Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

Poluživot antipirina u plazmi bolesnika liječenih sa psihofarmacima: doktorska disertacija

Loga, Slobodan

1973

https://bastina.anubih.ba/handle/123456789/860

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

SLOBODAN LOGA

POLUŽIVOT ANTIPIRINA U PLAZMI BOLESNIKA LIJEČENIH SA PSIHOFARMACIMA

(doktorska disertacija)

Sarajevo, 1973. godina

Centralni biohemijski laboratorij Kliničke bolnice Sarajevo, The Institut of Psychiatry London, The London Hospital Medical College, The Maudsley Hospital — London i Neuropsihijatrijska klinika Sarajevo

SLOBODAN LOGA

POLUŽIVOT ANTIPIRINA U PLAZMI BOLESNIKA LIJEČENIH SA PSIHOFARMACIMA

(doktorska disertacija)

Sarajevo, 1973. godina

Veliko je zadovoljstvo zahvaliti se mnogima, koji su mi pomogli u toku realizacije ovog rada.

Prije svega, dugujem zahvalnost Dr. Malcolmu Lader-u, koji mi je omogućio da ovu studiju kompletiram, koristeći se pogodnostima Instituta za psihijatriju u Londonu za niz korisnih savjeta kada sam nailazio na neminovne teškoće.

Takodje sam veoma zahvalan Dr. Stephen Cuury-u koji mi je omogućio da se na The London Hospital Medical College-u odredjuju koncentracije hlorpromazina u plazmi, kao i za veoma korisna objašnjenja.

Želim da se zahvalim profesoru Dr. Salihu Ridjanoviću inicijatoru moga interesa u kliničkoj psihofarmakologiji za njegovu stalnu i velikodušnu pomoć.

Veoma sam zahvalan profesoru Dr. Pavelu Sternu za ohrabrivanje koje mi je pružao u toku izvodjenja ovog rada.

Posebnu zahvalnost dugujem profesoru Dr. Seidu Hukoviću za njegov izuzetno ljubazan interes za moj rad, još od vremena kada mi je bio mentor magistarske studije.

./.

Zahvaljujem se Dr. Franku Cetiniću koji mi je stavio na raspolaganje sve pogodnosti koje pruža Centralni biohemijski laboratorij, a takodje i konsaltantima The Maudsley Hosiptal, koji su mi dozvolili da ispitujem njihove bolesnike.

Zahvalan sam medicinskom osoblju P-1 stanice na Neuro-psihijatrijskoj Klinici u Sarajevu za niz praktičnih usluga.

I konačno, želim da se zahvalim Gdji Muri Patel za pripremu ilustracija, kao Šerifi i Kemi Sadžaku za prekucavanje ovog rada.

Studija se većim dijelom realizovala dok je autor bio stipendista Britanskog savjeta.

Acknowledgement

It is a pleasure to acknowledge the meny people who have assisted me in this work.

Foremost, I should like to thank Dr. Malcolm Lader for giving me the opportunity to complete this project and for providing constant advice and encouragement throughout.

I should also particulary like to thank Dr. Stephen Curry for giving me opportunity to perform the plasma level of cholorpromazine and for his helpful comments.

I wish to thank Professor Dr. Salih Ridjanović for initiating my interest in clinical psychopharmacology and for his generous help. Professor Dr. Pavel Stern provided continued encouragement while I was preparing this study. I am grateful to Professor Dr. Seid Huković for his kindly interes and Dr. Franko Cetinić who allowed me the use of his facilities in the Central Biochemical Laboratory;, also to the Maudsley consultants who gave permission for patients under their care to be assessed.

I am indebted to the nursing staff of Ward P-1, Neuro-psychiatric Clinic, Sarajevo for much practical assistance.

./.

Lastly, I should like to thank Mrs. Muri Patel for preparing the illustrations and Šerifa and Kemo Sadžak for typing the manuscript.

This work was performed whilst the author was holder of a scholarship from the Britisch Council.

S A D R Ž A J

	Strana
S i n o p s i s	1
1. UVOD	5
1.1. Fenotijazini	7
1.1.1. Hloropromazin	7
1.1.1.1. Apsorpcija i distribucija hlorpromazina	9
1.1.1.2. Metabolizam i eliminacija hlorpromazina	12
1.1.1.2.1. Mijenjanje efekta hlorpromazina alteracijom njegovog metabolizma	15
1.1.1.2.2. Mjerenje indukcije enzima	17
1.1.1.2.3. Antipirinski test indukcije enzima	18
1.1.1.2.3.1. Opšte o antipirinu	18
1.1.1.2.3.2. Hemijske osobine	18
1.1.1.2.3.3. Dosadašnja promjena antipirinskog testa	19
1.1.1.3. Klinička ispitivanja hlorpromazina	21
1.1.1.3.1. Evaluacija kliničkih efekata tretmana hlorfromazina	25
1.1.1.3.2.1. Fiziološki testovi u mjerenju neželjenih efekata hlorpromazina na autonomni nervni sistem	27
1.1.1.3.2. Periferni neželjeni efekti hlorpromazina	30
1.1.1.3.2.2. Centralni neželjezni efekti efekti hlorpromazina	32
1.1.1.3.2.3. Evaulacija ekstrapiramidalnih poremećaja	36
1.1.1.3.3. Značaj ispitivanja nivoa hlorpromazina u plazmi za klinička ispitivanja	38
1.1.1.3.3.1. Mjerenje nivoa hlorpromazina i njegovih metabolita u krvnoj plazmi	41
1.2. Imipramin	45
1.2.1. Osobine imipramina	45
1.2.2. Klinička upotreba imipramina	46
1.2.3. Sporedni efekti imipramina	48
1.3. Fenobarbiton	49

Strana

1.4. Orfenadrin 51
1.5. Cilj i zadaci ove studije 52

2. MATERIJAL I METOD RADA 57
2.1. Eksperimentalna procedura 58
2.2. Izbor pacijenata 62
2.3. Milije u kojem se vršio eksperiment 62
2.4. Bolesnici koji su napustili eksperiment 63
2.5. Psihički normalni volonteri 63
2.6. Tehnika ispitivanja 63
2.6.1.1. Aparati 64
2.6.1.2. Metoda precipitacije 64
2.6.1.3. Razvoj tehnike antipirinskog testa u ovoj studiji 65
2.6.2. Odredjivanje nivoa hlorpromazina u plazmi upotrebom gasno-tečne hromatografije sa detektorom elektronske kaptaže 66
2.6.2.2. Aparat 67
2.6.2.1. Postupak ekstrakcije 67
2.6.3. Fiziološki testovi 67
2.6.3.1. Puls 67
2.6.3.2. Krvni pritisak 67
2.6.6.3.3. Širina zenica 68
2.6.3.4. Lučenje pljuvačke 68
2.6.4. Tekst rukopisa 69
2.6.5. Klinička rejting skala 69
2.6.6. Obrada podataka 69

3. REZULTATI 79
3.1. Antipirinski test 80
3.1.1. Ispitivanje pouzdanosti antipirinskog testa 80
3.1.2. Antipirinski test kod volontera 85
3.1.3. Antipirinski test u pilot studiji 85
3.1.3.1. Inipramin 85

./.

		strana
3.1.3.2.	Hlorpromazin	87
3.1.4.	Antipirinski test u glavnoj studiji	89
3.2.	Plazma nivo hlorpromazina	90
3.3.	Fiziološki testovi	95
3.3.1.	Puls sjedeći položaj	104
3.3.2.	Puls stojeći položaj	110
3.3.3.	Krvni pritisak u sjedećem položaju	111
3.3.4.	Krvni pritisak u stojećem položaju	111
3.3.5.	Širina zenica u test tačci 2 sata	117
3.3.6.	Širina zenica u test tačci 4 sata	121
3.3.7.	Lučenje pljuvačke	121
3.4.	Test rukopis	122
3.5.	Rejting skala - IpM.P.S.	130
3.6.	Homogenost grupa	130
3.7.	Korelacije izmedju testova (glavna studija)	130
4.	DISKUSIJA	137
5.	ZAKLJUČAK	150
6.	SUMMARY	161
7.	APENDIKS	169
Apendiks I	(izvodi iz istorija bolesti-glavna studija)	170
Apendiks II	(kompletni rezultati ispitivanja kod jednog bolesnika glavne studije)	188
Apendiks III	(rezultati antipirinskog testa u studiji)	193
Apendiks IV	(plazma nivoi hlorpromazina u glavnoj studiji)	199
8.	LITERATURA	201

Sadržaj tabela i grafikona u studiji.

		Strana
Tbl. 1	(fenotijazinski nukleus sa bočnim lancima)	8
Tbl. 2	(sadržaj hlorpromazina u tkivima prema Forrest et.al; 1963.)	11
Tbl. 3	(glavni putevi metabolizma hlorpromazina)	13
Tbl. 4	(pregled dvostruko slijepih testova hlorpromazina prema Klein i Davis1969)	23
Graf. 1	(krivulja gasno-tečnog hromatografa nastala mjerenjem hlorpromazina,Curry 1968)	44
Tbl. 5	(eksperimentalna procedura kompletne studije)	59
Tbl. 6	(osnovne generalije učesnika studije)	60
Tbl. 7	(primjer rukopisa bolesnika u glavnoj studiji)	70
Tbl. 8	(I.M.P.S. Rejting skala)	71-78
Tbl. 9	(Analiza duplikata antipirinskog testa	81
Tbl. 10	(odredjivanje optičke gustoče antipirina u slučajevima kada su plazmi dodate različite koncentracije hlorpromazina i imipramina)	82
Tbl. 11	(odredjivanje optičke gustoće antipirina kada je dodat plazmi bolesnika liječenih hlorpromazinom ili imipraninom)	83-84
Tbl. 12	(analiza varijance poluživota antipirina kod volontera i imipraninske grupe)	86
Tbl. 13	(analiza varijance poluživota antipirina kod bolesnika tretiranih hlorpromazinom - pilot studija)	87
Graf. 2	(pilot studija)	88
Graf. 3	(poluživot antipirina u glavnoj studiji)	91
Graf. 4	(hlorpromazin u glavnoj studiji)	92
Tbl. 14	(analiza varijance hlorpromazina 2 i 4 h u pilot studiji)	93

		Strana
Tbl. 15	(analiza varijance lučenja pljuvačke - pilot studija)	94
Tbl. 16	(analiza varijance pulsa sjedeći položaj)	96
Tbl. 17	(analiza varijance pulsa stojeći položaj)	97
Tbl. 18	(analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj)	98
Tbl. 19	(analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj)	99
Tbl. 20	(analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska stojeći položaj)	100
Tbl. 21	(analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska stojeći položaj)	101
Tbl. 22	(analiza varijance širine zenica pri prigušenom svjetlu)	102
Tbl. 23	(analiza varijance širine zenice pri jakom osvjetljenju)	103
Graf. 5	(vrijednosti pulsa u sjedećem položaju)	105
Tbl. 24	(kritične razlike nivoa signifikantnosti za testove glavne studije)	106
Tbl. 25	(testovi homogenosti za poluživot antipirina i pulsa sjedeći položaj u test tački 2)	107
Tbl. 26	(testovi homogenosti za puls u stojećem položaju i krvni[illegible] pritisak u sjedećem položaju u test tački 2 h)	108-1(
Graf. 6	(vrijednosti pulsa stojeći položaj u test tački 2 h)	112
Graf. 7	(vrijednosti sistoličnog pritiska sjedeći položaj u test tački 2 h)	113
Graf. 8	(vrijednosti dijastoličnog pritiska sjedeći položaj u test tački 2 h)	114
Graf. 9	(vrijednosti sistoličnog pritiska stojeći položaj u test tački 2 h)	115
Graf.10	(vrijednosti dijastoličnog pritiska stojeći položaj u test tački 2 h)	116

Strana

Tbl. 27 (testovi homogenosti krvnog pritiska stojeći položaj u test tačci 2 h) 118

Graf.11 (vrijednosti širine zenica, prigušeno svjetlo test tačka 2 h) 119

Graf.12 (vrijednosti širine zenica, jako svjetlo u test tački 2 h) 120

Graf.13 (vrijednosti širine zenica, prigušeno osvjetljenje u test tačci 4 h) 123

Graf.14 (vrijednosti širine zenice, jako osvjetljenje u test tačci 4 h) 124

Graf.15 (vrijednosti lučenja pljuvačke) 125

Graf.16 (vrijednosti I.M.P.S. rejting skala) 126

Tbl. 28 (testovi homogenosti pulsa u test tačci 4 h) 127

Tbl. 29 (test homogenosti krvnog pritiska sjedeći položaj u test tačci 4 h) 128

Tbl. 30 (testovi homogenosti krvnog pritiska stojeći položaj u test tačci 4 h) 129

Tbl. 31 (testovi homogenosti salivacije rukopisa i Rejting skale) 131

Tbl. 32 (testovi homogenosti širine zenica u test tačci 2 h) 132

Tbl. 33 (testovi homogenosti u test tačci 4 h za širinu zenica) 133

Graf.17 (vrijednosti I.M.P.S. rejting skale) 135

Tbl. 34 (koeficijenti korelacije glavne studije) 136

S i n o p s i s

S obzirom da je nedavno dokazano da kod bolesnika liječenih konstantnim dozama hlorpromazina plazma nivoi lijeka u početku terapije rastu, a kasnije opadaju, postavljena je hipoteza u ovoj studiji da hlorpromazin (i drugi psihotropni lijekovi, koji koriste nespecifični metabolizirajući enzimski sistem u jetri) indukuje svoj vlastiti metabolizam i na taj način uzrokuje pad svoje koncentracije u organizmu. Takodje je postavljena hipoteza da antiparkinsonski lijekovi, koji su najčešća dodatna sredstva u toku terapije sa neurolepticima, svoj efekat ublažavanja ekstrapiramidalne simptomatologije postižu stimulirajući enzimski sistem, na kojem se inače razgradjuje hlopromazin, i na taj način mu smanjuju nivo u krvi.

Kao monitorni sistem stanja metabolizma služio je antipirinski test, jer je genetski determinisan, stabilan, lako izvodljiv, a model - lijek koristi isti metabolizirajući sistem u jetri kao i psihotropni lijekovi. Kod deset zdravih dobrovoljaca test je apliciran sedmično u toku četiri nedelje eksperimenta. Prema očekivanju, pokazao je konzistentne rezultate. Kriteriji za odabiranje bolesnika su bili: da nisu primali medikaciju sa psihotropnim lijekovima mjesec dana prije početnog testa, da su fizički zdravi i da su s obzirom na oboljenje zahtije-

./.

mazina, zatim, puls, krvni pritisak (oboje u sjedećem i stojećem položaju) i širina zenica (prigušeno i jako osvjetljenje) su testirani u test tačkama 2 i 4 sata, lučenje pljuvačke, test rukopisa i procjenjivanje rejting skale izmedju test tačaka 2 i 4 sata. Poluživot antipirina znatno je skraćen u početku liječenja, a kasnije je imao tendenciju da održava postignuti nivo kada je u terapiji bio hlorpromazin. Dodavanje i orfenadrina i fenobarbitona uslovilo je dalje skraćenje poluživota antipirina. Poluživot,njihovim isključenjem iz terapije se produžavao. Plazma nivo hlorpromazina poslije početnog povećanja pokazao je tendenciju opadanja. Orfenadrin se može dovesti u vezu sa jačim padom koncentracije hlorpromazina u krvi, a fenobarbiton ima mali efekat.

Promjene na autonomnom nervnom sistemu bile su veoma značajne. Sam hlorpromazin izaziva tahikardiju, pad sistolnog krvnog pritiska, miozu, kao i smanjenje lučenja pljuvačke. Orfenadrin značajno suzbija ove efekte hlorpromazina, dok kod fenobarbitona ova akcija je slabo izražena. Pod terapijom hlorpromazinom nastaje mikrografija, koja se značajno ublažava orfedrinom, ali i ovdje efekat fenobarbitona je minimalan. Skala psihopatološkog stanja bolesnika pokazuje konstantno poboljšanje

./.

Veliki broj korelacija dobiven je u ovoj studiji. Poluživot antipirina korelira sa sistoličnim krvnim pritiskom u stojećem položaju, širinom zenica, lučenjem pljuvačke,,rejting skalom kao i sa plazma nivoom hlorpromazina. Plazma nivo hlorpromazina korelira sa pulsom, krvnim pritiskom, širinom zenice i lučenjem pljuvačke. Kardiovakularni testovi koreliraju medjusobno visoko signifikantno.

Hlorpromazin djeluje jače na fiziološke testove u test tačci 2 sata, izuzev za test širine zenice, gdje je jači u 4 sata.

U studiji sa deset depresivnih bolesnika primjenjena je terapija sa imipraminom (225 mg dnevno) u toku tri nedelje, a antipirinski test je apliciran prije liječenja i nakon tri nedelje. Nadjen je konstantan i značajan pad dužine antipirina u plazmi ovih bolesnika.

Prema rezultatima ove studije hlorpromazin i imipramin su induktori svog vlastitog metabolizma. Takodje je ustanovljeno da orfenadrin značajno ubrzava razgradnju hlorpromazina i izaziva niz promjena na autonomnom nervnom sistemu u toku kombinovane terapije sa hlorpromazinom. Antiprinski test može da se koristi u praktičnoj procjeni efekata terapije sa psihotropnim lijekovima. Znači može se smatrati da su dokazane postavljene hipoteze.

./.

1. U V O D

Psihotropno djelovanje različitih hemijskih sredstava /morfij, meskalin, rauvolfija, alkohol i dr./ bilo je poznato znatno prije vremena, koje je označeno kao psihofarmakološka era u psihijatriji. Psihofarmak s kojim započinje ta era, hlorpromazin, prvi su ordinirali duševnom bolesniku Hamon, Parire i Velluz 1952. g. u Vojnoj bolnici u Parizu /Val de Graće/. Neposredno nakon toga publikacije o efektu novootkrivenog lijeka nagovještavaju da njegova primjena u značajnoj mjeri mijenja atmosfefu psihijatrijskih odjeljenja, reformiše do tada važeće koncepte tretmana duševnih bolesnika i nameće nova pitanja koja su zahtijevala preciznija ispitivanja /Delay i Deniker 1952. godine u Francuskoj, Staehelin i Killholz 1953. godine u Švajcarskoj, Lehman i Hanrahan 1954.g. u SAD, Tarasov 1955. godine u SSSR, Webb 1955.g. u Australiji itd./. Zbog toga, slijedeća dekada karakteriše se njegovom masovnom primjenom, pa se procjenjuje da je oko 50 miliona bolesnika primilo hloropromazin, a s tim u vezi obavljeno je više od 10.000 publikacija /Goodman i Gilman, 1971./. Istovremeno, u želji da se pronadje još efikasniji, a manje toksičan farmak sintetizirano je preko 100 psihotropnih lijekova /Goodman i Gilman, 1971./. Međutim, dok su uglavnom i dalje registrovani ranije utvrdjeni efekti hlorpromazina, naročito u smirivanju pojedinih simptoma šizofrenije, ostala je nejasna ocjena do kojeg stepena ta efikasnost doseže i u kojim prilikama, jer je bilo jasno da je njegovo dejstvo nepredvidivo i da se kreće u dijapazonu od slučajeva bez povoljnog rezultata do veoma dobrih. Dalja istraživanja u kliničkoj psihofarmakologiji težila su da pronadju individualne karakteristike u psihološkim, psihopatološkim, biohemijskim, metaboličnim, transkulaturalnim, sociološkim i drugim faktorima specifične reakcije bolesnika na psihofarnak.

./.

1.1. Fenotijazini

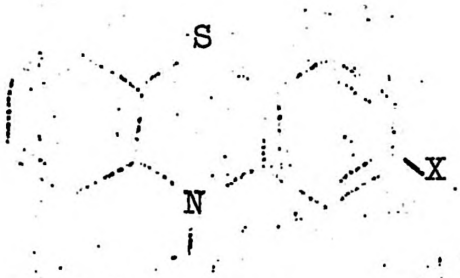
Prisustvo feonotijazinskog nukleusa uslovilo je da cijeli niz hemijskih jedinjenja, koji ga sadržavaju dobiju zajedničko ime fenotijazini. Nukleus, kao i tri bočna lanca, koji prezentiraju i tri moguća tipa fenotijazina prikazani su u Tabeli 1. Metilen blu, koji je sintetizirao Caro /1876/ prvi je fenotijazinski derivat kod koga je opisan efekat na CNS. Uočen je njegov blagi hipnotički efekat kao i to da produžava djelovanje barbiturata /Konzett, 1938/. Pred kraj četvrte decenije ovoga vijeka prometazin je pokazao antihistaminska svojstva i slično ostalim antihistaminicima ispoljavao je i jak sedativni efekat /Goodman i Gilman, 1971./. Ovo nije ostalo bez pokušaja da se psihijatrijski poremećaji tretiraju sa antihistaminicima, medjutim nije dalo očekivane rezultate /Daumezon i Casaan, 1943, Guiraud i David - 1950./. Charpantier /1952/ je sintetizirao hlorpromazin u Rhone - Poulenc laboratorijama s ciljem da pronadje fenotijazinski derivat, koji bi sprećavao ili ublažavao adrenalnu nekrozu i hemoragične lezije gastrointestilnog trakta /sindrom opisan od Reilly-a/, poremećaj koji je uzrokovan pojačanom aktivnošću simpatikusa. Laborit sa saradnicima /1952/ upotrijebio je hlorpromazin u anesteziji i zapazio da u dozi od 50 do 100 mg i pored blagog hipnotičkog efekta ne dolazi do poremećaja svijesti, a bolesnik je manje ili više nezainteresovan za zbivanje u svojoj okolini. Tada je prvi put nagovještena mogućnost njegove upotrebe u psihijatriji.

1.1.1. H l o r p r o m a z i n. Hlorpromazin je sivobijeli, u vodi topivi prašak, čiji 5 % rastvor ima pH izmedju 4 i 5. Rastvor i prašak ostaju hemijski stabilni i preko 24 sata, ali na svijetlu mijenjaju boju, pa prema tome čuvanje u mra-

./.

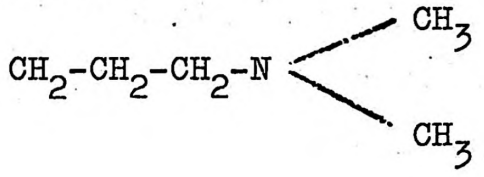
Tabela 1

Fenotijazinski nukleus



Bočni lanac

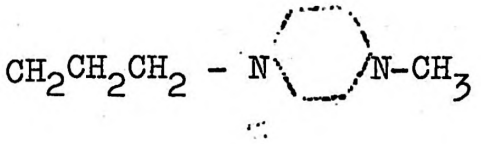
a) Sa alifatičnim bočnim lancem (na pr. hlorpromazin sa Cl na X)



b) Sa piperidinskim bočnim lancem



c) Sa piperazinskim bočnim lancem



ku je uslov, da se ne promijeni i hemijski hlorpromazim. U trgovini je poznat pod imenom Largactil a dobiva se u formi tableta, injekcija, sirupa, solucija i supozitorija. Hlorpromazin posjeduje znatan broj farmakoloških aktivnosti u koje spadaju sedativni i antimetični efekti, antiadrenalinska aktivnost, kao i izvjesne antagonizme prema acetilholinu, 5 - hidroksitriptaminu i histaminu.

1.1.1.1. A p s o r p c i j a i d i s t r i b u c i j a h l o r p r o m a z i n a. Kao i drugi lijekovi i hlorpromazin dospijeva u krvotok direktno, ili apsorbcijom iz nekog depoa u koji se lijek aplicira. Najčešći depo je gastrointestinalni trakt kada je konzumiran peroralno ili per rektalno. Subkutano i muskularno tkivo nije bez značaja, naročito u slučajevima gdje je bolesnik nekooperativan. Najprirodniji i ekonomski najrentabilniji put je peroralni, gdje je ustanovljeno da se absorpcija vrši cijelom dužinom gastrointestinalnog trakta.

Gastrična absorpcija je najbrža u slučaju kada je želudac prazan, znači kada je gastrični sok nerazblažen i hrana ne ometa ovaj proces (Curry et al.,1970-a). Uporedjujući nivoe hlorpromazina u krvnoj plazmi nakon aplikacija ovog lijeka različitim putevima Curry sa saradnicima (1970-a) je našao da su najveće koncentracije nakon intravenozne aplikacije, zatim intramuskularne, pa peroralne u tekućoj formi i napokon

u tabletama. U svim slučajevima ovaj proces je relativno brz, maksimum se postiže izmedju dva i četiri sata nakon aplikacije. Distribucija se vrši putem vodene faze krvne plazme. U plazmi, jednim dijelom molekule hlorpromazin je vezan za albumin i lako se oslobodja u tkivu. Uzimajući u obzir ovo, postaje jasno da nakon kompletne "apsorpcije" administracijom lijeka intravenozno, ne može se očekivati da plazma nivo hlorpromazina bude adekvatan ordiniranoj dozi, jer znatan dio lijeka se vjerovatno odmah distribuira u različitim tkivima. Eksperimenti na životinjama su pokazali da postoji dinamičan i konstantan ekvilibrijum izmedju količine lijeka u moždanom tkivu i plazmi, koji iznosi 6:1 (Curry et al., 1970). Forrest et.al;. 1963 prilikom autopsije šizofrenog bolesnika, koji je primao 200 mg hlorpromazina dnevno, deset mjeseci prije smrti, a umro usljed cerebralne tromboze, su našli slične odnose (Tabela 2) kao i Curry kod laboratorijskih životinja(1970-a).

Tabela 2

(vrijednost izražena u mikrogramima na gram tkiva)

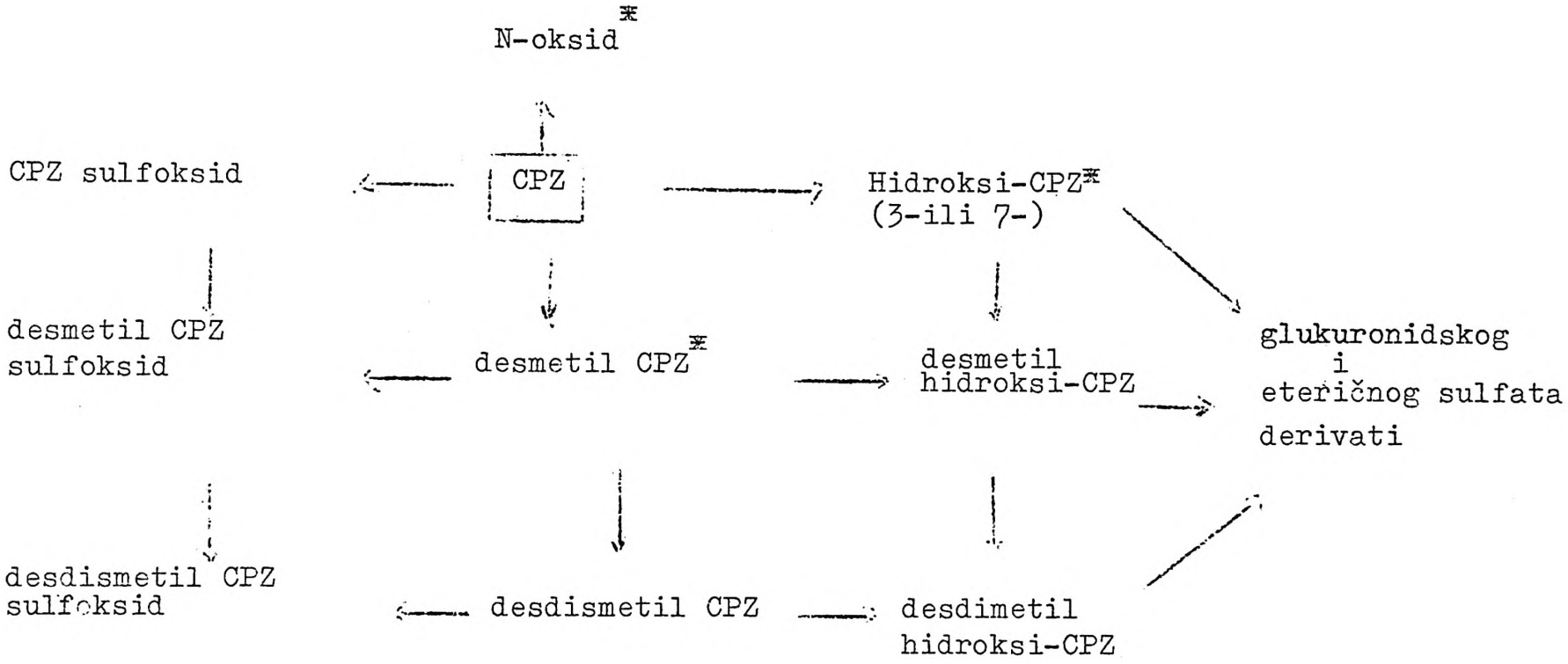
Hipofiza	11,8	Jetra	13,5
talamus	8,6	apendiks	29,1
cerebelum	9,5	pankreas	21.4.
temp.režanj i hipokampus	8,0	žučna bešika	19,7
okcipit. režanj	8,0	testis	17,4
gornji dio kič.moždine	7,5	pluća	97,5
centr.dio medule	7.2	nadbubreg	11,3
centralni ponos	6,1	slezena	9,9
lentikularni nukl	5,6	bubreg	6,9
kora front. režnja	5,3	tanko crijevo	6,1
sub.nigra	3,4	dijafragma	5,0
Corp.callosum	1,6	gl.tiroidea	u tragu
		krvni sudovi	"
		srce	"
		želudac	"
		mezenterij	0
		kosa	124,0
		nokti	37,0

1.1.1.2. M e t a b o l i z a m i e l i m i n a c i j a h l o r p r o m a z i n a. Stepen efikasnosti lijekova odredjen je brzinom metabolizma i eliminacijom, pored njihovih hemijskih i fizikalnih osobina, koji dolaze do izražaja u interakciji sa specifičnim tkivom. Mjesto, gdje se u najvećem obimu vrši biotransformacija lijekova je jetra, mada i ostala tkiva u tome sudjeluju. Hlorpromazin, kao i drugi psihotropni lijekovi nemaju specifičan put metabolizma, nego u većem ili manjem stepenu prolazi kroz četiri tipa reakcija: oksidativni, reduktivni, hidrolitički i sintetički (konjugacija). Ipak, smatra se da je najzastupljeniji tip oksidativni (Usedin, 1970), koji obuhvata: alifatičnu oksidaciju, aromatičnu hidroksilaciju, N - dealkaciju, S-dematilaciju, deaminaciju, sulfoksidaciju, desulfurizaciju, N-oksidaciju, kao i N-hidroksilaciju. (Tabela 3)

Pretpostavlja se da postoji više od 168 metabolita hlorpromazina (Green i Forrest, 1965) i većina je izolovana u humanom urinu. Još se uvijek smatra da je hidroksilacija u 3 i 7 položaju, sa kasnijom konjugacijom sa glukuronskom kiselinom, najčešći i time najvažniji metabolični put razgradnje hlorpromazina, koji je ordiniran u dnevnoj dozi od 300 do 1200 mg (Emerson i Miya, 1963). U istoj studiji nadjeno je da sulfoksidima hlorpromazina, i to mono i

Tabela 3

Glavni putevi metabolizma CPZ



* Aktivni metaboliti

demetiliranim formama pripada 1 - 18% od ordinirane ukupne dnevne doze. N-oksidacija, prema njima, obuhvata svega 1% i Huang /1964/ našao je slične odnose:

Glukuronski derivati	. . . . .	44.6%
Hlorpromazin sulfoksid	. . . . .	7.69%
7-hidroksihlorpromazin	. . . . .	4.81%
Hlorpromazin	. . . . .	1.05% od date doze lijeka

Svi metaboliti, manje ili više, participiraju jedan dio akcije samog hlorpromazina, ali se smatra da su manje aktivni od njega /Young et al. 1959/. Wechaler sa saradnicima /1967/ potvrdjujući slične omjere metabolita zaključuje da njihov broj i intenzitet dejstva ovisi od doze i dužine liječenja, i čak šta više, smatra da bi se mogla naći korelacija iznedju metaboličke sheme svakog bolesnika i kliničke dijagnoze, odnosno, individualne reakcije na lijek. Predpostavka o terapeutski aktivnim metabolitima traži znatno preciznije definisanje uslova procjene korelacije, nivoa metabolita u krvi, intenziteta psihopatoloških fenomena /Sakalis 1972/. Zadržavanje metabolita u organizmu i njihov dalji uticaj je moguće objašnjenje za klinički veoma poznatu činjenicu, da i poslije prestanka medikacija sa hloropromazinom i njegovog iščezavanja u krvnoj plazmi i urinu, i dalje je evidentno njegovo dejstvo /Curry et. al. 197o/. Znači, metaboliti koji ostaju u tkivu jedno, neodredjeno vrijeme uslovljavaju produženje efekata hlorpromazina, i pored toga što se on dalje ne administrira. Pokušavajući ovo da riješi Kurland sa saradnicima /1965/ je nastojao da uspostavi šemu ekskrecije hlorpromazinskih metabolita, specijalno glukuronida u grupi šizofrenih bo-

./.

lesnika. Dvostruko slijepom metodom tretirao je 32 nedjelje sa 600 mg lijeka dnevno ovu grupu i zatim našao signafikantnu korelaciju izmedju izlučivanja glukuronida i psihopatoloških testova. Prateći izlučivanje metabolita po prekidu terapije ustanovio je da oni iščezavaju u potpunosti nakon sedam dana. Medjutim, Cowen i Martin /1968/ našli su u urinu bolesnika metabolite hlorpromazina i godinu dana nakon prekida liječenja. U pogledu efekta pojedinih metabolita izgleda da su 3 i 7 hidroksi derivati najviše slični po akciji hlorpromazinu, a da su najmanje aktivni sulfoksiderivati /Manion et all, 1965/.

1.1.1.2.1. Mijenjanje efekta hlorpromazina alteracijom njegovog metabolizma. Problem interakcije lijekova je veoma značajan faktor u liječenju psihijatrijskih bolesnika. Svakodnevno je prisutna pojava polifarmacije na psihijatrijskim odjeljenjima, jer su sve veće mogućnosti uvodjenja u terapiju novih lijekova. Jedna studija pokazala je da raspoloživi lijekovi u jednoj psihijatrijskoj bolnici daju mogućnost 6.4×10^{19} kombinacija /Laurence, 1973/. Termin interakcija novijeg je datuma, a zamjenio je stariji - inkopatibilnost lijekova. Mehanizam njegovog nastanka je složen i komplikovan, jer uključuje mnoge faktore koji su za sada nepoznati. Smatra se da je ovaj fenomen svakodnevno prisutan u praksi i da najčešće prolazi neidentifikovan, uglavnom pod nazivom "idiosinkrazija". Interakcija lijekova može se odigravati na nivoima apsorpcije, distribucije, biotransformacije i eliminacije lijeka. S obzirom da su dužina i intenzitet dejstva lijeka u većini slučajeva determinisani brzinom njegovog metabolizma u jetrenim mikrosomima, znači, svaki poremećaj njihove funkcije uslovljava i različit efekat

./.

lijeka. Aktivnost jetrenih mikrosoma je pod uticajem različitih faktora: hrana, hormoni i mnogobrojna hemijska sredstva /uključujući lijekove/. Dokazano je da aktivnost ovih enzima, koji metaboliziraju i lijekove je znatno pojačana ukoliko su laboratorijske životinje predhodno tretirane različitim lijekovima, hormonima, insekticidima i karcinogenima /Conny, 1967/. Kako se u ovom slučaju dešava i kvantitativno povećanje enzimskih proteina, sredstva koja to stimulišu zovu se induktori, a sam efekat enzimska indukcija. U uslovima, naročito, hronične terapije ova indukcija je veoma važna, jer se tada ubrzava metabolizam lijeka, a time i skraćuje njegov efekat. Ukoliko se iz tretmana isključi induktor ovo često predstavlja i životnu opasnost, jer nastavak liječenja sa istim dozama farmaka, čiji je metabolizam u kombinaciji lijekova bio ubrzan, a u novim uslovima se sporije razgrađuje, uvečava koncentraciju u organizmu i postaje toksičan /Conny, 1969/. Stimulatorni efekat spoljnih faktora na aktivnost mikrosomalnih enzima prvi su prinjetili Brown i et al,/1954/. Nakon toga nastupa period karakterističan po traganju za lijekovima, koji imaju ta svojstva /barbiturati - Remer, 1958 i Conny i sarad., 1960, orphenadrin - Conny - i saradnici 1960, hlorpromazin - Kato, 1962 itd./. Analizirajući osobine različitih induktora jetrenih enzima kod laboratorijskih životinja pokazalo se da postoje najmanje dva tipa stimulatora čiji prototipovi su predstavljeni sa fenobarbitonom i metilholantrenom /Conny, 1967, Goldstein et al.,1969-a/. Fenobarbiton i lijekovi sa sličnim stimulirajućim efektom na enzime induciraju metaboličke procese koji obuhvataju oksidaciju, redukciju, formiranje glukuronida i dezesterifikaciju. Suprotno tome, 3 - metilholantren i 3,4 benzpiren stimulišu ograničen broj metaboličnih reakcija /Conny, 1967, Goldstein

./.

1967/. I pored toga, što nije predmet ispitivanja u ovoj studiji, ne od manjeg interesa je pitanje faktora, koji usporavaju metabolizam lijekova. Takav je difenilpropilacetični ester dietilaminoetanola, ili SKF 525-A, koji sprečava metabolizam lijekova u endotelijalnom retikulumu jetre, ali ne na taj način da čine membranu endotelijalnog retikuluma nepenetrabilnom za lipofilne lijekove, nego inhibicijom svih reakcija hidroksilacije /Albert, 1968/.

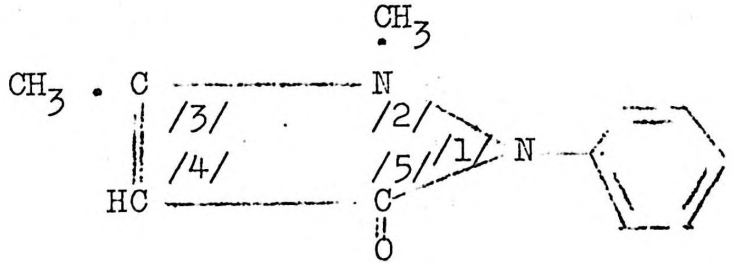
1.1.1.2.2. M j e r e n j e i n d u k c i j e e n z i m a. U odredjivanju efekta različitih sredstava na jetrene oksidirajuće enzime primjenjuju se uglavnom dvije vrste testova. Prva grupa isključivo je u upotrebi kod laboratorijskih životinja, jer zahtijeva vadjenje jetre, homogeniziranje supstrata i njerenje aktivnosti jetrenih mikrosoma. /Conny, 1967/. Druga grupa testova koristi standardna hemijska sredstva, koja imaju tačno odredjenu brzinu metabolizma, tj. strogo individualiziran poluživot lijeka u krvnoj plazmi i već utvrdjen put biotransformacije u jetri /Conny, 1967/. Uporedjujući metabolizam tog standarda,prije i nakon tretmana sa nekim lijekom, znači indirektno, dolazi se do rezultata o tome koliko je ubrzana ta biotransformacija, odnosno indukcija enzima. Remer /1954/ uzima kao pokazatelj indukcije nekog sredstva metabolizam barbiturata, ili diprona. Medjutim, u posljednje vrijeme kao takvo monitorno sredstvo, naročito u eksperimentima kod čovjeka upotrebljavaju se sve više fenilbutazon /Conny, 1967; Davies i Thorgeirsson 1972/ i antipirin /Vesell i Page, 1968a; 1968b; 1968c; 1969;Vesell et al., 197o; 1971; O'Maley et al.,1971; Breckenridge et al, 1973/.

./.

1.1.1.2.3. A n t i p i r i n s k i t e s t i n d u k c i j e e n z i m a . Antipirin je predstavnik induktora jetrenih mikrosomalnih enzima tipa fenobarbitena. S obzirom da se najveći dio metabolizira putem hidroksilacije, može se smatrati prema tome, i kao test takvog načina biotransformacije lijekova u jetri. Kako je u ovoj studiji i upotrebljen s tom namjerom, antipirin će ovom prilikom biti i posebno opisan.

1.1.1.2.3.1. O p š t e o a n t i p i r i n u. Antipirin /Phenazon/ prvi put je primjenjen u medicini 1884. godine, a nešto kasnije sintetiziran je i srodni mu aminopirin /Gudman i Gilman, 1972/. U početku primjenjivani kao antipiretici, kasnije su se upotrebljavali i kao analgetici, znači da dijele farmakološke osobine jedne široke grupe lijekova koju sačinjavaju salicilati i fenacetin - acetaminofenska grupa, koji se medjusobno razlikuju, uglavnom, po toksikološkim osobinama. S obzirom da mogu dovesti do pojave agranulocitoze, aminopirin i antipirin nisu više favorizovani u terapiji bola i febrilnih stanja, gdje se danas primjenjuju salicilati.

1.1.1.2.3.2. H e m i j s k e o s o b i n e. Antipirin je fenilpirazolonski derivat. Njegova strukturna formula je slijedeća:



./.

