

- [3] National Vulnerability Database <http://www.securitylab.ru/news/302121.php>
[4] Sîrbu V., Material didactic la chimia fizică. Electrochimia, Chişinău 1992
[5] „Wall-Street”, articol din 3 decembrie 2007, <http://www.wall-street.ro/articol/IT-C-Tehnologie/35806/Numarul-abonatilor-la-telefonie-mobila-a-ajuns-la-3-3-mld-la-nivel-mondial.html>;

STUDIUL INTOXICAȚIILOR CU CLOZAPINĂ

Tamara Cotelea¹, Ciorici Mihai¹, Grigore Slonovschi² Leonid Lîsî³

¹Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică USMF „N. Testemițanu”

²Secția Toxicologică a Centrului de Medicină Legală

³Catedra Biochimie și biochimie clinică USMF „N. Testemițanu”

Summary

The study of intoxication with clozapine

Clozapine is a neuroleptic- antipsychotic atypical derivative of dibenzodiazepine which offered the patients with schizophrenia the chance to a better life resistant to classic neuroleptics but its treatment made also victims from the moment of its introduction in the treatment due both to its side effects and interactions with other medicines. Clozapine has a strong neuroleptic action with a sedation effect which occurs immediately after its administration which determined an abuse of its taking as a drug to induce a narcotic intoxication state. Due to the close therapeutical concentration (0,2-0,8 µg/ml) and of the toxic one (0,8-1,3 µg/ml) in blood plasma, numerous cases of intoxication were described with this drug.

Rezumat

Clozapina este un neuroleptic- antipsihotic atipic, derivat de dibenzodiazepină și a oferit șansa la o viață mai bună pacienților schizofrenici rezistenți la neurolepticele clasice, dar tratamentul cu clozapină a făcut și victime din momentul introducerii în tratament atât datorită efectelor adverse cât și interacțiunilor cu alte substanțe medicamentoase. Clozapina posedă o activitate neuroleptică puternică cu efect de sedare ce survine la scurt timp după administrare ceea ce a determinat abuzul utilizării ei în calitate de substanță pentru inducerea stării de ebrietate narcotică. Datorită apropierii concentrației terapeutice (0,2 - 0,8 µg/ml) și a celei toxice (0,8 – 1,3 µg/ml) în plasma sanguină, sunt descrise numeroase cazuri de intoxicație cu această substanță medicamentoasă.

Actualitatea temei

Clozapina a oferit șansa la o viață normală bolnavilor de schizofrenie dar pe parcursul timpului tratamentul cu clozapină a făcut și victime în rezultatul intoxicațiilor sau datorită efectelor toxice și a reacțiilor adverse. În acest context studiile mecanismului acțiunii și a metabolismului clozapinei prezintă interes pentru determinarea mecanismelor care stau la baza acțiunii toxice și apariția reacțiilor adverse.

Rezultate

Preparatul manifestă acțiune slabă de blocare a receptorilor pentru dopamină D₁, D₂, D₃, D₅ și manifestă acțiune puternică de blocare a receptorilor D₄. În afară de aceasta posedă proprietăți puternice α-adrenolitice, anticolinergice (asupra receptorilor muscarinici), antihistaminice și antiserotoninergice (blochează receptorii 5-HT₂).

Efectul terapeutic și respectiv toxic sunt dependente de structura stereoelectronică a substanței medicamentoase, concentrația plasmatică, de forța interacțiunii medicament – receptor.

Afinitatea față de receptori pentru diferite neuroleptice

Clozapina	$D_4 = \alpha_1 > 5 HT_2 > D_2 = D_1$
Haloperidol	$D_2 > D_1 = D_4 > \alpha_1 > 5 HT_2$
Clorpromazina	$\alpha_1 = 5 HT_2 \geq D_2 > D_1$

Clozapina practic nu produce reacții extrapiramidale, cum ar fi distonia acută. Efectele secundare de tip Parkinson sunt rare. Tratamentul cu clozapină produce creșteri mici sau nu crește de loc nivelul prolactininei, evitându-se astfel efecte secundare ca: ginecomastie, amenoree, galactoree sau impotență [4,7].

Clozapina posedă o cinetică lineară în concentrații terapeutice. Aceasta înseamnă că rata absorbției și eliminării sunt proporționale cu concentrația substanței medicamentoase. Biodisponibilitatea absolută a clozapinei este în mare măsură variabilă. După administrare orală, de la 27 la 60 % din doza clozapinei ajunge în circulația sistemică nemodificată. Picul concentrației (C_{max}) este atins între 0,4-4,2 ore, eliminarea este bifazică cu o perioadă de înjumătățire ($T_{1/2}$) terminală medie de 12 -14 ore. La obținerea regimului de stabilitate volumul mediu de distribuție (V_d) constituie de la 2-5 l/kg, iar clearance-ul (Cl) este de la 13 la 57 l/h. După administrarea dozei date de 75 mg într-o singură priză pe zi timpul de înjumătățire terminală medie constituie 7,9 ore. La obținerea regimului de stabilitate după administrarea dozei date de 75 mg/zi, în decurs de 7 zile, acest indice crește până la 14,2 ore. În perioada regimului de stabilitate obținut la creșterea dozei de la 37,5 mg până la 75 mg și 150 mg (administrat în 2 prize pe zi) s-a constatat o creștere doză-dependentă a ariei de sub curbă “concentratie-timp”(AUC); creșterea concentrației plasmatice atât minimale, cât și maximale.

