapiji shizofrenije nije otkriven djelotvorniji lijek od hloropromazina, istraživanja su bila usmjerena u pravcu pronalaženja efikasnije primjene već poznatih neuroleptika. Smatra se da približno tačan odgovor na pitanje da li se poznati neuroleptici mogu efikasnije primijeniti daju radovi koji se bave ispitivanjem odnosa koncentracije neuroleptika u krvi bolesnika i njegovih efekata u organizmu. Takve, tzv. kliničke farmakokinetske studije bile su izvođene na Psihijatrijskoj klinici »Dr N. Zec« u Sarajevu u saradnji sa Centrom za mentalno zdravlje i Farmaceutskim fakultetom u Sarajevu, te Institute of Psychiatry i London Hospital Medical College u Londonu (Loga et al., 1975; Loga, 1978; Loga et al., 1981; Loga et al., 1980; Loga et al., 1982; Jovanović, 1983; Kučukalić, 1983; Rustempašić,

*) Rad je djelimično finansiran sredstvima SIZ-a nauke BiH, OZ nauke Sarajevo, ugovorom br. 0412-1312-1/80.

1983; Loga i Jovanović, 1983; Nikolin et al, 1982; Loga 1984; Jovanović i Loga, 1984, itd).

U navedenim radovima postavljeni su opšti i posebni ciljevi. Opšti ciljevi se mogu formulisati kao dva osnovna pitanja:

1. da li je bitan plazma-nivo neuroleptika u ocjeni kliničke efikasnosti, odnosno pojavi sporednih i toksičnih efekata neuroleptika? — i

2. da li je moguće indirektno odrediti približnu vrijednost plazma-nivoa neuroleptika?

Posebni ciljevi su brojniji:

1. koje su specifične promjene na perifernim i centralnim psihofiziološkim testovima uslovljene djelovanjem pojedinog neuroleptika?

2. kako izbjeći toksične i neželjene efekte neuroleptika?

3. standardizovati i klasificirati promjene na pojedinim testovima pod uticajem neuroleptične terapije, — i

4. utvrditi odnos doze neuroleptika i djelotvorne koncentracije ovih lijekova u serumu bolesnika (racionalno korištenje neuroleptika).

Izbor bolesnika i metod rada

U principu, u ovim kliničkim farmakokinetskim radovima uzorak bolesnika se formira po sljedećim kriterijima:

— da boluju od shizofrenije preko godinu dana,

— da ne ispoljavaju bilo kakve organske poremećaje i

— da po prirodi svoje bolesti zahtijevaju neuroleptičnu terapiju.

Bolesnici su bili muškarci od 20 do 55 godina, od kojih je 12 tretirano hlorpromazinom u kombinaciji sa orfenadrinom ili fenobarbitonom, 7 bolesnika je liječeno kombinacijom hlorpromazina i nortriptilina, 34 isključivo hlorpromazinom, 31 tioridazinom i 31 flufenazin dekanoatom. Doze svih psihofarmaka su bile fiksne: hlorpromazin 300 mg dnevno, orfenadrin 300 mg dnevno, fenobarbiton 150 mg dnevno, nortriptilin 150 mg dnevno, tioridazin 300 mg dnevno i flufenazin dekanoat 25 mg svake tri sedmice.

Prije primjene lijekova bolesnici su bili bez terapije *(wash out period)* do sedam dana, kada su obavljeni i svi testovi u tzv. nultoj poziciji.

U petnaestosedmičnoj studiji ispitivani su efekti kombinovane terapije hlorpromazina sa orfenadrinom ili fenobarbitonom u dvostruko ukrštenom dizajnu.

U devetosedmičnoj studiji ispitivan je odnos hlorpromazina u kombinaciji sa nortriptilinom prema efektima terapije isključivo hlorpromazinom.

I konačno, u sedmonedeljnoj studiji istraživani su pojedinačni efekti terapije hlorpromazionom, tioridazinom i flufenazin dekanoatom.

U svim studijama testiranje je obavljano sedmično, a primijenjeni su bili psihofiziološki testovi:

— periferni: puls i krvni pritisak (stojeći i sjedeći položaj), promjer zjenica (jako i prigušeno osvjetljenje), lučenje pljuvačke, — i

— centralni: klinička kompjuterizovana elektroencefalografija.