Inače, to je bijeli, kristalni prašak rastvorljiv u vodi. Prosječna doza odraslih je 300 - 600 mg. koja se može ponoviti i nakon 4 sata. Prepisuje se uglavnom u tabletama i kapsulama. Sve do 1950. godine malo se znalo o sudbini antipirina u ljudskom organizmu. Tada su Brodie i Axelrod objavili da se antipirin veoma brzo i kompletno absorbuje iz gastro intestinalnog trakta, a maksimum koncentracije u plazmi se nalazi 1 do 2 sata nakon aplikacije lijeka u organizam. Medjutim, metabolični proces je dosta spor i prema pomenutim autorima iznosi 6% prosječno na sat. Kasnija distribucija lijeka u organizmu se vrši proporcionalno sadržaju vode u pojedinim tkivima, što se koristi kao test za mjerenje ukupne količine vode u organizmu /Soberman et al., 1949/. Biotransformacija antipirina se odigrava u mikrosomalnom enzimskom sistemu jetre gotovo u potpunosti, jer je utvrdjeno da svega do 10% lijeka se izluči nemetaboliziranog u mokraći. Metabolit je 4 hidroksi - antipirin, koji se relativno brzo veže za glukorenide i u toj formi se izlučuje urinom iz organizma. Inače, u krvnoj plazmi veže se u neznatnoj količini za albumine.

1.1.1.2.3.3. D o s a d a š n j a p r i m j e n a a n t i p i r i n s k o g t e s t a. Osobine, koje su otkrili Brodie i Axelrod 1949. da antipirin u jednokratnim dozama nije toksičan, da se gotovo u potpunosti metabolizira putem hidroksilacije u jetri, da se veoma malo veže za plazmu proteine i time lako odvaja iz krvi, svrstale su kasnije antipirin u monitore metabolizma. Pokušavajući da riješe problem velikih varijabilnosti u brzini metabolizma antipirina kod različitih subje-

./.

kata, što su primjetili i Brodie i Axelrod (1949), Vesell i Page (1968,c) ispituju poluživot lijeka kod mono i dizigotnih blizanaca. Poluživot u čitavoj grupi je varirao od 5,1 - 16,7 sati, i s obzirom da je bila značajna razlika u varijabilnosti kod dizigotnih zaključili su da metabolizam antipirina je više pod kontrolom genetičkih, nego faktora okoline. Mjereći istovremeno i poluživot fenilbutazona, čije vrijednosti se nisu mogle korelirati sa antipirinskim razmišljali su o mogućnosti da se oni metaboliziraju različitim enzimskim sistemima. Približno iste vrijednosti testa kod različitih polova naveli su ove autore da zaključe, da geni koji su vezani za Y hromozon nisu u vezi s onima koji regulišu metabolizam antipirina. Medjutim, O. Malley et. al. (1971) dolaze do suprotnih rezultata na osnovu kojih smatra da su muškarci sporiji metabolizeri antipirina nego žene. U istoj studiji naišli su da stariji imaju duži poluživot antipirina nego mladje osobe. Navedeni radovi situirali su antipirinski test u fiziološkim uslovima, kod zdravih osoba bez uticaja drugih sredstava, kao veoma pouzdan i individualno karakterističan za svakog pojedinca u odredjenoj dobi života. Drugu grupu istraživanja čine radovi koji ispituju i mjere promjenu dužine poluživota antipirina nakon tretmana sa nekim hemijskim sredstvom. Tako je utvrdjeno da skraćenje uzrukuju fenobarbiton (Vesell i Page, 1969; Vesell et al, 1971) i hidrokortizon (Breckeridge et al, 1973), dok ga fenilbutazon(Davies i Thorgeirsson, 1972), disulfiram (Vesell et al, 1971), alopurol (Vesell et al, 1971), nortriptlin produžavaju (Vesell et al 1971).

./.

Rezultati dobiveni u ovim i sličnim eksperimentima bili su povod da se razmišlja o individualnoj šemi metabolizma antipirina svakog pojedinca, a predtretmansko ispitivanje enzimatskog potencijala bolesnika uputilo bi terapeuta u poznavanje optimuma terapeutske doze (Vesell et al,, 1971;Davies i Thorgeirsson, 1972).

1.1.1.3. K l i n i č k a i s p i t i v a n j a h l o r p r o m a z i n a. U prvom značajnom radu iz kliničke psihofarmakologije Delay sa saradnicima je 1952. godine iznio zapažanja efekta hlorpromazina na tada rekordnom broju psihijatrijskih bolesnika (38), koji su bili podijeljeni u pet nozoloških grupa: (1) psihička stanja agitiranosti i uzbudjenosti, koja sa (2) grupom, bolesnika, koji su ispoljavali konfuzna stanja i imali najbolji terapeutski uspjeh, (3) anksiozna i depresivna stanja, kod kojih efekti liječenja nisu u potpunosti bili jasni, pa se nije mogao ni donijeti konačan zaključak, (4) grupa šizofrenih bolesnika, gdje je konstatovano izvjesno poboljšanje, ili čak ulazak u remisiju i konačno (5) delirantni bolesnici sa halucinacijama, i obsesivni, kod kojih su dobiveni "ohrabrujući" rezultati. U ovoj stadiji zapaženi su u toku tretmana sa hlorpromazinom tri faze: (1) početna, somnolentna koja je trajala 2 - 3 dana, a u nekim slučajevima do sedam, s tim da se ova faza i ne mora da odigra, zatim (2)faza tzv. "neuroleptični sindrom" kada pacijent nije više somolentan, ali postaje indiferentan prema okolnim, spoljnim uticajima, mada nema poremećaja intelektualnih funkcija i poremećaja svijesti, i konačno (3) postterapeutska faza koja se odigrava u vrijeme kada

./.

se doza lijeka smanjuje, efekat lijeka iščezava, što rezultira pojavom remisije ili novog šuba bolesti kada je nužno ponovo povisiti dozu hlorpromazina. Autori su opisali neuroleptični sindrom kao (1) psihomotornu usporenost, (2) emocinalnu smirenost i (3) afektivnu indiferentnost. Početno oduševljenje sa terapeutskim uspijehom liječenja duševnih bolesnika sa hlorpromazinom veoma brzo mašlo je svoj eho u čitavom svijetu. Medjutim, da bi se ujednačili pogledi i stavovi prema ovom lijeku 1955. godine u Parizu je organizovan Internacionalni kolokvij o hlorpromazinu, na kojem su uzeli učešća gotovo svi predstavnici "različitih škola", gdje su iznijeli, i ostali pri svojim stavovima, koji se više odnose na ulogu i značaj farmaka, nego na njegov stvarni efekat. Delay je insistirao (1956) na jedinstvenoj i specifičnoj prirodi neuroleptika i skovao je termin "neurolepsija", koji bi se odnosio na aktivnost lijeka na VNS, odnosno pad neurovegetativne tenzije. Hoff (1956) nije pridavao veću važnost lijeku u odnosu na druge, ranije priznate tretmane, pa prema tome nije se ni složio da "počinje i psihofarmakološka era". Mayer Gross je istakao (1956) da teorije o globalnom uticaju lijeka su nesavremene i naveo da kako je moguće s nekim sredstvom provocirati psihički simptom, tako da se isto može očekivati da jedan farmak u stanju da ublaži manji, ili veći broj simptoma.

./.

S ciljem da se postigne objektivnija ocijena hlorpromazina, kao i drugih psihofarmaka, nastao je metod dvostruko slijepog testa. Sumirajući radove koji se odnose na kliničko ispitivanje efekta hlorpromazina Klein i Davis (1969) dali su pregled do tada obavljenih 61 ispitivanja (Tabela 3), koja se koristi ovom metodom istraživanja.

Tabela 4.

Hlorpromazin mg/dan	Efikasniji od placeba (broj studija)	Efekat isti kao kod placeba(broj studija)
manje od 300	16	9
301 - 400	7	1
401 - 500	4	1
501 - 800	14	0
više od 800	9	0

Pregledom Tabele 3 jasno se može uočiti da je hlorpromazin znatno efikasniji nego placebo, a u stadijama gdje je pokazao isti efekat kao placebo očigledno je da su doze bile male i vjerovatno nisu bile terapeutske.

Sa rapidnim povećanjem broja neuroleptika koji se sintetiziraju s namjerom da se proizvede efikasniji antipsihotik i da se ublaže neželjenih efekati, raste i dilema kliničara u izboru psihofarmaka u tretmanu psihijatrijskih

./.

bolesnika. Iz takve praktične potrebe pojavila su se pitanja: koji je to farmak i koliko puta efikasniji od hlorpromazina, i da li se oni medjusobno razlikuju po akciji djelovanja? Opšte važeće mišljenje kliničara da, praktičnc, su veoma male razlike u efikasnosti klinički upotrebljivanih neuroleptika, konačno je dobilo potvrdu 1966. godine od Cole i saradnika. U reviji do tada objavljene literature oni nisu našli da je bilo koji od psihofarmaka prevazišao efikasnost hlorpromazina, izuzev što promazin (Casey et. al. 1960-a; Kurland et. al. 1962) i mepazin (Casey i sarad. 1960 b) pokazuju signifikantno manje antipsihotično dejstvo. Takodje nema podataka da je bilo koji od klinički upotrebljavanih lijekova alkaloida rauvolfije (rezerpin), butirofenona (haloperidol), ili tioksantena (hlorprotiksen i tiotiksen) superiorniji od hlorpromazina, ili nekog drugog fenotiazinskog preparata (Bishop at. al, 1966; Hollister at. al. 1962, Lasky et.al, 1962; Lehman et.al. 1964; Sterlin et.al. 1970). Prema svemu izloženom, opravdanost proizvodnje novih neuroleptika ne bi mogla da se traži i nalazi isključivo u tome, što oni neznatno smanjuju toksične efekte, jer u svom osnovnom antipsihotičnom zadatku ne donose nikakvih poboljšanja i nemaju prednosti u odnosu na hlorpromazin. Pa i pored toga, uočene su izvjesne razlike izmedju njih, tako da na fenotijazine bolje reaguju bolesnici, koji su više uznemire-

./.

ni, nego oni koji su poveučeni u sebe. U okviru samih fenotijazina, neki su nazvani "sedativni" kao što je hlorpromazin, prazin ili tioridazin, jer su znatno efikasniji kod agitiranih bolesnika nego manje sedativni neuroleptici, kao trifluorperazin, prohlorperazin i perfenazin, koji su, prema tome, više indicirani kod bolesnika povučenih u sebe (Cawley, 1967). Na osnovu svega ovog može se zaključiti da danas postoji znatan arsenal neuroleptika, koji manje ili više imaju jednaku terapeutsku efikasnost i da jasne indikacije za primjenu pojedinih, za sada ne mogu da se odrede.

1.1.1.3.1. E v a l u a c i j a k l i n i č k i h e f e k a t a t r e t m a n a s h l o r p r o m a z i n o m.

Objektivizacija ispoljenih psihopatoloških fenomena kod psihijatrijskih bolesnika i njen numerički ekvivalenat se postiže upotrebom različitih mjernih, ili rejting (rating) skala. Klinički uopšteno postavljene dijagnoze (šizofrenija, manično depresivna psihoza itd), pokazalo se, ne mogu da posluže kao sredstvo u ocjeni terapijskog efekta psihofarmaka, jer su kao konstruktivni modeli glomazni, nefleksibilni i teško dijeljivi. Mjerne skale se uglavnom dijele prema stručnoj kvalifikaciji ocjenjivača, koji ih upotrebljava, na više vrsta: (1) psihijatrijske (Multidimenzionalna psihijatrijska mjerna

skala, Skraćena psihijatrijska mjerna skala, Overall i Gorham, Globalna mjerna skala itd), (2) bolesnikovog ponašanja (ispunjava bolničko osoblje), (3) samo ocjenjivajuće skale (Clyd-ova skala raspoloženja) i (4) psihološki testovi. (Clark i Giudice, 1970). Postoje i tendencije da upotrebljavajući veoma obimne mjerne skale u multihospitalnim, dvostruko slijepim ispitivanjima na velikom broju bolesnika dodje se do što objektivnijih rezultata (Shepherd et al. 1968).

Veoma detaljne rezultate daje Multidimenzionalna psihijatrijska mjerna skala (The Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale - IMPS), koja se primjenjuje u hospitalnim uslovima, koju je uveo u praksu Lorr sa sarad. (1963), a kasnije su je modificirali i učinili znatno efikasnijom Golberger, Cole i Clyd (1963). Izvode je psihijatri, nakon obavljenog intervjua sa bolesnikom. Bodovanje je odredjeno u rangu od 0 do 8 adekvatno težini ispoljenog jednog, od 53 simptoma, koji su uklopljeni u 14 posebnih psihopatoloških faktora: neprijateljski stav, dezorijentacija, osjećaj krivice, slušne halucinacije, agitiranost i unutrašnja napetost, ideje veličine, indiferentnost prema okolini, inkoherentan govor, ubrzanje govora, ideje proganjanja, hebefreni simptomi, delirijum i poremećaj pamćenja. Bodovnim ocjenjivanjem nakon obavljenog intervjua mo-

./.

ćuće je ne samo dobiti ukupan rezultat takvog bolesnog stanja, nego i grafički prikaz profila bolesti koji se prema autorima može javiti u deset mogućih sindroma (Lorr, 1966). Faktori opterećenja koji se primjenjuju uz ovu skalu dodjeljeni su svakom simptomu s ciljem da se sva psihopatološka područja ravnomjerno opterete. I.M.P.S. upitnik prikazan je kompletan u dijelu materijal i metod rada.

1.1.1.3.2.1. Fiziološki testovi u mjerenju neželjenih efekata hlorpromazina na autonomni nervni sistem. Fiziološki testovi koji se primjenjuju u ispitivanju nastalih promjena na Autonomnom nervnom sistemu nisu specifično psihijatrijski, nego su "posudjeni" iz drugih oblasti medicine. Njihovom primjenom ne samo da se ublažava "problem otudjivanja psihijatrije" od ostalih medicinskih disciplina (Lader, 1971), nego se unosi i značajan elemenat egzaktnosti i sigurnosti u dobivene rezultate. I pored toga što nije neposredni cilj ove studije ispitivanje korelacije izmedju psihičkog poremećaja i fizioloških testova,ne može se izbjeći. ni ovom prilikom, isticanje pojedinih, dijagnostički značajnih znakova. Prije svega, Argyll - Robertsonov opis specifičnog fenomena zenica postao je "patognomičan" znak za cerebro - spinalni lues. Na taj način oblik, širina i reakcija zenica na svijetlost su objekat sva-

./.

kodnevne propedeutike ne samo u hospitalnim uslovima dijagnostikovanja. Lowenstein i Westphal (1933) su objavili da kod katatone forme šizofrenije su specifične reakcije zenica tzv. "katatone zenice", što znači da se može i kod ovog duševnog poremećaja, u izvjesnim slučajevima, naći "lezija" autonomnog nervnog sistema. Osim navedenih primjera, postoje utvrdjene korelacije izmedju lučenja znoja i anksioznosti (Lader, 1971), kao i smanjenje lučenja pljuvačke srazmjerno stepenu depresije (Davis i Palmai, 1964). Da postoji uska veza izmedju emocija i reakcija autonomnog nervnog sistema ukazao je još 1929. Cannon. Aktivnost autonomnog nervnog sistema kod šizofrenije, i pored toga što je intezivno ispitivana, nije mogla da se na bilo koji od predloženih i predpostavljenih teorija kompletno objasni. I dok su neki autori nalazili kod šizofrenih bolesnika pojačanu aktivnost tog sistema (Malmo i Shagas, 1949; Malmo et. al. 1951.), drugi su došli do sasvim suprotnih rezultata (McFarland i Huddleson, 1936). Shodno tako divergentnim nalazima, javile su se i oponentne hipoteze, prve o pojačanoj aktivnosti autonomnog i moždanog sistema kod šizofrenije (Wanger, 1966) i druge o smanjenju funkcionalnih odgovora (Gellhorn, 1953, Hoskins, 1946). Ovako dobiveni kontradiktorni rezultati, iako su mogli ňaći donekle zadovoljavajuće objašnjenje u tome što su istra-

./.

živači ispitivali forme šizofrenije sa različitim tipom procesa nadraženja (Tecce i Cole, 1972), ipak se smatra da bi se, eventualno, jasniji odgovor našao u preciznijim fiziološkim testovima. Medjutim, uvodjenjem psihofarmaka u tretman psihijatrijskog poremećaja, ne samo da dolazi do reduciranja psihopatoloških fenomena, nego i do mijenjanja uslova funkcije autonomnog nervnog sistema. Ispitivanja efekta tih lijekova na te funkcije koristi neurofiziološku i psihofiziološku tehniku, koja se, aktuelno, dijeli na centralne i periferne fiziološke testove (Brown, 1967; Venables i Martin, 1967). Periferni fiziološki testovi prate i mjere promjene autonomnog nervnog sistema i obuhvataju kardiovaskularne testove (puls, krvni pritisak, srčana akcija, protok krvi, elektromotorna kožna aktivnost (galvanski kožni otpor, lučenje znoja), kožnu temperaturu, širinu zenica, lučenje pljuvačke, respiracije, elektro miografija itd., dok mjerenje centralnih efekata lijeka se vrši putem elektroencefalografa. Većina psihotropnih lijekova, koji se svakodnevno primjenjuju u kliničkoj praksi, izazivaju neželjene efekte na kardiovaskularnom aparatu, gdje je njihova akcija veoma kompleksna i kombinovana: ona je uzrokovana direktnim dejstvom na taj aparat, tako i indirektno preko centra u centralnom nervnom sistemu. Najvažniji poremećaj je ortostatska

./.

hipotenzija, kao i refleksna tahikardija, koja se javlja zbog smanjenog perifernog otpora i pada krvnog pritiska (Hollister, 1964; Tecce i Cole - 172; Sakalis et. al. 1972; Curry - 1970,b). Činjenica da je ovaj efekat znatno jače izražen kod normalnih nego kod šizofrenika navela je neke da tvrde da kod šizofrenije postoji manja osjetljivost na hipotenzivne efekte hlorpromazina, nego kod normalnih (Kornetsky i Mirsky - 1966). Uobičajene doze hlorpromazina mogu uzrokovati, takodje, palpitacije, suvoću sluzokože nosa i usta, kao i opstipaciju i hladnoću (Hollister - 1964). Hipotermija izazvana je ne samo centralnim dijelovanjemhlorpromazina na termoregulacioni centar, nego i preko periferne vezodilacije (Sigg - 1968).

1.1.1.3.2. P e r i f e r n i n e ž e l j e n i e f e k t i h l o r p r o m a z i n a. Toksičnost psihotopnih lijekova u odnosu na različite strukture organizma uzrokuje neželjene uzgredne ili sporedne efekte u toku tretmana s njima. Medjutim, i pored veoma česte pojave ovih fenomena, ističe se da su fenotijazini relativno bezopasni u poredjenju sa ranije upotrebljavanim sedativnim i hipnotičkim lijekovima i biološkim tretmanom (EKT, insulin itd.). Incidencija sporednih efekata kod jedne velike grupe ispitivanih pokazala je vrijednost od

./.

3% (NIMH, 1964). Predvidjeti kada će se u pojedinom slučaju javiti neki od neželjenih efekata neuroleptika je veoma teško, i zbog same činjenice, što ovi farmaci imaju veliku terapeutsku širinu, koja napr. za hlorpromazin u dnevnoj dozi iznosi od 25 do 5000 mg. Najopasniji neželjeni efekti, koji se mogu javiti u toku terapije sa fenotijazinima, u svakom slučaju su oni, koji rezultiraju reakcijom preosjetljivosti na lijek, odnosno idiosinkratičnim pojavama manifestujući se poremećajem u krvi (leukozictiza, eozinofilija, leukopenija, agranulocitoza itd), jetri (opstruktivna žutica, parenhimatozni hepatit, masna infiltracija, nekroza) i koži (urtikarija). Po drugom mehanizmu nakon dugotrajne administracije lijeka mogu nastati i pojačane pigmentacije, ne samo u koži, nego takodje i u kornei i očnom sočivu. Uobičajene doze hlorpromazina, medjutim, izazivaju najčešće suvoću usta, palpitacije, kongestiju krvnih sudova nosa, konstipaciju i nesvjesticu, što u stvari predstavlja direktni efekat lijeka na autonomni nervni sistem. U ovom domenu, u svakom slučaju, najneugodniji sporedni efekat je ortostatska hipotenzija, koja može dovesti do pojave sinkope. Hollister (1964) je dao pregled mogućih, i do tada utvrdjenih, komplikacija liječenja fenotijazinima. On ističe da pojava toksičnih efekata na jetri se javlja u istom odnosu kod bolesnika tretiranih sa fenotijazinima, kao i kod onih koji su liječeni

./.

drugim lijekovima. I pored toga što su milioni bolesnika primili fenotijazinske preparate u toku oiječenja zabilježena su do 1964. samo 14 fatalnih ishoda poslije oštećenja jetre. U ranijoj jednoj studiji Hollister (1957) analizira nesretne slučajeve u toku hronične terapije sa hlorpromazonom i dolazi do zaključka da, u relativno malom broju takvih ishoda, uzrok se nalazi u ventrikularnoj fibrilaciji. Obično, tome predhodi kardijalni trijas: ventrikularna aritmija, kardiomiopatija i smanjivanje T talasa na EKG-u. Leukopenija, prema istom autoru, ukoliko se javlja bez agranulocitoze nije opasna, i ona se nalazi uglavnom kod onih, koji su imali i prije tretmana mali broj bijelih krvnih ćelija. Inače, agranulocitoza se javlja kod jednog od 10.000 pacijenata koji primaju hlorpromazin.

1.1.1.3.2.2. C e n t r a l n i n e ž e l j e n i e f e k t i h l o r p r o m a z i n a. Iako najčešći neželjeni efekat hlorpromazina, kao i drugih fenotijazina na centralni nervni sistem je pospanost, od većeg su značajnija poremećaji, koji se javljaju u sferi ekstrapiramidalnog sistema. Ovi se manifestuju, uglavnom u obliku (1) akinezija ili hipokinezija tj. siromaštvu pokreta, oklijevanja u toku početka kretnji, gubitak spretnosti u menuelnim poslovima, nedostatak pratećih pokreta ruku, kao i pojava tremora, rigiditeta mus-

kulture, pojačane salivacije i saboreje, "lica kao maske", što sve skupa daje utisak parkinonskog oboljenja. Prema sličnosti sa ovim oboljenjem i ovaj poremećaj naziva se parkinsonizam. (2) Druga forma, kojom se manifestuje ovaj poremećaj je akatizija ili nekontrolisani nemir, kada je bolesnik u stalnom pokredu, a javlja se najčešće u toku terapije fenotijazinima sa piperazinskim prstenom. Ovaj poremećaj često se pogrešno interpretira kao egzacerbacija psihoze, što može voditi i u drugu grešku - povećanje doze administriranog lijeka. I konačno, postoji (3) oblik ekstrapiramidalnog poremećaja koji se manifestuje kao distonična reakcija i koja se javlja najčešće u toku terapije sa veoma potentnim trifluormetil jedinjenjima, a ispoljava se nekordinisanim pokretima, tortikolisom, skoliozom, facijalnim grimasama, protruzijama jezika, dizartrijom ili okulogirnim krizama. Parkinsonizam i akatizija se češće dešava kod žena, a distonične reakcije kod muškaraca. Smatra se da hlorpromazin u prosječnim dozama od 650 mg dnevno uzrokuje parkinsonizam u oko 15% slučajeva, akatiziju u 6% i distoniju u 4% slučajeva (Shepherd - 1968). Ovaj odnos kod drugih fenotijazina je drugčiji. Distonije i akatizije se većinom javljaju kod mladjih bolesnika, a parkinsonizam kod starijih. Distonije imaju tendenciju da se pojavljuju neposredno nakon započetog

./.

tretmana, dok parkinsonizam i akatizija tek, nekoliko nedelja nakon početka liječenja fenotijazinima (Ayd,1961). Činjenica da se idiopatski uzrokovana parkinsonska bolest javlja česće kod srodnika pacijenata, kod kojih se brzo i lako inducira fenotijazinima parkinsonizam, daje povoda da se predpostavi da postoji izvjesna sklonost u ovim familijama za taj tip reakcije. Medjutim, medikamenti nisu jedina sredstva, koja mogu izazvati fenomene poremećenog ekstrapiramidalnog poremećaja. Naime, poznato je da se ovaj poremećaj može javiti i poslije trovanja sa CO_2, manganom, cijanidima i ugljen disulfidom, a smatra se da je zajednički faktor toksičnosti anoksemija (Divcisin, 1968). Svakako od posebnog značaja je mangan, jer je ustanovljeno da je on jedan od važnijih elemanata, koji se nalazi u substanciji nigri. Ipak, biohemijskim i elektrofiziološkim ispitivanjima ovih moždanih regija unijelo je znatno više svijetla u razjašnjenju mehanizama, koji se odigravaju u interreakciji psihotropnog lijeka i centralnog nervnog sistema. Kako su još 1960. godine Ehringer i Hornykiewicz objavili da specijalno kod postencefalitičnog parkinsonizma postoji signifikantno smanjenje dopamina u strijatumu (n.caudatus i putamen) i supstanciji nigri, a takodje Barbeau (1961) ustanovio da kod parkinsonskih bolesnika postoji smanjeno lučenje dopamina u mokraći, dovelo je do pred-

./.

postavke da deficit dopamina u subkortikalnim ganglijama je specifičan poremećaj za parkinsonizam. Predpostavilo se, s obzirom da fenotijazini djeluju na metabolizam kateholamina dvije mogućnosti, ili da inhibiraju prihvatanje amina u mjestu deponovanja, ili da blokiraju aminske receptore (Brücke et al., 1970). U posljednje vrijeme objavljeni radovi (Calne - 1970) uglavnom podržavaju predpostavku da fenotijazini blokiraju dopaminske receptore. Prema Himwichu i Rinaldi-u (1957) ovo mije inkopatibilno s njihovim nalazima,da velike doze hlorpromazina povećavaju električnu aktivnost ascedentnog retikularnog sistema i kod čovjeka, što sa svoje strane izaziva hiperaktivnost i descedentnih retikularnih formacija, odnosno, može da uslovi nekoordinisanu ekstrapiramidalnu hiperaktivnost. Tim prije što regije gdje se odigravaju ove promjene sadržavaju dopaminergične (substancija nigra) i noradrenergične (retikularna formacija) neurone.. I dok uloga kateholamina, prema svemu sudeći je bliska objašnjenju, dotle mada ne bez značaja nejasna je pojava i uloga histamina i serotonina u nastanku parkinsonizma. Barbeau (1962) je predpostavio da postoji odnos sistema: histamina prema serotoninu i dopamina prema acetilholinu. On smatra da poremećaj u ovim odnosima vodi specifičnim kliničkim posljedicama, koji se manifestuju rigiditetom i hipokinezijama

./.

u poremećaju ravnoteže dopamina i acetilholina, a tremor rezultira dezekvilibrijumom odnosa serotonina i histamina. Svakako da veliku praktičnu poteškoću u interpretaciji ovog koncepta čini i što antihistaminski lijekovi posjeduju holinerčno blokirajuća svojstva, pa se mora uzeti istovremeno u razmatranje i dopamin - acetilholinska interakcija. Ipak, može se smatrati da neuroleptici poremećuju ovaj balans i na taj način induciraju shodno svojoj akciji i različite forme ekstrapiramidalnog poremećaja. Znači, parkinsonizam kao bilo koja druga forma poremećaja extrapiramidalnog sistema nastala indukcijom psihotropnih likova može se smatrati kao klinička manifestacija kompleksnog poremećaja u transmiterskom sistemu centralnog nervnog sistema.

Neki autori su smatrali da je neophodno inducirati ekstrapiramidalni poremećaj, kao neophodan uslov za teraputski efekat (DENIKER, 1960), ali u studiji Cole i Clyda (1961) je dokazano da ne postoji praktično nikakva relacija izmedju terapeutskog efekta i ekstrapiramidalnog poremećaja.

1.1.1.3.2.3. E v a l u a c i j a e k s t r a p i r a m i d a l n i h p o r e m e ć a j a. Kvantificiranje ekstrapiramidalnih poremećaja vrši se putem različitih skala (Vinar - 1966; Simpson - 1970; Simpson i Angus - 1970. itd.),

./.

koje sadrže uglavnom neurološku tehniku ispitivanja. Graduisane su tako da se jednostavno registruje simptom poremećaja i njegov intenzitet. Medjutim, njihov nedostatak je u tome što ne mogu da mjere veoma male i osjetljive promjene na motornom sistemu, znači, s njima je veoma teško otkriti početne, slabije izražene promjene, koje predstavljaju dragocijen podatak u odredjivanju vremena "vezanja" psihotropnog lijeka za strukture ekstrapiramidalnog sistema. Medjutim, ove informacije mogu se dobiti Haase-ovim (1965) metodom rukopisa. Takozvane fine ekstrapiramidne promjene izražene mikrografijom, prema Haase-u, mogu se upotrijebiti kao indikator željenog doziranja lijeka, jer momenat kada se mijenja rukopis može se smatrati "neuroleptičnim pragom". Terapeut bi trebao, sugeriše Haase (1966) da dozu lijeka održava izmedju tog "praga" i teških ekstrapiramidalnih poremećaja. Ovaj dijapazon u kome se kreće efektiva doza lijeka nazvao je "terapeutska širina", a u njenim granicama se negdje nalazi optimalna doza za bolesnike. I mada ovo tvrde i drugi (Brun et al. 1962) nije uspio da izdrži kritiku i niz primjedbi. Tako napr. Bishop i saradnici (1965) dokazuju da rad Bruna i saradnika (1962) ima niz metodoloških slabosti i nedostaje mu statistička obrada. "Dalje, "neuroleptični prag", koji sam po sebi obuhvata kritičnu tačku , gdje se mijenja stanje lokomotornog

./.

aparata pod uticajem odredjene doze lijeka, ne može da predstavlja statičan pojam, jer se kod dugotrajne terapije istim količinama lijeka rukopis takodje mijenja i često prolaži ispod "praga", a efekat lijeka i dalje ostaje isti (Angus i Simpson - 1970). Koncepciji "neuroleptičnog praga" ne idu u prilog iskustva sa slučajevima, gdje je dolazilo do antipsihotičnog efekta lijeka i ispod toga limita. Medjutim, izuzimajući implikacije, koje je autor dao na osnovu svoga metoda. Haase-ov test rukopisa ostaje kao značajno sredstvo u otkrivanju finih, na samom početku otkrivenih ekstrapiramidalnih poremećaja, a sam metod pokazuje signifikantnu razliku izmedju placeba i aktivnog lijeka (Simpson - 1970; Simpson et al. 1964); Simpson i et. al. 1970).

1.1.1.3.3. Z n a č a j i s p i t i v a n j a n i v o a h l o r p r o m a z i n a u p l a z m i z a k l i n i k u. Svakodnevnoj kliničkoj praksi poznata je činjenica da bolesnici svaki na svoj način reaguje na istu dozu jednoga lijeka. Poznavanje "prave" doze je potrebno ne samo za uspješno liječenje, nego i za izbjegavanje toksičnih efekata lijeka. Odluka "o pravoj dozi" bi se mogla donijeti, prema tome, samo nakon mjerenja koncentracije lijeka u plazmi. Krv je najvažnije prenosno sredstvo za distribuciju lijeka do mjesta njegove akcije. I mada nije jednostavna

./.

relacija izmedju koncentracije lijeka u krvi i tkiva koje "reaguje", ukoliko se taj odnos tačno utvrdi može služiti kao precizni monitorni sistem efekta terapije. Prvi koji je ukazao na značaj posmatranja koncentracije lijeka u krvi bio je Shannon (1945-1946). On je koristio ovaj metod u odredjivanju terapeutskog nivoa antimalarika. Istovremeno, zapazio je veoma različite nivoe lijeka kod bolesnika pri istim dozama lijeka. U tretmanu psihijatrijskih bolesnika takav rad su izveli Švedjani: Hammer i Sjökvist (1967) odredjivanjem nivoa desimipramina u plazmi. Kod većine bolesnika (ukupno 16) stalni, nepromjenjeni nivo lijeka u plazmi (steady state plasma level) postigli su već prve nedjelje tretmana. I pored toga što su svi bolesnici primili istu dozu disimipramina (4 x 25 mg dnevno), najviši nivo lijeka u plazmi se kretao u rangu od 8 do 250 mg/l, što znači postojala je 36-struka razlika izmedju ekstrema. Poluživot desimipranina kretao se u rangu od par sati do tri dana. Pojava neželjenih efekata direktno je korelirala sa visokim nivoom lijeka u krvi. U jednom slučaju kada je ordiniran fenobarbiton 100 mg u večernoj dozi, smanjio je nivo desimipramina na pola od svoje predhodne vrijednosti. Autori ovog rada zaključili su da dvostruki slijepi test ne može dati odgovor na niz praktičnih pitanja tretmana psihijatrijskih bolesnika za razliku od mjerenja

./.

koncentracije lijeka u krvi, kojom se to postiže.

Tehničke poteškoće odredjivanja hlorpromazina i njegovih metabolita u ljudskoj plazmi tek su riješene u novije vrijeme (Curry - 1968). Koristeći ovu tehniku Curry sa saradnicima (1970) je pokazao da sedativni efekat hlorpromazina se manifestuje u toku podizanja nivoa lijeka u plazmi, dok hronična medikacija istih pacijenata rezultira stabilizacijom nivoa lijeka u plazmi, ali bez sedativnog efekta. Ovaj efekat se može ponovo javiti, ako se doza povisi, odnosno ukoliko koncentracija lijeka raste u plazmi. Dalje, isti autor je našao da hipotenzivni, neželjeni efekti se javljaju samo u toku stanja visokog nivoa lijeka u plazmi, ali individualna osjetljivost bolesnika prema tome je različita. Takodje, neželjeni psihotični efekti nastaju u uslovima kada je visoka koncentracija lijeka u plazmi i oni nestaju sa opadanjem tog nivoa, odnosno smanjivanjem doze lijeka. U seriji radova sa saradnicima od 1968 do 1970. godine Curry je objavio da plazma nivoi hlorpromazina kod različitih pacijenata variraju u dosta širokom rasponu, premda su sa istim dozama liječeni i iznosi od registfovanja u tragu do nekoliko stotina nanograma u litri plazme (0 - 770 mg/ml). S druge strane, terapeutski efekati su takodje različiti kod pacijenata, i ponenuti autori razmišljaju da (1) antipsihotični efekti se postižu dijelom i zbog učešća aktivnih metabolita, (2) postoji mogućnost

./.

da su pacijenti različito osjetljivi na hlorpromazin, ili (3) procjena efekta lijeka na stanje bolesti je neprecizna. Maksimalna koncentracija se postiže izmedju dva i tri sata nakon aplikacije lijeka, a prosječan poluživot hlorpromazina je iznosio 6 sati. S obzirom da su ove studije davale rezultate na snovu dizajna koji je davao samo presjek različitih promjena u korelaciji sa nivom lijeka u krvi, Sakalis i sar. (1972) su ispitivali koncentraciju hlorpromazina u krvi psihijatrijskih bolesnika duže vremena tj. u toku prvih 5 - 6 nedjelja tretmana, kada se očekuje i poboljšanje kliničke slike i to su korelirali sa fiziološkim testovima, odnosno kliničkim observacijama. U ovoj studiji koncentracija hlorpromazina bila je maksimalna u drugoj nedelji tretmana, a nakon toga u stalnom opadanju, i dok su periferni fiziološki testovi značajno korelirali sa nivoom hlorpromazina u plazmi, dotle testovi promjena u centralnom nervnom sistemu su dali nekonzistentne rezultate.

1.1.1.3.3.1. M j e r e n j e n i v o a h l o r p r o m a z i n a i n j e g o v i h m e t a b o l i t a u k r v n o j p l a z m i. Veliki broj istraživača usavršavali su kolorimetrijske metode odredjivanja N-supsituiranih fenotijazina (Dubost i Pascal, 1953; Berti i Cima, 1954; Brignon, 1955). Ovaj metod koristi ekstrakciju iz alkalnog biološkog ma-

./.

terijala (mokraća, žuč, intestinalna tečnost, cerebrospinalna tečnost, plazma itd) na što slijedi izolacija u obliku soli i kasniji nastanak boje u reakciji sa koncentrisanom mineralnom kiselinom, ili razblaženom mineralnom kiselinom plus soli gvoždja, ili nekog drugog oksidirajućih agensa. Ni kasnije tehnike, koje su poboljšale sisteme ekstrakcije (Forrest i Forrest, 1957; Gavanaugh i Ervin - 1957) nisu riješile problem detakcije metabolita hlorpromazina. To je tek uspjelo Salzmanu i sarad. (1955), kao i nešto kasnije Flanaganu sa saradnicima (1959), kada su izolovani osim hlorpromazina i njegov sulfoksid. Smatrajući, i pored toga, ovaj problem i zahtjev za preciznijim odredjivanjem hlorpromazina i njegovih metabolita nerješenim, Curry i Marshall su 1968.g. opisali metod mjerenja hlorpromazina, njegovog sulfoksida i dva demetelirana derivata primjenjujući gasno - tečnu hromatografiju sa elektronskom kaptažom, tj. detektorom koji mjeri koncentracije ovih jedinjenja i ispod 10 ng/ml. Ova metoda je nakon kritike (Usedin, 1971/ da se teško reprodukuje u drugim laboratorijama i da postoji opasnost od interferencije sa drugim materijalom koji se nalazi u plazmi, doživila niz modifikacija. Ekstrakcija se vrši najmanje polarnim restvaračem (n-heptanom), koji prenosi hlorpromazin u vodeni rastvor i na taj način se ekstrahuju i metaboliti. Analiza hlor-

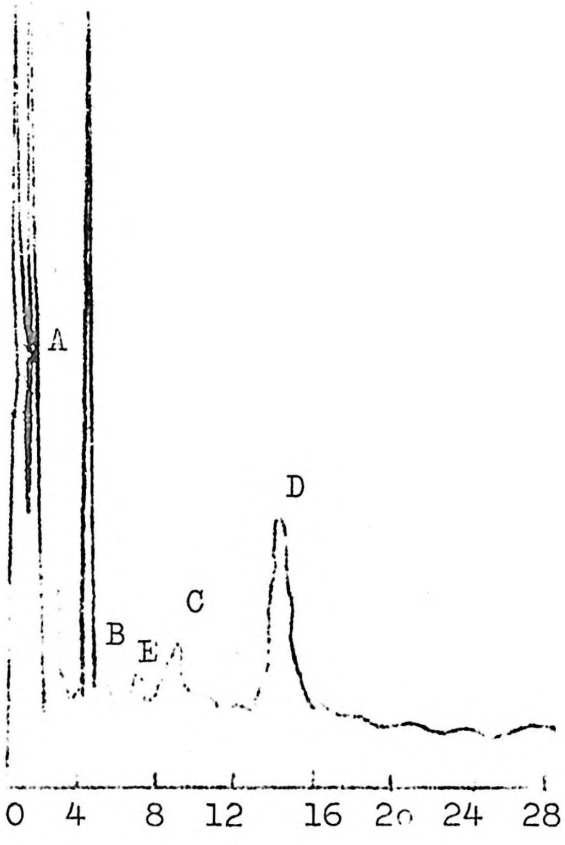
./.

promazina se vrši gasnim hromatografom PYE model 104, koji je opremljen sa 15 mc. Ni jonizirajućim detektorom, a koji radi na direktnoj električnoj struji od 49 V, sa pulzirajućim prostorom od 150 sec. U autorovoj laboratoriji, gdje je i vršeno ispitivanje nivoa hlorpromazina za ovaj rad, tj. u London Hospital Medical Collgge, Pye hromatograf sa standardnom 3% OV-17 kolumnom, odvaja i mjeri hlorpromazin i njegovih pet sulfoksidiranih i demetiliranih analoga. (Grafikon 1). Najčešće se detektuje samo hlorpromazin, a zatim njegov sulfoksid. U kontrolnim uzorcima plazme bolesnika, koji nisu tretirani hlorpromazinom ne registruju se nikakvi signali. Srednje vrijednosti detekcije hlorpromazina, koji je dodat "praznoj" krvnoj plazmi iznosi 96%. Standardna devijacija je obično 6,7%. Najmanja koncentracija koju je moguće otkriti pomoću ovoga metoda iznosi 5 ng / 5 ml uzorka plazme.

./.

GRAFIKON 1.

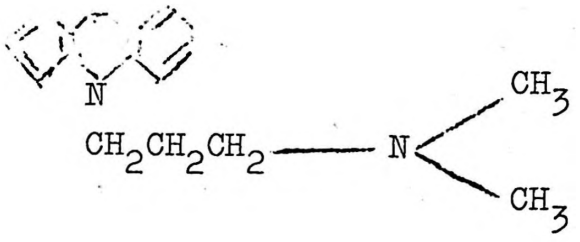
Krivulja gasno-tečnog hromatografa nastala mjerenjem hlorpromazina u krvnoj plazmi bolesnika na hroničnom tretmanu (Curry, 1968) (A-hlorpromazin, B-demonometilhlorpromazin, C-dedimetilhlorpromazin, D-sulfoksihlorpromazin, E-mala količina neidentfikovanog materijala).



1.2. Imipramin

Imipramin je prvi psihofarmak kod kojeg je ustanovljeno da djeluje selektivno na psihičku depresiju, pa prema tome, spada u grupu timoleptika.

Strukturna formula imipramina



1.2.1. Osobine imipramina. Početno hemijsko jedinjenje iz kojeg je dobiven imipramin - tzv. i m i n o d i b e n z y l - sintetizovali su prije 60 godina THIELE I HOLZINGER i tada su prvi put opisane njegove hemijske osobine. Tek 1948. godine u traganju za novim analgeticima, antihistaminicima i antiparkinsonističkim sredstvima, počela je sinteza, na bazi ranije otkrivenog iminodibenzila.