Clozapina este aproape complet metabolizată înainte de excreție. S-a constatat că doar unul dintre metabolizii principali – metabolitul des-metil, este activ. Acțiunile farmacologice ale acestui metabolit sunt asemănătoare cu cele ale clozapinei, dar sunt mult mai slabe și de scurtă durată. În urină și masele fecale se detectează doar urme slabe de substanță medicamentoasă nemodificată. Circa 50% din doza administrată este excretată în urină, iar 30% în fecale.

Clozapina în mare parte este biotransformată prin N-demetilare și N-oxidare a ciclului piperazinic obținându-se N-desmetilclozapina și clozapina-N-oxid.

Clozapina este slab transportată de P-gp membranare, acest fapt este justificat de efectele minime a câtorva Pg-p inhibitori, precum și de K_m *in vitro* egală cu 58 μ M pentru activitatea P-gp ATP-azei pentru clozapină. O serie de studii *in vitro* demonstrează că în metabolismul clozapinei CYP1A2 este principala enzimă ce catalizează formarea N-desmetil-clozapinei, iar CYP3A4 catalizează formarea clozapinei N-oxid.

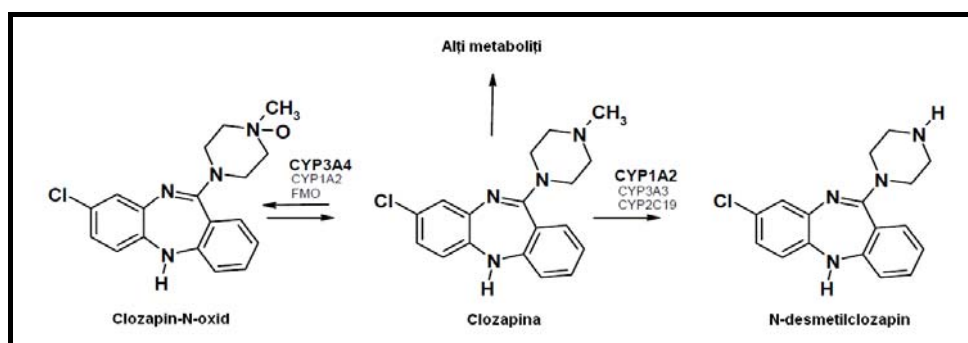


Fig. 1 Căile de metabolizare a clozapinei

Farmacocinetica clozapinei este variabilă în dependență de organism. Conform unor studii T_{max} pentru N-desmetilclozapină este între 1,5-40 ore și acest metabolit este eliminat paralel cu clozapina. Clearance-ul la bărbați este mai mare decât la femei, fiind corectat în dependență de masa corporală și doză acesta este cu 40% mai mare. La copii și adulți (vârsta între 9-16 ani) în monoterapie cu clozapină clearance-ul este similar cu cel al adulților la efectuarea corecției în dependență de masa corporală și doză. Concentrația plasmatică s-a dovedit a fi de 2 ori mare la făt decât cea din plasma maternă sau lichidul amniotic, iar în laptele matern aproximativ de 3-4 ori mai mare.

Afecțiunile ficatului duc la creșterea concentrației plasmatice a clozapinei. Conform unui studiu, metastazele hepatice au fost asociate cu o creștere de 10 ori a concentrației clozapinei. Din cauza posibilității interacțiunilor cu alte medicamente clozapina nu se administrează împreună cu medicamentele ce posedă un potențial de deprimare a funcției măduvei osoase. Clozapina poate potența efectele centrale ale alcoolului, inhibitorilor de MAO și ale deprimantelor SNC cum ar fi narcoticele, antihistaminicele, benzodiazepinele. Este necesară o precizie deosebită la administrarea clozapinei la pacienții care sunt (sau au fost recent) tratați cu benzodiazepine sau orice alte medicamente psihotrope deoarece acestea pot prezenta un risc de colaps circulator, care, în rare cazuri poate, poate fi profund și poate duce la stop cardiac și/sau respirator. E necesar de luat măsuri de precauție în cazul administrării concomitente de medicamente cu efecte anticolinergice, hipotensive sau deprimante respiratorii. Deoarece clozapina se fixează în proporție mare de proteinele plasmatice, administrarea clozapinei unui pacient care primește un alt medicament care deasemenea se fixează în proporție mare de proteine (Ex. Warfarina), poate provoca o creștere a concentrațiilor plasmatice ale acestui medicament, având ca rezultat potențial efecte adverse. Similar, efecte adverse pot rezulta din dislocarea clozapinei fixate pe proteine de către alte medicamente care se fixează în proporție mare pe proteine [1,3].