Osim toga, primijenjeni su:

— klinička psihijatrijska rejting skala (IMPS),

— kognitivni testovi (SCT i DST) i

— biohemijski testovi (gama GT).

U vrijeme testiranja vađen je uzorak krvi za mjerenje koncentracije neuroleptika.

Svi navedeni testovi su standardizovani, a način njihove primjene detaljno je opisan ranije (L o g a et al., 1975; L o g a et al., 1981; L o g a, 1984).

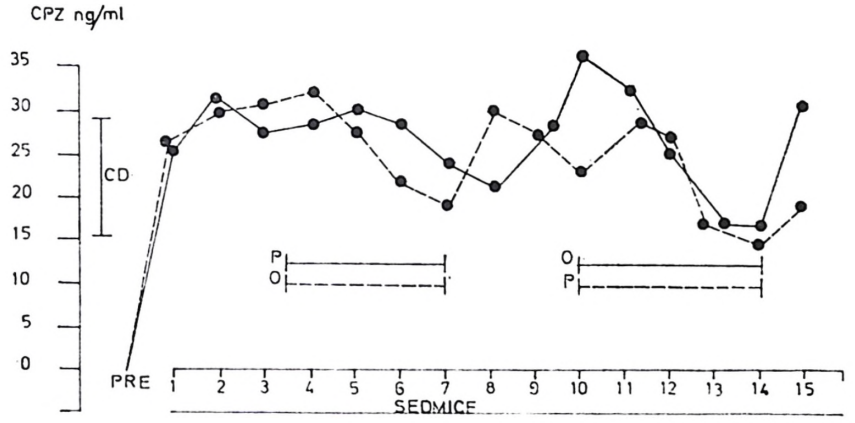
Statističkom obradom podataka tražena je kritička diferencija, značajnost razlika između srednjih vrijednosti i značajnost koeficijenata korelacije između plazma-koncentracije neuroleptika i primijenjenih testova.

Rezultati

U studiji u kojoj je kombinovan hlorpromazin (CPZ) sa orfenadrinom (0) ili fenobarbitonom (p) nivoi CPZ u plazmi su u početku pokazivali tendenciju uvećanja, a zatim opadanja (L o g a et al., 1975). Takav trend je posebno izražen u posljednje tri sedmice ispitivanja (graf. 1).

Graf. 1.

Koncentracija hlorpromazina dva sata nakon aplikacije



Uvođenjem orfenadrina ili fenobarbitona, unakrsno i naizmjenično u obje grupe ispitanika, dolazi do opadanja koncentracije CPZ u plazmi. Istovremeno dolazi do promjena u psihofiziološkim i drugim testovima, koje su statistički značajne (tabela 1).

Tabela 1.

KOEFICIJENTI KORELACIJE IZMEĐU TESTOVA I ZNAČAJNOSTI KOEFICIJENTA KORELACIJE

Legenda:

1. Puls sjedeći položaj 2 h
2. Puls stojeći položaj 2 h
3. Sistolični K. P. sjedeći položaj 2 h
4. Dijastolični K. P. sjedeći polož. 2 h
5. Sistolični K. P. stojeći polož. 2 h
6. Dijastolični K. P. stojeći polož. 2 h
7. Širina zenica prigušeno svjetlo 2 h
8. Širina zenica jako svjetlo 2 h
9. Lučenje pljuvačke
10. Rukopis
11. Poluživot antipirina
12. Koncentracija hlorpromazina 2 h
13. I. M. P. S.

	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
1	0,86***	—0,09	0,04	—0,22	—0,14	—0,19	—0,20	—0,16	—0,16	—0,03	—0,11	0,10	1
2		—0,16*	—0,01	—0,37***	—0,30***	—0,28***	—0,30***	—0,24***	—0,22**	—0,03	—0,15*	0,17*	2
3			043***	0,68***	0,34***	0,25***	0,25***	0,26***	—0,09**	—0,10—	—0,19**	0,06—	3
4				0,45***	0,62***	0,12***	0,14***	0,24***	—0,01—	0,005—	—0,04—	0,10—	4
5					0,68***	0,38—	0,39—	0,48***	0,16—	0,16—	—0,29—	—0,04—	5
6						0,29***	0,30***	0,34***	0,11*	0,02*	0,002***	—0,05—	6
7							0,94***	0,43***	0,34—	0,28—	—0,28—	—0,33—	7
8								0,41***	0,34***	0,31***	—0,29***	—0,37***	8
9									0,35***	0,27***	—0,22***	—0,09***	9
10										0,06—	—0,12***	—0,22—	10
11											—0,31***	—0,35**	11
12												—0,02***	12