Imipramin je 5.- /3-dimethylaminopropyl/ - 10,11 - dihydro - 5H - dibenz /b,f/ azepin, ili po fabričkoj šifri G 22355, hemijske formule $C_{19}H_{24}N_2$, molekularne težine 280,40

./.

sa procentualnim odnosom sastavnih dijelova C - 81,38%, H - 8,63%, i N - 9,99%. Upotrebljava se kao hidrohlorid i poznat je u svijetu kao takav po preparatima: Tofranil, Berkonine, Deprinol, Dyna - Zina itd. U kliničkoj praksi se primjenjuju u dozi od 50 - 300 mg. Samu supstancu imipramina sačinjavaju bijeli kristali, koji prilikom dugog osvjetljenja postaju lagano žuti, ili crvenkasti, lako se rastvaraju u vodi, dosta dobro u alkoholu, a vrlo teško u acetonu (Goodman i Gilman, 1971.).

Prva detaljnija farmakološka ispitivanja izvršio je DOMENJOZ 1959. godine i pokazao da male doze lijeka nemaju efekta na ponašanje životinje, dok veće doze izazivaju sedativan efekat. Klinička ispitivanja dala su neočekivane rezultate, koji se znatno razlikuju od istraživanja na životinjama /DELAY et all 1959, DELAY et. al. 1961; DEGKWITZ 1962., GITTELSON 1959., KUHN 1957., ZELMANOWITZ 1959./ Registrovan je izraziti antidepresivni efekat.

1.2.2. Klinička upotreba imipramina. Prvo kliničko ispitivanje izvršio je KUHN /1957/. Zbog toga 1957. godinu možemo smatrati kao početak psihofarmakološke terapije depresivnih stanja. Tada je KUHN /1957/ pisao: "Mi nismo našli nikako derivat koji može da zamjeni hlorpromazin, nego naprotiv, ono

./.

što nedostaje hlorpromazinu u djelovanju, ovaj posjeduje - uticaj na depresivna stanja". Rezultati, dobiveni od različitih autora, imali su slične rezultate. Medju najznačajnije spadaju radovi DELAY-a /1959 i 1961./, gdje su na neki način sistematizovani efekati lijeka na depresivna stanja. Predpostavljalo se o centralnom mehanizmu djelovanja, preko retikularne formacije. Novija istraživanja uključuju u svoje sisteme evaluacije i druge parametre: biohemijsko ispitivanje seruma, cerebrospinalnog likvora, EEG, psihološka testiranja, ispitivanje uticaja lijeka na normalne, "nedepresivne" osobe i dr. /BRANDNER, 1964., DEGKWITZ, 1964., KILOH et.al., 1962., PETRILOWITSCH, 1968., TAESCHILER.i LOEW, 1965., TRAOUGOTTE I BALONOV, 1963., WEIDMANN, 1961./. DELAY /1961.g./ publikuje rad u kojem iznosi iskustvo o dvogodišnjem tretmanu bolesnika sa imipraminom. U pomenutom radu su izneseni predizni rezultati, postavljeno je indikaciono područje za lijek. Prema tim rezultatima uspjeh se može očekivati u 70% slučajeva kod endogene depresije, dok kod reaktivnih depresivnih stanja, ovaj procenat, je znatno niži. Drugi pokušaj je bio usmjeren u pravcu ciljanog djelovanja imipramina kod izvjesnih formi shizofrenije /BRANDNER, 1964., OVERALL, et. al. 1964./, gdje su nadjeni uglavnom zadovoljavajući rezultati, ali ipak ne u takvom procentu, kao kod čistih, endogenih depresija.

./.

Ispitivanja su išla i za tim, da se idenfikuju metaboliti imipramina i odredi njihova eventualna uloga u terapiji ili u nastanku nekih drugih promjena. Identifikovanje je uradjeno pomoću metoda papirne hromatografije /HERRMANN i PULVER, 1960./ i analitičkim metodama /THEOBALD, et.al., 1966./ i ustanovljeno je da postoji šest važnijih metabolita. Intermedijarna razgradnja imipramina prolazi kroz eksidativno hidroksiliranje u 2 - položaju, a kasnije N - demetiliranje.

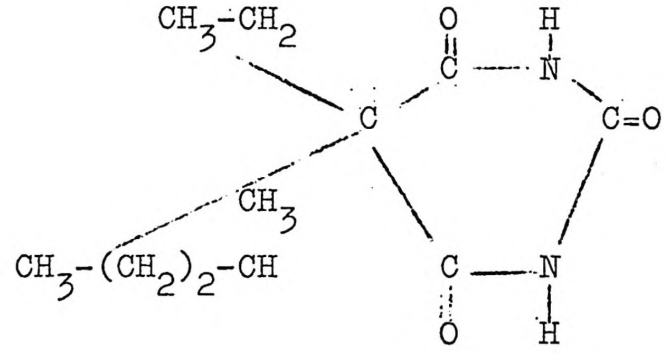
1.2.3. S p o r e d n i e f e k t i i m i p r a m i n a. Već u prvim radovima /DELAY, et.al., 1959., 1961, KUHN, 1957/ pokazalo se da prilikom tretmana ovim lijekom, nastaju izvjesna sporedna, neželjena dejstva na organizam: znojenje, suvoća usta, žedj, učestalo mokrenje, retencija mokraće, tremor, tahikardija, hladnoća u rukama, stopalima, nosu, parestezije, poremećaj akomodacije, pritisak u glavi, pojačana anksioznost, nesvjestice halucinacije, delirantna stanja svijesti, epileptični napadi /BOHAČEK, 1960, BROOKE, 1959., COLLIER i MARTIN, 1960., CRISP, 1966., DELAY, et al. 1959 i 1961., GITTELSON, 1959., KUHN, 1957., OVERALL, 1964., STRAUSS, W., 1966., ZELMANOWITZ, 1959/. Mnogi od ovih sporednih efekata javljaju se u veoma blagoj formi i u većini slučajeva "imipraminska kura" se privede kraju, što rezultira pojavom skore remisije i

i regulisanja afektiviteta.

1.3. F e n o b a r b i t o n.

Fenobarbiton pripada grupi barbiturata, znači, lijekova koji se veoma često upotrebljavaju u psihijatriji i to u različite svrhe: (1) kao hipnotici koji uvode pacijenta u san, (2) kao sedativi ublažavajući anksioznost kod psihosomatskih poremećaja, (3) kao antiepileptici i konačno (4) kao dopunsko sredstvo neurolepticima i antidepresivima u liječenju psihoza. /Shepherd et all. 1968/ Sedativne doze fenobarbitona su od 15 do 30 mg i mogu se ponavljati dva do tri puta dnevno.

Strukturna formula fenobarbitona



Prosječna hipnotička doza za odrasle iznosi 100 mg., a dnevna doza ne smije preći 0,6 g. (Goodman i Gilman, 1971). Lijek se u prodaji nalazi u formi praška, eliksira, kao i tableta. Apsorpcija fenobarbitona, kao ustalom i drugih psihotropnih

./.

lijekova je veoma brza iz gastrointestinalnog trakta. Smatra se da ne postoji inpenetrabilna barijera za difuziju barbiturata u organizmu, a njihovo prisustvo u krvnoj plazmi je dovoljno vremenski dugo da se distribuiraju u sva tkiva i tjelesne tečnosti. Medjutim, tri faktora utiču na distribuciju i sudbinu ovih ilijekova u organizmu: liposolubilnost, vezanje za proteine i produženje jonizacije. Najveći broj barbiturata se transformira u organizmu do inaktivnih metabolita. Glavno mjesto za biotransformaciju je jetra. Tako nastale konvertirane forme barbiturata su farmakološki inaktivne, a smatra se da su najvažnija četiri puta tranformacije (1) oksidacija radikala na C_5 (2) N - dealkilacija, (3) desulfuracija i konačno (4) destrukcija prstena barbiturne kiseline. Mikrosomalni enzimski sistem koji metabolizira oksidacijom barbiturate, kao što je poznato osjetljiv je na niz spoljnih faktora (Conny, 1967.).

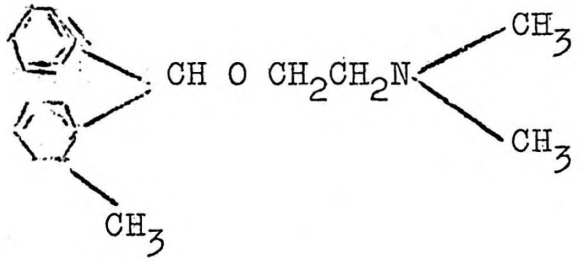
Poznata je činjenica da barbiturati stimuliraju enzime, koji su odgovorni za njihov vlastiti metabolizam, a tim se objašnjava pojava tolerancije na ove lijekove (Conny, 1967). Takodje, barbiturati stimuliraju enzime, koji su odgovorni za biotransformaciju mnogih drugih lijekova (Goldstein et.al. 1969.).

./.

Neželjeni efekti barbiturata jedino se javljaju u slučajevima predoziranja lijeka, a manifestuju se simptomima renalne insuficijencije, poremećajem respiratornih i kardivoskularnih centara u centralnom nervnom sistemu, odnosno pojavom kome. Alergične reakcije su rijetke komplikacije, a manifestuju se sa pojavom raša ili bula.

1.4. O r f e n a d r i n. Kao i većina lijekova, koji se primjenjuju s ciljem da se ublaži neurolepticima uzrokovani ekstrapiramidalni poremećaj, i orfendarin ima antiholinergična svojstva. Istovremeno, mada je derivat difenilmetana, vecma je hemijski sličan defenhidraminu, koji ima antihistaminske

Strukturna formula orfenadrina



./.

efekte. Orfenadrin se upravo zbog navedenih farmakoloških svojstava pokazao kao veoma efikasan,i to u formi orfenadrin hidrohlorida (Disipal) u reduciranju rigiditeta muskulature, a manje efektan kod tremora (Disipol Symposium, 1957; Colloquium sür le Disipol, 196o.).

1.5. C i l j i z a d a c i o v e s t u d i j e.

Hidroksilacija je zajednička i najčešća reakcija metabolizma psihotropnih lijekova, koja se odigrava u enzimskom sistemu jetre. Ovisno o lijeku, neki od hidroksi metabolita su inaktivni (2 - hidroksi imipramin), dok su drugi (7 - hidroksihlorpromazin) terapeutski aktivni. Barbiturati, kao veoma jaki induktori svog vlastitog metabolizma, prilikom kontinuirane administracije ubrzavaju reakciju hidroksilacije, pa konsekutivno tome, koncentracija nemetaboliziranog lijeka se smanjuje u plazmi, uprkos konstantne dnevne medikacije. Skoro je utvrdjeno (Sakalis i sarad. 1972.) da kod pacijenata sa fiksiranim dozama hlorpromazina, koncentracija lijeka raste u plazmi u toku prve dvije nedjelje tretmana, a kasnije značajno opada. Najprihvatljivije objašnjenje,koje se nameće za ovaj fenomen, jeste da hlorpromazn indukuje metabolizirajući sistem u jetri i skraćuje na taj način svoje prisustvo u krvi. Postoji

./.

mogućnost da se sličan proces odigrava i kod drugih tricikličnih jedinjenja, kao što je imipramin. Cilj studije je da ispita ovaj problem mjerenjem snage hidroksilacije pacijenata prije i u toku tretmana sa različitim psihotropnim lijekovima, kada su administrirani sami, ili u kombinaciji. Rezultati bi imali značaja u praktičnom pristupu liječenja psihijatrijskih bolesnika. Snaga hidroksilacije bi se mjerila antipirinskim testom, koji se inače primjenjuje kao monitorni sistem stanja metabolizma kod ljudi. Relevantna varijabla je poluživot antipirina. Odredjivanje koncentracije antipirina vršiće se u duplikatu, s tim da će se uporedjivati vrijednosti dobivene u različitim vremenskim periodima u odnosu na momenat uzimanja uzorka krvi. Na taj način će se ispitati eventualni uticaj kraćeg, ili dužeg deponovanja uzorka u uslovima dubokog smrzavanja. Takodje, ustanoviće se eventualni uticaj različitih koncentracija psihotropnih lijekova na standardne rastvore antipirina. Odredjivanjem poznate količine antipirina, koja bi se rastvorila u uzorcima plazme bolesnika tretiranih psihotropnim lijekovima, utvrdio bi se uticaj metabolita na mogućnost tačne procjene koncentracije antipirina u plazmi.

Hipoteza da hlorpromazin ubrzava svoj vlastiti metabolizam, odnosno da vrši indukciju hidroksilirajućeg enzimskog

./.

sistema i na taj način i poluživota antipirina testiraće se kod šizofrenih bolesnika, koji su somatski zdravi. Za ovu studiju odabraće se bolesnici,koji minium jedan mjesec nisu primali nikakvu medikaciju, a zahtjevaju tretman sa hlorpromazinom. Antipirin (lo mg/kg tjelesne težine) administriraće se kada i jutarnja doza drugih lijekova, prije doručka. Venepunkcijom, 2, 4, 8 i 24 sata nakon ordiniranog antipirina uzeće se uzorci krvi za mjerenje poluživota ovog test-lijeka. Dio uzorka krvi biće namjenjen za procjenu plazma nivoa hlorpromazina. Nakon ispitivanja prije tretmana, bolesnici će se tretirati sa fiksnim dozama hlorpromazina (obično 100 mg tri puta dnevno), a antipirinski test će se aplicirati i kasnije,jednom sedmično. Drugi testovi fiziološke prirode administrirati će se, da bi se kvantificirao efekat hlorpromazina na autonomni nervni sistem. Oni obuhvataju mjerenje pulsa i krvnog pritiska (sjedeći i stojeći položaj), količinu lučenja pljuvačke i širinu zenica. Testom rukopisa mjerili bi se ekstrapiramidalni poremećaji, dok psihijatrijska mjerna skala bi procjenjivala nastale promjene na psihopatološkom planu. Predpostavlja se,da će promjene u fiziološkim testovima statistički korelirati sa promjenama u dužini poluživota antipirina, kao i nivoima hlorpromazina u krvi.

./.

S obzirom da su najčešće upotrebljavane kombinacije lijekova u liječenju psihijatrijskih bolesnika hlorpromazin sa antiparkinsonikom, i hlorpromazin plus barbiturati, postavljena je hipoteza da u prvom slučaju, antiparkinsonik postiže željeni efekat ne direktno, nego inducirajući metabolizam hlorpromazina, odnosno smanjujući njegov nivo u krvi. Da bi se testirala ova hipoteza apliciraće se antipirinski test kod bolesnika, koji su predhodno tretirani sa hlorpromazinom, i kod kojih je praćeno kretanje poluživota antipirina u takvim terapeutskim uslovima, a tretman je nastavljen sa kombinacijom iste doze hlorpromazina plus orfenadrin (100 mg tri puta dnevno). Identičan eksperiment će se provesti i sa fenobarbitonom (50 mg tri puta dnevno) i na taj način dobiti dizajn ukrštenog testa. Ukoliko je hipoteza tačna i prilikom aplikacije orfenadrina i fenobarbitona, poluživot antipirina kod bolesnika će biti kraći u odnosu na vrijednosti dobivene u toku terapije sa samim hlorpromazinom. Aplikacijom istih testova (fiziološki, rukopis, psihijatrijska skala), kao i mjerenjem nivoa hlorpromazina utvrdiće se korelacija sa antipirinskim testom.

Da bi se testirala hipoteza da imipramin takodje ubrzava svoj vlastiti metabolizam, ordiniraće se antipirinski test prije i nakon tretmana depresivnih bolesnika sa imipira-

./.

minom (75 mg tri puta dnevno). Hipotezom je predpostavljeno da se skraćuje poluživot antipirina na osnovu toga što je imipramin hemijski sličan hlorpromazinu, mada antidepresivum i što koristi za svoju biotransformaciju reakciju hidroksilacije. Znači, kao i hlorpromazin,i imipramin ubrzava trajanje svog prisustva u krvnoj plazmi inducirajući jetrene enzime.

Prema svemu izloženom, krajnji cilj ove studije je da doprinese razjašnjavanju nekih dilema u kliničkoj farmakologiji hlorpromazina i eventualno imipramina i da da mogući pristup racionalizaciji kuretnih terapeutskih postupaka, jer antipirinski test može da ima predikativne vrijednosti u procjeni doziranja psihotropnih lijekova, specijalno hlorpromazina. Poznavanje metaboličnog kapaciteta i mogućnosti svakog pacijenta, na taj način procjenjeno, pružilo bi šansu odredjivanja individualne doze lijeka, koja bi bila maksimalno terapeutska, a i najmanje toksična.

2. MATERIJAL I METOD RADA

2.1. Eksperimentalna procedura

Eksperimentalna realizacija datih hipoteza, u stvari, predstavlja studiju efekata hlorpromazina i imipramina, kao i kombinacije hlorpromazina sa fenobarbitonom, odnosno sa orfenadrinom. Eksperiment je podijeljen u dva osnovna dijela: jedan kraći, koji služi kao pilot studija i drugi, obimniji i duži dio - glavna studija (Tabela 5 i 6). U pilotskom istraživanju kod pet sizofrenih bolesnika ispitivan je uticaj hlorpromazina u dnevnoj dozi od 300 mg. (3 x 100 mg) tokom tri sedmice medikacije ovim lijekom . Testiranje je izvodjeno prije administracije hlorpromazina, a zatim sedmično u toku tretmana, a sadržavalo je uzimanje uzoraka krvi, dva, četiri, osam i dvadeset četiri časa nakon administracije antipirina, (lo mg/kg tjelesne težine), odnosno jutarnje doze hlorpromazina - za odredjivanje poluživota antipirina, registrovanje pulsa, (sjedeći i stojeći položaj), krvnog pritiska (sjedeći i stojeći položaj), širine zenica pri jakom i prigušenom svijetlu, mjerenje lučenja pljuvačke, test rukopisa i psihijatrijskog intervjua, koji je služio za ispunjavanje rejting skale. Dio uzoraka krvi, 2 i 4 sata nakon aplikacije antipirina odvajan je za odredjivanje plazma nivoa hlorpromazina. Mjereći puls, krvni pritisak i širinu zenica u vrijeme uzimanja uzoraka krvi, formirane su, na taj način, dvije test tačke: test tačka 2 sata i 4 sata. Izmedju ove dvije test tačke mjerena je salivacija, rukopis i psihopatologija. Pilot studiji pripada i eksperimenat sa deset depresivnih bolesnika, koji su tretirani sa imipiranom i kod kojih je ispitivan isključivo efekat na poluživot antipirina. Znači, kod ovih bolesnika uzimani su uzorci krvi, 2, 4, 8 i 24 časa nakon aplikacije anti-

./.

Tabela 5

	Normalne osobe	Pilot studija		Glavna studija	
		Imipramin	Hlorpromazin	Hlorpromazin Orfenadrin i Fenobarbiton	
Broj učesnika	10	10	5	12	
Trajanje eksperimenta (nedelje)	4	4	3	15	
Antipirinski test	+	+	+	+	
Plazma nivo lijekova	-	-	+	+	
Testovi u test tačkama 2 i 4 sata:	-	-	+	+	
1. Puls sjedeći položaj	-	-	+	+	
2. Puls stojeći položaj	-	-	+	+	
3. Krvni pritisak sjedeći položaj	-	-	+	+	
4. Krvni pritisak stojeći polcžaj	-	-	+	+	
5. Širina zjenica, prigušeno svjetlo	-	-	+	+	
6. Širina zjenica, jako svjetlo	-	-	+	+	
Testovi izmedju test tačaka 2. i 4 sata:					
1. Lučenje pljuvačke	-	-	+	+	
2. Dužina rukopisa	-	-	+	+	
3. I.M.P.S.	-	-	+	+	

Tabela 6

	Starost	Pol m	Pol ž	Tjelesna težina pri prvom testu antipirina u kg.
I. Normalne osobe				
1. A.M.	28	+		85
2. D.C.	24	+		66
3. N.F.	26	+		73
4. A.A.	27		+	50
5. M.P.	33	+		80
6. A.Š.	34	+		85
7. D.A.	33	+		71
8. J.S.	30	+		60
9. S.B.	30	+		73
10. S.L.	36	+		80
II. Pilot studija				
a) Imipramin				
1. V.M.	40	+		75
2. L.H.	60	+		69
3. J.S.	43	+		69
4. J.B.	35	+		66
5. A.J.	46	+		65
6. J.B.	32		+	63
7. D.R.	52	+		80
8. Š.Č.	28	+		75
9. G.A.	65	+		80
10. Đ.B.	38	+		70
b) Hlorpromazin				
1. N.L.	18		+	60
2. L.W.	47	+		80
3. E.O.	21	+		70
4. J.G.	28		+	50
5. I.Š.	36	+		65
III. Glavna studija				
1. Č.K.	23	+		64
2. N.R.	23	+		76
3. N.N.	28	+		80
4. M.R.	35	+		65
5. N.Č.	19	+		60
6. R.S.	31	+		68
7. N.B.	37	+		90
8. R.I.	18	+		67
9. P.N.	36	+		70
10. M.G.	18	+		68
11. E.H.	32	+		74
12. M.S.	37	+		105

pirina (lo mg/kg tjelesne težine), prije medikacije sa imipraminom i u toku četvrte nedelje poslije započetog tretmana (tabela 5 i 6).

U glavnoj studiji uzelo je učešća 12 šizofrenih bolesnika (izvodi iz istorije bolesti nalaze se u apendiksu) koji su tretirani sa hlorpromazinom 15 sedmica sa istim dozama kao i u pilot studiji. Metodom slučajnog izbora formirane su dvije grupe po šest bolesnika. Prva grupa je 4, 5 i 6 nedjelje tretmana hlorpromazinom primala još i orfenadrin (3 x 100 mg dnevno, a 10, 11 i 12 sedmice fenobarbiton (3 x 50 mg dnevno), dok je druga grupa 4, 5 i 6 sedmice primala fenobarbiton, a 10, 11 i 12 nedelje orfenadrin u istim dozama. Na taj način primjenjen je eksperimentalni dizajn ukrštenog ispitivanja. Prema tome, svi bolesnici, prve, druge, treće, odnosno, sedme, osme, devete i na kraju trineste, četvrneste i petneste nedelje liječenja primali su isključivo hlorpromazin (300 mg. dnevno). Isti testovi, koji su se izvodili u pilot studiji sa hlorpromazinom bili su izvodjeni i u glavnoj (Tabela 5). Pretretmansko ispitivanje obuhvatalo je sva mjerenja, koja su se testirala i u toku eksperimenta. To znači: (1) uzorci krvi 2, 4, 8 i 24 sata nakon aplikacije antipirina (10 mg/kg tjelesne težine za odredjivanje poluživota antipirina, (2) uzorak krvi 2 sata nakon aplikacije jutarnje doze hlorpromazina (apliciran u isto vrijeme kada i antipirin) za odredjivanje njegovog nivoa u plazmi, (3) krvni pritisak, puls, širina zenica dva i 4 sata nakon aplikacije antipirina (4) lučenje pljuvačke i rejting skala u periodu vremena izmedju 2 i 4 časa nakon aplikacije antipirina.

./.

2.2. Izbor pacijenata

Pacijenti, koji su uzeli učešće u ovoj studiji ispunjavali su slijedeće kriterije:

1/ nisu primali nikakvu medikaciju najmanje mjesec dana prije ispitivanja;

2/ šizofrene psihoze koje imaju indikacije za tretman sa hlorpromazinom, bez organskih poremećaja;

3/ da i pored niza psihopatoloskih poremećaja, ovi nisu takve prirode i težine da ometaju testiranje;

2.3. Milije u kojem se vrsio eksperiment

Četiri bolesnika koji su uzeli učešće u pilot studiji sa hlorpromazinom tretirani su u The Maudsley Hospital u Londonu, kao i sedam depresivnih bolesnika koji su liječeni imipraminom. Ova institucija ima karakter otvorene psihijatrijske ustanove sa velikom propercijom izmedju medicinskog osoblja i bolesnika (1:2 do 1:7). Bolesnici u ovoj ustanovi su permanentno podsticani da uzmu učešća u aktivnostima kao što su okupaciona terapija, sport i društvene večeri. Kompletna glavna eksperimentalna grupa , jedan bolesnik iz pilot-hlorpromazinske i tri iz imipraminske grupe bili su na tretmanu na Neuropsihijatriskoj klinici u Sarajevu, koja ima veoma slične uslove liječenja, kao stavove u pogledu socijalnih aktivnosti bolesnika kao i londonska bolnica. Ispitivanje kod dobrovoljaca vrseno je na Institutu za psihijatriju u Londonu.

./.

2.4. Bolesnici, koji su napustili eksperimenat

Četiri bolesnika su napustili ovaj eksperimenat, i rezultati ispitivanja kod njih nisu uneseni u studiju. Dva bolesnika su veoma kratko tretirani sa hlorpromazinom, a zatim je postavljena indikacija za elektrokonvulzivnu terapiju, što je i učinjeno i na taj način su izašli iz okvira sheme eksperimenta ove studije. U druga dva slučaja nakon početne procjene i ispitivanja napustili su Kliniku i protiv savjeta ljekara, a uz saglasnost njihovih porodica.

2.5. Psihički normalni volonteri

Kod deset zdravih volontera apliciran je antipirinski test u sedmičnim razmacima u toku 4 nedelje. Venepukcija je vršena, 2, 4, 8 i 26 sati nakon administracije antipirina (lo mg/kg tjelesne težine).

2.6. Tehnike ispitivanja

2.6.1. A n t i p i r i n s k i t e s t

Za odredjivanje poluživcta antiprina k o r i š t e n a je metoda koju su opisali B r o d i e et al., 1949. godine. U svim slučajevima, bilo da se radi o bolesnicima ili normalnim dobrovoljcima, na prazan želudac ordiniran je antipirin lo mg/kg. tjelesne težine u formi praška, koji je otopljen u 20 ml. narandžinog soka. 10 ml. krvi je uzet venepunkcijom i stavljeno u heperiniziranu epruvetu. Poslije centrifugiranja, odvojena je plazma u sterilnu plastičnu epruvetu na kojoj je naznačeno vrijeme uzimanja krvi i generalije eksperimentalne

./.

osobe. Uzroci, koji nisu neposredno po uzimanju iz krvnog suda procjenjivani ovim testom ostavljani su u frižider na duboko hladjenje do - 20 stepeni C.

2.6.1.1. A p a r a t i. Aparati, s kojim se mjerila optička gustoća, prema ovoj metodi, su spektrofotometri. Na Institutu za Psihijatriju u Londonu je bio "Uvispek", koga je proizvela fabrika Hilger, a u Centralnom hemijskom laboratoriju Kliničke bolnice Sarajevo - Beckmanov spektrofometar model DU 4700.

2.6.1.2. M e t o d a p r e c i p i t a c i j e.

Pored metode ekstrakcije, Brodie et al.(1949) opisali su i metodu precipitacije, koja je upotrebljavana u ovom eksperimentu. Za ovu metodu su potrebni slijedeći reagensi:

/1/ Cink reagens, kojeg sačinjavaju 100 gr $ZNSO_4 \cdot 7H_2O$ plus 40 ml 6 N sumporne kiseline, rastvoreno sve skupa u vodi i razblaženo do jedne litre.

/2/ 0,75 N natrijum hidrohlorid

/3/ 4 N sumporna kiselina

/4/ 0,2% solucija natrijum nitrita

Procedura precipitacije izvodi se tako da se na 2 ccm plazme, koja se smjesti u erlmajerovu bočicu doda 2 ml. destilovane vode, a zatim cinkovog reagensa. 2 ml. 0,75 N natrijum hidroksida se dodaje ovoj otopini kap po kap uz stalno mučkanje erlmjerove bočice, što se nastavlja i pola minuta nakon

./.

ulaska i poslednje kapi ovog reagensa. Nakon 10 minuta čekanja, uzorak se stavlja u centrifugu 15 minuta na 3500 obrtaja u minuti. Zatim slijedi odvajanje 3 ml. čiste supernatantne tečnosti u kvarcnu kivetu na što se dodaje jedna kap 4 N sumporne kiseline. Optička gustoća se čita na 350 mu. 3 ml. redestilovane vode sa jednom kapi 4 N sumporne kiseline služi kao nulta vrijednosti za uporedjenje. Zatim se dodaju dvije kapi 0,2% natrijum nitrita i nultoj vrijednosti i nepoznatoj otopini. Optička gustoća se čita ponovo 20 minuta nakon dodavanja posljednjeg reagensa i od te vrijednosti se oduzme ona, koja je dobivena prije dodavanja nitrita. Definitivni rezultati koncentracije antipirina u nepoznatom uzorku plazme se dobiju uporedjivanjem sa vrijednostima dobivenim ekstrakcijom poznate količine antipirina iz plazme, zdravih ljudi, koji nisu tretirani bilo kakvim lijekovima. Mjerenjem koncentracije u sva četiri uzorka krvi uzetih, 2, 4, 8 i 24 sata nakon aplikacije antipirina, dobivaju se vrijednoti koje logaritamski opadaju jedna za drugom. Maksimum na tako dobivenoj logaritanskoj pravoj je i najveća vrijednost koncentracije antipirina u krvi. Polovina od te vrijednosti projecirana na faktor vremena izražava poluživot antipirina.

2.6.1.3. R a z v o j t e h n i k e a n t i p i r i n s k o g t e s t a u o v o j s t u d i j i. S ciljem da se ustanovi do kojeg obima doseže preciznost rezultata antipirinskog testa učinjeno je slijedeće: /1/ Plazmi normalnih, osoba dodat je hlorpromazin u različitim koncentracijama, kao i antipirin u poznatoj količini. Posmatran je eventualni uticaj hlorpromazina na detekciju antipirina. Isti eksperimenat je

./.

izveden i sa imipiraminom. U kontrolnoj plazmi nije stavljen hlorpromazin. /2/ Plazmi bolesnika koji su pod terapijom hlorpromazina dodaje se antipirin u poznatoj koncentraciji. Uporedjuje se optička gustoća dobivenog ekstrakta iz te otopine sa onom, koja je uzeta od zdrave osobe, koja nije tretirana nikakvim medikamentima, a plazmi je dodata ista količina antipirina. Identičan ekspermenat je uradjen i sa plazmom bolesnika koji su tretirani imipraminom. Ovim ispitivanjem otkriće se eventualni uticaj metabolita na detekciju antipiorina.

/3/ Svi antipirinski testovi izvodili su se u duplikatu. Utvrdjena je standardna greška koja se javlja u rezultatima izmedju dva mjerenja istog uzorka. Na taj način će se uvidjeti preciznost u vladanju ovom tehnikom. /4/ Izvjestan broj mjerenja duplikata izvršen je neposredno nakon venepunkcije, a neki su testirani neposredno nakon venepunkcije, a duplikat, koji je deponovan u uslovima dubokog hladjenja/oko - 20°C/ nakon 1-5 mjeseci. Standardna greška će pokazati u kojoj mjeri eventualni proces hladjenja utiče na detekciju antipirina.

2.6.2. O d r e d j i v a n j e n i v o a h l o r p r o m a z i n a u p l a z m i u p o t r e b o m g a s n o - t e č n e h r o m a t o g r a f i j e s a d e t e k t o r o m e l e k t r o n s k e k a p t a ž e . Odredjivanje se vršilo kod Dr. Curry-a na Odjeljenju za farmakologiju u London Hospital Medical College. Istovremeno kada i za antipirin uzet je uzorak od 10 ml. krvi za odredjivanje plazme koncentracije

./.

hlorpromazina. Poslije centrifugiranja, separiranja plazme i stavljanja u hepariniziranu epruvetu, označeno je vrijeme uzimanja uzorka i generalije bolesnika.

2.6.2.2. A p a r a t. Analiza se izvodila sa gasnim hromatografom Pye Model 104 opremljenim sa 15 mc. Ni jonizirajućim detektorom, koji radi na 49 V direktne struje i sa pulzirajućim prostorom od 150 u sec. Ovaj aparat koristi OV - 17 kolumnu. Suvi argon i detektor su podešeni da rade na 275°C. Pod ovim uslovima odredjivan je kvantitativno hlorpromazin.

2.6.2.1. P o s t u p a k e k s t r a k c i j e. Hlorpromazin se ekstrahovao iz plazme pomoću n-heptana, a koncentracija je izvršena povratnom ekstrakcijom u vodene i organske rastvarače; definitivna solucija pred ubrizgavanje u aparat bila je u toluenu.

2.6.3. F i z i o l o š k i t e s t o v i.

2.6.3.1. P u l s. Mjerenje pulsa obavljeno je u sjedećem i stojećem položaju. Prilikom mijenjanja položaja sačekalo se najmanje dvije minute pa se tek onda registrovao broj otkucaja u jednoj minuti.

2.6.3.2. K r v n i p r i t i s a k. Krvni pritisak je odredjivan pomoću sfingomanometra, pod istim uslovima kao i puls, znači, prvo kada je bolesnik udobno sjedio u stolici, i nakon stajanja najmanje 2 minuta u stojećem položaju.

./.

2.6.3.3. S i r i n a z e n i c a . Širina zenica je mjerena uporedjenjem sa diskovima standardne veličine, koji su se medjusobno razlikovali dužinom prečnika za 1 mm / od 1 mm do 10 mm / . Kao prigušeno,. služilo je sobno osvjetljenje, a kao jako, svijetlost akumulatorske baterije, koja je prije svakog mjerenja bila u potpunosti napunjena. Prilikom obavljanja ovog testa bolesnik je udobno sjedio uvijek na istoj stolici, istom mjestu u sobi i fiksirao je uvijek istu tačku.

2.6.3.4. L u č e n j e p l j u v a č k e. Primjenjen je modifikovani metod /Davis i Palmai, 1964./ ispitivanja lučenja pljuvačke, kojeg su objavili Davis i Gurland /1961/. Tri pamučna zubarska tampona smjeste se, predhodno u parafinisanu plastičnu kutiju /koja se inače primjenjuje za uzimanje sputuma/ i izmjeri se ukupna težina. Zatim se dva tampona stave izmedju donje vilice i obraza pacijenta, neposredno uz Stenonov duktus, dok se treći smjesti pod jezik i nakon dvije minute tamponi se izvade i ponovo stave u istu kutiju. Ova procedura se ponavlja još sa dva seta kutija u istim vremenskim intervalima od dvije minute, nakon čega se ponovo izmjeri težina /autori testa nisu našli gubitak u težini isparavanjem ni 4 sata poslije obavljene procedure/. Oduzimanjem težine tri kutije sa tamponima, koja je registrovana prije testa od one dobivene poslije obavljenog postupka, uzima se prosječna vrijednost lučenja pljuvačke u toku dvije minute i izražava se u gr/2 min. Mjerenje je vršeno uvijek u isto doba dana, a pacijenti nisu konzumirali hranu, tečnost, niti pušili jedan sat prije obavljanja testa.

./.

2.6.4. T e s t r u k o p i s a. Primjenjena je metoda koju je opisao Haese /1965/. Pacijent je zamoljen da napiše jedan stih, prilikom svakog ispitivanja isti, a pri tome je upotrebljavao uvijek istu "hemijsku olovku", vrstu i oblik papira, sjedeći udobno uvijek za istom stolom. Mjerena je dužina rukopisa u centimetrima, a za uporedjenja su služile prosječne vrijednosti jednog reda stiha./ Pregled promjene rukopisa u toku glavne studije može se vidjeti na Tbl. 7/.

2.6.5. K l i n i č k a r e j t i n g s k a l a. U ovoj studiji korištena je Psihijatrijska multidimenzionalna skala za hospitalizirane bolesnike /skraćeno: IMPS/ /čiji je autor Lorr et. all /1963/ primjenujući faktorijalnu analizu. Psihopatološki faktori i faktori opterećenja mogu se vidjeti na Tabeli 8. Analiziran je ukupni psihopatološki skor i njegove promjene.

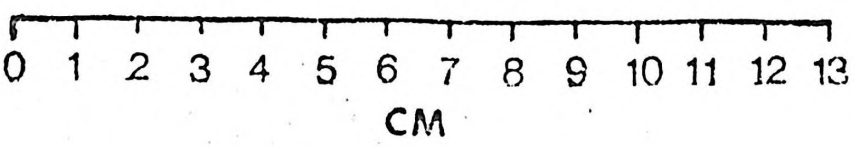
2.6.6. O b r a d a p o d a t a k a. Podaci su analizirani statističkim metodama. Kao računar služio je kompjuter PDP - 12 na Institutu za psihijatriju u Londonu. Kao prvo, izračunate su srednje vrijednosti svih registrovanih rezultata, pojedinih testova. Statističke metode korištene u ovoj studiji su analiza varijance, signifikantnost razlika izmedju srednjih vrijednosti i testovi značajnosti korelacije izmedju testova izvodjenih u studiji. /Armitage - 1971, Fisher - 1961, Guilford - 1965, Maxwell - 1970, 1971, Petz - 1964, Serstnev - 1966, Winer - 1962./ž

./.

TABELA 7.

RUKOPIS (M.R)

bez th.	1.	Ostajte crvje sunce tuđeg neba neće rao grijati rao što ovo grije
CPZ	2.	Ostajte ovde sunca tuđeg neba neće rao grijat rao što ovo grije
CPZ	3.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati rao što ova grije
CPZ	4.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijat ko što ovo grije
CPZ + O.	5.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati ka što ova grije
CPZ + O.	6.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati kao što ova grije
CPZ + O.	7.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati ka što ova grije
CPZ	8.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati rao što ova grije
CPZ	9.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati rao što ova grije.
CPZ	10.	Ostajte crvje sunce tuđeg neba neće rao grijati kao što ova grije
CPZ + P	11.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati ka što ova grije
CPZ + P	12.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati ka što ova grije
CPZ + P	13.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati ka što ova grije
CPZ	14.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati kao što ova grije
CPZ	15.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba neće rao grijati kao što ova grije
CPZ	16.	Ostajte ordje sunce tuđeg neba, neće rao grijati kao što ova grije



Tbl. 8 IMPS REJTING SKALA (LORR et.al. 1963)
(modifikovana po Goldbeggu, et all., 1963)

	Faktori opterećenja
I. Neprijateljski stav	
5. Uporedjujući sa normalnim ljudima, kojem stepenu pripada njegovo . . . verbalno izražavanje neprijateljskih osjećanja, zlovoljnosti ili nesimpatija prema drugim licima	- 78
11. . . . izražavanje osjećanja ili stavova prezira prema drugima, jer su nedostojni i bezvredni njega?	- 63
18. . . . manifestuje neprijateljstvo, mrzovoljnost prema drugima tonom glasa, ponašanjem ili izrazom lica?	- 83
32. . . . izražavanje osjećanja gorčine i ljutnje, jer su drugi bili rdjavi prema njemu, obmanjivali ga, povredjivali, ili ga nisu uvažavali?	- 73
36. . . . žaljenje, kritikovanje, traženje ili nalaženje grešaka u svojoj okolini, bilo u bolnici ili van nje?	- 60

./.

II. Dezorijentacija	Faktori opterećenja
84. Da li zna	
. . . da je u bolnici?	- 87
85. . . u kojoj republici je locirana bolnica, ili koji je najbliži veliki grad?	- 91
87. . . koje je godišnje doba?	- 92
88. . . koja je tekuća godina?	- 89
89. . . koliko je star?	- 87

III. Osjećaj krivice

14. Uporedjujući pacijenta sa normalnim ljudima, kojem stepenu pripada . . . . njegova tendencija da prekorava, kritikuje, osudjuje ili na bilo koji način smatra sebe odgovornim za prošle, ili sadašnje, realne ili maštom proizvedene ideje, ili djelatnosti?	- 86
27. . . . njegovo opšte ponašanje ili verbalizacija stava samopodcjenjivanja, neadekvatnosti ili inferiornosti?	82
29. . . . njegovo izražavanje verbalno ili u ponašanju potištenosti, ili depresije u raspoloženju i obeshrabrenosti, ili despa-ratnog stava?	52

./.

	Faktor opterećenja
31. . . . izražavanje krivice, žalosti, ili griže savjesti za nešto rdjavo učinjeno, koje je udruženo sa željom da se ispravi?	82
80. Da li vjeruje da je nečastan, grešan, pokvaren i /ili kriv za neoprostive greške ili kriminal?	70
IV. Slušne halucinacije sa neprijatnim sadržajem	
66.a Do kojeg stepena je okupiran ili uznemiren sa halucinatornim glasovima (na pr. koji ga optužuju, prijete ili prekoravaju)	- 80
66. Kako često je pacijent: čuo glasove koji ga optužuju, prekoravaju, ili govore "rdjave" stvari o njemu /na pr. da je špijun, homoseksualac, ubica/	- 76
68.b. . . . čuo glasove koji mu prijete kaznom mučenjem ili smrću?	- 63
69. . . . čuo glasove koji mu naredjuju da izvodi odredjene zadatke?	- 62
V. Agitiranost i unutrasnja napetost	
6. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent . . . . . održava položaj tijela koji je naročit, neprirodan, rigidan ili bizaran?	- 59

./.

	Faktor opterećenja
7. . . . izražava ili ispoljava osjećanja otvoreno, impulsivno, ili bez uočljivog obuzdavanja ili kontrole?	- 52
10. . . . ispoljava otvoreno znake unutrašnje napetosti?	- 60
26. . . . ispoljava pojačanu motornu aktivnost, nemir, i /ili ubrzanje u pokretima?	- 60
30. . . . ispoljava neurednost, neočeljanost, ili ne održava spoljni izgled, i /ili drustvene manire?	- 51
54. Kako često u toku intervjua je ispoljio naročite, neprirodne ili bizarne gestove i/ili maniricane pokrete tijela (na pr. ritmično krivljenje vrata, mljackanje ustima, ružne gestove)	- 54
VI. Uporedjujući sa normalnim ljudima, do kojeg stepena pacijent ispoljava govor koji je usporen, promisljen (oprezan), ili spor?	78
16. . . . ispoljava pokrete ili gestove koji su usporeni, oprezni, spori ili zakašnjeli?	77
22. . . . ispoljava blokiranje, zastoje, ili neregularne prekide u svom govoru?	68

./.

	Faktor opterećenja
. . . .	
33. . . . govori tiho, jedva čujno, ili se teško čuje?	66
41. . . . promaši odgovor na pitanje, odgovara jednosložnim riječima, ili daje samo minimalne odgovore?	59
VII Ideje veličine	
67. Koliko često pacijent je čuo glasove koji ga hvale, uveličavaju, ili mu govore o nadprirodnim misijama?	55
78. Da li vjeruje da:	
. . . ima neobične i nesvakidašnje sposobnosti, snagu ili znanje?	72
79. . . . da li je veoma poznat danas ili je istorijska ličnost?	54
83. . . . ima odredjenu misiju, da prima naredjenja direktno od Boga?	81
VIII. Indifirentnost prema okolini	
8. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent . . .	
. . . ispoljava indifirentnost i apatiju prema takvim stvarima kao što su njegov tretman, otpust iz bolnice, ili planovima za budućnost?	- 78

./.

Faktor opterećenja

23. . . . ispoljava apatiju, indiferentnost ili nedostatak odredjenih motiva za razgovor o njegovim vlastitim problemima, o njegovoj familiji ili o njegovoj okolini? - 70

IX. Inkoherentan govor

3. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent daje odgovore,koji su gramatički nepovezani, inkoherentni ili rasuti, t.j. nisu logični ili razumljivi? 59

55. Koliko često u toku intervjua upotrebljava fraze ili kovanice, koji se ne nalaze u riječniku /neologizmi/ 71

X. Ubrzanje govora

4. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent. . . . . teži da luta ili odnagli od subjekta,ili bježi od predmeta razgovora u odgovoru na pitanja ili teme razgovora? 59

9. . . . ispoljava govor koji je užurban, ubrzan ili forsiran? 81

./.

Faktor opterećenja

20. . . . ispoljava govor koji je glasan, grub, i/ili intenzivan po tonu? 54

37. . . . ispoljava ispada u govoru? 81

XI. Ideje proganjanja

28. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent ima tendenciju da prekorava, kritikuje ili smatra druge ljude, objekte ili okolnosti odgovorne za svoje teškoće, pogreške ili frustacije? 59

38. . . . izražava sumnju u odnosu na ljude i na njegove motive? 64

73. Da li pacijent vjeruje . . .
. . . da neko govori o njemu, pa ga posmatraju, i da se to odnosi na njega? 68

74. . . . da je sputan, ogovaran, uskraćivan, diskriminisan ili progonjen? 70

75. . . . da se neko udružuje ili tajno dogovara protiv njega /na pr.tajna policija, kriminalci, špijuni/? 73

./.

Faktor opterećenja

XII. Hebefrenija

52. Koliko često u toku razgovora pacijent se kesi ili neprirodno kikoće? /Isključuju se reakcije ,koje rezultiraju uslijed zbunjivanja/. 70

53. . . . naročito grimasira, ili bilo kako ispoljava neuobičajeno ili bizarno mrgodjenje, ili neka druga izražavanja na licu? 67

XIII. Delirijum

70. Koliko često pacijent:

. . . vidi aktuelni vizije? 61

71. . . . ima druge halucinatorne doživljaje. Taktilne, gustativne, olfaktivne? 63

XIV. Deficit pamćenja

19. Uporedjujući sa normalnim ljudima do kojeg stepena pacijent ispoljava teškoće u pamćenju za dogadjaje u toku prošle nedelje? 73

3. R E Z U L T A T I

3.1. Antipirinski test

3.1.1. I s p i t i v a n j e p o u z d a n o s t i a n t i p i r i n s k o g t e s t a. Poluživot antipirina odredjivan je u duplikatu. Standardna greška razlike izmedju rezultata duplikata je veoma mala /Tbl. 9/. Ovo znači da je preciznost u mjerenju signifikantna. Test je pouzdan i kada se odredjuje neposredno po učinjenoj venepunkciji, ili pak, znatno kasnije, poslije čuvanja i deponovanja na niskim temperaturama /Tbl. 9./, jer je statistički bez značaja razlika dupliciranih testova istih uzoraka plazme mjerenih u takvim okolnostima.

Dodavanjem plazmi različitih koncentracija hlorpromazina, ili imipramina /koje se mogu obično očekivati kod bolesnika u toku liječenja ovim lijekovima/ nije poremetila ekstrakciju i detekciju poznate količine antipirina /Tbl.10./. Takodje se nije mogao utvrditi poremećaj u ekstrakciji i detekciji poznate količine antipirina, stavljene u plazmu bolesnika, koji su kurentno liječeni hlorpromazinom i imipiraminom /Tbl.11./. U navedenim slučajevima odredjivana je optička gustoća uzoraka testa i upoređeno je sa kontrolnim uzorcima plazme, koji su sadržavali iste količine antipirina.

./.

Tabela 9

Analiza duplikata antipirinskog testa

	Ukupan broj mjerenja (duplikat)	Standardna greška duplikata (izražena u časovima, decimalno)	F-test	Značajnost razlika
1. Svi učesnici studije	544	-	-	
2. Volonteri	80	0,15	-	
3. Pilot studija (imipramin)	40	0,10	-	
4. Pilot studija (hlorpromazin)	40	0,10	-	
5. Glavna studija	384	0,13	-	
6. Test i retest odredjivan isti dan	70	0,23	0,36	n.s.
7. Test neposredno po venepunkciji, retest nakon 1 - 5 mjeseci	88	0,012	0,13	n.s.

Tabela 10

Odredjivanje optičke gustoće antipirina u slučajevima kada su plazmi dodate različite koncentracije hlorpromazina i imipiramina

		Optička gustoća
1.	2 ml plazme zdravih osoba, ne tretiranih lijekovima	plus 20/ug hlorpromazina plus 20/ug antipirina 0,095
2.	"	plus samo 1o/ug antipirina 0,096
3.	"	plus 40/ug hlorpromazina plus 20/ug antipirina 0,191
4.	"	plus samo 2o/ug antipirina 0,190
5.	"	plus 20/ug imipramina plus 10/ug antipirina 0,100
6.	"	plus samo 10/ug antipirina 0,103
7.	"	plus 40/ug imipramina plus 20/ug antipirina 0,200
8.	"	plus samo 20/ug antipirina 0,205

Tabela 11

Odredjivanje optičke gustoće antipirina kada je dodat plazmi bolesnika liječenih hlorpromazinom ili imipraminom

		Optička gustoća
1. 2 ml plazme bolesnika liječenog hlorpromazinom /bolesnik T.S./	plus 10 ug antipirina	- 0,100
2. 2 ml plazme bolesnika liječenog hlorpromazinom /bolesnik T.S./	plus 2 ug antipirina	- 0,200
3. 2 ml plazme zdravih osoba /kontrola/	plus 1 ug antipirina	- 0,100
4. 2 ml plazme zdravih osoba /kontrola/	plus 2 ug antipirina	- 0,200
5. 2 ml plazme bolesnika liječenog hlorpromazinom /bolesnik M.K./	plus 10 ug antipirina	- 0,086
6. 2 ml plazme bolesnika liječenog hlorpromazinom /bolesnik M.K./	plus 20 ug antipirina	- 0,172
7. 2 ml plazme /kontrola/	plus 10 ug antipirina	- 0,086
8. 2 ml plazme /kontrola/	plus 20 ug antipirina	- 0,173

Tabela 11 /nastavak/

		Optička gustoća
9. 2 1 plazme bolesnika liječenih antipirinom /bolesnik D.K./	plus 10 ug antipirina	- 0,100
10. 2 ml plazme bolesnika liječenih sa imipraminom /bolesnik D.K./	plus 20 ug antipirina	- 0,200
11. 2 ml plazme /kontrola/	plus 10 ug antipirina	- 0,098
12. 2 ml plazme bolesnika liječenog sa imipraminom /K.Z./	plus 10 ug antipirina	- 0,105
13. 2 ml plazme /kontrola/	plus 20 ug antipirina	- 0,200
14. 2 ml plazme bolesnika liječenog sa imipraminom /K.Z./	plus 20 ug antipirina	- 0,210
15. 2 ml plazme /kontrola/	plus 10 ug antipirina	- 0,100
16. 2 ml plazme /kontrola/	plus 20 ug antipirina	- 0,200

3.1.2. A n t i p i r i n s k i t e s t k o d v o l o n t e r a. Deset zdravih dobrovoljaca, prosječne starosti 30,1 godina /9 muškaraca i jedna žena/ učestvovalo je u ovom eksperimentu /Tbl. 6./. U toku četiri nedjelje, u vremenskim razmacima od sedam dana primjenjivan je antipirinski test. Dobiveni rezultati su obradjivani statističkom metodom analize varijance. Nije se mogla utvrditi statistički signifikantna razlika izmedju vrijednosti testova dobivenih u toku sedmičnih testova /Tbl. 12./ kod istih osoba, dok su individualne varijacije velike.

3.1.3. A n t i p i r i n s k i t e s t u p i l o t s t u d i j i.

3.1.3.1. I m i p r a m i n. Deset depresivnih bolesnika /Tbl.6./ koji su liječeni imipraminom, prosječne staro ti 41,9 godina /9 muškaraca i jedna žena/testirani su prilikom prijema na hospitalizaciju i drugi put u toku četvrte nedelje tretmana sa imipraminom. Analizom varijance je statistički dokazano da skraćenje poluživota antipirina je veoma značajno $p < 0,001$ /Tbl.12./.

./.

Tabela 12

Analiza varijance poluživota antipirina kod volontera

Vrsta varijacija	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstupanja	F-test	Signifikantnost
Medju volonterima	323,35	9	-	-	-
Medju sedmicama testiranja	0,14	3	0,05	0,41	n.s.
Ostatak	3,32	27	0,12		

Analiza varijance poluživota antipirina kod bolesnika tretiranih imipraminom

Vrsta varijacija	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnim	160,24	9	17,80	-	-
Medju sedmicama testiranja	160,18	1	160,18	15,37	p<0,001
Ostatak	93,78	9	10,42		

TBL. 13

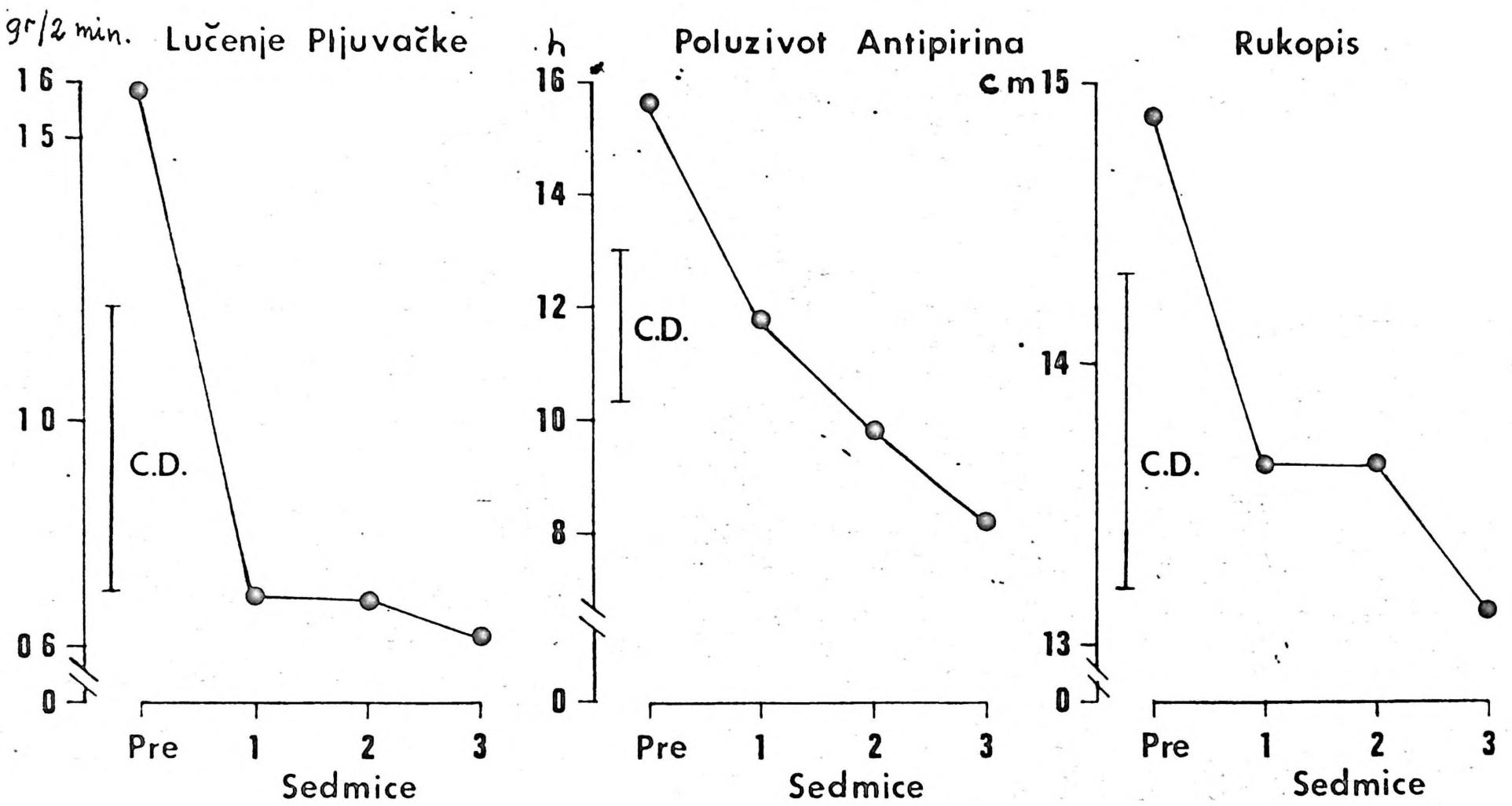
Analiza varijance poluživota antipirina kod bolesnika tretiranih hlorpromazinom (pilot studija)

Vrste varijacija	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost.
Medju bolesnicima	6,93555	4	-	-	-
medju sedmicama	156,55	3	52,1836	40,1925	p<0,001
Ostatak	15,58	12	1,29834		

3.1.3.2. H l o r p r o m a z i n. Pet šizofrenih /3 muškarca i dvije žene/ (TBL.6.), prosječne starosti 30,0 godina života poslije početnog pretretmanskog testa sa antipirinom liječeni su hlorpromazinom. Antipirinski test je apliciran još u tri navrata, jednom sedmično, znači u toku tri nedelje liječenja hlorpromazinom. Već prve sedmice došlo je do naglog skraćenja poluživota antipirina, a naredne dvije nedelje mada je ovo skraćenje i dalje bilo evidentno, ipak se uočavala tendencija sporijeg trenda u odnosu na početni rad (Grafikon 2). Ovo skraćenje poluživota antipirina u plazmi je

GRAFIKON 2.

Pilot Studija



visoko signifikantno $p < 0,001$, kako se vidi iz TBL. 13.

3.1.4. A n t i p i r i n s k i t e s t u g l a v n o j s t u d i j i. Dvanaest šizofrenih bolesnika (TBL. 6), prosječne starosti 28,08 godina poslije pretretmanskog testa sa antipirinom bilo je podvrgnuto jednom sedmično, u narednih 15 nedelja takodje, ispitivanju poluživota antipirina. Uz konstantnu medikaciju istim dozama hlorpromazina, a kasnije i kombinaciji sa orfenadrinom i fenobarbitonom, došlo je do formiranja dvije grupe ispitanika, prva, kod koje je u kombinovanoj terapiji prvo dodat orfenadrin, a kasnije fenobarbiton, i druga, koja je u kombinovanu terapiju prvo ušla sa fenobarbitonom, a kasnije sa orfenadrinom /u daljem tekstu zbog jednostavnosti opisa upotrebljavaće se nazivi prva i druga grupa/. Kao i u pilot studiji sa hlorpromazinom i ovdje je došlo do naglog skraćivanja poluživota antipirina već prve nedelje medikacije, a naredne dvije sedmice ovaj trend je malo usporen u obje grupe (Grafikon 3). Dodavanjem orfenadrina u prvoj grupi i fenobarbitona u drugoj, dolazi do daljeg skraćivanja poluživota antipirina sve dok se navedeni lijekovi nisu isključili iz terapije. Istovremeno s njihovim isključivanjem, vrijednosti poluživota antipirina se povećavaju, i dosežu već prve naredne nedelje terapije sa hlorpromazinom skoro do nivoa, koji je registrovan prije medikacije

./.

sa kombinovanom terapijom. Ovaj nivo se održava i slijedeće dvije sedmice, tj. do ponovnog uključenja u prvoj grupi fenobarbitona, a u drugoj orfenadrina, kada ponovo nastaje skraćivanje vrijednosti testa, sve dok je kombinovana terapija u toku. Ponovnim isključenjem orfenadrina i fenobarbitona, poluživot antipirina se produžava, ali ne doseže u potpunosti nivoe, na kojima je ovaj test pod samo hlorpromazinom imao tendenciju da se održava. Promjene vrijednosti antipirinskog poluživota su visoko signifikantne /TBL 24, Grafikon 3./. Analizom varijance utvrdjene su nesignifikantne razlike izmedju bolesnika dvije grupe (TBL. 25.) znači da se grupe mogu smatrati homogenim.

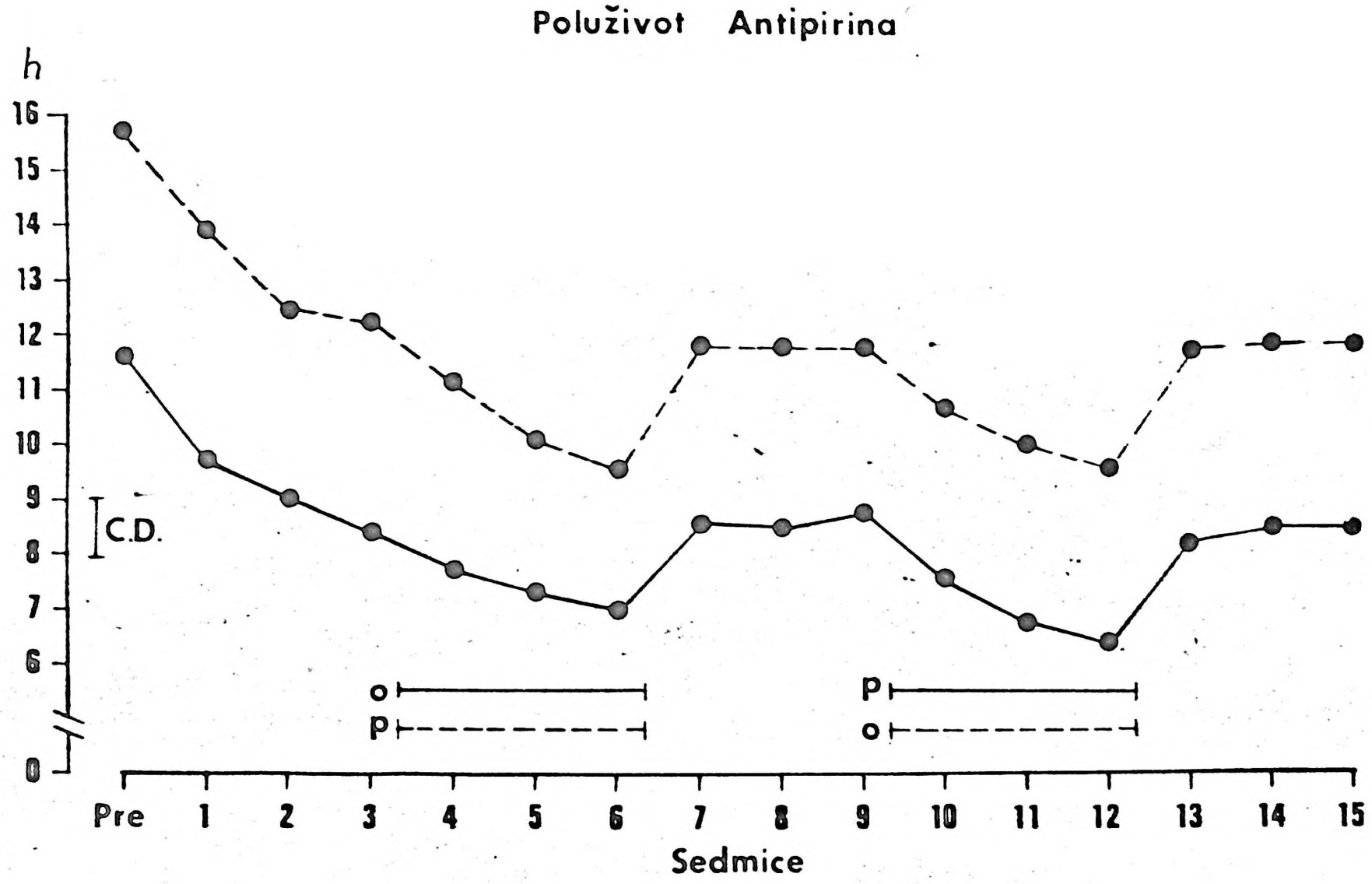
3.2. Plazma nivo hlorpromazina.

U pilot studiji prilikom upoređenja nivoa hlorpromazina u plazmi, mada je izražena tendencija da u toku prve dvije nedelje njegova koncentracija raste, promjene nisu signifikantne i u test tačci 2 i 4 sata, vjerovatno zbog malog uzorka /TBL.14/.

U glavnoj studiji /Grafikon 4/ se može primjetiti da nivo hlorpromazina značajno raste prve dvije sedmice tretmana, a zatim lagano, statistički ne signifikantno opada. Dodavanjem orfenadrina(C)prvoj grupi dolazi do značajnog pada nivoa hlorpromazina, a tendenciju pada zadržava i naredne nedelje,

./.

GRAFIKON 3.


Poluživot Antipirina
h
16
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 4.

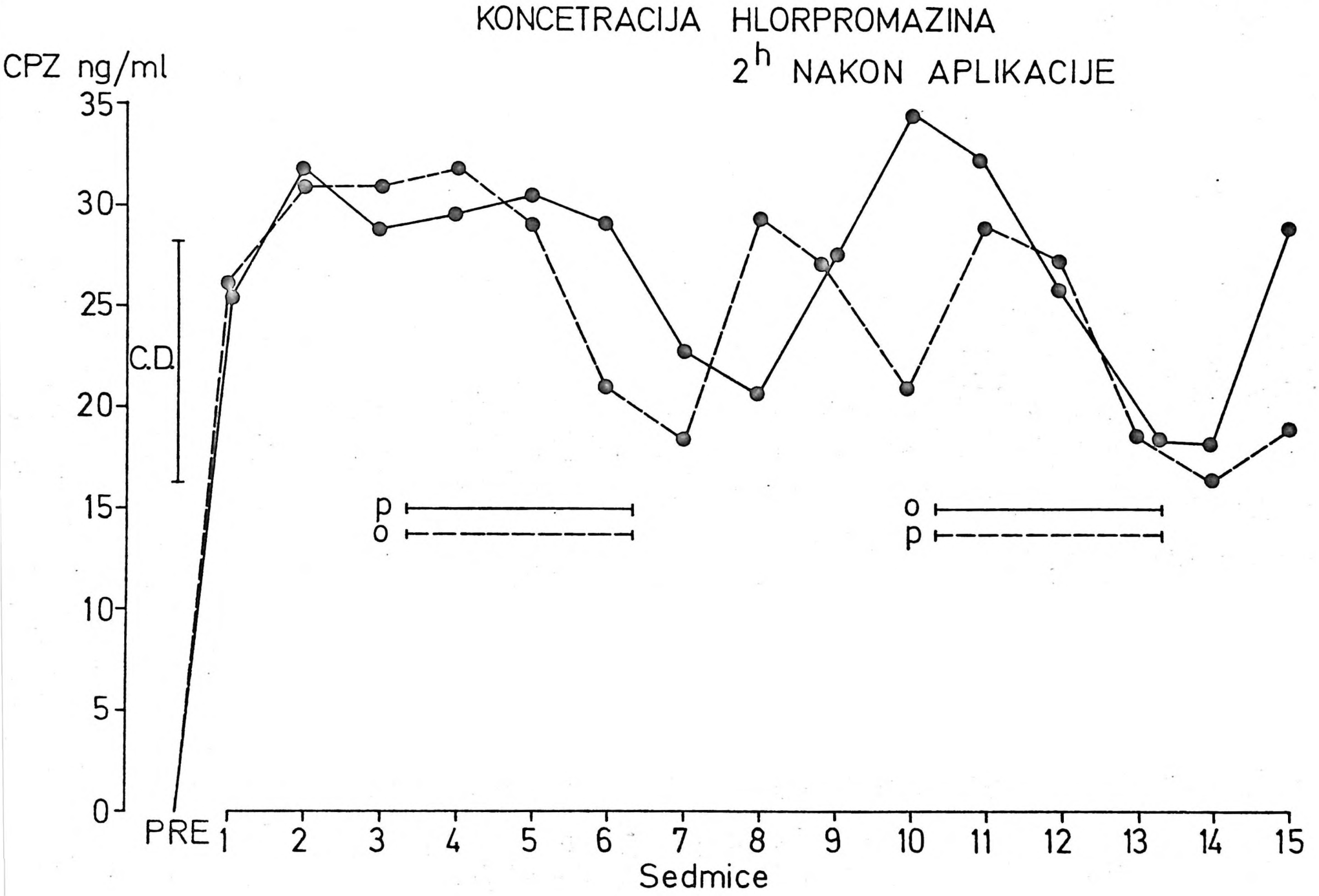

KONCETRACIJA HLORPROMAZINA
2h NAKON APLIKACIJE
CPZ ng/ml
35
30
25
20
15
10
5
0
C.D.
p
o
o
p
PRE
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

Tabela 14

Analiza varijance plazma nivoa hlorpromazina 2 sata nakon aplikacije lijeka (pilot studija)

Vrsta varijacije	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima	1119,59	4			
Medju sedmicama testiranja	1724,38	3	574,794	4,46	n.s.
Ostatak	1544,96	12	128,747		

Analiza varijance plazma nivoa hlorpromazina 4 sata nakon aplikacije lijeka (pilot studija)

Vrsta varijacije	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima	4850,44	4			
Medju sedmicama testiranja	5627,32	3	1875,77	4,3063	n.s.
Ostatak	5227,05	12	435,588		

Tabela 15

Analiza varijacije lučenja pljuvačke /Pilot studija/

Vrsta varijacije	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima	1,34	4			
Medju sedmicama testiranja	3,226	3	1.07557	7,416	p 0,05
Ostatak	1,74	12			

mada je orfenadrin bio isključen iz terapije, tako da je njegova najniža vrijednost postignuta tek sedme nedelje tretmana. Fenobarbiton(P) u drugoj grupi ne smanjuje nivo hlorpromazina, a smanjenje se javlja kasnije, tako da se minimum koncentracije nalazi osme nedelje. Znači, i isključivanjem orfanadrina kao i fenobarbitona nije se odmah podigao nivo hlorpromazina u plazmi, nego nešto kasnije. Ponovnim dodavanjem ova dva lijeka, dolazi do značajnog pada nivoa hlorpromazina u plazmi, sa izraženim istim fenomenom, tj. da tek 7 - 14 dana po njihovom isključenju ponovo raste koncentracije hlorpromazina u krvi. Nivoi signifikantnosti prikazani su na TBL. 24 i Grafikon 4.

3.3. Fiziološki testovi.

U pilot studiji hlorpromazina samo su promjene u lučenju pljuvačke pokazale signifikante promjene /Grafikon 2, TBL. 15./. Ostali testovi pokazuju odredjeni trend promjena, ali te promjene nemaju značajne razlike, uslijed malog uzorka. Zbog toga pažnja će se detaljno posvetiti glavnoj studiji:

Analizom varijance / TBL. 16, 17, 18, 19, 2o, 21, 22 i 23/ ustanovljeno je da su promjene jače izražene u test tačci 2 sata, što se ne odnosi sano za širinu zenica, gdje je efekat lijekova uzrokovao jače promjene u test tačci 4 sata. Prema

./.

Tabela 16

Analiza varijance pulsa sjedeći položaj

Vrste varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	5541	11	504	-	
Medju sednicama testiranja	9495	15	633	2,92	p<0,001
Pacijenti nedju sednicama testiranja	35884	165	217		
Medju časovima testa /2 h i 4 h/	123	1	123	2,28	n.s.
Interakcija nedju sednicama testiranja X nedju časovima testa	1296	15	86	1,95	n.s.
Ostatak	9416	176	54		

Tabela 17

Analiza varijance pulsa stojeći položaj

Vrste varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	4598	11	418		
Medju sednicama testiranja	20642	15	1376	5,70	p<0,001
Pacijenti nedju sednicama testiranja	39580	165	240		
Medju časovima testa /2h i 4 h/	18	1	18	0,47	n.s.
Interakcija nedju sednicama testiranja X nedju časovima testa	1466	15	97,7	1,83	p<0,05
Ostatak	9346	176	53,1		

Tabela 18

Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj

Vrsta varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	10516	11	9560		
Medju sednicama testiranja	2880	15	192	3,38	p<0,001
Pacijenti medju sednicama testiranja	9366	165	56,7		
Medju časovima testiranja /2h i 4 h/	22	1	22	1,60	n.s.
Interakcija medju sednicama testiranja X medju časovima testa	388	15	25,86	1,96	p<0,05
Ostatak	2330	176	13,2		

Tabela 19

Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj

Vrste varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	4057	11	368		
Medju sednicama testiranja	707	15	47,13	1,9	$p<0,05$
Pacijenti nedju sednicama testiranja	4103	165	24,8		
Medju časovima testa /2 h i 4 h/	2,0	1	2	0,57	n.s.
Interakcija medju sednicama testiranja X medju časovima testa	49	15	3,26	0,93	n.s.
Ostatak	616	176	3,5		

Tabela 20

Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska stojeći položaj

Vrste varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja Vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	11608	11	1055,27		
Medju sednicama testiranja	6572	15	438,1	5,84	p<0,001
Pacijenti nedju sednicama testiranja	12388	165	75		
Medju časovima testa /2 i 4 h/	2,0	1	2	0,15	n.s.
Interakcija nedju sednicama testiranja X nedju časovima testa	460	15	30,6	2,33	p<0,01
Ostatak	2316	176	13,1		

Tabela 21

Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska stojeći položaj

Vrste varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	3791	11	344,6		
Medju sednicama testiranja	1384	15	92,2	2,81	$p<0,01$
Pacijenti medju sednicama testiranja	5416	165	32,8		
Medju časovima testa /2h i 4 h/	9,0	1	9,0	0,84	n.s.
Interakcija medju sednicama testiranja X medju časovima testa	161	15	10,7	2,07	$p<0,05$
Ostatak	908	176	5,16		

Tabela 22

Analiza varijance širine zenice pri prigušenom svijetlu

Vrsta varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju pacijentima	86,71	11	7,88		
Medju sednicama testiranja	164,2	15	10,94	10,1	$p<0,001$
Pacijenti nedju sednicama testiranja	177,2	165	1,074		
Medju časovima testa /2 h i 4 h/	2,703	1	2,703	18,0	p 0,001
Interakcija nedju sednicama testiranja X nedju časovima testa	5,531	15	0,37	2,47	$p<0,01$
Ostatak	27,18	176	0,15		

Tabela 23

Analiza varijance širine zenice pri jakom osvjetljenju

Vrsta varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Fignifikantnost
Medju pacijentima	66,16	11	6,01		
Medju sednicama testiranja	158,1	15	10,54	11,21	p<0,001
Pacijenti nedju sednicama testiranja	155,2	165	0,94		
Medju časovima testa /2 h i 4 h/	2,922	1	2,922	18,12	p<0,001
Interakcija nedju sednicama testiranja X nedju časovima testa	3,775	15	0,25	1,56	n.s.
Ostatak	28,18	176	0,16		

tome, promjene u tački 2 sata, kao i za zenice u 4 sata zahtjevaju opis rezultata.

3.3.1. P u l s s j e d e ć i p o l o ž a j. Broj udaraca pulsa u toku prve tri sednice tretmana hlorpromazinom raste i doseže maksimum treće nedelje (GRAFIKON 5.). Ovaj maksimum znatno je veći u prvoj grupi /koja započinje kombinovani tretman sa orfenadrinom/. Dodavanjem orfenadrina (O) dolazi do signifikantnog usporenja pulsa u odnosu na maksimum ubrzanja, koji je postignut treće nedelje, ali ne dospjeva na nivo pretretmana. U drugoj grupi (P) fenobarbiton, takodje usporava puls i dovodi ga čak na nivo pretretmana. Isključivanjem orfenadrina i fenobarbitona ponovo dolazi do tahikardije, koja je znatnije izražena u drugoj grupi i maksimalna je u sedmnoj nedelji. Nakon toga, puls ima tendenciju da se stabilizuje u svojim vrijednostima i lagano pada, da bi ponovnim uključivanjem orfenadrina i fenobarbitona ponovo se spustio, skoro na pretretmanske vrijednosti. I ovom prilikom fenobarbiton pokazuje jači efekat u tom pravcu. Isključivanjem orfenadrina i fenobarbitona ponovo dolazi do povećanja otkucaja pulsa, s tim što je ovaj efekat jači u prvoj grupi. Inače, prva grupa u toku ovog testa pokazuje znatniju osjetljivost i reagibilnost, nego druga,. Testirajući homogenost obje grupe /TBL. 25 i 26./ ustanovilo se da su grupe nehomogene. Analizom varijance

./.

GRAFIKON 5.

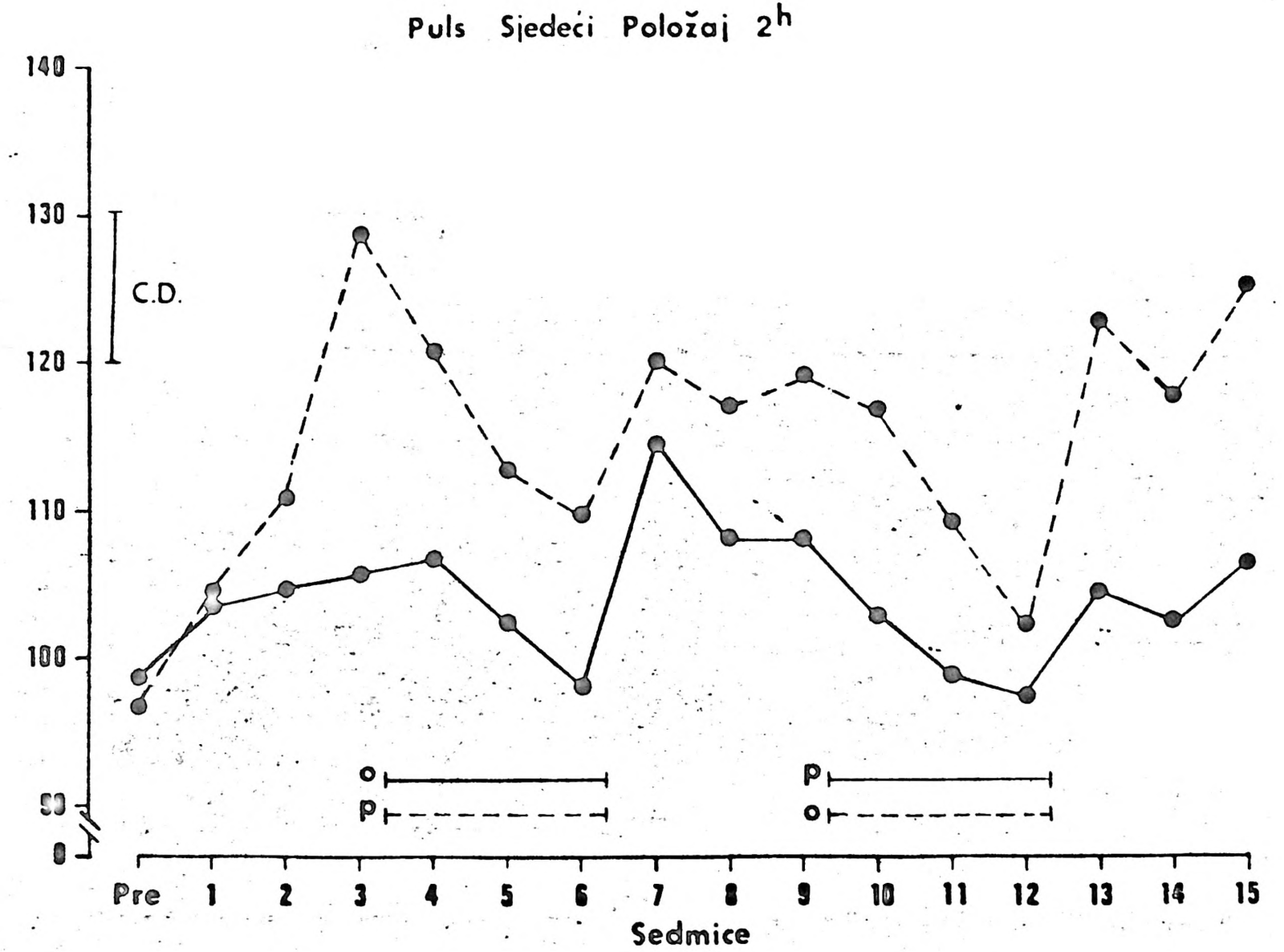

Puls Sjedeći Položaj 2h
140
130
120
110
100
90
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

Tabela 24

Kirtične razlike (C.D.) nivoa signifikantnosti za testove primjenjene u glavnoj studiji

Vrsta testa	Nivoi signifikantnosti		
	5%	1%	0,1%
1. Antipirinski test	1,14	1,5	1,85
Testovi u test tački 2 sata:			
2. Plazma nivo hlorpromazina	12,03	15,6	19,8
3. Puls sjedeći položaj	10,67	13,8	17,6
4. Puls stojeći položaj	11,96	15,54	19,73
5. Sistolični pritisak sjedeći položaj	5,08	6,6	8,38
6. Dijastolični pritisak sjedeći položaj	2,88	3,75	4,76
7. Sistolični pritisak stojeći položaj	6,48	8,43	10,7
8. Dijastolični pritisak stojeći položaj	3,89	5,05	6,42
9. Širina zenica prigušena svjetlost	0,83	1,08	1,38
10. Širina zenica jaka svjetlost	0,81	1,05	1,34
Testovi u test tački 4 sata:			
11. Puls sjedeći položaj	9,63	12,52	15,89
12. Puls stojeći položaj	10,92	14,19	18,01
13. Sistolični pritisak sjedeći položaj	5,37	6,99	8,87
14. Dijastolični pritisak stojeći položaj	3,45	4,48	5,69
15. Sistolični pritisak stojeći položaj	6,20	8,07	10,24
16. Dijastolični pritisak stojeći položaj	3,71	4,82	6,12
17. Širina zenica prigušena svjetlost	0,82	1,07	1,36
18. Širina zenica jaka svjetlost	0,78	1,01	1,29
Testovi izmedju test tačaka 2 i 4 sata:			
19. Lučenje pljuvačke	0,16	0,21	0,27
20. Test rukopisa	1,59	2,07	2,63
21. Rejting skala(I.M.P.S.)	7,99	10,3	13,1

Tabela 25

Analiza varijabilnosti medju bolesnicima, koji su formirali u kombinovanoj terapiji dvije grupe- prva, gdje je 4, 5 i 6 sednice ordiniran orfenadrin, a 10, 11 i 12 fenobarbiton, i druga grupa, koja u navedenom periodu vremena je prvo primila fenobarbiton, pa orfenadrin uz stalnu medikaciju sa hlorpromazinom.

Analiza varijance poluživota antipirina kod dvije grupe bolesnika glavne studije (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	32,79	1	32,79	4,55	n.s.
Ostatak	72,03	10	7,203		

Analiza varijance pulsa sjedeći položaj u test tačci 2 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	1008,31	1	1008,31	13,83	$p < 0,01$
Ostatak	728,68	10	72,86		

Tabela 26

Analiza varijacije pulsa u stojećem položaju u test tački 2 sata

(test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	833,31	1	833,31	4,99	$p < 0,05$
Ostatak	1666,68	10	166,66		

Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska u sjedećem položaju u test tački 2 sata

(test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	8,31	1	8,31	0,12	n.s.
Ostatak	691,68	10	69,16		

Tabela 26 /nastavak/

Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska u sjedećem položaju u test tačci 2 sata
(test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	8,31	1	8,31	0,79	n.s.
Ostatak	108,34	10	10,83		

ustanovljeno je da su promjene pulsa signifikantne (GRAFIKON 5, TBL. 24 i 16.).

3.3.2. P u l s s i t o j e ć i p o l o ž a j.

(Grafikon 6.). Veoma slične, mada izraženitije promjene nalaze se prilikom mjerenja pulsa u stojećem u odnosu na one koje su opisane u sjedećem položaju. Prve tri nedelje tretmana znače i konstantno, signifikantno ubrzanje pulsa, koje je i ovaj put naglašenije u prvoj grupi. Uključivanjem orfenadrina (O) puls se smanuje, signifikantno opada, ali je i dalje značajno brži, nego prilikom pretretmana. I u stojećem položaju fenobarbiton (P) usporava puls na pretretmanske vrijednosti, a minimum se postiže šeste nedelje tretmana. Isključivanjem oba lijeka, tj. liječenjem samo hlorpromazinom, ponovo dolazi do ubrzanja pulsa, koji u drugoj grupi se signifikantno podiže, samo prve nedelje, a kasnije postepeno pada, pogotovo kada se ponovo doda terapiji orfenadrin i fenobarbiton. Njihovim isključivanjem, puls se ponovo signifikantno ubrzava, da bi se dvije posljednje nedelje stabilizirao. I prilikom ovog testa moglo se vidjeti da je prva grupa osjetljivija i reagibilnija od prve. Mada test homogenosti je pokazao da se radi o dvije zasebne grupe, ovo je to manje izraženo nego kod mjerenja u sjedećem položaju /Tbl. 26./. Promjene pulsa u stojećem stavu su visoko signifikantne /Tbl. 15 i 19./, /Grafikon 6, Tbl. 24 i 17/.