$r > 0,15$ $p < 0,05$(*)

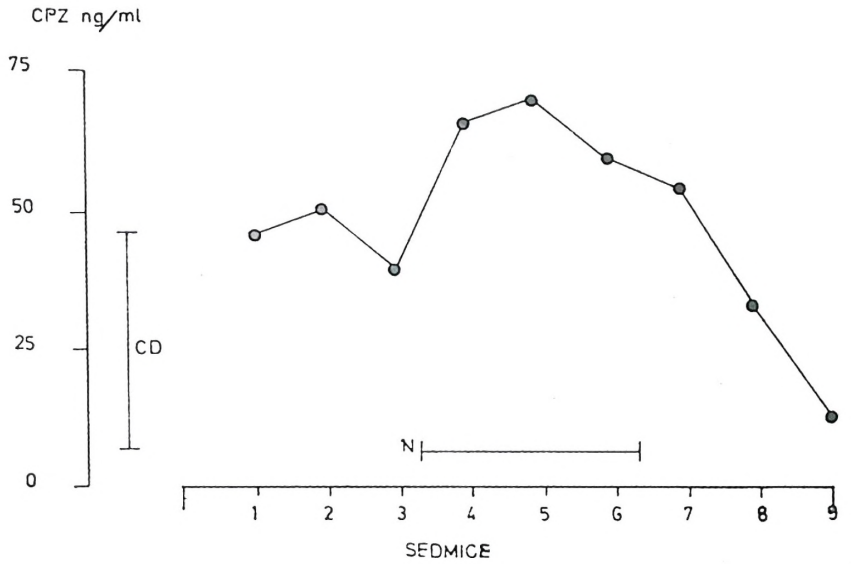
$r > 0,19$ $p < 0,01$(**)

$r > 0,24$ $p < 0,001$(***)

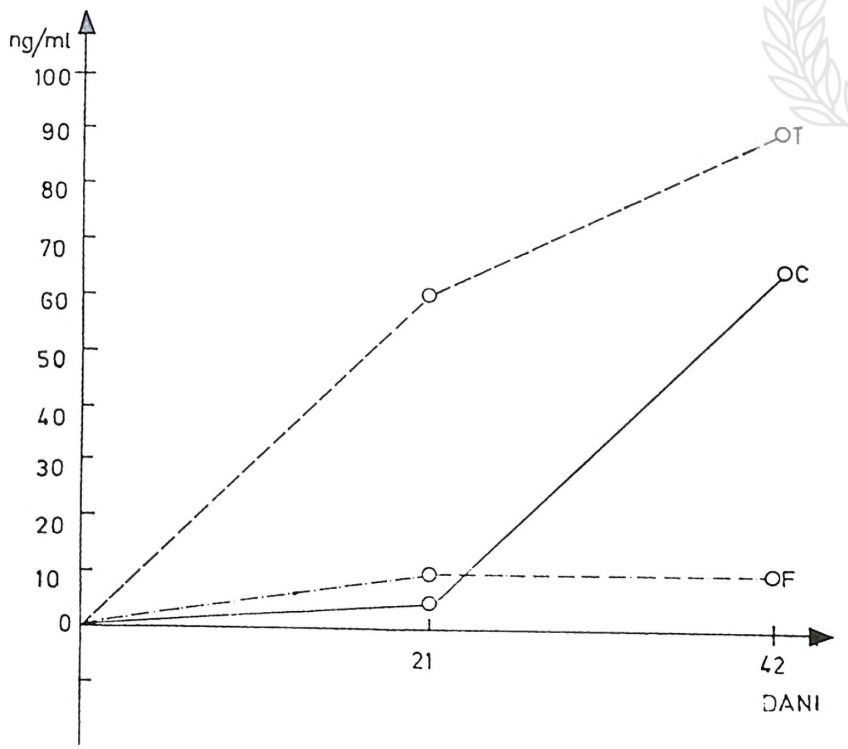
$r > 0,15$ n. s. (—)