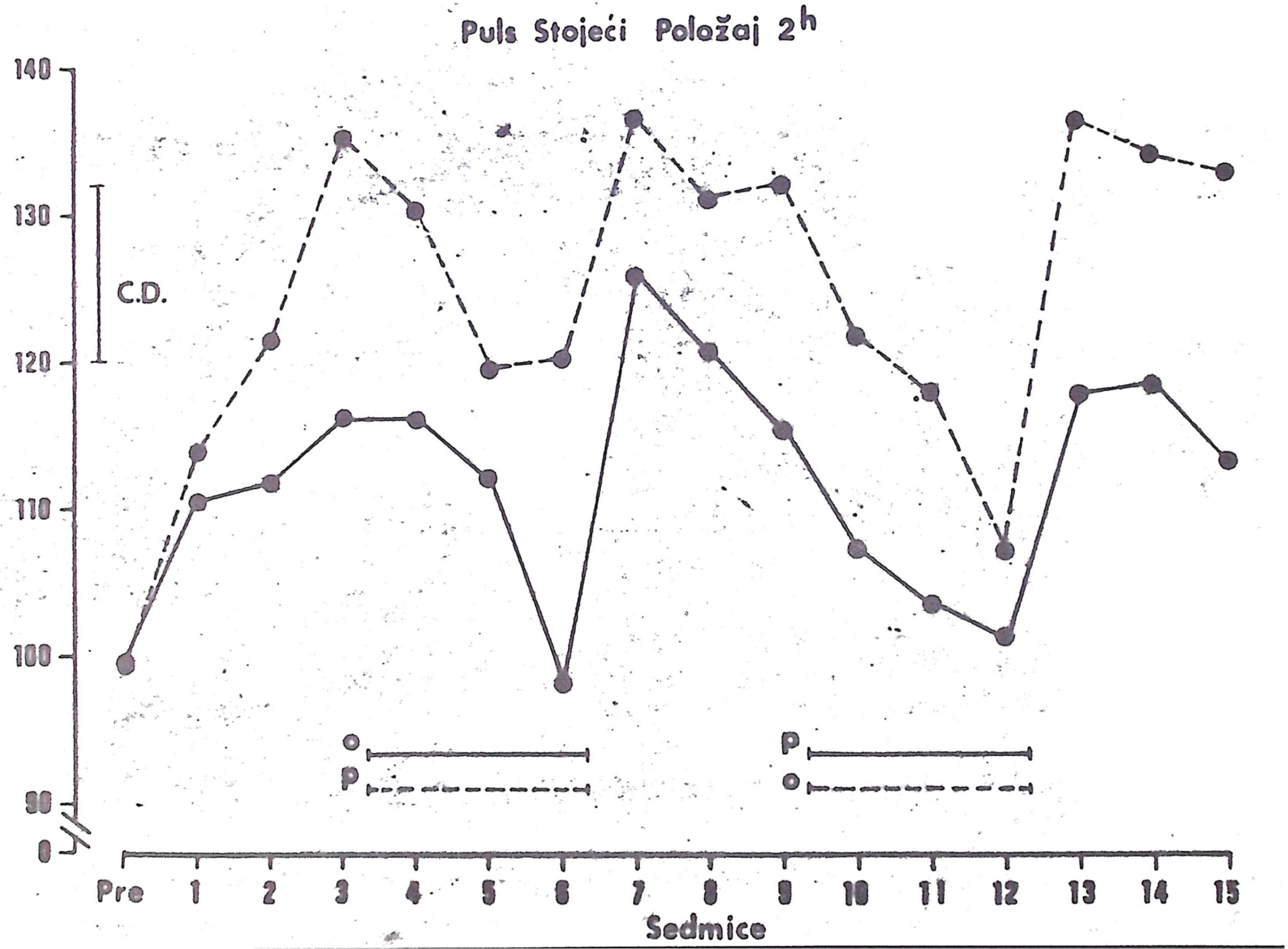
./.

3.3.3. K r v n i p r i t i s a k u s j e d e ć e m p o l o ž a j u. Krvni pritisak mjeren u sjedećem položaju pokazuje promjene u svojim vrijednostima cijelim tokom ovog ispitivanja (Grafikon 7 i 8.). Već prve nedelje tretmana sa hlorpromazinom u obje grupe dolazi do signifikantnog pada sistolnog krvnog pritiska, (TBL. 18.), ali dalji pad je druge nedelje zaustavljen, a treće je već stabilizovan na tako postignutim vrijednostima. Dodavanjem orfenadrina,(O) poslije početnog pada dolazi do podizanja nja sistolnog pritiska, a dalje oscilacije su nesignifikantne, (Grafikon 7, TBL. 24.). Dijastolični krvni pritisak u veoma maloj mjeri prati promjene sistolnog pritiska i one su manje značajne (Grafikon 6, TNL. 24 i 19.). Statistički test homogenosti krvnog pritiska u sjedećem položaju označio je da su grupe homogene (Tbl. 26.).

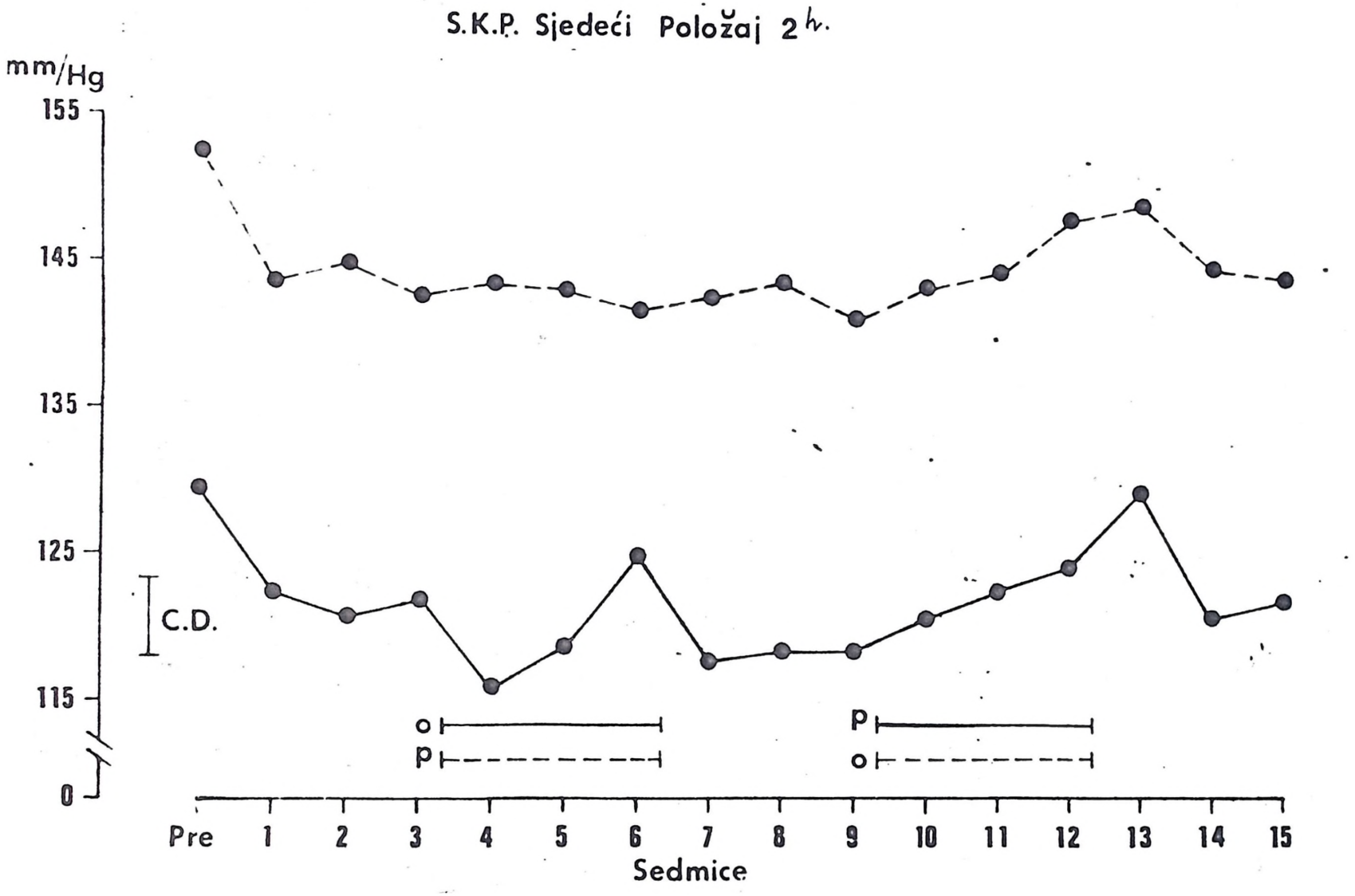
3.3.4. K r v n i p r i t i s a k u s t o j e ć e m p o l o ž a j u. Znatno jače promjene su izražene na krvnom pritisku u stojećem, nego u sjedećem položaju naročito sistoličnom (Tbl. 2o.). Već u toku prve nedelje dolazi do signifikantnog pada (Grafikon 9, Tbl. 24.), koji se teško zaustavlja u obje grupe čak kada se ordinira i kombinovana terapija. Tek četvrte, pete nedelje sistolični pritisak u stojećem stavu se diže, i to znatnije u kombinaciji sa orfenadrinom (O) ni fenobarbitona (F) sistolni

./.

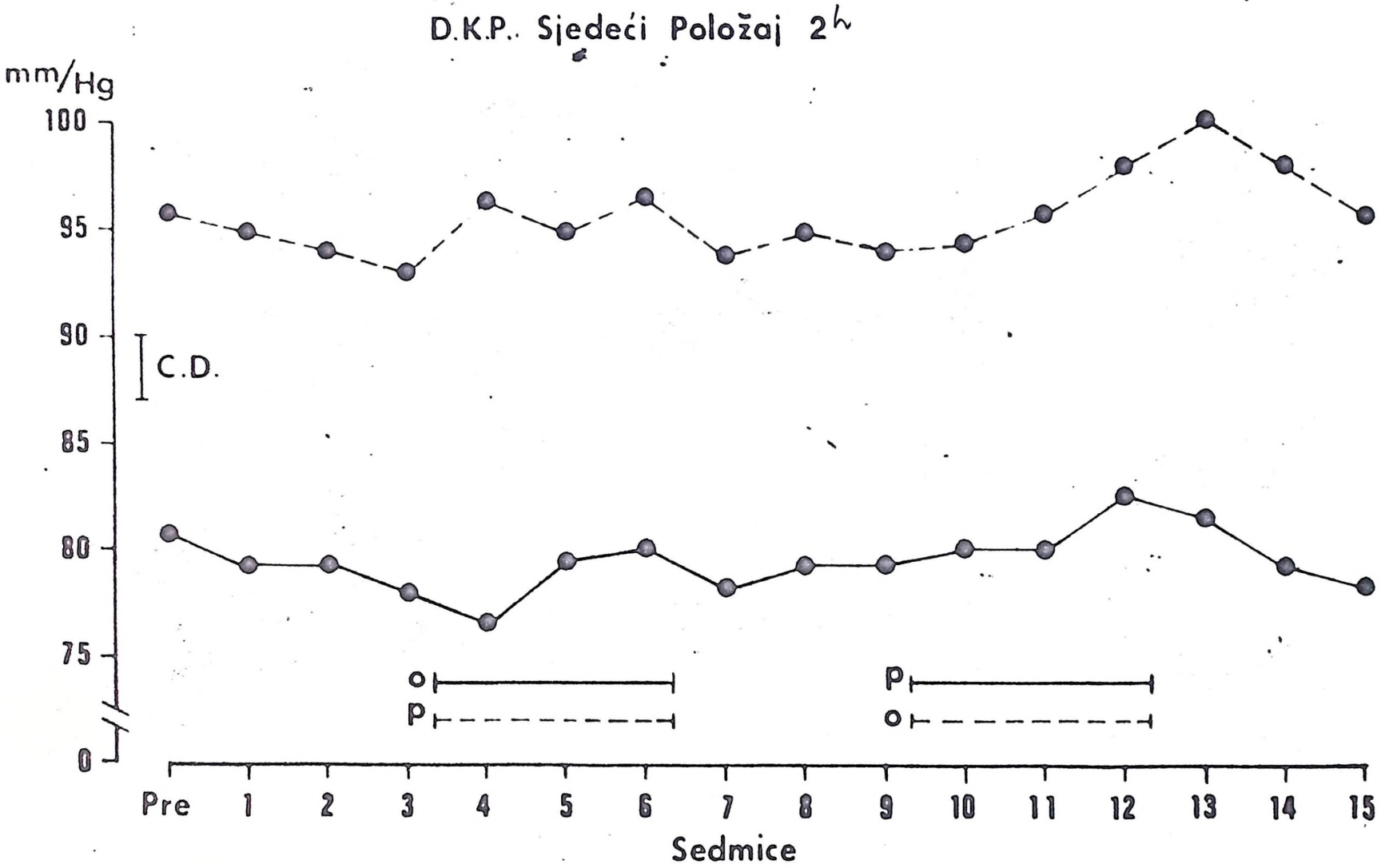
GRAFIKON 6.


Puls Stojeći Položaj 2h
140
130
120
110
100
90
0
C.D.
O
P
P
O
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

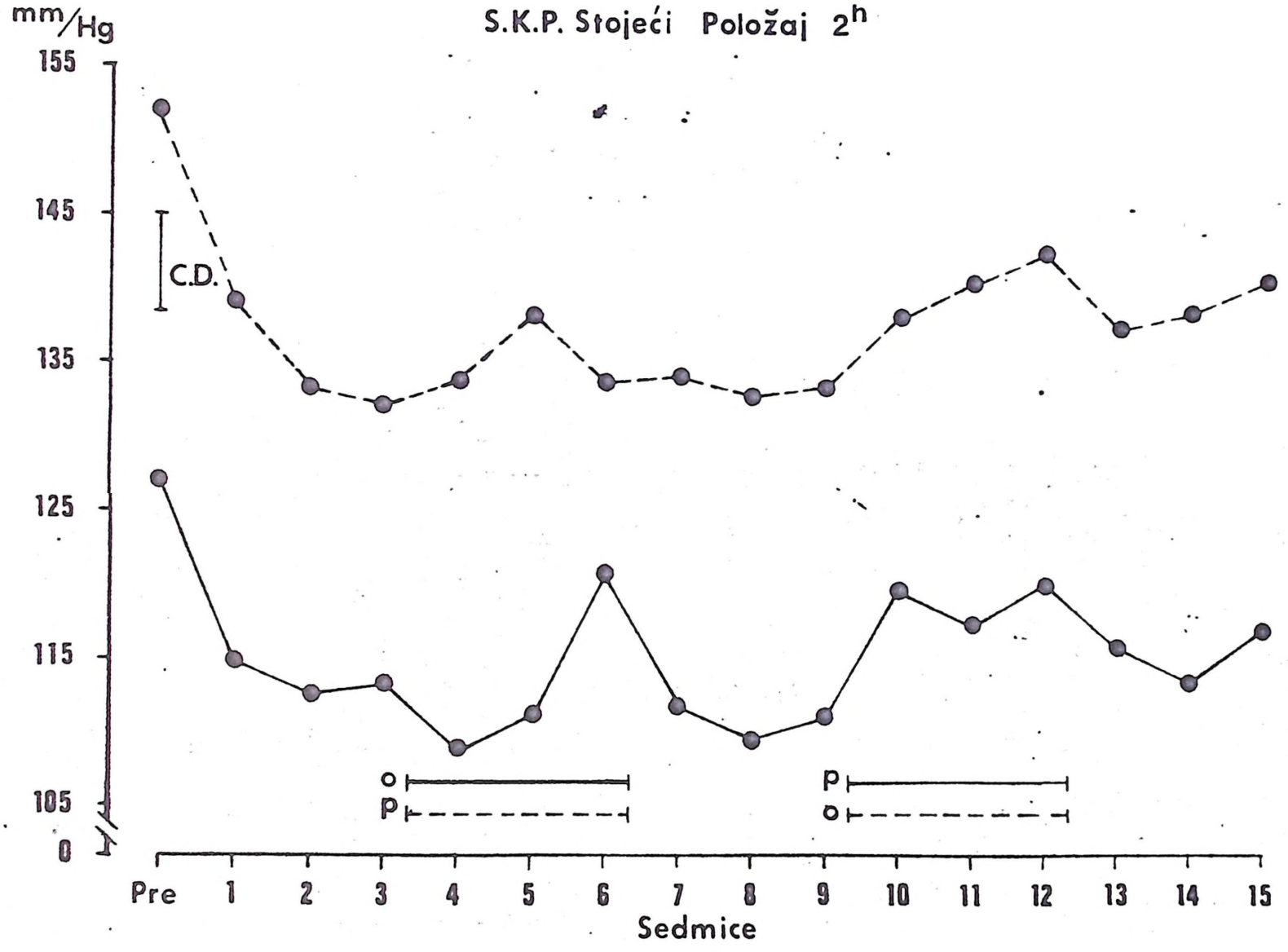
GRAFIKON 7.


S.K.P. Sjedeći Položaj 2 h.
mm/Hg
155
145
135
125
115
0
C.D.
o
P
P
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

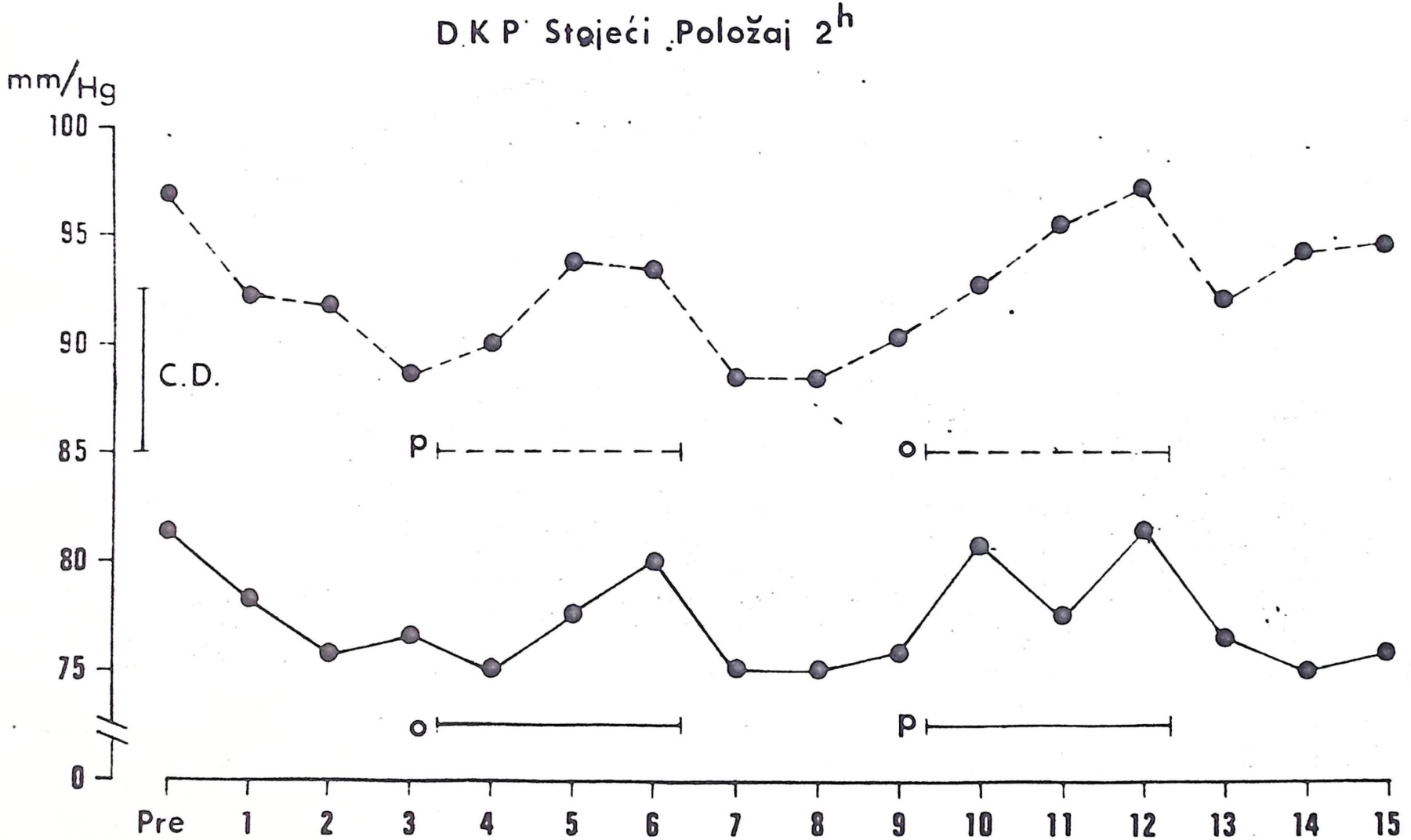
GRAFIKON 8.


D.K.P.. Sjedeći Položaj 2h
mm/Hg
100
95
90
85
80
75
0
C.D.
o
P
P
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 9.


mm/Hg
S.K.P. Stojeći Položaj 2h
155
145
135
125
115
105
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 1.


D.K.P. Stojeći Položaj 2h
mm/Hg
100
95
90
85
80
75
0
C.D.
P
O
O
P
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

pritisak pada, a taj pad je slabije izražen nakon fenobarbitona. Ponovnim dodavanjem orfenadrina i fenobarbitona dolazi do podizanja sistolnog pritiska, koji opet pada sa njihovim isključenjem. Razlike u oscilacijama prema analizi varijance su visoko signifikantne (Tbl. 2o.).

Promjene dijastolnog pritiska i u ovom slučaju su blaže izražene nego kod sistolnog (Grafikon 10, TBL. 24.). Medjutim, one vjerno prate krivulju kretanja sistolnog pritiska i pokazuju statistički signifikantne vrijednosti (Tbl. 21.). I ovde su grupe homogene (Tbl. 27.).

3.3.5. Š i r i n a z e n i c a, u t e s t t a č c i 2 s a t a (Grafikon 11 i 12, TBL 24). U obje grupe bolesnika zabilježeno je signifikantno suženje zenica, a maksimum je postignut treće nedelje nedikacije hlorpromazinom. Daljom, kombinovanom terapijom dolazi do signifikantnog širenja prečnika zenica, koji je kod druge grupe izraženije i maksimum se postiže posljednje šeste nedelje kombinovanog tretmana. Sam hlorpromazin, kod svih bolesnika konzistentno sužava otvor pupila sve do novog dodavanja terapije orfenadrina(C)ali ne i fenobarbitona(P). Dok fenobarbiton u kombinaciji sa hlorpromazinom drži zenice skoro iste širine kao i sam hlorpromazin, orfenadrin ih u kombinaciji sa hlorpromazinom veoma signifikantno širi. Nakon isključenja or-

./.

Tabela 27

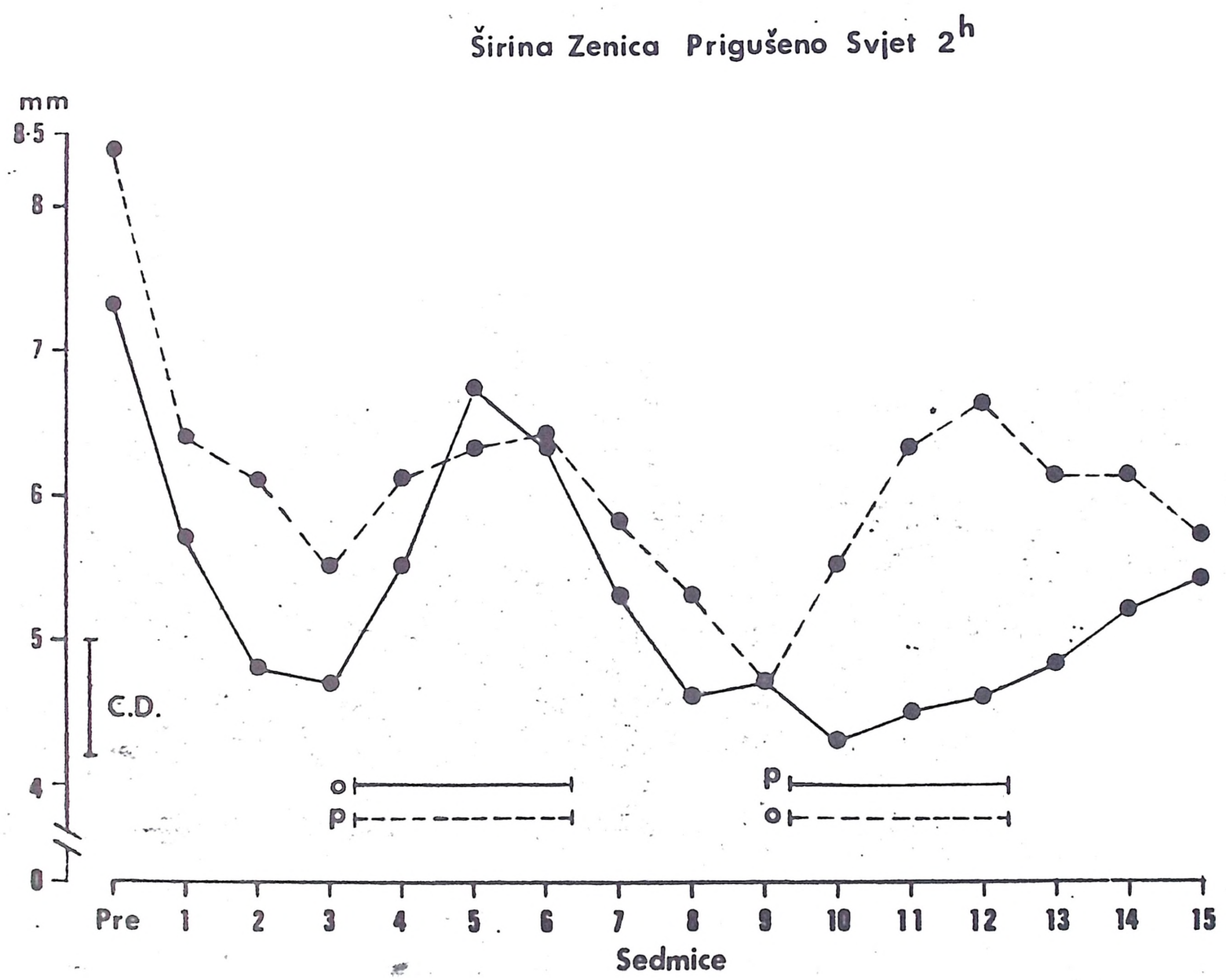
Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska u stojećem položaju u test tačci 2 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	52,06	1	52,06	0,79	n.s.
Ostatak	654,18	10	65,41		

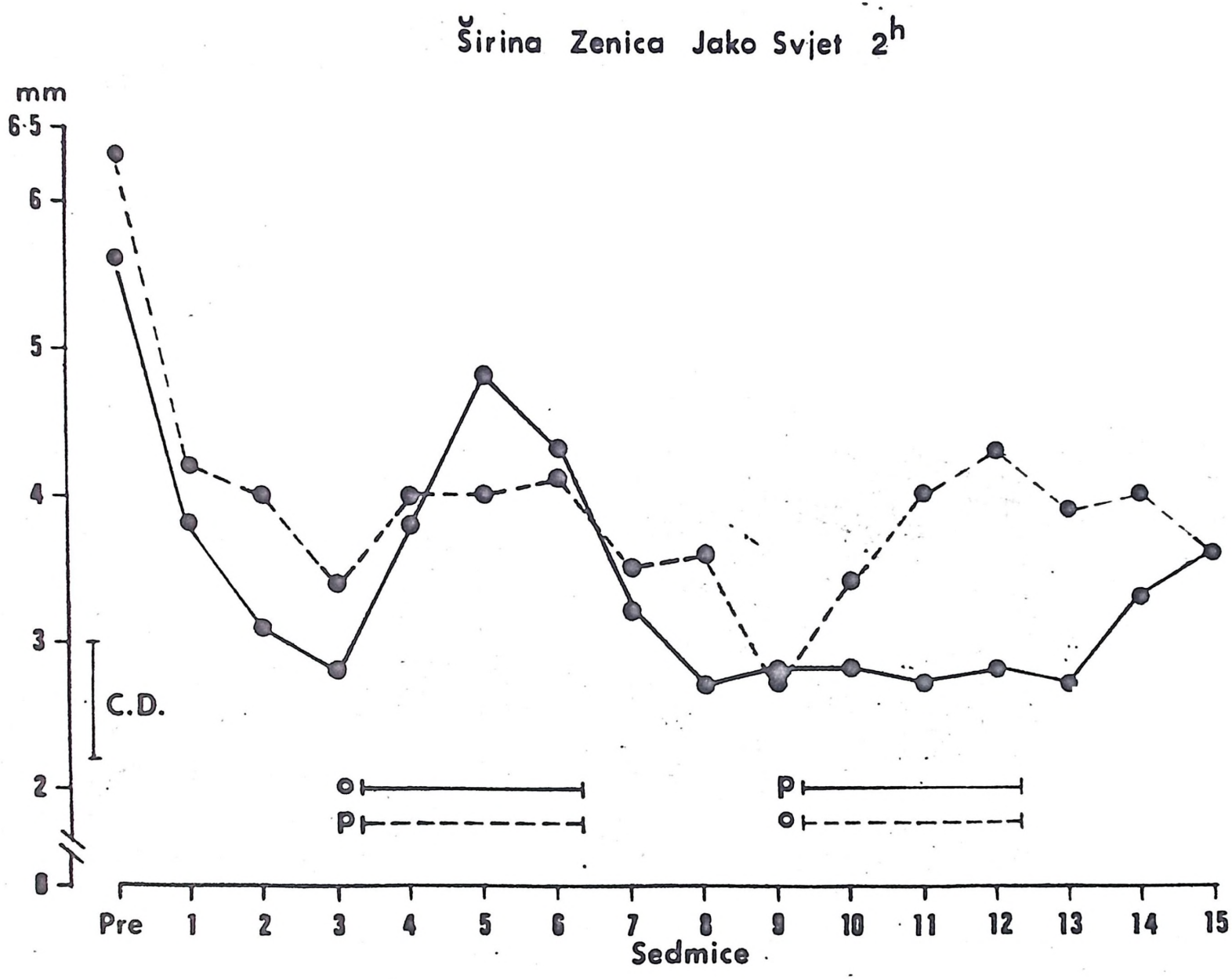
Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska u stojećem položaju u test tačci 2 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	8,31	1	83,1	0,26	n.s.
Ostatak	316,68	10	31,66		

GRAFIKON 11.


Širina Zenica Prigušeno Svjet 2h
mm
8·5
8
7
6
5
4
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 12.


Širina Zenica Jako Svjet 2h
mm
6·5
6
5
4
3
2
0
C.D.
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

fenadrina, zenice se skupljaju, a fenobarbitona lagano šire. Promjene registrovane i kod prigušenog i kod jakog osvjetljenja su skoro identične, visoko signifikantne (Tbl. 22, 23.). Analizom varijance utvrdjeno je da su grupe u testovima širine zenica pri prigušenom i pri jakom osvjetljenju homogene (Tbl. 22, 23.).

3.3.6. Š i r i n a z e n i c a u t e s t t a č c i 4 s a t a. Veoma sličnu krivulju u toku praćenja sedmičnih promjena širine zenica pri prigušenom i pri jakom osvjetljenju formiraju testovi u tačci 4 sata, kao testovi u tačci 2 sata. /Grafikon 13 i 14./. Medjutim, promjene su ovdje znatno naglašenije (Tbl. 22, 23 i 24.). Naročito je izražen dilatatorni efekat kombinacije hlorpromazin - orfenadrin (O). Grupe su homogene (Tabela 22 i 23.).

3.3.7. L u č e n j e p l j u v a č k e. Hlorpromazin veoma brzo, signifikantno smanjuje salivaciju u toku prve sedmice liječenja, a u slijedeće dvije nedelje dolazi do zadržavanja lučenja ljuvačke uglavnom na istom nivou (Grafikon 15, TBL. 24.). U prvoj grupi, poslije uvodjenja u terapiju orfenadrina (O), znatno se pojačava salivacija, dok u drugoj, medikacija sa fenobarbitonom (F) ne dovodi do značajnijih promjena u lučenju pljuvačke. Isključivanjem u obje grupe orfenadrina i fenobarbitona, ne dolazi do

./.

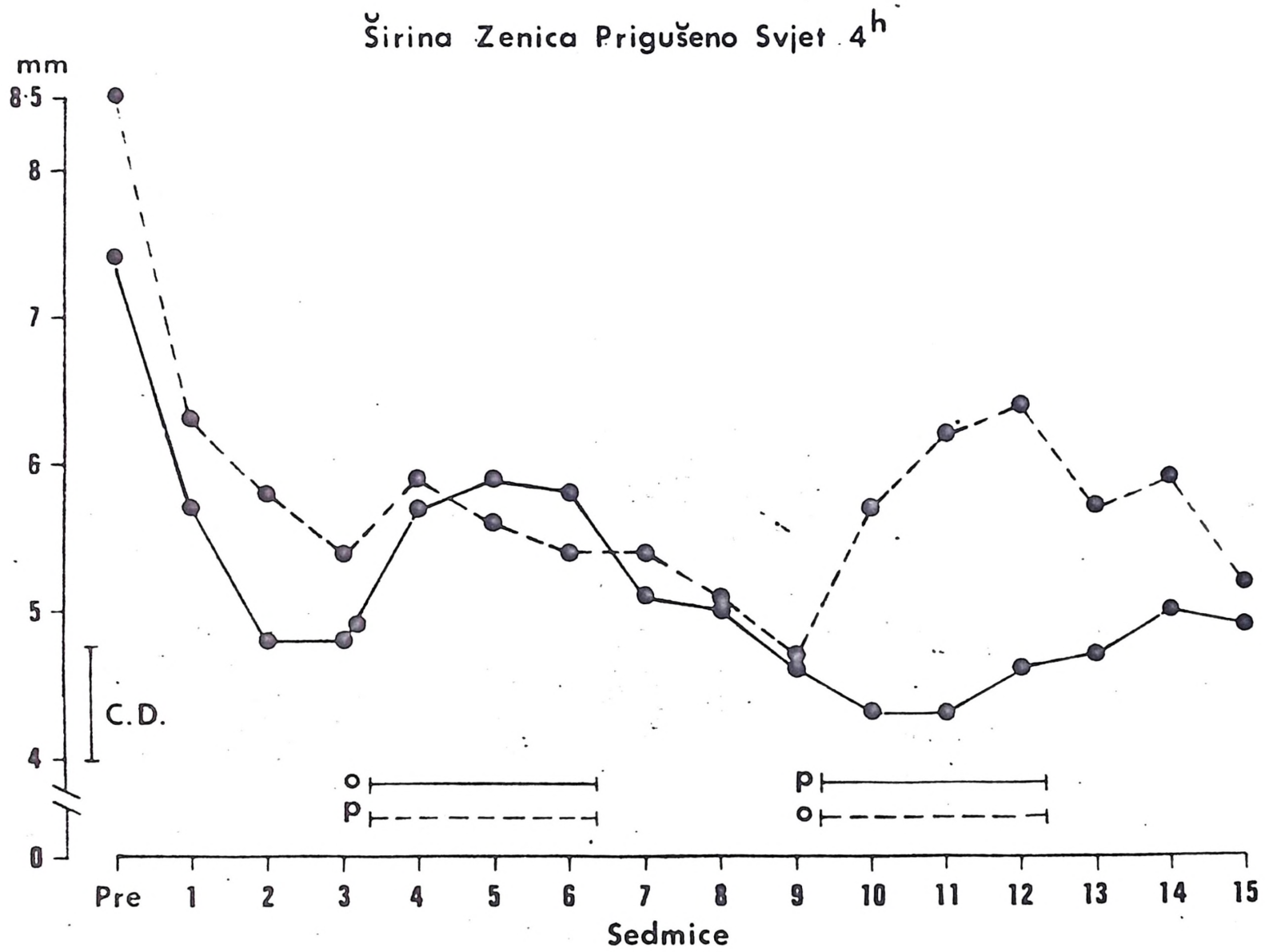
značajnije promjene u kvantitativnom izrazu procesa salivacije. Medjutim, ponovnim dodavanjem orfenadrina signifikantno se povećava lučenje, koje se i njegovim kasnijim isključivanjem ne mijenja. U prvoj grupi, kada je izvršena druga kombinacija u liječenju i uveden fenobarbiton, nije došlo do značajnijih promjena, pa ni onda kada je on isključen. Homogenost grupa je potvrdjena analizom varijance (Tbl. 31.).

3.4. Test rukopisa

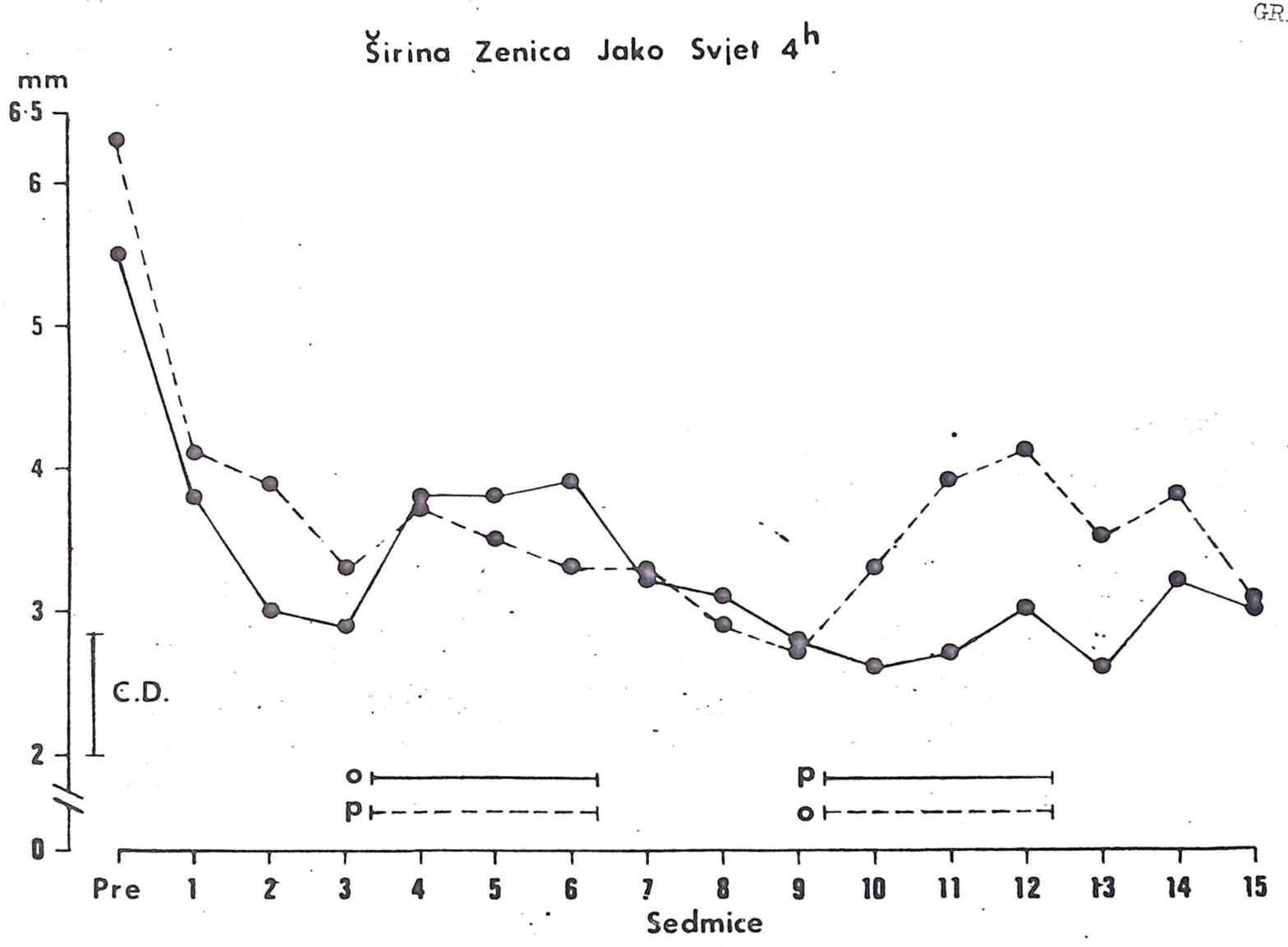
Početak terapije sa hlorpromazinom značio je i signifikantno smanjenje dužine rukopisa, a najizraženiji efekat je postignut prve nedelje terapije /Grafikon 16, TBL. 24./. U toku druge i treće nedelje terapije i pored oscilacija u dužini testa rukopisa nije bilo značajnijih promjena. Uvodjenjem u terapiju orfenadrina (O), rukopis se značajno produžava i približava dužini, koja je registrovana u pretretmanu. Istovremeno u drugoj grupi, gdje je u terapiju uključen fenobarbiton (F) nije došlo do promjene testa, ali je prilikom njegovog isključenja došlo do signifikantnog smanjenja, a takodje, ovaj efekat se vidi i u prvoj grupi, poslije isključenja orfenadrina. Uvodjenjem orfenadrina, drugoj grupi, signifikantno se povećava dužina testa, a isključenjem ne dolazi do značajnog skraćenja. Medjutim, i u ovoj prvoj grupi uvodjenje

./.

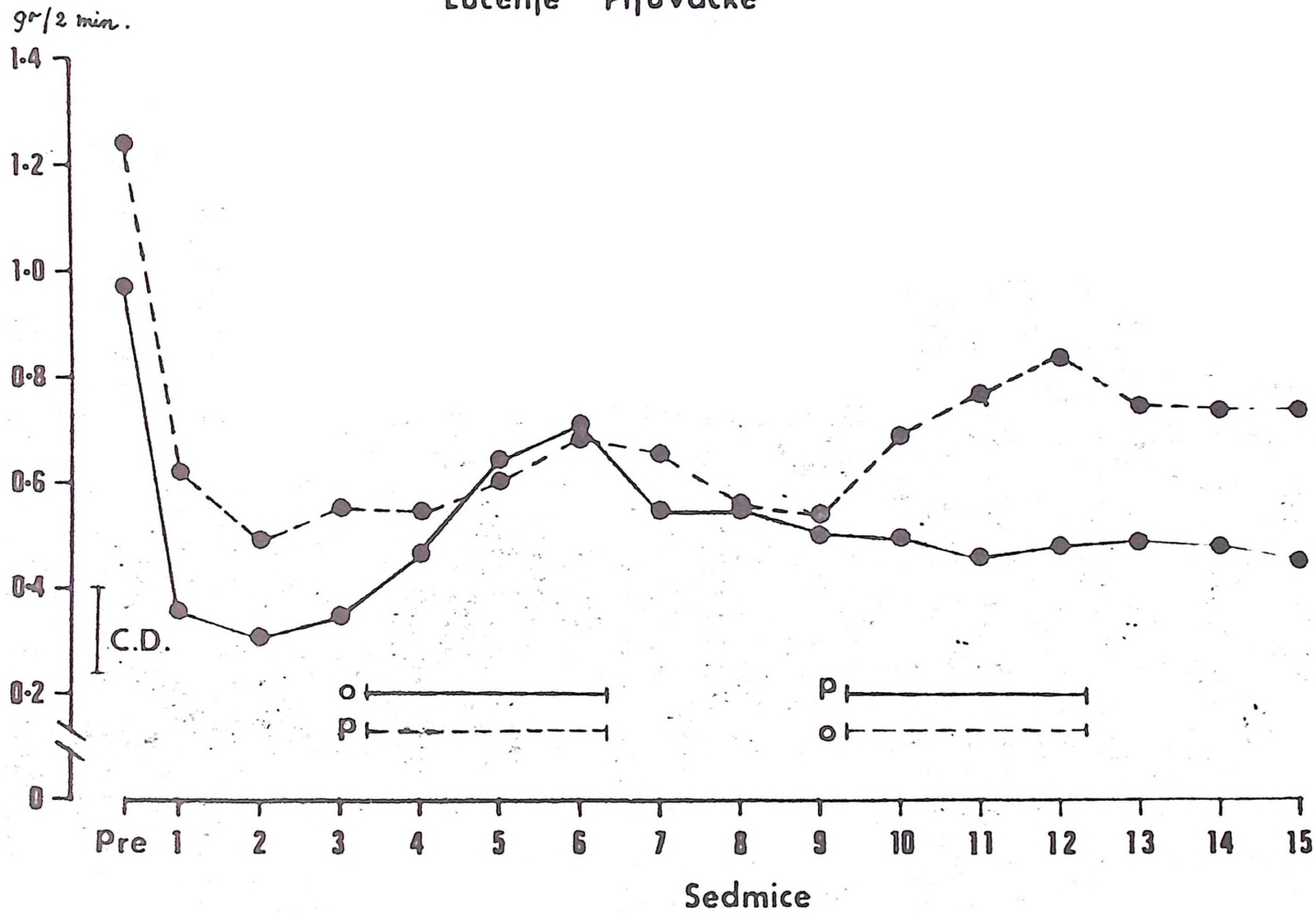
GRAFIKON 13.


Širina Zenica Prigušeno Svjet 4h
mm
8·5
8
7
6
5
4
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 14.


Širina Zenica Jako Svjet 4h
mm
6·5
6
5
4
3
2
0
C.D.
o
p
p
o
Pre
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Sedmice

GRAFIKON 15.


Lučenje Pljuvačke
gr/2 min.
1·4
1·2
1·0
0·8
0·6
0·4
0·2
0
C.D.
o
p
p
o
Pre 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Sedmice

GRAFIKON 16.

RUKOPIS

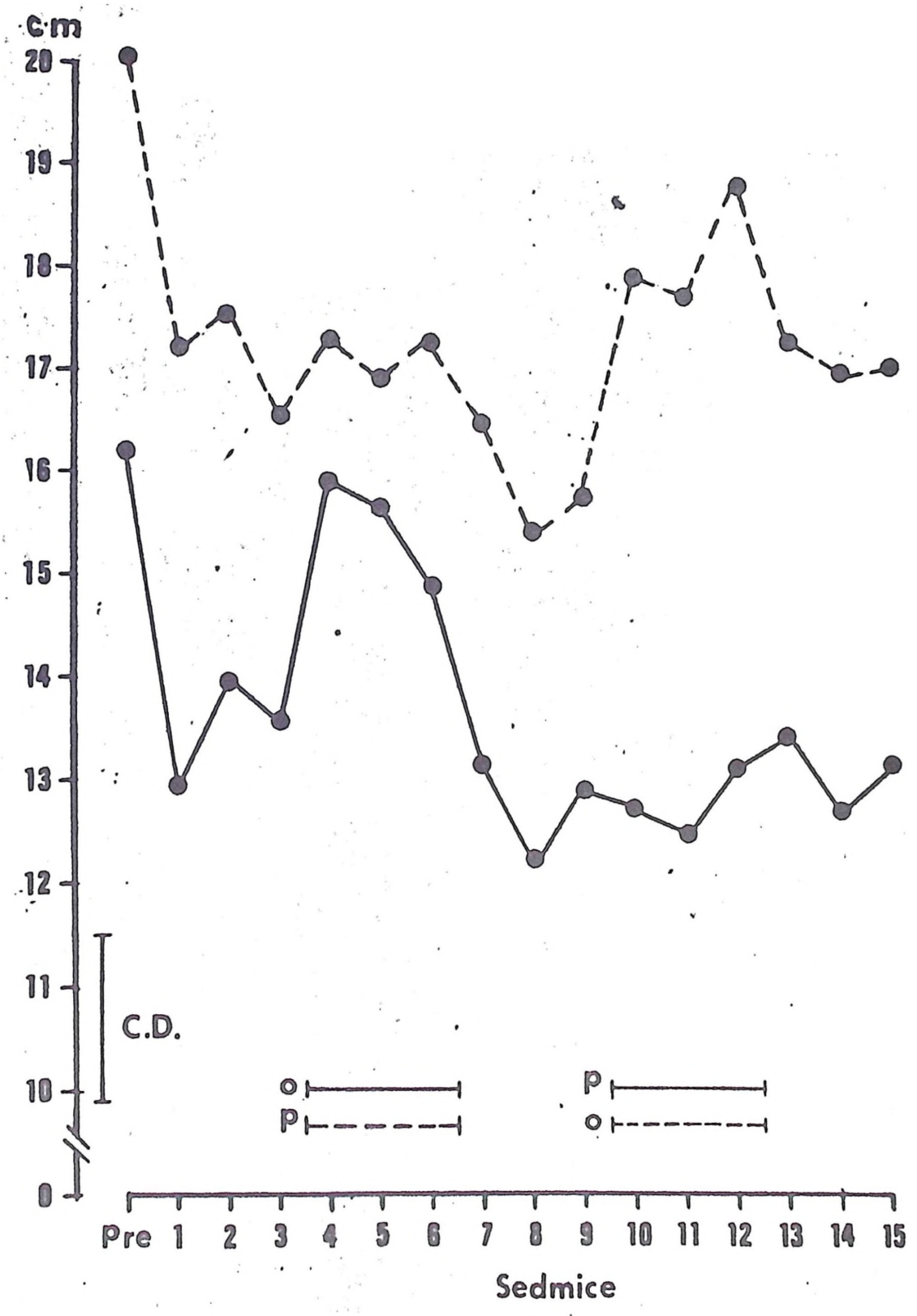


Tabela 28

Analiza varijance pulsa sjedeći položaj u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	533,34	1	533,34	4,31	n.s.
Ostatak	1.237,34	10	123,73		

Analiza varijance pulsa stojeći položaj u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	432,00	1	432,0	2,70	n.s.
Ostatak	1.598,68	10	159,86		

Tabela 29

Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	102,06	1	102,06	1,64	n.s.
Ostatak	620,87	10	62,08		

Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska sjedeći položaj u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	18,75	1	18,75	1,00	n.s.
Ostatak	187,50	10	18,75		

Tabela 30

Analiza varijance sistoličnog krvnog pritiska u stojećem položaju u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	2,06	1	2,06	0,03	n.s.
Ostatak	570,87	10	57,08		

Analiza varijance dijastoličnog krvnog pritiska u stojećem položaju u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,03	1	0,03	0,001	n.s.
Ostatak	266,68	10	26,66		

fenobarbitona, nije dovelo do značajnijih promjena, kao ni njegovo isključenje iz kombinovane terapije. Da su grupe homogene služi kao dokaz analiza varijance /Tbl. 31./.

3.5. Rejting skala - I.M.P.S.

Konstantno u obje grupe pacijenata dolazi do redukcije ukupnog psihopatološkog skora. /Grafikon 17./. Promjene su visoko signifikantne u svim fazama terapije, /Tabela 24./, ali se zapaža ne značajno usporenje u prvoj grupi, kada je hlorpromazin bio kombinovan sa orfenadrinom (C). Nisu signifikantne razlike izmedju testiranih grupa, znači da su homogene /Tabela 31./.

3.6. Homogenost grupa

U svim testovima je statistički analizirana homogenost grupa bolesnika. Izuzev za puls, kako je već opisano, gdje su grupe nehomogene, u svim ostalim mjerenjima pokazale se da su razlike izmedju grupa bolesnika nesignifikantne (Tabele 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32. i 33).

3.7. Korelacije izmedju testova /glavna studija/.

Korelacije su kalkulisane za sve rezultate koji su dobiveni u obje test tačke, kao i svaku sedmicu testiranja. Dobiveni koeficijenti korelacije izmedju testova, kao i značajnost

./.

Tabela 31

Analiza varijance lučenja pljuvačke

(test homogenosti)

Varijabilnosti	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,3	1	0,03	0,02	n.s.

Analiza varijance testa rukopisa

(tekst homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena odstupanja	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikatnost
Medju bolesnicima dvije grupe	4,43	1	4,43	0,13	n.s.
Ostatak	334,86	10	33,48		

Analiza varijance totalnog skora

I.M.P.S. rejting skala

(test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena odstupanja	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstpp.	F-test	Signifikatnost
Medju bolesnicima dvije grupe	886,32	1	886,32	4,27	n.s.
Ostatak	2.075,39	10	207,53		

./.

Tabela 32

Analiza varijance širine zenice pri prigušenom svjetlu u test tačci 2 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,08	1	0,08	0,12	n.s.
Ostatak	6,66	10	0,66		

Analiza varijance širine zenice pri jakom osvjetljenju u test tačci 2 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,18	1	0,18	0,28	n.s.
Ostatak	6,54	10	0,65		

Tabela 33

Analiza varijance širine zenice pri prigušenom svjetlu u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,08	1	0,08	0,16	n.s.
Ostatak	5,08	10	0,50		

Analiza varijance širine zenice pri jakom osvjetljenju u test tačci 4 sata (test homogenosti)

Varijabilnost	Zbir kvadrata odstupanja	Broj stepena slobode	Srednja vrijed. zbira kvadrata odstup.	F-test	Signifikantnost
Medju bolesnicima dvije grupe	0,02	1	0,02	0,028	n.s.
Ostatak	7,20	10	0,72		

koeficijenta korelacije vide se na Tbl. 32. U Tbl. 32. uvršteni su pored antipirinskog testa, nivoa hlorpromazina u test tačci 2 sata, testa rukopisa i rejting skale i fiziološki testovi, koji su registrovani u test tačci 2 sata. Za ovaj izbor odlučila su dva razloga, prvo, efekat tretmana je jači u toj poziciji /Tbl. 16, 17, 18, 19, 2o, 21, 22,23./ i drugo, nivo hlorpromazina je odredjivan za test tačku 2 sata. Veliki broj signifikantnih koeficijenata korelacije izmedju testova, znači i opravdanost izbora upotrebljenih testova u eksperimentu. Posebno se ističe konzistencija registrovanih fizioloških testova, kao i veoma osjetljiva reakcija na medikaciju sa hlorpromazinom. Svakako je od interesa uočiti veoma signifikantnu korelaciju izmedju antipirinskog testa i koncentracije hlorpromazina u plazmi, odnosno antipirinskog testa i psihopatološke skale.

GRAFIKON 17.

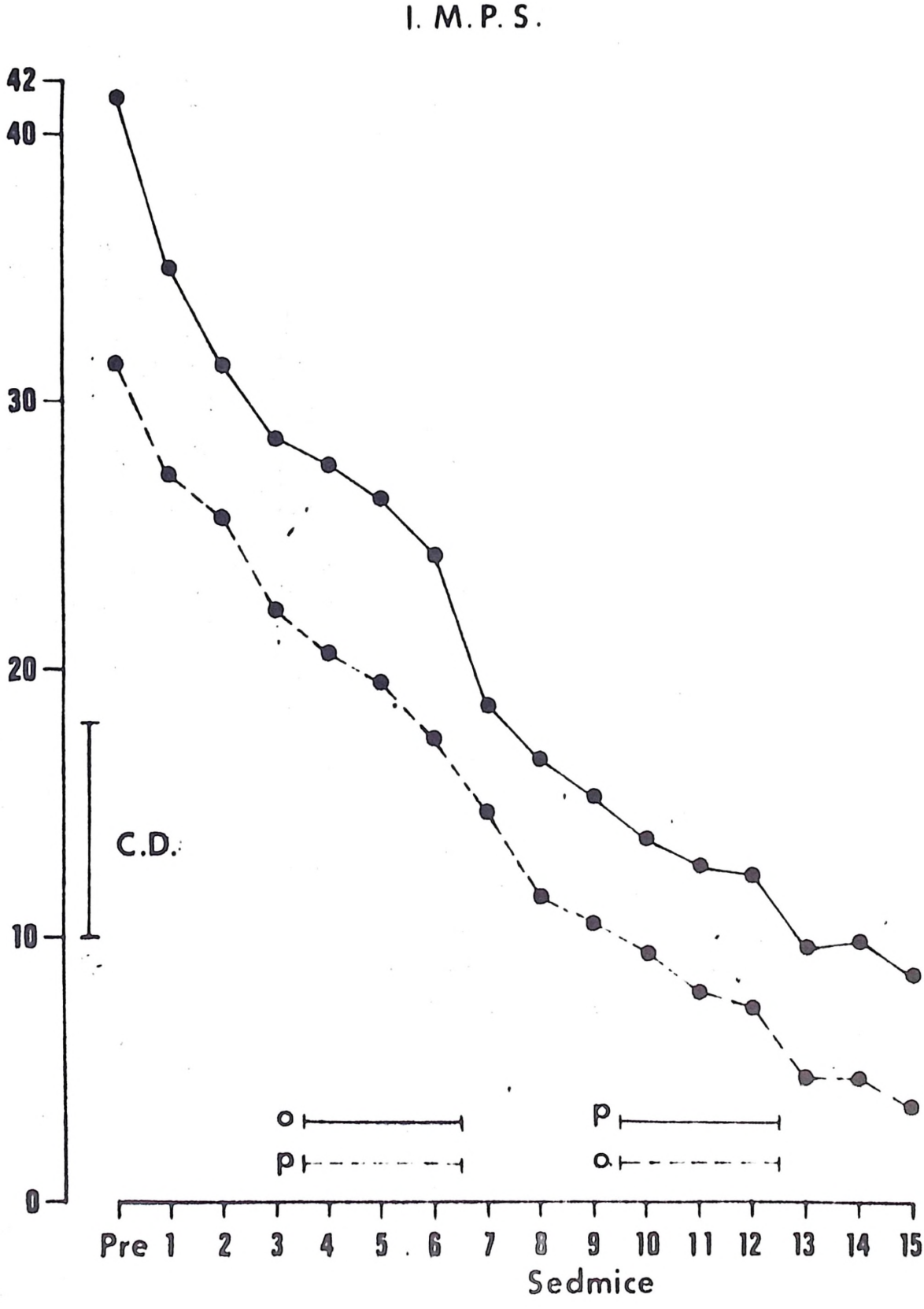

I. M. P. S.
42
40
30
20
10
0
C.D.
o
p
p
o
Pre 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
Sedmice

Tabela 34

Koeficijenti korelacije izmedju 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.2h
6. Dijastolični K.P.stojeći polož.2 h
7. Širina zenica prigušeno svjetlo 2 h
8. Širina zenica jako svjetlo 2 h
9. Lučevnje pljuvačke
10. Rukopis
11. Poluživot antipirina
12. Concentracija 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	12
2		-0,16*	-0,01	-0,37***	-0,30***	-0,28***	-0,30***	-0,24***	-0,22**	-0,03	-0,15*	0,17*	11
3			0,43***	0,68***	0,34***	0,25***	0,25***	0,26***	-0,09	-0,10	-0,19**	0,06	10
4				0,45***	0,62***	0,12	0,14	0,24***	-0,01	0,05	-0,04	0,10	9
5					0,68***	0,38***	0,39***	0,48***	0,16*	0,16*	-0,29***	-0,04	8
6						0,29***	0,30***	0,34***	0,11	0,02	0,002	-0,05	7
7							0,94***	0,43***	0,34***	0,28***	-0,28***	-0,33***	6
8								0,41***	0,34***	0,31***	-0,29***	-0,37***	5
9									0,35***	0,27***	-0,22***	-0,09	4
10										0,06	-0,12	-0,22**	3
11											-0,31**	-0,35***	2
12												-0,02	1

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

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

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

$r > 0,15$ n.s. (-)

4. D I S K U S I J A

Individualne varijacije efekta psihotropnih lijekova predstavljajų značajan problem u praktičnom pristupu liječenja u psihijatriji. Ove razlike ne zavise od patološkog stanja (somatskog ili psihičkog) organizma i "fizioloških" uslova u kojima se nalazi bolesnik: dob, pol i metabolični kapacitet jetrenih enzima (Alexanderson i Sjöqist, 1971; Brodie et al., 1971; Davies and Thorgeirsson, 1971; Evans, 1965; Gibaldi, 1971; Gillette, 1967, 1971; Mannering, 1969; Rubin et al, 1964;) nego i od genetičke predispozicije (Osborne i De George, 1959; Vesell i Page, 1968a, 1968b; Schimke, 1969; Kalow, 1968, 1971;) i niza spoljnih faktora: nikotina i puštenja (Wenzel i Broadie, 1966; Welch et all, 1967; Beckett i Triggs, 1967;) alkohola (Rubin i Lieber, 1968;) i različitih hemikalija koje se koriste u svakodnevnom životu (Conny et all, 1971; Kolmodin et al, 1969, Mittoma et al, 1968;). Još značajniju ulogu u ovom, kompleksnom problemu individualne reakcije na psihofarmak igraju i mnogi lijekovi koji se simultano upotrebljavaju u savremenoj kliničkoj farmakologiji (Conny et all, 1960; Dayton i Perel, 1971; Davies, 1970; Koch-Weser, 1971; Kunzman et al, 1968 Nelson et al., 1971; Orme i Breckenridge 1970; Weiner, 1971.) Znači niz praktičnih smetnji otežavaju "čist" pristup istraživanju u domenu, kojim se obavi ova studija. Kao prvi uslov,

./.

koji je postavljen za selekciju bolesnika, koji su uzeli učešće u studiji bio je da nisu primali medikamente, najmanje, jedan mjesec prije pretretmanskog testiranja. Konsekventno tome, mnogi tek primljeni na hospitalizaciju nisu došli u obzir, jer se ustanovilo da su konzumirali neke od psihofarmaka. Ovaj period od mjesec dana je odredjen kao kompromis, izmedju zahtjeva da se pacijenti ispituju neposredno, ili nakon kraćeg vremena do prestanka druge medikacije, kada postoji mogućnost perzistiranja lijeka i njegovih efekata, i zahtjeva da se taj period još više produži, kada postoji mogućnost akcije metabolita, ranije upotrebljavanog farmaka. Značiį objeśolucije nose rizik. Ieriodiod njesec dana pokazao se kao pogodan i u drugim prilikama (Sakalis et al, 1972, 1973.).

Od uvodjenja hlorpromazina, prvog neuroleptika prošle su dvije dekade, i već je nastala treća. U proteklom periodu težilo se pronaći efektniji psihofarmak u liječenju šizofrenije, a sa manje toksičnih uzgrednih efekata. Medjutim, mnoga pitanja efekata hlorpromazina su ostala otvorena, mada je njegova upotreba u kliničkoj psihafarmakologiji veoma velika. Tako na pr. za sada nema jasnih upustava u pogledu njegove racionalne primjene kod bolesnika, kao i objašnjenja da u nekim slučajevima njegov efekat je veoma dobar, a u drugim, uopšte nedostaje. I pored

./.

toga što različiti faktori mogu da utiču da hlorpromazin u dovoljnoj koncentraciji ne dospije na mjesto - "tkivo s kojim reaguje", kao što su poremećena apsorpcija, neprikladan način aplikacije lijeka (Curry et al., 1970 a; i Dollery et al., 1971), njegovo smanjenje plazma nivoa (Sakalis et al; 1972) i pored konstantne terapije istim dozama lijeka navodi na razmišljanje o mogućnosti indukcije vlastitog metabolizma u jetrenim mikrosomima. Do ovoga se došlo analogijom sa efektima barbiturata (Bahr et al., 1970; Breckenridge i Orme, 1971; Burns i Conny, 1965; Long, 1969; Morselli et al., 1971; Wandell i Butler 1957;), kao i nalazima direktnog mjerenja uvećanja enzimskog supstrata jetre kod životinja tretiranih sa hlorpromazinom (Conny, et al, 1960). Medjutim, do danas, kod čovjeka to nije dokazano, vjerovatno usljed nedostatka primjene pogodne tehnike. Ispitujući ovu predpostavku u ovoj studiji, antiprinski test je izabran kao monitorni sistem aktivnosti jetrenih enzima. Kao takav, antipirinski test je služio i kod drugih autora sa sličnom namjerom (Vesell i Page, 1968; 1969, Vesell et al., 1971a, 1971b, Breckenridge et al., 1973, Davis i Torgeirsson, 1972; Conny, 1967; O'Malley, et al 1971). U ovim radovima antipirin je izabran kao model - lijek za ispitivanje, jer je veoma pogodan za takvu upotrebu. Prije svega, veže se samo oko 10% za plazmu proteine

./.

(Soberman et al, 1949), ne izlučuje se nepromjenjen u urinu (Brodie et al., 1949), znači da se kompletno metabolizira i to uglavnom u jetrenom mikrosomalnom sistemu putem hidroksilacije (Brodie et al., 1949). S obzirom da je hidroksilacija jedan od najčešćih puteva metabolizma psihotropnih lijekova, tj. psihofarmaci se razgradjuju enzimima, koji nisu isključivo namjenjeni njima, nego i drugim sredstvima, uključujući i antipirin, povremena primjena ovog testa u toku terapije mogla bi da ukaže na potencijalne mogućnosti, ili kapacitet enzimskog sistema u tom momentu. Kako je poznato da je metabolizam antipirina više pod nadzorom genetičkih, nego spoljnih faktora (Vesell i Page, 1968) i da je zbog toga strogo individualiziran, jasno je da su razlike izmedju pojedinaca u testovima velike. Kod svakog posebno, ukoliko živi pod jednakim uslovima sredine ostaju uvijek iste vrijednosti metabolizma ovog lijeka. Primjenom antipirinskog testa kod zdravih volontera, jednom sedmično u toku četiri nedelje, dobio se isti rezultat koji su kod bliżanaca, koristeći i genetička ispitivanja našli Vesell i Page (1968) tj. da su individualne varijacije velike, a vrijedosti testa karakteristični za svakog pojedinca. Već u pilot studiji sa hlorpromazinom se utvrdilo da dolazi do skraćenja poluživota antipirina. Mali uzorak, pa zbog toga i nemogućnost donošenja definitivnog stava u pogledu uticaja hlorpromazina na poluživot antipirina, jasno

./.

i pored signifikantnog skraćenja, implicirao je dalja ispitivanja, koja su provedena u glavnoj studiji.

I u glavnoj studiji, hlorpromazin je uzrokovao konzistentno skraćenje poluživota antipirina, u svim slučajevima, u toku prve tri nedelje medikacije. Kombinujući u daljem toku liječenja hlorpromazina sa barbituratom i antiparkinsonskim sredstvom, monitorni sistem antipirinskog testa, pokazao je dalji pad, odnosno skraćenje poluživota antipirina kod svih dvanaest šizofrenih bolesnika. Postavljanje u eksperiment barbiturata imao je cilj da utvrdi ponašanje testova, posebno antipirinskog u uslovima kombinovane terapije iz dva razloga, prvi, barbiturati su često pomoćno, dodatno medikamenzotno sredstvo u liječenju šizofrenije i nepoznata je njegova medjusobna interakcija sa hlorpromazinom, i drugo, postavljena je hipoteza da barbiturati kao poznati induktori enzimskog sistema u jetri (Conny et. al, 1960; Davies, 1969; Cucinell et al, 1965; Kato et al, 1962; Vesell i Page, 1969) ubrzavaju i metabolizam hlorpromazina, a time i skraćuju vrijeme njegovog dejstva u organizmu. Antipirinski test i u ovom slučaju pokazao je da dolazi do daljeg skraćivanja poluživota antipirina, u odnosu na vrijeme, koje je dobiveno prilikom tretmana sa samim hlorpromazinom. Na ovaj način, dokazano je da i kratkotrajno liječenje sa fenobarbitonom ubrzava

./.

metabolizam hlorpromazina. Orfenadrin, kao antiparkinsonsko sredstvo veoma često se kombinuje sa hlorpromazinom, s ciljem da se izbjegne ili ublaži pojava ekstrapiramidalnog poremećaja (Buckle i Guilleband, 1967; Boardman i Fullerton, 1961; Ban et al, 1968; Colloguium sur le Dispal, 1960; Fokus, 1961; Herch, 1961; Gjesing, 1967; Košelka 1961; Meurice, 1961; Robinson, 1961; Disipal Symposium 1967;). I pored toga što se nastoji objasniti efekat antiparkisonskih sredstava njihovim antiholinergičnim, znači centralnim aktivnostima (Duvoisin, 1967) i farmakološkim osobinama, koje su dokazane na životinjama, postavljena hipoteza da orfendrin, takodje, ubrzava metabolizam hlorpromazina, i na taj način ne "dozvoljava" mu da proizvede ekstrapiramidalne poremećaje, dokazano je u ovoj studiji. Po istim uslovima kao i fenobarbiton, ordiniran je i orfenadrin sa hlorpromazinom i signifikantno reducirao - poluživot antipirina. Isključenjem orfenadrina i fenobarbitona, znači kada je jedini medikament u terapiji ostao hlorpromazin, došlo je do produžavanja poluživota antipirina. Ima se utisak da hlorpromazin u takvim uslovima zadržava jedan metabolični plato, koji bi odgovarao uslovima "steady state plasma levels" (kod nortripitilina ovo stanje su drugom metodom, metodom praćenja plazma koncentracije ustanovili Alexanderson et al. 1969).

./.

Kod deset depresivnih bolesnika primjena antipirinskog testa pokazala je, takodje, signifikantno skraćenje poluživota ovog testa - lijeka. Prema ovim rezultatima može se objasniti veoma praktično pitanje, zašto, nakon početka tretmana, koji je dosta neprijatan za bolesnika zbog sporednih efekata, vrlo brzo dolazi do "adaptacije organizma" i lakšeg podnošenja psihofarmaka. Svojom vlastitom indukcijom, oni povećavaju aktivnost jetrenih enzima, i ubrzavaju svoju razgradnju, znači i smanjuju svoju koncentraciju u organizmu, a time i vijek trajanja. Mada se ovom studijom nije moglo dokazati, pretpostavka, da postoje "spori" i "brzi" metabolizeri psihotropnih lijekova, i shodno tome, da iste doze ovih lijekova kod jednih izazivaju toksične efekte, a kod drugih ne, i dalje ostaje otvorena; dokazi ovome su na granici signifikantnosti, što u svakom slučaju zahtjeva provjeravanje na većem uzorku. Antipirinski test, a to se pokazalo, u ovom pravcu istraživanja može da da i definitivan odgovor. Znači, brzina eliminacije hlorpromazina i imipramina, koja nam daje niz važnih terapeutskih informacija za procjenu doze i sheme liječenja u svakom posebnom slučaju može da se procjenjuje jednostavno, direktno, jeftino i tačno spektrofotometrijskom metodom detekcije antipirina umjesto skupih, novih hromatografskih metoda, koje su još u fazi provjeravanja.

./.

Poredeći koncentracije hlorpromazina u plazmi bolesnika vidi se da postoje velike varijabilnosti. Ovaj nalaz je u skladu sa ranijim studijama (Vesell i Page, 1968; Sakalis et al, 1972.). Tendencija, da hlorpromazin već prve dvije nedelje tretmana postiže maksimum koncentracije, i da zatim lagano pada, moglo se uočiti i u ovom radu (Sacalis-a et al. 1972.). Orfenadrina, kada je bio ordiniran, doveo je do daljeg pada plazma nivoa hlorpromazina koji se nastavlja i nedelju dana po njegovom isključenju. Fenobarbiton ne postiže ovaj efekat odmah, nego do smanjenja nivoa hlorpromazina, dolazi kasnije. Posmatrajući tako dobivene krivulje kombinovane terapije ima se utisak, da u svakom slučaju orfenadrina, ali i fenobarbiton, obara koncentraciju hlopromazina u krvi, samo ne odmah, i neposredno, nego sa izvjesnim "zastojem".

Objašnjenje za ovako dobiven rezultat mogao bi se naći u nizu spekulativnih razmatranja: prije svega nedovoljna doza fenobarbitona (u eksperimentu je primjenjivana sedativna, ne hipnotička) da izazove veoma brzu indukciju enzima u jetri, pa je bilo potrebno duže vremena, da do tog efekta dodje; sam fenobarbiton (u sedativnoj dozi) uključivanjem u terapiju našao se na "brzom terenu", jer je indukcija već izvršena sa hlorpromazihom, pa mu je i u ovom slučaju potrebno vremena da se

./.

"adaptira" na takve uslove i da djeluje inducirajući; ili pak postoji specifičnost metabolizma kod šizofrenije, gdje biotransformacija oba lijeka ide posebnim sistemima, koje lijekovi medjusobno koriste samo pri dužnoj (hroničnoj) terapiji.

Svakako da konačni sud o ovome treba da donesu naredni radovi.

Promjene uzrokovane hlorpromazinom, registrovane fiziološkim testovima su već dobro poznati efekti ovog lijeka na autonomni nervni sistem (Lader, 1971; Curry et al, 1970 b; Tecce i Cole, 1972; Rosati, 1964; Di Mascio et al, 1963a i 1963 b. Cash i Quinn, 1970; Brücke et al, 1970; Andersen, 1961;). U ovoj studiji nadjeni su veoma signifikantni korelativni odnosi izmedju fizioloških testova, znači, da su veoma precizno registrovani i pored niza teškoća, koje se obično javljaju prilikom ispitivanja duševnog bolesnika, kao što su povišena uzbudjenost, nemir i nekooperativnost. Hlorpromazin uzrokuje tahikardiju kod pacijenata u sjedećem i u stojećem položaju. Dodavanjem orfenadrina i fenobarbitona, puls pokazuje tendenciju kretanja ka pretretmanskim vrijednostima. Sistolični krvni pritisak u sjedećem i u stojećem položaju signifikantno pada u toku tretmana sa hlorpromazinom sa tendencijom da

./.

se na kraju treće nedelje stabilizira. Dodavanjem orfenadrina i fenobarbitona postepeno se gubi hipotenzivni efekat hlorpromazina. Dijastolični krvni pritisak, mada ne pokazuje iste oscilacije kao sistolični, dosta vjerno slijedi njegov trend kretanja. Hlopromazin signifikantno sužava zenice pri prigušenom i jakom osvjetljenju, dok dodavanje fenobarbitona, praktično na taj efekat veoma malo utiče. Orfenadrin signifikantno ima midrijatični efekat. Može se predpostaviti da ovo nastaje ne samo njegovim centralnim dejstvom (Herz et. al. 1965), nego smanjenjem nivoa hlorpromazina. Lučenje pljuvačke je signifikantno smanjeno u početku terapije sa hlorpromazinom, i dok orfenadrin ublažgva taj efekat, jer se u toku terapije s njim količina signifikantno povećava, takav efekat se ne vidi kod fenobarbitona.

Mikrografija, koja se javlja u toku terapije sa hlorpromazinom, takodje se znatno ublažava sa orfenadrinom. Ovaj efekat hlorpromazina mogao se očekivati (Sakalis, 1972; Mattke, 1968; Haase i Jansen, 1965; Simpson, 1970). Fenobarbiton, nije doveo do promjene dužine rukopisa, kada je terapija bila kombinovana s njim.

Rejting skala, kao standardizovani psihijatrijski intervju tokom cjelokupnog liječenja pokazivala je signifikantno poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Zapaženo je lako usporenje

./.

redukcije psihopatoloških simptoma u vrijeme kada je terapiji dodat orfenadrin. S obzirom na mali uzorak, nije se moglo pristupiti detaljnoj analizi i doći do zaključka, koji od psihopatoloških faktora je više odgovoran za ovaj fenomen. Svakako, ovaj nalaz implicira i dalja istraživanja ove pojave.

Veoma veliki broj signifikantnih korelacija je nadjen u ovoj studiji. Antipirinski test korelira sa sistoličnim pritiskom u stojećem položaju, širinom zenica, lučenjem pljuvačke, sa kliničkim nalazom (rejting skala - ukupan skor) kao i sa plazma koncentracijom hlorpromazina. Ovo znači da klinički nalazi, kao i većina fizioloških testova je u uskoj vezi sa nivom hlorpromazina u krvi, odnosno antipirinskim testom. Ovim je u potpunosti opravdana tvrdnja da antipirinski test može kod psihijatrijskih bolesnika, tretiranih hlorpromazinom, da ima predikativne i dijagnostičke vrijednosti.

Već je rečeno da kardiovaskularni testovi medjusobno veoma dobro koreliraju, što znači da su veoma precizno mjereni. Posebno treba istaći vrijednost testa širine zenica, koji je u signifikantno korelativnim odnosima, skoro sa svim primjenjenim testovima studije (izuzev sa dijastoličnim pritiskom u sjedećem položaju.

./.

Takodje i test lučenja pljuvačke, korelira sa svim ostalim testovima, izuzev sa rejting skalom, što se nije ni očekivalo.

Značajna je i korelacija testa rukopisa sa ostalim mjerenjima, a posebno sa antiprinskim testom, koja prema tome povezuje "stanje metabolizma lijeka" sa finim ekstrapiramidalnim poremećajima, koji se mogu otkriti rukopisom.

Od posebnog značaja je u svakom slučaju povezanost nivoa hlorpromazina sa mjerenjima koja su učinjena u toku terapije s njim. Značaj plazma nivoa lijeka je veliki i smatra se,da je u stvari plazma nivo odgovoran za većinu fenomena koji se mogu registrovati. (Alexanderson et al. 1969; Curry et al., 1970a). U ovoj studiji osim navedene korelacije sa antiprinskim testom, signifikantne korelacije su ustanovljene sa pulsom, krvnim pritiskom, širinom zenica i lučenjem pljuvačke. Nepostojanje značajne korelacije izmedju plazma nivoa hlorpromazina i kliničkog poboljšanja, ustanovljenog rejting skalom može da se objasni efektom metabolita, koji se već nalaze u centralnom nervnom sistemu "vezani", a manjim dijelom su u krvi,veoma teško pristupačni sadašnjim tehnikama detekcije. Znači metamoliti bi bili odgovorni za produžni efekat, koji se odigrava uprkos smanjenju nivoa osnovnog lijeka u krvi. Do sličnih zaključaka došli su i drugi autori (Sakalis et al,, 1973, Lader, 1971 c).

5. ZAKLJUČAK

Primjena psihotropnih lijekova u tretmanu psihijatrijskih poremećaja znatno je izmijenila do tada važeće terapeutske koncepte, nagovještavajući nastanak psihofarmakološke ere u psihijatriji. Slijedeće dvije dekade obogatile su nas mnogim saznanjima o komplikovanim i iznad svega, kompleksnim efektima psihofarmaka. Početno oduševljenje s rezultatima liječenja duševnih bolesnika ubrzo je splasnulo, a ne mali broj nejasnih pitanja i dalje je bio bez opšte prihvatljivih odgovora. Tako m.pr. hlorpromazin ne daje iste terapeutske i sporedne efekte kod svih bolesnika, koji pripadaju, jasno, istoj nozološkoj formaciji. Predpostavilo se, da u takvim slučajevima, psihofarmakološki pristup bi eventualno mogao da bude koristan i kao metod psihopatološke klasifikacije, a ne samo u razrješenju fizioloških i biohemijskih promjena, za koje se smatra da postoje kod psihijatrijskog oboljenja.

Medjutim, nakon hlorpromazina, pojavio se veoma brzo veliki broj neuroleptika. Ovo je nastalo kao posljedica stalne želje da se proizvodi lijek koji je efikasniji u liječenju, koji će istovremeno ublažiti, ili eliminisati sporedne efekte registvorane kod hlorpromazina. Ali postalo je

./.

uskoro, sasvim jasno, da se takva sredstva razlikuju u nijansama njihove aktivnosti, a pri tome u osnovnom terapeutskom efektu su veoma slični hlorpromazinu.

Mogućnost da se nereagibilnost nekih bolesnika na hlorpromazin traži i korelira sa njegovom sudbinom u biološkom mediju, dovelo je do rasprostranjene upotrebe pokazatelja njegovog prisustva u tijelu, koncentracije u krvi, ili plazma nivoa. Nedavno je ustanovljeno da kod hospitalizovanih bolesnika, koji su održavani na stalnim dozama hlorpromazina, plazma nivoi lijeka rastu prve dvije sedmice tretmana, a zatim značajno i konzistentno opadaju. Prema tome, mogla se postaviti hipoteza da hlorpromazin indukuje metabolizirajuće enzime u jetri i tako ubrzava pad svoje koncentracije u plazmi i organizmu. Ovaj efekat je veoma interesantno posmatrati i u uslovima kada se hlorpromazin kombinuje s drugim lijekovima, kao što su barbiturati, antiparkinsonska sredstva i antidepresivi. S obzirom da se hlorpromazin najčešće u praksi kombinuje sa antiparkinsonikom, moguće je pretpostaviti da ovaj dodatni lijek postiže svoj cilj ne samo direktnim centralnim efektima, nego i inducirajući još jače metabolizam hlorpromazina, znači, smanjujući njegov nivo u

./.

u tijelu. Poznata je činjenica da ne postoji nikakvo uputstvo za racionalnu upotrebu antiparkinsonskih sredstava u kombinovanoj terapiji sa neurolepticima. Ukoliko se pokaže da oni svoj efekat postižu smanjujući nivo hlorpromazina u organizmu, možda bi jednostavnije rješenje bilo smanjiti samo dozu hlorpromazina.

Fenomen različite reagibilnosti pacijenta na hlorpromazin bi se mogao dovesti u vezu sa individualnim razlikama u brzini metabolizma. Bolesnici, koji slabo reaguju, može se pretpostaviti da i brzo metaboliziraju hlorpromazin, pa na taj način izbjegavaju duži kontakt s njim, dok oni, koji povoljno reaguju metaboliziraju sporo, i lijek ima na raspolaganju duže vrijeme za svoju aktivnost. Da bi se ispitala ova hipoteza upotrebljen je poluživot antipirina, koji služi kao monitor aktivnosti metabolizirajućeg enzimskog sistema u jetri. Ovaj model - lijek je veoma pogodan, jer se gotovo u potpunosti distribuira u ukupnoj tjelesnoj tečnosti, vezan je samo malim dijelom za plazma proteine i kao takav, ne izlučuje se u mokraći nepromjenjen, nego putem hidroksilacije primarno metaboliziran u jetri. Važno je istači, da uprkos hemijske kompleksnosti psihotropnih lijekova, većina njih se metabolizira u jetri

./.

istim putem, pomoću hidroksilirajućih enzima. Poznato je da poluživot antipirina u plazmi je genetski značajno determinisan i ostaje konstantan i karakterističan za svakog pojedinca.

U ovoj studiji antipirinski test je odabran i rad svoje hemijske stabilnosti, mogućnosti reprodukcije, kao i biološke postojanosti kod ljudi. Deset normalnih osoba, volontera, testiranih u toku četiri nedelje, jednom sedmično imalo je konzistentne poluživote antipirina, te se moglo očekivati da će ovaj test i kod bolesnika dati pouzdane rezultat

U pilot studiji pet šizofrenih bolesnika, koji nisu primali psihotropne lijekove mjesec dana prije početka testa bilo je liječeno hlorpromazinom 3x100 mg dnevno. Antipirin (10 mg/kg tjelesne težine) bio je administriran prije liječenja i kasnije u intervalima od nedelju dana, kada su uzimani uzorci krvi 2, 4, 8 i 24 sata nakon aplikacije antipirina. Dobiveni rezultati ukazuju da antipirinski poluživot se signifikantno skraćuje u toku tri nedelje ispitivanja.

. /.