ANU BiH АНУ БиХ

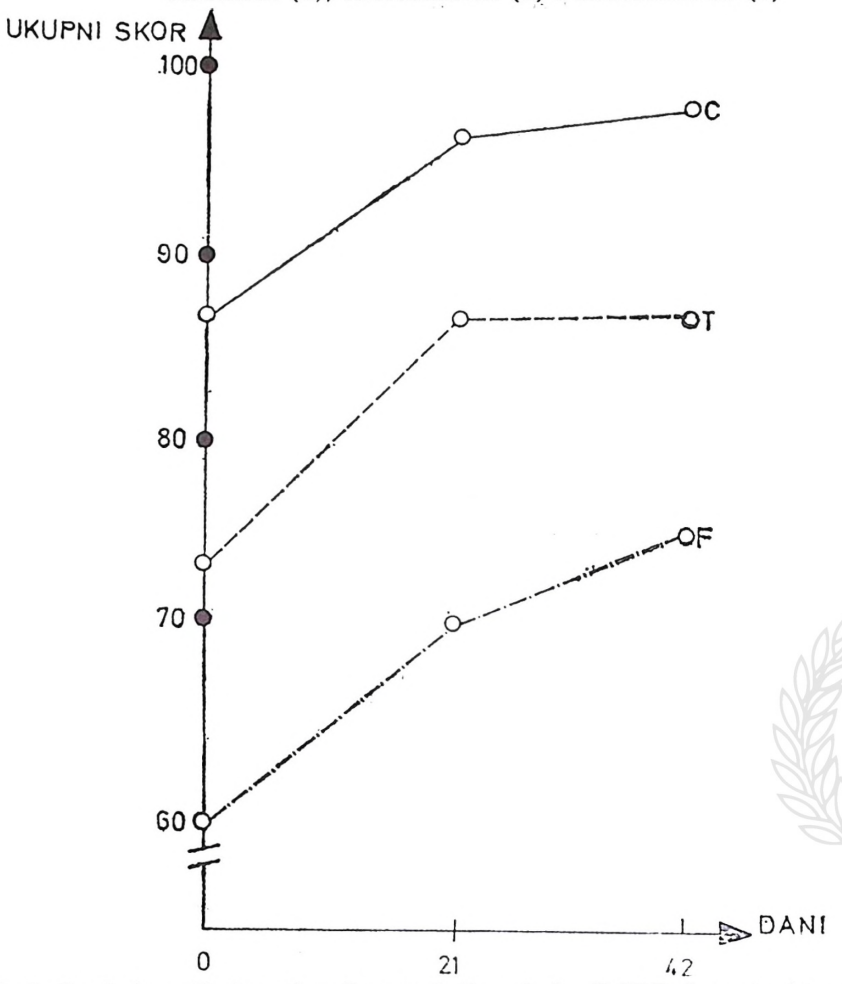
Graf. 2. — Koncentracija hlorpromazina pri kombinovanoj terapiji sa nortriptilinom



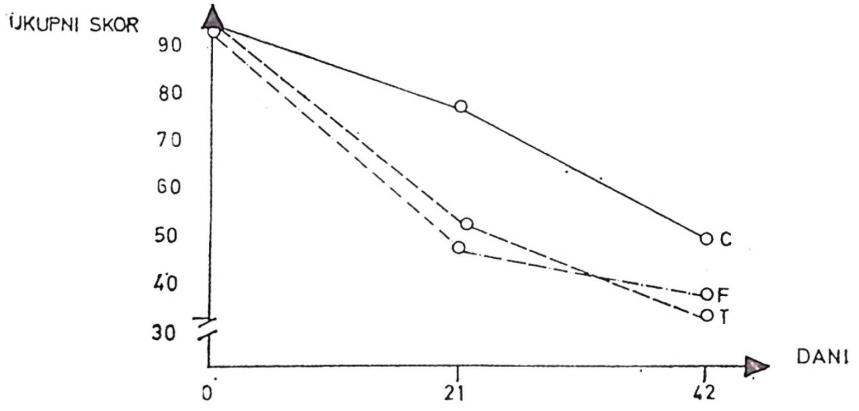
Graf. 3. — Srednje vrijednosti koncentracije lijekova u serumu shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