U glavnoj studiji dvanaest šizofrenih bolesnika (prosjećna starost 28,08) je odabrano pod uslovom da mjesec dana prije testiranja nisu primali medikaciju psihotropnim lijekovima. Svi su bili fizički zdravi. Poslije početnog testiranja, oni su liječeni istim dozama hlorpromazina (3x100 mg dnevno) u toku 15 nedelja. Tokom četvrte, pete i šeste sedmice metodom slučajnog izbora šest bolesnika je formiralo grupu koja je primala još i orfenadrin (3x100 mg dnevno). U tom periodu drugoj grupi od šest bolesnika u terapiji je uključen fenobarbiton (3x50 mg dnevno), pored hlorpromazina. Tokom desete, jedanaeste i dvanaeste sednice, prva grupa je primala fenobarbiton, a druga orfenadrin. Znači, dizajn ukrštenog testa je upotrebljen sa vremenskim periodima od tri nedelje. Izmedju tih perioda, kao i nakon njih administriran je samo hlorpromazin. Efekti hlorpromazina na autonomni nervni sistem bili su ocjenjivani mjerenjem pulsa i krvnog pritiska u sjedećem i stojećem položaju, širine zenica i lučenja pljuvačke. Test rukopisa je upotrebljen za ocjenu ekstrapiramidalnih poremećaja, a rejting skala za evaluaciju psihopatoloških promjena. Plazma nivo hlorpromazina izvedjen je u The London Hospital Medical College.

./.

Slijedeći testovi su primjenjeni prije tretmana i u sedmičnim intervalima u toku liječenja:

1) Uzorci krvi za antipirinski test 2, 4, 8 i 24 sata nakon administracije test doze antipirina,

2) Dio od uzoraka krvi u test tačci 2 sata (to ujedno znači i 2 sata nakon jutarnje doze hlorpromazina) za procjenu hlorpromazina.

3) Puls, krvni pritisak (oboje u sjedećem i stojećem položaju i širina zenica (prigušeno i jako osvjetljenje) testirani su u test tačkama 2 i 4 sata.

4) Lučenje pljuvačke, test rukopisa i uzimanje podataka za rejting skalu izmedju test tačke 2. i 4.

Nivoi hlorpromazina u plazmi pokazuju tendenciju da poslije početnog uvećanja opadaju. Ovo je specijalno izraženo u posljednje tri nedelje studije. Orfenadrin se može dovesti u vezu sa jačim opadanjem hlorpromazina u plazmi, koji nastaje sedmicu dana nakon početka terapije s njim i traja isto toliko dugo nakon njegovog isključenja. Fenobarbiton, s druge strane, ima veoma mali efekat u vremenu kada

./.

je ordiniran. Poluživot antipirina, znatno skraćen u početku terapije, imao je tendenciju da zadrži postojeći nivo kada je u terapiji bio sam hlorpromazin. Dodatak orfenadrina i fenobarbitona uslovio je dalje ubrzanje metabolizma antipirina, Produžavanje poluživota nastaje kada su ovi lijekovi isključivani iz terapije.

Promjene na perifernim autonomnim testovima u toku cijele studije bile su značajne:

1) Hlorpromazin uzrokuje tahikardiju kod pacijenata u sjedećem i stojećem položaju i visoko je signifikantno ubrzanje pulsa.Dodatkom orfenadrina nastaje njegovo usporenje što se nalazi i kod fenobarbitona, ali u manjoj mjeri.

2) Sistolični krvni pritisak u sjedećem položaju signifikantno pada tokom prve tri nedelje medikacije sa hlorpromazinom. Nakon toga, pokazuje tendenciju da se stabilizuje, ali i tendenciju da se podigne, kada je terapiji dodat orfenadrin, i fenobarbiton. Ovaj porast je visoko

./.

signitifikantan od sistoličnog u stojećem položaju. Dijastolični krvni pritisak znatno manje je reagovao nego sistolični, ali je ipak pokazao isti trend kretanja.

3) Hlorpromazin signifikantno sužava zenice i pod uslovima prigušenog i jakog osvjetljenja. Dodatkom orfenadrina, zenice su se ponovo počele širiti. Ovaj efekat veoma slabo je izražen kod fenobarbitona.

4) Lučenje poljuvačke reducirano je na manje od polovine pretretmanske vrijednosti u toku terapije sa hlorpromazinom, i u toku cijelog eksperimenta ostaje na relativno nižim vrijednostima. Dodatkom orfenadrina dolazi do signifikantnog uvećanja salivacije; fenobarbiton je imao neznatan efekat.

5) Dužina rukopisa se signifikantno smanjila pod terapijom hlorpromazina, a ovaj efekat se gubi kada se terapiji dodaje orfenadrin. Fenobarbiton ima slab efekat.

6) Klinička rejting skala pokazuje značajno i progresivno opadanje ukupnog skora u toku cijelog petnaestonedeljnog tretmana; postojala je slabo izražena tendencija

./.

da se trend opadanja uspori u vrijeme kada je terapiji dodat orfenadrin.

Veliki broj signifikantnih korelacija dobiven je u ovoj studiji. Poluživot antipirina korelira sa sistoličnim krvnim pritiskom u stojećem položaju, širinom zenica lučenjem pljuvačke i rejting skalom. Kardiovaskularni fiziološki testovi medjusobno signifikantno koreliraju. Širina zenica korelira sa svim drugim varijabilama izuzev sa dijastoličnim krvnim pritiskom u sjedećem položaju. Slično tome, lučenje pljuvačke korelira sa svim testovima izuzev rejting skale. Dužim rukopisa korelira sa pulsom, širinom zenica i lučenjem pljuvačke i takodje sa poluživotom antipirina. Od posebnog interesa su korelacije izmedju koncentracije hlorpromazina u plazmi i drugih varijabli. Ustanovljeno je da postoje signifikantne korelacije plazma nivoa hlorpromazina sa pulsom, krvnim pritiskom, širinom zenica, lučenjem pljuvačke, kao i sa antipirinskim testom.

Hlorpromazin djeluje jače na fiziološke testove u test tačci 2 sata, izuzev, na širinu zenica, gdje je jači efekat u test tačci 4 sata.

./.

I konačno pilot studija sa antipirinskim testom izvodjena je na 10 depresivnih bolesnika (takodje,ni oni nisu primali lijekove mjesec dana prije testa) prije i nakon terapije sa imipraminom (225 mg/na dan) tri nedelje. Konzistentan i značajan pad u dužini poluživota antipirina je nadjen.

Odredjivanje poluživota antipirina bi moglo da bude korisno sredstvo u procjeni uspjeha u liječenju duševno poremećenih bolesnika. Ovim testom može se mjeriti brzina metabolizma psihotropnih lijekova. Na taj način postoji mogućnost izbora prve doze lijeka na koju se očekuje povoljan efekat, a bez pojave većeg broja sporednih efekata. Ovaj metod je relativno jednostavan u poredjenju sa znatno komplikovanim današnjim odredjivanjem nivoa lijekova u plazmi.

Oba, i hlorpromazin i imipramin, prema ovoj studiji su induktori svog vlastitog metabolizma. Predstavlja li ova činjenica i nepredvidiv gubitak lijeka u procesu liječenja zavisi od aktivnosti njihovih metabolita. Medjutim, svakako da je važno da se zna o njihovom metabolizmu, specijalno u slučajevima kada se kombinuju sa drugim lijekovima.

VI. S U M M A R Y

The introduction of the new psychotropic drugs into the treatment of psychiatric disorders changed in a most obvious way the therapeutic concepts which were valid before 1952. Hopes were expressed that these drugs would bring about a new psychopharmacological era in psychiatry. Although the subsequent two decades have brought many facts to light about the effects of these drugs, the first wave of enthusiasm has abated and a greater realisation has supervened regarding the many questions which are still unanswered. For example chlorpromazine very often does not produce the same effects in all of a group of patients apparently similar in nosology. For this reason the psychopharmacological approach might prove useful in the problems of psychopathological classification as well as elucidating the physiological and biochemical changes which are believed to exist in psychiatric patients.

Moreover, there have been a rapidly growing number of neuroleptic agents developed with the purpose of modifying unwanted effects of chlorpromazine and eliminating its side effects. It has become evident that such agents differ to some extent in their therapeutic action but may be effective where chlorpromazine has failed.

One possible reason for the failure of chlorpromazine in some patients might relate to its biological availability in the body, the most widely used index of this being the plasma level. Recently it has been found that inpatients kept on a fixed dosage of chlorpromazine, plasma levels rose over the

./.

first one to two weeks and then fell off markedly and consistently. The hypothesis could be put forward that chlorpromazine induces the metabolising enzymes in the liver and so accelerates its own breakdown. This induction effect would also have marked implications when chlorpromazine is combined with other drugs such as the barbiturates, the anti-Parkinsonian agents, and the antidepressants. Thus, it is possible that an anti-Parkinsonian agent could exert its effects not only directly by actions centrally but also by inducing the metabolism of chlorpromazine further and lowering its level in the body. Indeed, with these compounds no convincing rationale for their use has yet been put forward and it might be that simpler ways of dealing with extrapyramidal effects, such as lowering plasma chlorpromazine levels, are also more rational.

With regard to the differences in response to chlorpromazine between patients this might reflect individual differences in the rate of metabolism. The poor responder would metabolise chlorpromazione rapidly thus vitiating its effects while the responder would metabolise chlorpromazine at a slow rate.

To examine these hypotheses the half-life of antipyrine was chosen to serve as the monitor of the activity of drug metabolising enzymes in the liver. This compound has been used widely because it is distributed evenly in the total body water, it is bound to only a small extent by the plasma proteins and as it is not excreted unchanged the rate of its disappearance from plasma reflects almost completely its metabolism, primarily by hydroxylation. This is important as despite the

./.

liver especially hydroxylating enzymes. The plasma half-life of antipyrine is known to be markedly determined genetically and to remain constant providing there are no environmental influences such as the ingestion of inducing agents.

In this study, the antipyrine test was evaluated from the point of view of its chemical stability and reproducibility and its biological constancy within individuals. Ten normal subjects tested on four successive weekly occasions had antipyrine half-lives which were very consistent which led to the expectation that drug effects in patients would be discernible.

In the pilot study five patients suffering from schizophrenia who had not received medication for one month were treated for three weeks with chlorpromazine 100 mg three times a day. Antipyrine (10 mg/kg) was administered before treatment and at weekly intervals thereafter and blood samples were taken at 2, 4, 8 and 24 hour points. It was found quite consistently that the antipyrine half-life shortened significantly over the three weeks.

In the main study twelve male schizophrenic patients (average age 28.08 years) who had not received any psychotropic medication for one month were selected. All were physically healthy. After initial assessment they were treated with a fixed dose of chlorpromazine (100 mg three times a day) for fifteen weeks. During the fourth, fifth and sixth weeks six patients were allocated randomly to a group which recevied in addition orphenadrine (100 mg three times a day). During these

./.

weeks the other group of six patietns were given phenobarbitone (50 mg three times a day) as well as the chlorpromazine. During weeks 10, 11 and 12 the first group received phenobarbitone and the second group orphenadrine. In other words a cross-over design was used with three week periods. In the intervening weeks chlorpromazine only was administered.

The effects of chlorpromazine on the autonomic nervous system were estimated by measuring the pulse rate and blood pressure, both sitting and standing, pupil size and salivation rate. A simple handwriting test was used to assess extrapyramidal signs and clinical ratings were carried out to evaluate changes in psychopathology. Plasma levels of chlorpromazine were estimated in the London Hospital Medical College.

These tests were carried out before treatment and at weekly intervals during treatment:

(1) Blood samples were taken for the antipyrine test at 2, 4, 8 and 24 hours after the test dose of antipyrine.

(2) Part of these samples at the 2 hour point after the morning dose of chlorpromazine were set aside for estimations of chlorpromazine.

(3) Pulse rate, blood pressure and pupil size were recorded at the 2 and 4 hour points.

(4) Salivary secretion rate, the handwriting test and clinical ratings were made between the 2 and 4 hour points.

./.

The results showed that chlorpromazine levels tended to drop from the first week onwards. This was especially noticeable during the last three weeks of the study. Orphenadrine was associated with a further decrease in plasma chlorpromazine levels which came on a week after the orphenadrine was commenced and lasted for a week after the new drug was terminated. Phenobarbitone, on the other hand, had very little effect on the plasma chlorpromazine levels. The antipyrine half-life shortened during the first few weeks of chlorpromazine treatment but then tended to plateau during the periods when chlorpromazine alone was administered. The addition of both orphenadrine and phenobarbitone caused a further acceleration in the half-life of antipyrine, which was reversed when these additional drugs were discontinued.

Changes in the peripheral autonomic measures varied markedly throughout the course of the treatments:

(1) Chlorpromazine produced a tachycardia with the patient both standing and sitting. This pulse rate increase was highly significant. The addition of orphenadrine produced a drop in pulse rate as did phenobarbitone.

(2) Systolic blood pressure both sitting and standing decreased significantly during the firs three weeks of chlorpromazine treatment. Thereafter, the blood pressure levels tended to stabilise but here was a slight tendency to increase when orphenadrine and phenobarbitone were added. This increase was significant with standing systolic blood presure. Diastolic blood pressures were less effective than the systolic but showed the same trends.

./.

(3) Chlorpromazine significantly diminished pupil size under conditions of both dim and bright illumination. This diminution was reversed by orphenadrine but phenobarbitone had very little effect of this kind.'

(4) Salivary secretion was reduced to less than half by chlorpromazine during the first three weeks of treatment and then remained low. The addition of orphenadrine produced a significant rise in salivation; phenobarbitone had little effect.

(5) Handwriting lenght was significantly diminisched by chlorpromazine and this effect was reversed by the addition of orphenadrine. Phenobarbitone had no such effect.

(6) Clincial ratings showed a marked and progressive decrease throughout the 15 weeks' treatment period; there was a slight tendency for this rate of decrease to slacken somewhat when orphenadrine was added.

Many significant within patient correlations were found. The half-life of antipyrine correlated with standing systolic blood pressure, pupil size, rate of salivation and the clinical ratings. The cardiovascular measures correlated significantly with each other. Pupil size correlated highly with all other variables except sitting diastolic blood pressure. Similarly, the rate of salivation correlated with all measures except clinical ratings. Handwriting lenght correlated with pulse rate, pupil size and salivation rate and also with the antipyrine half-life.

./.

Of particular interest were the correlations between plasma chlorpromazine and the other variables. Pulse rate, blood pressure, pupil size, salivation and antipyrine half-life all correlated with this variable.

Chlorpromazine effects were more marked on the physiological measures at the 2 hour point except for the size of the pupils where the effect was more marked at 4 hours.

In a final pilot study the antipyrine test was carried out on 10 drug-free depressed patients before and after treatment with imipramine (225 mg/day) for three weeks. A consistent and marked drop in antipyrine half-life was noted.

The determination of the half-life of antipyrine would appear to be a useful instrument in determining the progress of treatment in mentally disturbed patients. With this test the rate at which psyvhotropic drugs are likely to be metabolised can be estimated. In this way it should be possible to select the most appropriate dosage for clincial response without too many and too severe unwanted effects. This method is relatively simple in contrast with the more complicated procedures of estimation of the blood level of drugs.

Both chlorpromazine and imipramine appear to be inducers of their own metabolism. Whether this is a potentially disadvantageous process depends on whether the metabolites produced are psychotropically active or inactive. Nevertheless, it is important to know more about such metabolism especially when other drugs are added.

7. A P E N D I K S

Apendiks I

Izvodi iz istorija bolesti (glavna studija).

(1) Č.K., 1949. godina, student

Primljen na 5 hospitalizaciju radi pogoršanja bolesti. Iz porodične anamneze: Otac afektivno labilan. Majka nepredvidivih postupaka, indiferentna prema djeci. Veoma brzo se razveli i odgoj djece preuzela očeva majka.

Iz lične anamneze: Kao dijete bio preosjetljiv, povodljiv, razmažen i afektivno vezan za baku. Školu pohadjao s promjenljivim uspjehom. Upisan na Ekonomski fakultet, ispite ne daje redovno. U toku puberteta bio je veoma svojeglav i tvrdoglav.

Dosadašnje hospitalizacije:

I : 19.8. - 28.12.1970.god. Dg. SCHIZOPHRENIA

II. 19.3. - 22.3.1971.god. Dg. SCHIZOPHRENIA

III. 12.5. - 20.7.1971.god. Dg. SCHIZOPHRENIA

IV. 20.1. - 17.5.1972.god. Dr. SCHIZOPHRENIA

Sadašnja bolest: počela 3-4 mjeseca prije prve hospitalizacije kada je postao zamišljen i zabrinut. Nisu ga interesovale posebno nikakve stvari. U toku boravka u Švedskoj 1970. godine gdje je posjetio strica počeo se čudno ponašati

imao je pojačan strah, grimasirao je, halucinirao, imao osjećaj da je u centru pažnje i da ga progone. Neposredno poslije toga primljen na kliniku. Po izlasku iz klinike kraće vrijeme bio je neupadnog ponašanja, ali je po drugi put primljen zbog jakog ekstrapiramidalnog rigora muskulature, koji je nastupio uslijed predoziranja Liogen depoa. U toku treće hospitalizacije bilo je evidentno propadanje ličnosti, afektivna tupost, rigidnost, nesistematizovane paranoidne ideje i halucinatorni doživljaji. Četvrta i peta hospitalizacija uslijedila su veoma brzo sa jasno ispoljenim padom psihičkog potencijala i dezintegracijom ličnosti.

Organski neurološki nalaz, kao i labaratorijske pretrage su u fiziološkim granicama. U toku petog boravka tretiran je Largactilom, Luminalom i Disipalom i došlo je do relativnog poboljšanja.

DG.: SCHIZOPHRENIA.

(2) N.R. 1949.godine, radnik.

Ovo mu je drugi boravak na Klinici, a primljen je zbog halucinacija i paranoidnih interpretacija.

Porodična anamneza: otac alkoholičar, kada je u pijanom stanju "nemoguć , maltretira sve oko sebe", a dok je trijezan podnošljiviji je. Majka je mirna, pokorna i poslušna. Djeca su

./.

uglavnom sva vezana za majku /još ima tri sestre, koje su zdrave/.

Iz lične anamneze: najmladje dijete u porodici. Enuresis nocturna do 11. god. života. Živio je "pod strahom od oca". Dobar djak, završio je kurs za tokara.

Premorbidna ličnost: miran, tih, povučen, stidljiv, nepovjerljiv i povodljiv.

Seksualni život: pubertet 14 godina, često onanisao do ženidbe, sa ženom redovni i uredni odnosi. U bračnom životu nema nikakvih poteškoća.

Prva hpspitalizacija: 1966. godine ispoljilo se sa slikom atipične depresije, fenomenima derealizacije i depersonalizacije. Otpušten sa sumnjom da se radi o hebefreniji.

Sadašnja hospitalizacija: u medjuvremenu od prve hospitalizacije bio je funkcionalan, mada povučen u sebe, rijetko je zalazio u društvo. Iznenada par dana prije prijema uznemirio se, dobio je slušne halucinacije, koje su imale karakter optuživanja i prijetnji i koje su bile izvor paranoidnih interpretacija. Izraženi su bili, takodje, i fenomeni derealizacije i depersonalizacije. Depresivnog afektiviteta. Na terapiju Largactilom, Disipalom i Luminalom došlo je veoma brzo do poboljšanja, halucinacije su isčezle, afektivno se relaksira

nestali su fenomeni derealizacije i depersonalizacije, ali su duže vremena perzistirale paranoidne interpretacije, sumnjičavost, osjećaj da je potcjenjen, omalovažavan i namjerno onesposobljen. Organski neurološki kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama.

DG .: ŠCHIZOFHRENIA.

(3) M.N., 1944. godine, bez zanimanja

Iz porodične anamneze: otac alkoholičar.

Iz lične anamneze: uvijek usamljen, strašljiv, nije bio sklon nestašlucima, naročito se bojao grmljavine, kada je tražio da ga zaštiti majka. Nije služio Armiju, nije imao seksualnih odnosa.

Dosadašnje hospitalizacije:

I. Boravak: 10.9 - 5.10.1964.godine Dg.PSIHIČKI INFANTILISMUS SA SENZITIVNOM REAKCIJOM

II. 24.II - 11. V 1968. godine Dg.HEBEFHRENIA

III. 28.6. - 16.11.1971.godine Dg. HEBEFHRENIA

Sadašnja bolest: sredinom 1964. godine počeo je izbjegavati školske drugove, a to je shvaćeno posljedicom

./..

neuspjeha u školi. Osamio se. Odbijao je hranu, a i kada je jeo, tražio je da ostane sam u kući. Izgledao je prestrašen. Prilikom hospitalizacije (I) zapažene su senzitivne ideje odnosa, osamljenost i skrivanje od bolesnika. Po otpustu sa Klinike bio je pod nadzorom neuropsihijatra i relativno dobro se osjećao, završio je posljednji razred Šumarske škole, ali nije diplomirao. Kraće vrijeme 1965. godine bio je agresivan u odnosu na roditelje, postao je preosjetljiv i još više se odvojio od okoline. Remisija je uslijedila i bez liječenja. Medjutim, 1968. godine stanje se ponovo pogoršalo pa je hospitalizovan (II) Tom prilikom ispoljavao je hipohondrijske sumanute ideje, bio je bezvoljan, apatičan, inertan, osamljen, inhibiran i afektivno hladan. Poslije relativno kraće remisije ponovo je primljen (III) na Kliniku sa jasnije izraženim propadanjem ličnosti, bio je zapuštene spoljašnosti, stuporozan, negativističan, duže vremena je ostajao u istom položaju, najčešće ukočen kao kip. U toku sadašnjeg (IV) boravka ispoljavao je paranoidne stavove prema okolini, povremeno i ideje veličine, svemoći i omnipotentnosti. I ovaj put je ispoljio čitav niz katatonih simptoma. Organski neurološki, kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. Tretiran je Largactilom, Disipalom i Luminalom,

./.

što je dovelo do afektivne relaksacije, izvjesnog, ali ne signifikantnog distanciranja od sumanutih ideja. Medjutim ponašanje je i dalje ostalo bizarno, sa povremenim iznenadnim pojavama neadekvatnog smjeha, upadica i najave nečega specijalnog, a, što ne želi da objašnjava.

DG.: HEBEPHRENIA

(4) M.R. 1937. službenik

Bolesnik po drugi put primljen na Kliniku, zbog pogoršanja bolesti.

Iz porodične anamneze: jedan ujak duševni bolesnik, dva brata ležala na ovoj klinici pod dg. Schizophrenia. Otac afektivno krut, majka povučena i nekomunikativna.

Iz lične anamneze: psihomotorni razvoj u ranom djetinjstvu uredan. Školovanje je proteklo bez problema. Seksualni život: nije imao do sada seksualnih odnosa. Onaniše. Premorbidna ličnost: uvijek miran, povučen, stidljiv, sumnjičav, nepovjerljiv i sklon hipohondrijskim tegobama.

Sadašnja bolest: bolest nastala postepeno krajem 1971. godine tj. godinu dana prije ove hospitalizacije, a manifestovala se sumanutim idejama proganjanja, koje su nastale postepeno iz ideja odnosa, zatim služnim halucinacijama, autizmom, anksioznošću i psihomotornim uzbudjenjem. Poslije prve hospitalizacije kada je tretiran Nozinanom i Liogenom došlo je do veoma kratke remisije, a zatim hospitalizacije u Psihijatrijskoj bolnici, mada nešto duže remisije u kojoj je bio uglavnom nefunkcionalan, ali miran. U toku ovog ležanja na Klinici sumanute ideje su "evoluirale" u objašnjenjima da je našao "krivca" u majci i njenoj familiji. Povremene slušne halucinacije optužujućeg karaktera dovodile su do pojačanja anksioznosti, jačeg psihomotornog nemira. Organski neurološki,kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. Tretiran je Largactilom, Luminalom i Disipalom, a na ovu terapiju se afektivno relaksirao, u odnosu na sumanute ideje je distanciran, ali i dalje sumjičav, bez spontanih komunikacija sa okolinom, afektivno rigidan i hladan.

DG.: SCHIZOPHRENIA

(5) N.Č. 1953. učenik

Na kliniku primljen po 4-ti put, jer je znatno izgubio na težini, odbijao je hranu, bezrazložno se smijao, govorio da s njim upravljaju djavoli, imao halucinatorne doživljaje.

Iz porodične anamneze: jedna tetka izvršila suicid.

Iz lične anamneze: već u ranom djetinjstvu povučen, uglavnom je bio kod kuće, postepeno zanemario školovanje.

Iz sadašnje bolesti: bolest počela neprimijetno dvije godine prije prve hospitalizacije (30.10.71. do 14.1. 1972. godine) sa idejama da je nenormalno razvijen. Postao je potpuno šutljiv, povučen, razmišljao je o nečem što drugi nisu mogli dokučiti. U toku te prve hospitalizacije ustanovljeno je uglavnom poremećaj u afektivitetu (tupost, rigidnost, paratimično grimasiranje, monologiziranje). Poslije kratkotrajne remisije primljen po drugi put na Kliniku sa identičnom kliničkom slikom (od 12.2.72. godine do 17.3.1972.godine).

./.

Treći boravak je uslijedio vrlo brzo (od 3.5. do 29.5.72. godine). Tada su se jako ispoljile slušne halucinacije i paranoidne interpretacije. Poslije kratkotrajne remisije po četvrti put je primljen na kliniku kada zauzima neprijateljski stav prema svojoj okolini, pun gorčine, anksiozno je napet, doživljava slušne halucinacije, pomalo agresivan, učestalo se bezrazložno kikoće,ili se bizarno uvija tijelom. Organski neurološki,kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. Na kombinovanu terapiju Largactilom, Luminalom i Disipalom došlo je do znatnog poboljšanja: afektivne relaksacije, mogućnosti za bolji kontakt sa drugima, nestanak halucinatornih doživljaja, ali je i dalje podozriv, sumnjičav, afektivno tudj i bez spontanosti.

DG.: HEBEFHRENIA

(6) R.S. 1941.godine, student

Iz porodične anamneze: nema ništa osobito.

Iz lične anamneze: uvijek je bio osamljen, ne društven, ali do diplomskog ispita na Arhitektonskom fakultetu odličan djak i student. Armiju nije služio. Bez heteroseksualnog interesa.

./.

Iz sadašnje bolesti: Prva hospitalizacija 1966. godine na Psihijatrijskoj klinici u Ljubljani. Druga hospitalizacija krajem 1971. godine i početkom 1972. godine na Neuropsihijatrijskoj klinici u Sarajevu (uvijek dg. Schizophrenia). Od samog početka kliničkom slikom su dominirale paranoidne sumanute ideje, autizam, halucinatorni doživljaji i sumanute ideje realizacije nekih idejnih projekata u arhitekturi. Organski neurološki kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. U toku ovog boravka tretiran je Largactilom, Disipalom i Luminalom, što je dovelo do dosta stabilne remisije, manjeg afektivnog angažovanja i investicije na sumanute interpretacije.

(7) N.B. 1935. godine zemljoradnik

Na kliniku primljen zbog halucinatornih doživljaja, ideja proganjanja i agresivnog ponašanja kod kuće.

Iz porodične anamneze: nema ništa osobito.

Iz lične anamneze: navodno psihosomatski razvoj u ranom djetinjstvu bio je uredan. Nešto kasnije poznat po time što je bio usamljen, izbjegavo je društvo, nije se interesovao za djevojke. U 20 godini bio je svega dva mjeseca

./.

na služenju Armije, kada je vraćen zbog čudnog ponašanja. Bavio se zemljoradnjom, išao je na redovne kontrole kod meuropsihijatra i uzimao lijekove. Nije bilo ništa čudnog u njegovom ponašanju.

Iz sadašnje bolesti: bolest je postala uočljiva tek nakon "odsluženja vojnog roka 1957. godine kada je kao trajno nesposoban otpušten, odnosno kada je ležao na Neuropsihijatrijskoj klinici u Zagrebu. Postao je sumnjičav, još povučeniji u sebe i grub prema roditeljima. To stanje je bilo moguće kontrolisati do šest mjeseci prije prijema m Kliniku, ali od tada je postao agresivan, napadao je komšije, roditelje, razbijao je namještaj, bježao od kuće, palio kuću, rušio je i nastojao "sagraditi po sopstvenom planu". Na kliniku je primljen u stanju dubljeg autizma, jače anksiozno napet, sa halucinatornim (slušnim) doživljajima, neprijatnog karaktera, sa paranoidnim i neprijateljskim stavovima prema svojoj okolini i sa naznačenim hipohondriskim idejama. Organski i neurološki nalazi su u fiziološkim granicama. Tretiran je Largactilom, Disipalom i Luminalom. Na ovu terapiju došlo je do remisije u kojoj su evidentne

sekvele psihoze: afektivna rigidnost i tupost, nedostatak spontanosti, pad energetskog potencijala.

DG.: SCHIZOPHRENIA

(8) R.I. 1954. učenik

Iz porodične anamneze: otac boluje od čira na stomaku.

Iz lične anamneze: u ranom djetinjstvu bio je neupadan. Kasnije veoma dobar djak, povučen, miran, pedantan, volio da se "druži samo sa knjigama".

Iz sadašnje bolesti: početak, postepen, 1969. godine sa polimorfnim somatskim tegobama, povlačenjem u sebe gubitak interesa za društvo i njegove obaveze u društvu, zatim grimasiranjem, mrštenjem čela, monologiziranjem a kasnije čulnim obmanama (slušne halucinacije). Radi toga hospitalizovan prvi put od 19. IX - 7. XII 1970. godine, (Hebephrenia). Poslije remisije od oko godinu dana ponovo primljen na Kliniku sa identičnom kliničkom slikom (2.9. - 9.11.1971.). Po izlasku jedno vrijeme se uključio u izvjesne zajedničke akcije sa vršnjacima, ali se primijetilo

./.

da nije u stanju da prati nastavu. Kasnije je nastalo pogoršanje,koje se kao i ovaj put manifestovalo autizmom, mutizmom, neprijateljskim stavom prema okolini, halucinatornim doživljajima, fenomenima derealizacije i depersonalizacije- Organski neurološki,kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. U toku ovog trećeg boravka (11.IX 72. - 23. II 1973.) tretiran je Largactilom, Luminalom i Disipalom i nastupila je remisija u kojoj su očigledne sekvele: afektivna rigidnost i tupost, pasivan stav u društvu, nedostatak spontanosti, sporo misaoni tok i pad psihičkog potencijala.

DG.: HEBEFHRENIA

(9) P.N. 1936. poljoprivredni proizvodjač

Razlog za prijem na Kliniku je bio u tome, što je bolesnik postao agresivan, povukao se u sebe i optuživao druge da ga progone.

Iz porodične anamneze: otac 70 g dementan, ranije bio miran i blage naravi. Majka neupadnog ponašanja. Njegov brat blizanac ležao 1972. godine na ovoj Klinici i otpušten pod dg. Depressio psychica.

./.

Iz lične anamneze: psihomotorni razvoj u ranom djetinjstvu uredan. Armiju služio puni rok. Žena i djeca su zdravi.

Premorbidna ličnost: uvijek na svoju ruku - "čudak", nije bio previše nikad vezan za bilo koga - afektivno hladan, sumnjičav i podozriv.

Sadašnja bolest: nastala postepeno, a manifestovala se idejama proganjanja, pojačanim strahom, agresivnošću i neprijateljskim stavom prema okolini, povlačenjem u sebe autizmom, negativizmom, stereotipnim stavom i pokretom, kao i maniriranim ponašanjem. Organski neurološki nalaz kao i laboratorijski su u fiziološkim granicama. Liječenje sa Luminalom, Disipalom i Hlorpromazinom dovelo je do postepenog razbijanja autizma, nestanku sumanutih interpretacija, afektivne relaksacije, ali su uočljive promjene: afektivna hladnoća, nezainteresovanost za zbivanja, koja nisu u vezi neposredno s njim.

DG.: SCHIZOPHRENIA

./.

(10) M.G. 1954. učenik

Na kliniku je primljen zbog zanemarivanja škole i društvenih odnosa, optuživanja majke da je kriva za njegovu nesreću i skrivanja u kući od posjetilaca.

Iz porodične anamneze: nema ništa naročito.

Iz lične anamneze: navodno psihomotorni razvoj bio je uredan u najranijem djetinjstvu. Odličan djak, ali uvijek miran, stidljiv, sklon maštanju. Bez seksualnog interesa.

Sadašnja bolest: počela prije dvije godine gubitkom interesa za školu i drugove, osamljivanjem u kući, stalnim posmatranjem u ogledalu. Smatrao je da je ružan, a da je za to kriva majka. Ponaša se kao pod nečijim uticajem (majke). Na Kliniku je primljen sa izraženom anksioznosti i psihomotornim nemirom bizarnih pokreta i gestikulacija, sa paranoidnim stavom prema okolini, afektivnim indiferentnostima i nedostatkom spontanosti. Tretman na klinici sa: Hlorpromazinom, Disipalom i Luminalom postignuta je afektivna relaksacija i distanciranje od paranoidnih stavova. Organski

./.

neurološki kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama.

DG.: HEBEFHRENIA

(11) E.H. 1940. radnik

Na kliniku primljen pod Dg. Halucinatorno-paranoidni sindrom.

Iz porodične anamneze: Enuresis noctorna do 10-e godine. Pavor nocturnus do 12-e godine.

Premorbidna ličnost: sranežljiv i stidljiv, više povučen u sebe. Sadašnja bolest. Početak dosta nagao sa bezrazložnim strahom, polimorfnim somatskim tegobama, osjećajem krivice, elementarnim slušnim i vidnim halucinacijama, kao i paranoidnim interpretacijama. Povremeno zauzima bizarne stavove i gestikulacije. Kraće vrijeme hospitalizovan u fočanskoj bolnici. Organski neurološki kao i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. Na klinici je tretiran Largactilom, Disipalom i Luminalom, što je dovelo do smanjenja afektivne investicije na sumanute interpretacije, nestanka čulnih obmana, ali je evidentan pad psihičkog potencijala

i afektivni ribiditet, nesigurnost u komunikaciji sa okolinom što se može shvatiti kao sekvele psihoze koju je prošao.

DG.: SCHIZOPHRENIA

(12) M.S. 1935. mašinski tehničar

Bolesnik na Kliniku primljen zbog učestalih halucinatornih doživljaja, ideja proganjanja i anksiozno - depresivnog raspoloženja.

Iz porodične anamneze: otac strog i surov. Jedna sestra duševni bolesnik. Majka u 56 godini "slom živaca". Jedna bliska rodjaka izvršila samoubistvo, prethodno liječena u duševnoj bolnici.

Iz lične anamneze: ranije je bio društven i veseo, na poslu je veoma ljut i strog. U školi uvijek njbolji.

Sadašnja bolest: je počela prije godinu dana sa neodredjenim strahom, nervozom, a kasnije slušnim haluci-

./.

nacijama, paranoidnim stavom, odvajanjem od društva. Organski neurološki i laboratorijski nalazi su u fiziološkim granicama. Na terapiju Largaktilom, Disipalom i Luminalom halucinacije su iščezle i afektivno se smirio, ali je i dalje zadržao paranoidni stav prema okolini.

DG.: PARANOIDNO - HALUCINATORNI SINDROM

Apendiks II

Kompletni rezultati kod jednog bolesnika glavne studije; primjer: Č.K.

Poluživot antipirina(u časovima)

	Test	Retest
Sedmica tretmana		
Pre	11,6	10,9
1	11,1	9,4
2	9,6	9,5
3	9,1	9,1
4	8,5	8,4
5	8,1	8,1
6	7,9	7,9
7	9,7	9,7
8	9,4	9,3
9	9,4	9,3
10	7,6	6,7
11	6,4	6,3
12	6,4	6,3
13	9,6	9,7
14	9,4	9,2
15	9,4	9,7

Plazma nivo hlorpromazina (nanogrami/ml)

Test tačka (vrijeme)	2^h
Sedmica tretmana	
Pre	0
1	2,2
2	13,9
3	10,6
4	17,1
5	48,1
6	8,3
7	9,9
8	56,3
9	40,6
10	13,9
11	20,0
12	23,3
13	59,2
14	19,8
15	5,6

Puls $\frac{\text{sjedeći položaj}}{\text{stojeći položaj}}$

Test tačka (vrijeme)	2	4
Sedmica tretmana		
Pre	100/112	102/108
1	128/128	130/128
2	130/140	128/136
3	124/130	120/128
4	120/124	116/120
5	82/104	96/108
6	80/72	76/92
7	122/120	100/110
8	108/120	108/108
9	100/104	108/108
10	88/88	86/86
11	92/100	96/96
12	110/120	108/116
13	100/120	108/124
14	100/116	104/120
15	120/124	108/116

Krvni pritisak (sjedeći položaj)

Test tačka (vrijeme)	2	4
Sedmica tretmana		
Pre	125/80	125/80
1	130/80	128/80
2	120/80	125/80
3	120/80	125/80
4	120/80	125/80
5	120/80	125/80
6	130/80	125/80
7	125/75	120/80
8	110/80	120/80
9	120/80	120/80
10	120/80	120/80
11	125/80	120/80
12	120/80	125/80
13	125/80	120/80
14	120/80	130/80
15	125/80	125/80

Krvni pritisak (stojeći položaj)

Test tačka (vrijeme	2	4
Sedmica tretmana		
pre	130/80	130/85
1	125/80	116/75
2	110/75	110/80
3	110/75	125/80
4	116/80	120/80
5	116/75	110/75
6	130/80	125/80
7	125/75	115/80
8	105/80	115/80
9	112/80	120/80
10	116/80	120/80
11	120/80	120/80
12	110/75	116/80
13	105/75	108/75
14	110/75	116/80
15	110/75	108/75

Širina zenica — prigušeno svjetlo / jako svjetlo

Test tačka (vrijeme)	2	4
Sedmica tretmana		
pre	8/6	8/6
1	6,5/4,5	6/4
2	5/3	5/3
3	5/3	5/3
4	6/4	6/4
5	6,5/4,5	6/4
6	7/5	6/4
7	4/2	5/3
8	3,5/1,5	4/2
9	3,5/2	4/2
10	3/2	4/2
11	3/2	3/2
12	4/2	3/2
13	5/3	4/3
14	5/3	6/4
15	6/4	6/4

Lučenje pljuvačke
(gr/ 2 min.)