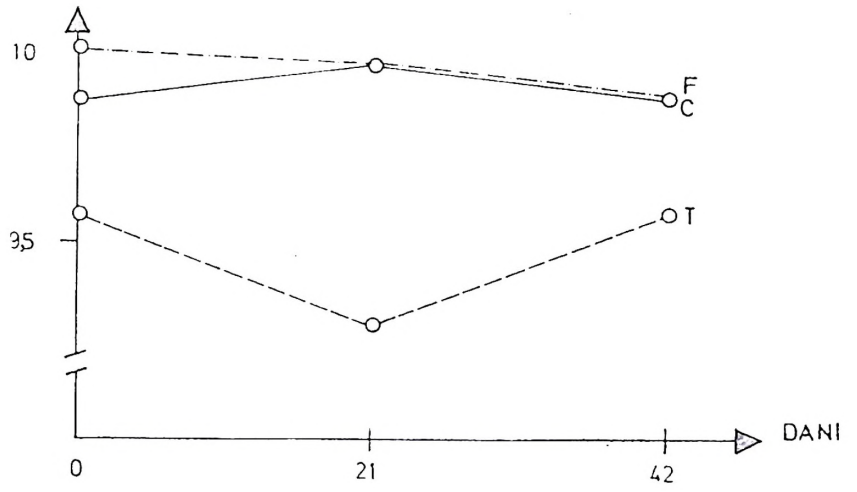
Graf. 4. Srednje vrijednosti SCT shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



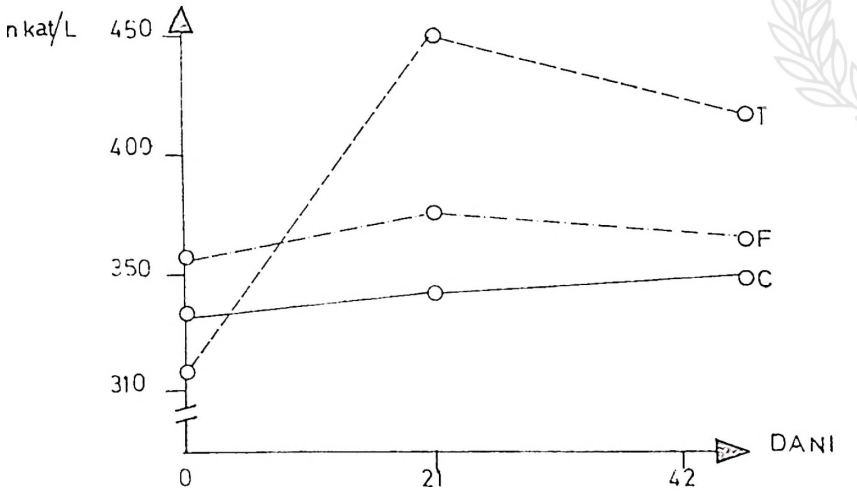
Graf. 5. Srednje vrijednosti psihopatološke skale (LORR i sar.) shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



Graf. 6. Srednje vrijednosti frekvencije EEG-a shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



Graf. 7. Srednja vrijednost gama GT shizofrenih bolesnika koji su tretirani hlorpromazinom (C), tioridazinom (T) i flufenazinom (F)



U drugom eksperimentu kombinovan je CPZ i nortriptilin (N). Na grafikonu 2 se vidi da uključivanjem nortriptilina dolazi do povećanja plazma-koncentracije CPZ (L o g a et al., 1981).

Povećanje koncentracije CPZ uzrokovalo je pogoršanje psihotičnog procesa i odgovarajućih promjena na apliciranim testovima.

U studiji, čije rezultate prvi put saopštavamo, vršeno je upoređivanje efikasnosti tri neuroleptika: CPZ, tioridazina (T) i flufenazin dekanoata (F). Pod istim uslovima aplicirane, u fiksnim dozama, koncentracije ovih neuroleptika su različite: CPZ u početku sporo, a kasnije brže raste, porast tioridazina je ujednačen, dok je povećanje koncentracije plazma- nivoa flufenazin dekanoata najsporije (graf. 3).

Odnos između maksimalne i minimalne koncentracije je najveći kod CPZ (34,1), nešto manji kod flufenazin dekanoata (27,5), a najmanji kod tioridazina (11,8), što ukazuje da postoji velika neujednačenost u metabolizmu neuroleptika u organizmu shizofrenih bolesnika. Međutim, metaboličke mogućnosti bolesnika nisu u vezi sa njihovim životnim dobom, s obzirom da nisu nađene statistički značajne razlike između plazma-nivoa ispitivanih neuroleptika i starosti pacijenata. Od brojnih rezultata u ovoj studiji grafički su prikazani samo: uticaj neuroleptika na kognitivne testove (SCT), gdje je evidentan pozitivan uticaj tretmana na kognitivne sposobnosti bolesnika (graf. 4); promjene na Lorrovoj skali u smislu redukcije psihopatoloških simptoma (graf. 5); promjene na EEG-u, koje su nesignifikantne (graf. 6) i kretanje gama GT krivulje, na osnovu čega je dokazano da neuroleptici ne oštećuju funkciju jetre (graf. 7).

Diskusija

Dosadašnja brojna istraživanja neuroleptika nisu dala odgovor na mnoga pitanja koja su od interesa za praktičnu primjenu ovih lijekova. Tako, npr., nema jasnijih uputstava u pogledu njihove racionalne upotrebe kod shizofrenih bolesnika. Takođe ne postoje prihvatljiva objašnjenja zašto je u nekim slučajevima efekat neuroleptične terapije veoma dobar, a u drugim, mada su identični uslovi aplikacije, izostaju pozitivni rezultati tretmana. Istraživanja na životinjama su pokazala da fiksne doze neuroleptika stižu na receptore u CNS-u u nejednakoj količini. Može se pretpostaviti da je identična situacija i kod ljudi, tj. shizofernih bolesnika. Znači, neuroleptik prolazi kroz različite procese u organizmu bolesnika, koji su i specifični za svaki subjekat posebno, te ista količina ordiniranog lijeka ne dolazi do mjesta djelovanja u mozgu kod svih pacijenata, mada su liječeni pod istim uslovima. Nepoznavanje individualnih razlika, je, vjerovatno, jedan od razloga što je neuroleptik u pojedinim slučajevima neefikasan ili izaziva toksične, odnosno neželjene efekte. Na osnovu animalnih eksperimenata, pretpostavlja se da i kod čovjeka postoji značajna korelacija između koncentracije neuroleptika u plazmi i receptorskog mjesta u CNS-u. Prema tome, plazma-nivo neuroleptika je indikator (ne)uspješnog djelovanja lijeka na ponašanje shizofernog bolesnika.

Mjerenje plazma-nivoa neuroleptika još uvijek je, na žalost, komplikovana procedura i daleko je od toga da se može primijeniti u svakodnevnoj praksi. Studije koje smo do sada uradili ukazuju da se mjerenjem plazma-nivoa neuroleptika može uspješno odrediti »prava doza« za svakog pacijenta. S obzirom da je određivanje koncentracije neuroleptika još u domenu naučnoistraživačkih laboratorija, u praksi bi se

određivanje moglo vršiti indirektno — mjerenjem perifernih i centralnih psihofizioloških testova, antipirinskim testom, praćenjem vrijednosti gama GT itd. Preciznim mjerenjem promjena na ovim testovima moguće je rano otkriti pojavu toksičnog djelovanja lijeka, a i održavati djelotvornu dozu neuroleptika.

Na osnovu vlastitog iskustva i radova drugih autora, praćenje plazma-koncentracije neuroleptika je neophodno:

— kod nerespondera,

— u slučajevima kada se pojavi velika distanca između početka terapije i kliničkog odgovora,

— kod jače izraženog toksičnog djelovanja neuroleptika,

— ako se sumnja na pojavu tardivne diskinezije,

— kada je terapijski indeks uzak ili širok,

— kada su velike individualne razlike u odgovoru na farmak i

— kod pojave interakcije lijekova (Davis et al., 1978; Sakalis et al., 1972; Alfredson et al., 1980 itd).