Sedmica tretmana	
pre	0,9
1	0,3
2	0,25
3	0,28
4	0,35
5	0,5
6	0,70
7	0,43
8	0,71
9	0,65
10	0,50
11	0,40
12	0,50
13	0,40
14	0,35
15	0,70

Test rukopisa
(cm)

Sedmica tretmana	
pre	17,2
1	15,3
2	15,7
3	15,3
4	17,6
5	18,4
6	18,4
7	18,2
8	16,4
9	15,9
10	16,8
11	16,5
12	18,0
13	15,4
14	15,7
15	15,9

Ukupni skor I.M.P.S. rejting skale

sedmica tretman	
pre	- 39,06
1	- 32,19
2	- 27,7
3	- 26,78
4	- 24,33
5	- 19,99
6	- 18,66
7	- 18,68
8	- 15,57
9	- 20,81
10	- 23,80
11	- 18,73
12	- 19,45
13	- 20,39
14	- 17,36
15	- 14,75

Apendiks III

Rezultati antipirinskog testa u studiji (u časovima)

1. Normalne osobe:test (retest)

Sedmice testa	1	2	3	4
Bolesnici				
1. A.M.	19,2(19,4)	19,5(19,2)	20,6(20,6)	19,8(20,4)
2. D.C.	14,1(13,2)	13,8(13,1)	13,2(12,8)	13,6(13,2)
3. N.F.	13,8(13,8)	13,8(13,8)	13,2(13,4)	13,6(13,9)
4. A.A.	15,1(15,1)	14,7(15,0)	14,8(14,6)	15,2(15,3)
5. M.P.	13,2(13,1)	13,0(12,9)	13,4(13,4)	12,8(12,9)
6. A.Š.	17,6(18,1)	18,1(18,5)	17,9(17,4)	18,3(18,2)
7. D.A.	11,9(12,3)	11,7(12,2)	11,8(11,8)	11,4(11,5)
8. J.S.	9,1(9,1)	9,6(9,6)	10,0(10,0)	10,0(10,0)
9. S.B.	15,0(14,9)	14,7(14,7)	14,6(14,9)	14,8(14,8)
10. S.L.	11,3(11,3)	12,2(12,2)	12,2(12,3)	12,1(12,1)

2. Liječenje sa imipraminom(pilot studija): test (rctest)

Bolesnici	Pre	3-4 nedelje
Sedmice testa		
1. V.M.	13,5(13,2)	8,3(8,1)
2. L.H.	21,7(22,4)	8,8(9,6)
3. J.S.	14,2(13,7)	9,9(9,8)
4. J.B.	23,3(23,4)	8,2(8,2)
5. A.J.	12,2(12,2)	7,8(7,8)
6. J.B.	14,1(14,6)	9,6(9,4)
7. D.R.	7,7(7,7)	6,5(6,3)
8. Š.Č.	17,9(17,9)	13,9(14,0)
9. G.A.	10,7(10,8)	8,6(8,6)
10. Đ.B.	11,9(11,8)	9,3(9,3)

3. Liječenje sa hlorpromazinom (pilot studija) test(retest)

Sedmice testa	Pre	1	2	3
Bolesnici				
1. N.L.	16,9(16,7)	1C,5(1C,4)	9,2(9,2)	7,1(7,1)
2. E.W.	16,2(16,1)	12,3(12,3)	8,2(8,2)	6,4(6,4)
3. E.C.	16,9(16,7)	12,5(12,4)	11,1(1C,9)	9,6(9,5)
4. J.G.	14,1(14,C)	11,2(11,C)	1C,4(1C,5)	9,8(9,5)
5. I.Š.	15,C(14,9)	12,9(12,7)	1C,2(1C,3)	8,5(8,4)

4. Liječenje sa hlorpromazinom (glavna studija):
test (retest)

Bolesnici	Č.K.	N.R.	M.N.	M.R.
Sedmice testa				
Pre	11,6(11,6)	8,9(8,9)	13,3(13,3)	8,0(8,5)
1	11,1(10,9)	8,5(8,5)	12,0(12,0)	7,8(7,9)
2	9,6(9,5)	7,6(7,6)	11,7(11,7)	7,5(7,7)
3	9,1(9,1)	7,5(7,5)	10,1(10,1)	7,0(7,2)
4	8,5(8,4)	6,9(6,9)	8,8(8,8)	5,9(6,1)
5	8,1(8,1)	6,6(6,6)	8,4(8,4)	5,6(5,9)
6	7,9(7,9)	6,3(6,4)	8,4(8,4)	5,2(5,5)
7	9,7,(9,7)	7,8(7,8)	8,7(8,7)	7,2(7,5)
8	9,4(9,3)	7,6(7,6)	9,2(9,2)	7,5(7,8)
9	9,4(9,3)	7,6(7,6)	11,0(10,0)	7,3(7,5)
10	7,6(6,7)	7,1(7,0)	8,9(8,8)	6,7(6,9)
11	6,4(6,3)	6,3(6,4)	7,5(7,5)	6,4(6,3)
12	6,4(6,3)	6,2(6,3)	7,1(7,3	5,5(5,5)
13	9,6(9,7)	7,5(7,4)	6,9(8,1)	7,3(7,3)
14	9,4(9,2)	7,5(7,4)	9,4(10,5)	7,2(7,2)
15	9,4(9,7)	7,5(7,4)	9,6(10,8)	7,2(7,2)

Bolesnici	N.Č.	R.S.	N.B.	R.I.
Sedmice testa				
Pre	8,9(8,7)	13,0(13,0)	14,2(14,2)	15,1(15,2)
1	7,2(6,8)	11,6(11,6)	12,8(12,8)	13,9(14,0)
2	6,8(6,9)	10,5(10,8)	11,3(11,3)	12,7(12,8)
3	6,8(6,9)	10,3(10,3)	10,9(10,9)	13,2(13,0)
4	6,6(6,7)	9,4(9,5)	10,0(10,0)	12,2(12,3)
5	6,3(6,3)	8,8(8,9)	9,1(9,1)	11,1(11,1)
6	6,1(6,1)	8,6(8,7)	7,9(7,9)	11,2(11,3)
7	6,8(6,9)	10,5(10,5)	9,7(9,7)	12,4(12,5)
8	6,8(6,8)	10,3(10,3)	10,3(10,3)	12,5(12,2)
9	6,8(6,8)	10,2(10,5)	9,7(9,7)	12,2(12,3)
10	6,3(6,3)	9,2(9,2)	7,9(7,9)	11,9(11,6)
11	5,9(5,9)	8,2(8,2)	6,9(6,9)	10,2(10,2)
12	5,4(5,4)	7,5(7,5)	6,6(6,5)	10,0(10,0)
13	7,2(7,2)	10,9(10,9)	9,7(9,7)	13,3(13,3)
14	7,0(6,9)	10,7,(10,7)	10,3(10,3)	12,4(12,4)
15	7,0(7,2)	10,5(10,4)	10,3(10,4)	12,8(12,8)

Bolesnici	P.N.	M.G.	E.H.	M.S.
Sedmice testa				
Pre	10,7(10,6)	16,0(15,9)	17,7(17,8)	10,1(10,2)
1	9,5(9,6)	14,4(14,3)	14,5(14,2)	9,0(9,1)
2	9,1(9,0)	11,0(11,0)	13,0(13,0)	8,3(8,2)
3	9,2(9,1)	10,8(10,8)	12,6(12,6)	7,9(7,9)
4	8,1(8,2)	9,9(9,9)	11,6(11,4)	7,3(7,3)
5	7,7(7,8)	9,0(9,0)	9,8(9,9)	6,9(6,8)
6	6,6(6,6)	8,6(8,6)	9,1(9,5)	6,7(6,6)
7	8,9(9,0)	10,4(10,3)	12,1(12,1)	8,7(8,9)
8	9,2(8,8)	10,8(10,7)	11,9(11,9)	8,6(8,8)
9	9,2(9,2)	10,6(10,6)	12,0(12,0)	8,5(8,5)
10	8,3(8,4)	10,2(10,3)	11,2(11,3)	7,1(7,1)
11	7,9(8,0)	9,6(9,6)	10,8(10,8)	7,2(7,2)
12	7,4(7,4)	9,2(9,2)	10,4(10,4)	7,3(7,3)
13	8,7(8,7)	10,2(10,2)	12,1(12,1)	8,6(8,8)
14	8,9(8,8)	10,6(10,4)	12,1(12,2)	8,6(8,6)
15	9,0(9,0)	10,4(10,4)	12,1(12,1)	8,6(8,6)

Apendiks IV

Plazma nivoi hlorpromazina u glavnoj studiji (nanogrami/ml plazme)

I Grupa

Bolesnici	Č.K.	N.R.	M.N.	M.R.	N.Č.	R.S.
Sedmice testa						
Pre	0	0	0	0	0	0
1	2,2	14,8	18,5	78,8	16,7	26,0
2	13,9	24,4	43,3	57,4	13,3	38
3	10,6	9,3	41,6	65,6	15,5	46
4	17,1	11,1	20,8	75,9	19,0	35
5	48,1	14,8	25,0	43,1	22,6	22
6	8,3	16,7	15,3	54,2	15,8	21
7	9,9	12,9	28,4	27,8	23,8	20
8	56,3	12,3	30,3	30,9	12,2	33
9	40,6	8,8	28,7	42,7	14,6	30
10	13,9	16,7	13,0	33,3	17,8	30
11	20,0	12,5	35,0	22,2	36,0	40
12	23,3	11,8	36,0	31,9	23,7	45
13	59,2	12,7	9,8	8,3	11,5	7
14	19,8	11,1	21,0	5,7	9,1	34
15	5,8	4,8	23,0	3,7	8,1	59

II Grupa

Bolesnici	N.B.	R.I.	P.N.	M.G.	E.H.	M.S.
Sedmice testa						
Pre	0	0	0	0	0	0
1	6,3	31,1	15	35,6	18	22,2
2	10,8	28,9	15	23,1	65	21,1
3	11,4	47,2	11	40,0	9	21,1
4	31,0	7,4	37	35,1	23	14,4
5	14,8	37,0	13	38,9	22	27,7
6	18,0	16,7	36	31,9	44	6,9
7	6,9	45,5	15	23,2	13	12,2
8	8,8	22,7	7	14,8	26	13,3
9	13,3	43,5	22	33,3	13	18,9
10	35,0	39,0	51	22,2	11	27,8
11	8,8	70,8	12	15,7	38	22,2
12	11,1	61,1	4	25,0	10	13,9
13	4,4	17,8	4	34,6	13	17,8
14	10,2	15,9	20	17,1	19	15,6
15	3,7	68,8	26	14,8	16	25,6

8, L I T E R A T U R A

1. Albert, A.: Selective Toxicity, Menhuen, London, 1968

2. Alexanderson, B.D.A.P., Evans and F. Sjöqvist: Steady-state plasma levels of nortriptyline in twins: Influence of genetic factors and drug therapy. Brit. Med.J., 4, 764-768, 1968.

3. Angus, J.W.S. and G.M.Simpson: Handwriting changes and response to drugs A Controlled study. Ac.Psychiat. Scand. 212 (supl.) 28-37, 1970.

4. Alexanderson, B.and F. Sjöqvist: Individual differences in the pharmacokinetics of monomethylated tricyclic anti-depressants: Role of genetic and environmenatal factors and clinical importance. Ann.N.Y. Acad.Scien. 179,739-751, 1971

5. Anderson, J.H. and L.P.Sanchez-Longo: The complications and side effects of the Phenothiazine ataraxics. Boletin de la Asoc. medica se Puerto-Rico, 53, 123-151, 1961.

6. Armitage, P.: Statistical Methods in medical research. Blackwell, Oxford, 1971.

7. Ayd,F.J.: A survey of drug induced extrapyramidal reactions. J.A.M.A. 175, 1054-1060, 1961.

8. Bahr,C.B, Alexanderson, D.L.Aznaroff., F.Sjöqvist and S. Orrenius: A comparative study of drug metabolism in the isolated perfused liver and in vivo in rats. Europ. J. Pharmacol. 9, 99-105, 1970.

./.

9. Ban,T. and H.Masakazu: Comparison of the electroencephalografic and motor effects of orphenadrine, an antiparkinsonian agent. Japanese J. of Pharmacol. (Kyoto), 18, 454-47o, 1968.

10. Barbeau, A,: Excretion of Dopamine in diseases of basal ganglia.
Science, 133, 17o6-17o7, 1961.

11. Barbeau, A., Sourkes and G.F. Murphy: Les catecholamines dans la maladie de Parkinson. Monoamines et Système Nerveus Central. Masson. Paris, 247-262, 1962.

12. Beckett, A.H. and E.J. Triggs: Enzyme induction in man caused by smoking.
Nature (London), 216, 587,1967.

13. Berti,T. and L.Cima: Distribuzione degli aminoderivati fenotiazinici nell´organismo animale. Arch. Int. Pharmacodyn, 98, 452-458, 1954.

14. Bishop, M.P., Fulmer, T.E. and D.M. Gallant: Thiothixene versus trifluoprerazine in newly-admitred schizophrenic patients.
Curr.Ther.Res. 8, 5o9-514, 1966

15. Bishop, M.P.D.M. Gallant and T.F. Sykes: Extrapyramidal side effects and therapeutic responce. Arch. Gen. Psychiat. 13, 155-162, 165.

16. Boardman, R.H. and A.G. Fullerton: L´accrossement de l´activité et la reprise de l´interêt provoqué par le Disipal ches lès schizophrènes traités aux phénothiazines.
Ac. Nemol. et. Psychiat. Belgica, 61, 78-87, 1961.

./.

17. Bohaček, N.: Tofranil - novi antidepresivni lijek. Neuropsihijatrija, 8, 18-29, 1960.

18. Brandner, M.: Methoden zur Beurteilung antidepressiv wirksamer Substanzen mit specieller Berücksichtugung von Mono-Chlor-imipramin G.34586.
Arch. für Neurol.Neurochir.u.Psyciat.93, 137-149, 164

19. Breckenridge A. and M.Orme: Clinical implications of Eozyne induction.
Ann.N.Y.Acad.Scien. 179, 421-431, 1971

2o. Breckenridge, A., C.W. Burke, D.S. Davies and M. Orme: Immediate decrease by hydrocortisone of the plasma hlaf-life of antipyrine.
J.Clin. Invest. 52, 434-436, 1973.

21. Brignon, J.J.: Dosage du Largactil dans les urines.
Bull.Soc. Nansy, 25, 17-19, 1955.

22. Brodie, B.B. and J.Axelrod: The fate of antipyrine in man.
J.Pharmacol. Exper. Therap. 98, 97-1o4,195o

23. Brodie, B.B., J.Axelrod, R.Soberman and B.B.Levy: The estimation of antipyrine in biological materials. J.Biol.Chem.25.29,1949.

24. Brodie, B.B., A.K.Cho, G.Krishna and W.D. Reid: Drug metabolism in man: past, present i future. Ann. N.Y.Acad.Scince, 179, 11.18,1971.

./.

25. Brooke, G. and J. Weatherely: Imipramin. Lancet, 2. 568-569,1959

26. Brown,C.C.: Methods in psychophysiology. Williams and Wilkins, Baltimor, 1967.

27. Brown,R.R., J.A. Miller and E.C.Miller: The metabolism of methylated aminazodyes.IV.Dietary factors enhencing demethylation in vitro.
J.Biol.Chem. 2o9,211-222,1954.

28. Brücke, F.T., O.Hornykkewicz and E.B. Sigg: The Pharmacology of psychotherapeutic drugs. Springer, Heilderberg-Berlin,197o.

29. Brune,G.G., C.Marpurgo, A.Bielkus, T.Kobayashi,T.T.Tourlentes and M.E. Himwich: Relevance of drug-induced extrapyramidal reactions to behavioral changes during neuroleptic treatment. Compr. Psychiat.3. 227-234,1962.

30. Buckle, R.M. and J.Guilleb and: Hypoglicemic coma occuring during treatment with chlorpromazine and orphenadrina. Brit. Med. J. 4, 599-6oo, 1967.

31. Burns, J.J. and A.H. Conny: Enzyme stimulation and inhibition in the metabolism of drugs. Proc.Roy.Soc.Med. 58, 955-96o,1965.

32. Calne, B.D.: Parkonsonism: physiology, pharmacology and treatment.
E.Arnold (publishers), London, 197o.

33. Cannon, W.B.: Bodily changes in pain, hunger, fear and rage.
Appleton, New York, 1929.

./.

34. Caro: 1876 cit. u Brücke et al. (1970).

35. Casey, J.F., Benett, I.F., Lindley, C.J., L.E.Hollister, M.H. Gordon and N.N. Springer: Drug therapy in Schizophrenia: a controlled study of the relative effectiveness of chlorpromazine, promazine, phenobarbital and placebo. Arch. Gen. Psychiat. 2, 21o-22o, 196o,a.-

36. Casey,J.F., J.J.Lasky, C.J.Klett and L.E. Hollister: Treatment of schizophrenic reactions with phenothiazine derivatives.
Amer. J.Psychiat. 117, 97-1o5, 196o.b.

37. Cash,W.D. and G.P.Quinn: Clinical-chemical correlations: an overview. Psychopharmacology Bullettin, 6, 26-33, 197o.

38. Cavanaugh,D.J. and F.R. Ervin: Detection of chlorpromazine in body fluids. Amer. J.Psych. 114, 171,1957.

39. Charpentier, P., P.Gailliot, R.Jacob, J.Gaudechon and P. Buisson: Réscherches sur les dimethylaminopropyl-N phenothiazines substituées.
Compt. Rend. Acad.Sci. (Paris) 235, 59-6o, 1952.

4o. Clark, W.G. and J. Giudice (ed.): Principles of Psychopharmacology.
Acad. Press. New York-London, 197o.

41. Cole, J.O. and D.J.Klyde: Extrapyramidal side effects and clinical response to the phenothiazines. Revue Can. Biol. 2o, 265-574, 1961.

./.

42. Cole, J.O. S.Goldberg and J.Davis: Drugs in the treatment of pschosis: controlled studies. Psychiatric drugs, Grune and Stratton, New York, 1966.

43. Collier, G., and A.Martin: Les effects secondaire du Tophranil.

Ann. Méd.-Psych., 118, 719/738, 196o.

44. Colloquium sur le Disipal, 26.XI.196o, Bruxelles.

45. Conny,A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzyme induction.

Pharmac.Rev.19, 317-366, 1967.

46. Conny, A.H.: Drug metabolism and therapies. New England J.Med. 28o, 653-66o, 1969

47. Conny, A.H., C.Davison, R.Gastel and J.J. Burns: Adaptive increases in drug-metabolism enzymes induced by phenobarbital and other drugs.
J.Pharmac.Exp. Therap. 13o, 1-8, 196o.

48. Conny, A.H., R.Welch, R.Kuntzman, R.Chang, M.Jacobson, A.D.Munro-Faure, A.W. Pech, A.Poland, P.J. Poppers., M. Finster and J.A. Wolff: Effects of environmental chemicals on the metabolism of drug, carcinogenes and normal body constituens in man.

Ann.N.Y. Acad. Scien. 179, 155-172, 1971.

./.

49. Cowley,R.H.: The present states of physical methods of treatment of schizophrenia.
"Recent Developments in Schizophrenia", Headly Brothers, Ashford, 1967.

5o. Crisp, A.H.: Slow constant intravenous infusions of imipramine up to 85o mg/day in patients with affective illness. Curr. Ther.Res. 8, 29-3o, 1966.

51. Cucinell, S.H., A.H.Conny, M.Sawsur and J.J. Burns: Drug interaction in man. Clin. Pharmacol. Ther. 6, 42o-429, 1965

52. Curry, S.H: Determination of nanogram quantities of chlorpromazine and some of its metabolites in plasma using Gas-liquid chromatography with an electron capture detector. Analitical Chemistry, 4o, 1251-1255, 1968,a

53. Curry, S.H.: Plasma levels of chlorpromazine and some of its relatively non-polar metabolites in psychiatric patients. Life Scinee, 7, 9-17, 1968.b.

54. Curry S.H., J.M. Davis, D.S. Janowsky and J.H.L. Marshall: Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients. Arch.Gen. Psychiat. 22, 2o9 - 215, 197o a

55. Curry S.H., J.H.L. Marshall, J.M.Davis and D.S. Janowsky: Chlorpromazine plasma levels and effects. Arch. Gen. Psychiat. 22, 289-296, 197o b.

56. Davies, B.M. and J.B. Gouland: Salivary secretion in depressive illness. J.psychosom. Res. 5, 269-271, 1961.

./.

57. Davies, B.M. and G.Palmai: Salivary and Blood pressure responces to methacholine in depressive illness. Brit. J.Psychiat. 11o, 594-598, 1964

58. Davies, D.S.: Cytochorome P-45o and drug oxidation. Bioch. J.115, 23P, 1969

59. Davies, D.S.: Induction of drug oxidizing enzymes. Clinic. Sci., 39,7 P 197o

6o. Davies, D.S. and S.S. Thorgeirsson: Mechanism of hepatic drug oxidation and its relationship to individual differences in rates of oxidation in man.

Ann. N.Y. Acad. Scien. 179, 411-42o, 1971

61. Davies, D.S. and S.S. Thorgeirsson: Individual Differences in the Plasma hlaf-lives of lipid soluble drugs in man. Act. Pharmacolog. 29 (supl.) 3, 181-19o, 1972.

62. Daumezon, G. et L. Sassan: Essai de therapeutique abortive d'accés maniacodepressifs par le 2339 RP (Antergan). Ann. Med. - psychol. 1o1, 432-435, 1943

63. Dayton, P.G. and J.M.Perel: Physiological and physicochemical bases of drug interactions in man. Ann. N.Y. Acad. Science, 179, 67-87, 1971.

64. Degkwitz, R.: Uber die imipraminwirkung bei Depressionen. Nervenarzt, 33, 45o-457, 1962.

../.

65. Degkwitz,R.: Zur Wirkungsweise von Psycholeptica anhand langfristiger Selbstversuche. Nervenarzt, 35, 491-5o6, 1964.

66. Delay, J.: Introduction au colloque international. Colloque International sur la chlorpromazine Paris, Doin et. c. 1956 (3 - 6)

67. Delay, J., P.Deniker et J.M.Harl: Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phenothiazine d'action centrale élective (456o RP), Ann. Méd. - Psychol. 110, 112-117,1952.

68. Delay,J.,Deniker et T.Lemperiére: Les Nouvelles Chimiothérapies des états dépressifs et mélancoliques. Press Med. 67, 923-926, 1959.

69. Delay,J.P. Deniker, T.Lempériére et D. Ginestet: Deux années d'expérience de l'imipramine. Ann.Méd.-Psych. 119, 235-248, 1961.

70. Deniker, P. (1960) : citirano u Shepherd, et. al , 1968, str. 113.

71. Disipal Symposium, Amersfort, 1957

72. Di Mascio, A.L.L.Havens and G.L.Klerman: The psychopharmacology of phenothiazine compounds. J.Nery. Ment.Dis. 136, 15-28, 1963a, i 136, 168-186, 1963 b.

73. Dollery, C.T., D.S. Davies and M.E. Conny: Differences in the metabolism of drugs depending upon their routes of administration. Ann.N.Y. cad.Sci.179, 1o8-112, 1971.

./.

74. Domenjoz, R.W. and W.Theobald: Zur Pharmakologie des Tofranil.
Arch. int. Pharmacodyn. 120, 450-489, 1959.

75. Dubost,P. et. S.Pascal: Dosage du largactil dans les liquides biologiques. Etude du passage dans l'organisme animal.
Ann. Pharm. Franc., 11,615-619, 1957

76. Duvoisin, C.R.: Cholinergic-Anticholinergic antagonism in Parkinsonism.
Arch. Neurol. 17,124 - 136,1967.

77. Duvoisin, C.R.: Neurological reaction to psychotropic drus.
Psychopharmacology (1957-1967) Public Health Service Public.N° 1836, 561-573, 1968.

78. Ehringer, H. und O.Hornykiewicz: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3 - Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des Extrapyramidalen Systems.
Klin.Wschr. 38, 1236-1239, 1960

79. Emerson, J.L. and T.S. Miya: Metabolism of phenothiazine drugs.
J.Pharmaceut. Sci. 52, 411-419, 1963

80. Evans, D.A.P. : Individual variations of drug metabolism as a factor in drug toxicity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 123, 178-183, 1965.

81. Fisher, S.: Use of Chi-square in Simple crossover designs.
Psychopharmac.Service Center Bull., decembar, 71-73, 1961

./.

82. Flanagen, T.L. T.H. Lin, W.J.,Novick, J.M.Rondisch, C.A. Bocher and E.J. Loon: Spectrophotometric meted for the determination of chlorpromazin and chlorpromazin-sulfoxides in Biological fluids.

J.Med.Pharm.Chem. 1, 263-273, 1959

83. Forrest, F.M. and I.S. Forrest: A simple test for the detection of chlorpromazine in urine.

Amer. J.Psychiat, 113, 931-932, 1957.

84. Forrest,F.M, I.S. Forrest and L.Roizin: Clinical, Biochemical and postomorten studies on a patient treated with chlorpromazine. Aggessol., 4, 259-269, 1963

85. Fouks, L.:L`actiom psychoanaleptique du Disipal dans le syndrome neuroleptique et la dëpression sénile.

Act. Neurol. et Psychiat. Belgica, 61, 71-77, 1961.

86. Gellhorn,E.: Physiological foundations of neurology and psychiatry.

Univ.of Minnesota Press, Mineapolis, 1953.

87. Gibaldi,M.: Pharmacokinetic Aspect of drug metabolism.

Ann.N.Y. Acad. Sci. 179, 19-31, 1971

88. Gillette, J.R.: Individually different responses to drugs according to age, sex and funcitional or pathological state. Drug responses in man. Churchill, London 1967.

./.

89. Gillette, J.R.: Factors affecting drug metabolism. Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 43-66, 1971

9o. Gjessing, L.R.: Effects of thyroxine, pyridoxine, orphenadrine-HCL, reserpine and disulfiram in periodic catatonia. Act. psych.Scand. 43, 376-384, 1967.

91. Goldberg,S.C.; Cole,,J.O. and D.J. Clyde: Factor analyses ratings of schizophrenics behavior.
Psychopharmac. Serv. Centrre Bull.2, 23-28, 1963.

92. Goldstein, A., L. Aronow and S.M.Kalman: Principles of Drug Action.
Harper and Row,New York,London, 1969.

93. Goodman, L.S. and A.Gilman (ed.): The pharmacological Basis of therapeutics.
Mc Millan London, 1971

94. Green, D.E. and I.S. Forrest: In vivo metabolism of chlorpromazine.
Canad. Psychiat.Assoc.J. 11, 299-3o2,1966

95. Guilford, J.P.: Fundamental Statistics in Psychology and Education.
Mc Graw, London, 1965.

96. Guiraud, P. et C, David: Traitment de l'agitation motrice par un antihistaminique. Compte rendu du Congrès, Masson et Cie, Paris, 195o.

./.

97. Haase, H.J.: Zur Dosierung der Neuroleptika.
Hippokrates, 3, 1o4 - 11o, 1966.

98. Hasse, H.J. and P.A. Jansen: The action of neuroleptic drugs psychiatric, neurologic and pharmacological investigation.
North-Holand Publ., Amsterdam, 1965

99. Hammer, W. and F.Sjöqvist: Plasma levels of non-methylated tricyclic antidepressants during treatment with imipramin-like compounds. Life Sci., 6, 1896-19o3, 1967.

1oo. Hamon, J.J. Paraire, et J.Velluz: Remarques sur l`action du 456o RP sur l`agitat on maniaque. Ann. Medicopsychol. (Paris) 11o, 331-335, 1952.

1o1. Herck von J.: Experience cliniques avec le Disipal dans les déprosions akinétiques et dans les nérvoses obsessionnelles.
Act. Neurolog. et et Psych. Belgica, 61, 15-21, 1961.

1o2. Herrmann, B und O.Pulver: Der Stoffwechel des Psychopharmacons Tofranil. Arch. Int. Pharmacodyn. 126, 454-469, 196o.

1o3. Herz,A., A. Teschemacher, A.Hofstetter, and H.Kurz: The importance of lipid-solubility for the central action of cholinoytic drugs.
Int. J. Neuropharmacol. 4, 207-218, 1965.

1o4. Himwich, H.E. and F.Rinaldi: Analysis of the action of bensitropine methanesulfonate against parkinsonism. Tranquilising drug. Amer. Ass. for the Advancement of science. Publ. No 46,47-57, 1957.

./.

1o5. Hoff.H.: Advantages and disadvantages of treatment with chlorpromazin and serpasil.
Colloque International sur la Chlorpromazine. Paris, Doin. 52-58, 1956.

1o6. Hollister, L.E.: Complications from use of tranquilizing drugs.
New Engl. J.Med. 257, 17o-177, 1957.

1o7. Hollister, L.E.: Adverse Reactions to Phenothiasine.
J.A.M.A. 189, 311-313, 1964.

1o8. Hollister, L.E. Overall, J.E, E.Caffey, J.L. Beunett, F. Meyer, I.Kimbell and G. Honingfeld: Controlled comparison of haloperidol with thiopropazate in newly admitted schizophrenics. J. Nerv.Ment. Dis. 135, 544-549, 1962.

1o9. Hoskins, R.G.: The biollgy of Schizophrenia, Norton, New York, 1946.

11o. Huang, C.L. and B.H. Ruskin: Determination of serum CPZ metabolites in psychiatric patients. J.Nerv Ment. Dis. 139, 381-386, 1964.

111. Kato, R., E.Chiesara, and R.Vassanelli: Increased activity of microsomal strychnine metabolizing enzyme induced by phenobarbita and other drugs.
Bioch Pharmaceut. 11, 913-922, 1962.

112. Kato, R. and E.Chiesara: Increase of metabolism induced in rats pretreated with some contraly acting compounds. Brit.J. Pharmacology, 18, 29-38, 1962.

./.

113. Kalow.W.: Pharmacogenetics in animals and man. Ann. N.Y. Acad. Sci. 151, 694-698, 1968.

114. Kalow, W.: Topic in Pharmacogentics. Ann.N.Y. Acad. Sci. 179, 654-659, 1971.

115. Kiloch,L.G.,J.R.B.Bal and R.F. Garside: Prognostics factors in treatment of depressive States with imipramine. Brit. Med. J. 1, 1225-1227, 1962.

116. Klein, D.F. and J.M. Davis: Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Williams and Wilkins,Baltimore, 1969.

117. Koch-Weser, J. and M.Sellees: Drug interaction with cumarin anticoagulants. N.Engl.J.Med. 285, 487-498, 547-558, 1971.

118. Kolmodin, B. L.P.Aznaroff, and F. Sjöqvist: Effect of environmental factors on drug metabolism. Decreased plasma half-life of antipyrine in workers exposed to chlorinated hydrocarbon insecticides. Clin Pharmac. and Therap. 1o, 638-642, 1969.

129. Konzett,H.: Förderung von Schlaf und Narkose durch farbstoffe. Naunyn-Schiedeberg.Arch exp. Path. 188, 349-359, 1938.

12o. Kornetsky, C. and A.F.Mirsky: On certain psychopharmacological and physiological differences between schizophrenic and normal persons.
Psychopharmacol. (Berlin), 8, 3o9-318, 1966.

./.

121. Košelka J.: L'examen electromyographique dans la symptomatologie extrapyramidale.
Act. Neurol et Psychiat. Belgica, 61, 88-1o2, 1961.

122. Kuhn.,R.: Uber die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imidodibenzylderivat Schweiz.Med. Wsch., 87, 1135-114o, 1957.

123. Kunzman, R., M. Jacobson, W.Levine and A.H.Conny: Stimulatory effect of Nphenylbarbital on cortisol hydroxylation in man. Biochem Pharmacol. 17, 565-571, 1968.

124. Kurland, A.A.C.L. Huang, K.J. Hallan, and T.E.Hanlon: Further studies of CPZ matabolism and relapske rate.
J.of Psychiat. Res. 3, 27-35, 1965.

125. Kurland,A.A., T.E. Hanlon, M.H. Tatom, K.Y. Oza and A.M. Sinopoulos:The comporative effectiveness of six phenothiazine compounds, phenobarbital and inert placebo in the trea treatment of actuely ill patients: global measures of severity of illness.
J.Nerv. Ment. Dis. 134, 48-61, 1962.

126. Laborit, H., P.Huguenard and R.Alluaune: Un nouveau stabiolisateur vegetativ, le 456o Rp. Presse Med. 6o, 2o6-2o8, 195o.

127. Lader, M.H.: Physiological measures in psychiatry.
Sci. Basis of Medicine Annual Rev. 279-3o4,1971.a.

./.

128. Lader, M.H.: Clinical psychopharmacology. Some current problems Psychological Medic. 1, 15o-158, 1971 b.

129. Lader, M.H.: Clinical Pharmacology of chlorpromazine. Vestnik Akademii Medicin. Nauk SSSR, 5, 84-86, 1971.c.

13o. Lasky, JJ, C.J. Klett, E.M. Caffey, J.L.Bennett, M.D. Rosenblum, and L.E. Hollister: Drug treatment of schizophrenics patients: a comparative evaluation of chlorpromazine, chlorprothixene, phluphenazine, reserpine, thioridazine and trihluopromazine.

Dis. Nerv.Dyst. 23, 698-7o6, 1962.

131. Laurence, D.R.: Clinical phramacology. Churchill, Edinburg, London, 1973.

132. Lehman, H.E., T.A.Ban.V. Matthews and T.Garcia - Rill: The effects of haloperidol, chlorpromazine and chlorprothixene. The butyrophenones in Psychiatry, Montreal. 1964.

133. Lehmann, H.E. and G.E. Hanrahan: Chlorpromazine, new inhibiting agent for psychomotor excitement and manic states. Arch. Neurol. Psychiat. 71, 227-237, 1954.

134. Long, R.F.: Induction of drug-metabolizing Enzymes and Cytochrom-45o,

Biochem. J. 115, 26P, 1969.

135. Lorr, M.(ed): Explorations in typing Psychotics. Pergamon Press, 1966.

136. Lorr, M., C.J. Klett and D.M. Mc Nair: Syndromes of Psychosis. Pergamon Press 1966.

./.

137. Löwenstein, O. and A. Westphal: Experimentelle und klinische Studien zur Physiologie und Pathologie der Pupillenberegungen. Berlin, Springer, 1933.

138. Malmo, R.B. and C.Shagas: Physiologic studies of reaction to stress Psychosomat. Med. 11, 9-24, 1949.

139. Malmo, R.B.C.Shagas and A.A.Smith: Responsiviness in chronic schizophrenia.
J.Personality, 19, 359 375, 1951.

14o. Manian, A.A. D.H. Efron and M.E. Goldberg: A comparative pharmacological study of a series of monohydroxylated and methoxylated chlorpromazine derivatives.
Life Sci. 4, 2425 - 2438, 1965.

141. Mannering, G.J.: Stimulation and inhibition of drug metabolism. Psychotropic drugs. Excerp. Medica, Amsterdam, 1o7-11o, 1969.

142. Mattke, D.J.: A pilot investigation in neuroleptic therapy. Disease of the Ner. Syst. 29, 515-524, 1968.

143. Maxwell, A.E.: Analysing qualitative data. Methuen, London, 1971.

144. Maxwell,A.E.: Basic statistic in behavioral research. Penguin, London, 197o.

145. Mayer-Gross,W.: A survey of the pharmacological possibilities in psychiatry.
Coll. International sur la Chlorpromazine, Dain,Paris 1956.

./.

146. Mac Farland, R.A. and J.H. Huddleson: Neurocirculatory reactions in the psychoneuroses studies by the Schneider method.
Amer. J.Psychiat, 93, 567-599, 1936.

147. Meurice, E.: Le Disipal et la correction du parkinsonisme induit par les neuroleptiques.
Act. Neurol. et psychiat, belgica, 61, 47-66, 1961.

148. Mitoma, S.T. T.J. Sorich and S.E.Neubauer: The effect of caffeine on drug metabolism.
Life sci. 7, 145-151, 1968.

149. Morselli, M.D., M.Rizzo, and S.Garattini: Interaction between phenobarbital and diphenylhydantoin in animals and in epileptic patient.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 88 - 1o7, 1971.

15o. NIMH (National Institute of Mental Health): Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. Arch. gen. Psychiat, 1o, 246-261, 1964.

151. Nelson, B.E., R.P. Prithwi, J.B. Kendra and B.S.S. Masters: Oxidative drug metabolism in human liver microsomes. J. Pharmac. exp. Therap. 178, 58o-588, 1971.

152. O'Malley, K., J.Crooks, E. Duke and I.H. Stevenson: Effect of Age and sex on human Drug metabolism. Brit. Med. J. 3,6o7-6o9, 1971.

153. Orme, M. and A.Breckenridge: Induction of drug metabolising enzymes in man. Clinic. Sci. 39, 11 P, 197o.

./.

154. Osborne, R.H. and De George: Genetic basis of morphological variaation.
Harvard Univ. Press. Cambridge, 1959.

155. Overall, E.J.: Imipramine and Thioridazine in Depressed and schizophrenia patients. J.A.M.A. 189, 6o5-6o8, 1964.

156. Petrilowitsch,N.: Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie.
Karger, Basel, New York, 1968::

157. Petz, B.: Osnovne statistićke metode. Andrija Stampar, Zagreb, 1964.

158. Rammer, H. : Die Beschleunigung des Evipanabbaues under des Wirkung von Barbituraten.
Naturwissensch. 45, 189-19o, 1958.

159. Robinson,R.A.: L`utilisation de l`orphenadrine shez les patients psychiatrique âges.
Act. Neurol. et Psychiat, 61. 34-4o, 1961.

16o. Rosati, D.:Hypotensive side effects of phenothiasine and their menagement. Dis.Nerv. Syst. 25, 366-369, 1964.

161. Rubin, A. and C.S. Lieber: Alcochol, other drugs and the liver. Ann. Inter. Med. 69, 1o63-1968, 1968.

162. Rubin, A., T.R. Tephily and G.J. Mannering: Kinetisch of drug metabolism by microsomes. Biochem. Pharmacol. 13, 1oo7 - 16, 1964.

./.

163. Sakalis, G., T.L. Chan and S.Gershon: CPZ metabolites and clinical response.

Psychopharm. Bull. 9, 27, 1973.

164. Sakalis, G., J.H.Curry, G.P. Mould and M.H.Lader: Physiologic and clinikal effects of chlorpromazine and their relationonship to plasma level.

Clin Pharmac. and Therap. 13, 931-946, 1972

165. Salzman, N.P.,N.C. Moran and B.B. Brodie : Identification and pharmacological properties of a major metabolites of CPZ. Nature, 176, 1122-1123, 1955.

166. Schimke, R.N.: Drugs and Heredity. J.Kansas Med. Soc. 1o, 146-15o, 1969.

167. Shannon, J.A.: Harvey Lect. 42, 43-89, 1945-1946.

168. Shepherd, M., M.H. Lader and R. Rodnight: Clinical psychopharmacology.

Engl. Univ. Press. London, 1968.

169. Sigg., B.E.: Autonomic side effects induced by Psychotherapeutic Agents.
Psychopharmacology (1957-1967) Publ. Health Ser. Pulic. No. 1836, 581-588,1968.

17o. Simpson,G.M.: Controlled studies of antiparkinsonie agents in the treatment of drug induced extrapyramidal symptoms.
Ac. Psychiatr. Scand. 212 (supl), 44-51, 197o.

171. Simpson, G.M. and J.W.S. Angus: A. rating scale for extrapyramidal side effects. Act. sychiat. Scand.212 (supl) 11-19,197o.

./.

172. Simpson, G.M., B.L.Krakov and E.K. Bartolini: A controlled trial of combined medications on behavioral and extrapyramidal exfects.

Act. Psychiat.Scand. 212 (supl) 2o-27, 197o.

173. Simpson, G.M., D.Amuso, J.H. Blair and T.Farkas: Phenothiasine produced extrapyramidal system disturbance.

Arch. Gen. Psychiat.1o, 199-2o5, 1964.

174. Soberman, R.B., B.B. Brodie, B.Levi; J.Axelrod, V.Hollander and J.M.Steel: Use of antipyrine in man.

J.Biol. Chem. 179 , 31-42, 1949.

175. Staehelin, J.E., und P.Kiehloz .: argactil, ein neuss vegetatives Dämpfungsmittel bei psychischen störung.

Schweiz. Med. W.schr. 83, 581-586, 1953.

176. Sterlin, C, R.F. Olivers and T.A. Ban: Predictors of therapeutic responsivity to thiothixene in schizophrenics.

Int. J.Clin, ther. toxicol. 5, 394-396, 1968.

177. Stiehl, A, M.N. Thaler and W.H. Admirand: The effects of phenobarbital on bile salts and bilirubin in patients with intrahepatic and extrahepatic cholestasis.

N.Engl. J.Med. 286, 858-861, 1972.

178. Strauss. W.: Zum Problem der Enuresis nochturna und ihrer bahandlung mit Tofranil.

Münch. Med. Waschr. 1o8, 1812-1818,1966.

./.

179. Šerstnev, E,: Statistička tehnika i metodika statističkog zaključivanja u zdravstvu. Zavod za zdrav. zaštitu BiH, Sarajevo, 1966.

180. Taeschler,M und D.Loew: Pharmacodynamische Grundlagen der Kombination stherapie mit Psychopharmaka. Rothenburger Gesprach, Karger, Basel/New York, 1966.

181. Tarasov, G.K.: Aminazine, review of literature on the psychiatatric use a phenothiazine derivative. Ž. Nevropat. Psikhiat. Korsakov, 55, 296-31o, 1955.

182. Tecce J.J. and J.O. Cole: Psychophysiologic responses of schizophrenics to drugs. Psychopharm. (Berlin) 24, 159-2oo, 1972.

183. Theobald,W.O.Buch,H.A.Kunz und C. Marpurgo: Zur Pharmacologie von metaboliten des imipramins. Med. Pharmacolog.exp. 15, 187-197, 1966.

184. Thiele i Holzinger -- citirano po Bohačeku (1960).

185. Traougotte, M.N. et L.V. Balanov: Des materiaux pou l`analyse neurophysiologique de l`action anti depressive de Tofranil Ž.Nevropatol. i psikiatr. Korsakov, 63, 552-563, 1963.

186. Usedin, E.: The assey of chlorpomazine and metabolites in blood urine and other tissues. Clin Lab. Sci.2, 347-391,1971.

187. Usedin, E.: Absorption, Distribution and Metabolic fate of psychotropic drugs. Psychopharmacol Bull 6, 4-25, 197o.

188. Venables, P.H. and I.Martin: Manual of psychophysiological method. North-Holland, Amsterdam-London, 1967.

./.

189. Vesell, E.S. and Page:Genetic control of dicumarol levels in man. J.Clin.invest. 47, 2657-2663, 1968.g.

190. Vesell, E.S. and J.G. Page: Genetic control of drug levels in man: phenylbutazone. Scinece, 159,, 1479-1480, 1968.b.

191. Vesell, E.S. and J.G. Page: Genetic control of drug levels in man: Antipyrine. Scinece, 161, 72-73, 1968,c.

192. Vesell, E.S. and J.G. Page: Genetic control of the phenobarbital induced shortering of plasma antipyrine half lives in man.
J.clinic. investig. 48, 2202-2209, 1969.

193. Vesell, E.S., G.T. Passanati and F.E. Green: Impairment of drug metabolism in man by allopurinol and nortriptyline. N. England J Med. 283, 1483-1488, 1970.

194. Vesell, E.S., G.T. Passanatti, F.E. Green and J.G. Page: Genetic control of drug levels and of the induction of drug-metabolizing enzymes. Ann. N.Y. Acad. Sci. 179, 752-773, 1971.

195. Vessel, E.S., G.T. Passanati, C.A.Lee and B.S. Hershey: Impairement of drug metabolism by disulfiram in man. Clinical Pharmacol. and Therap. 12, 785-792, 1971.

196. Vinar, O.: Scale for rating side effects during psychiatric pharmacotherapy.
Activitas Nervosa Sup. (Prag) 8, 411, 1966.

./.

197. Wandell, W.J. and T.C. Butler: The distributin and excretion of phenobarbital. J.clin. Invest. 36, 1217-1226, 1957

198. Webb, RR: Largactil in Psychiatry. Med. J.Austral. 1, 759-761, 1955.

199. Wechsler, M.B. R.N. Warton, E.Tanaka and S.Malitz: CPZ metabolitete pattern in psychiatric patients. J.Psychiat. Res. 5, 327-333, 1967.

200. Weidman, H.: Zur Pharmacologie psychotroper Wirkstoffe. Schweizer Archiv für Tierheilkunde, 103, 191-215, 1961.

201. Weiner, M.: Species differences in the effect of chloral hydrate on coumarin anticoagulants. Ann.N.Y. Acad, Sci. 179, 226-233, 1971.

202. Welch,R.M., Y.E. Harrison and A.H. Conny: Cigarette smoking: Stimulatory effect on metabolism of 3,4 - benzpyrene by enzymes in human placenta. Science, 160, 541-542, 1968.

203. Wenger, M.A.: Studies of autonomic balance. Psychophysiology, 2, 173-186, 1966.

204. Wenzel, D.G. and L.L. Broadie: Stimulatory effect of nicotine on methabolism of meprobamate. Toxicol Appl. Pharmacol. 8, 455-461, 1966.

205. Winer, B.J.: Statistical principles in experimental design. Mc. Graw-Hill, New York, London, 1962.

./.

2o6. Young, R.L., J.J. and A.R.Maass: Role of liver in metabolism of chlorpromazine

Nature, 183, 1396-1397, 1959.

2o7. Zelmanowitz,J.: Imipramine. Lancet, 2, 4o8, 1959.