SUMMARY

SIGNIFICANCE OF MONITORING PLASMA LEVELS OF NEUROLEPTICS IN TREATMENT OF SCHIZOPHRENIC PATIENTS

According to many investigations in the past decade monitoring plasma levels of neuroleptics would be of great importance in treatment of schizophrenic patients. Plasma levels of neuroleptics in our studies correlated with the peripheric and the central psychophysiological tests, psychiatric rating scales, cognitive and biochemical tests. The measuring of plasma concentration of neuroleptics is still now in the field of the scientific investigation. However, it is possible to monitor plasma levels of neuroleptics indirectly — using these tests.

Author discussed the conditions when it is necessary to monitor plasma levels of neuroleptics.

LITERATURA

Alfredson, G., Sedvall, G., F. A. Wiesel and Wodehelgodt, B. (1980): *The relevance of measuring chlorpromazine concentration in serum.* Phenothiazine and structuraly related drugs: Basic and clinical studies (Ed. E. Usedin et al.) 7, 199—202.

Davis, M. J, Erickson, S. and H. Dekirmenjian (1978): *Plasma Levels of Antipsychotic drug and Clinical Response.* Psychopharm. A Gener. of Progress (Ed. Lipton et al.) Raven Press, N. Y. 905—915.

Jovanović, M. (1983): *Efikasnost kombinovane terapije depo oblicima neuroleptika u liječenju shizofrene psihoze.* Magistarski rad, Medicinski fakultet, Sarajevo.

Jovanović, M. i S. Loga (1983): *Kombinacija dva depo-neuroleptika u produženom liječenju shizofrenih bolesnika,* Zbornik rezimea, Pula, 1984.

Kučukalić, A.: *Liječenje shizofrene psihoze sa kombinovanom neuroleptičkom terapijom u retard-obliku.* Magistarski rad, Medicinski fakulltet, Sarajevo.

Loga, S., Curry S. and Lader M. (1975): *Interactions of orphenadrine and phenobarbitone with chlorpromazine: plasma concentrations and effects in* man. Brit. J. Clin. Pharmac. 2, 197—208.

Loga, S. (1978):*Mogućnosti praćenja koncentracije psihotropnih lijekova u plazmi psihijatrijskih bolesnika.* Kongresne teme, Split, 92.

Loga, S., Š. Tafro, E. Rustempašić, M. Jovanović i A. Kučukalić (1980): *Metodološki pristup evaluciji efekata kombinovane terapije u produženom liječenju shizofrene psihoze.* Psihijatrija, Zajednica, Sarajevo, 404—405.

Loga, S., Curry S. and Lader M. (1981): *Interaction of Chloropromazine and Nertryptyline in Patients with Schizophrenia.* Clin. Pharmacokin. 6, 454—462.

Loga, S. (1981): *Antipirinski test u funkciji racionalne neuroleptične terapije.* Zbornik radova, 2 kongres ljekara BiH, Sarajevo, 468—471.

Loga, S. (1984): *Uticaj fenobarbitona na nivo hlorpromazina u krvi bolesnika i efekti ove terapije.* Knjiga sažetaka III Jugoslovenskog kongresa za EEG i kliničku neurofiziologiju, Zadar, 124.

Loga, S. i M. Jovanović (1983): *Upoređivanje dužine rukopisa i plazma nivoa flufenazin dekanoata kod shizofrenih bolesnika liječenih flufenazin dekanoatom i penfluoridolom.* Engrami, 1—2, 1—7.

Nikolin, B., M. Lekić, S. Loga, E. Rustempašić i A. Kučukalić (1982): *Analitika neuroleptika metodom gasne hromatografije.* III Jugoslovenski simpozij iz analitičke hemije. Novi Sad, Zbornik radova, 21.

Rustempašić, E. (1983): *Kombinovano dejstvo depo i peroralne forme neuroleptika u terapiji hroničnih shizofrenih psihoza.* Magistarski rad, Medicinski fakultet, Sarajevo.

Sakalis, G., S. H. Curry, P. Mould and M. Lader (1972): *Physiologic and clinic effects of chlorpromazine and their relationship to plasma level,* Clin. Pharmac. and Therap. 13, 931—946.

ANU BiH АНУ БиХ