Deoarece metabolismul clozapinei este mediat în mare parte de citocromul CYP 1A2 și posibil mai puțin de CYP 2D6, administrarea de alte medicamente care posedă afinitate față de una sau ambele izoenzime, poate determina creșterea concentrației plasmatice atât a clozapinei cât și a medicamentului dat. Administrarea concomitentă a clozapinei cu antidepressivul triciclic, fenotiazina și remediile antiaritmice clasa IC, caracterizează afinitatea față de CYP 1A2 și CYP 2D6, nu a determinat interacțiuni clinice relevante, dar teoretic este posibil creșterea concentrației plasmatice a acestor preparate, ce presupune micșorarea dozei administrate. Administrarea concomitentă a cimetidinei, poate crește nivelurile plasmatice ale clozapinei, iar la administrarea concomitentă a fluvoxaminei, concentrația plasmatică a clozapinei poate crește de 10 ori, iar alți inhibitori ai recaptării serotoninei așa ca paroxetina, sertralina, fluoxetina sau citalopramul de 2 ori [3,5].

Medicamentele care induc sistemul enzimatic citocrom P-450 poate reduce nivelurile plasmatice ale clozapinei. Suspendarea carbamazepinei, administrată concomitent conduce la creșterea concentrației plasmatice a clozapinei, iar asocierea cu fenitoina conduce la scăderea concentrației plasmatice. De asemenea prin studii clinice s-a determinat că utilizarea concomitentă a eritromicinei în tratamentul cu clozapină poate crește concentrația plasmatică a clozapinei care să conducă la creșterea toxicității. Eritromicina este un inhibitor relativ specific al CYP3A4. Pe de altă parte itraconazolul poate duce la creșterea și mai semnificativă a concentrației plasmatice a clozapinei. Influența cafeinei asupra concentrației plasmatice a clozapinei și N-desmetilclozapinei în care s-a determinat o creștere a concentrației clozapinei și o scădere a concentrației N-desmetilclozapinei ceea ce se explică prin reducerea activității de către cafeină a CYP1A2. Alte exemple de substanțe medicamentoase care servesc ca substrate pentru izoenzimele CYP1A3 și CYP3A4 și care pot influența metabolizarea clozapinei cât și a concentrației plasmatice sânt aduse în tabelul 2.

În rezultatul evaluării supradozării acute accidentale sau intenționate cu clozapină, incidența mortalității a constituit 12%. Majoritatea deceselor au fost determinate de insuficiența cardiacă sau pneumonia prin aspirație în cazul tratamentului cu clozapină cu doze mai mari de 2000 mg.

Sunt descrise cazuri când pacienții și-au revenit după administrarea mai mult de 10000 mg preparat. Totuși pentru adulți, care nu au administrat clozapină în antecedente, utilizarea dozei de 400 mg poate cauza dezvoltarea comei sau poate duce la efect fatal. La copii administrarea dozei de 50-200 mg clozapină provoacă sedare marcată, sau dezvoltarea stării comatoase fără deces [6,7,8,9].

Datorită capacității de sedare marcate ce posedă o activitate neuroleptică puternică cu efect de sedare ce survine la scurt timp după administrare ceea ce a determinat abuzul utilizării ei în calitate de substanță narcotică. Cu toate acestea, datorită apropierii concentrației terapeutice (0,2 - 0,8 μg/ml) și a celei toxice (0,8 – 1,3 μg/ml) în plasma sanguină, în literatură sunt descrise numeroase cazuri de intoxicație cu această substanță .

Tabelul 2

Substrate pentru izoenzimele CYP1A2 și CYP3A4 a citocromului P450

Izoenzima	Substrate pentru izoenzimele citocromului P450		
CYP1A2	Acetaminofen Amitriptilina Cofeina Clomipramina Clozapina	Haloperidol Metadona Teofilina Tioridazina R-Warfarina	
CYP3A4	Acetaminofen Alprazolam Amiodarona Amitriptilina Carbamazepina Claritromicina Ciclosporina Clomipramina Clonazepam Clozapina	Diazepam Diltiazem Estradiol Eritromicina Etosuximida Felodipina Imipramina Lidocaina Loratadina Lovastatina	Midazolam Nifedipina Omeprazol Quetiapina Testosteron Verapamil

Prin cercetările pe animalele de laborator s-au determinat DL₅₀ pentru soareci: la administrare p/o este de 199 mg/kg, iar la administrare i/v 61 mg/kg. Pentru șobolani acest indice este 260 mg/kg la administrare p/o și de 58 mg/kg la administrare i/v.

Concluzii

Luând în considerație particularitățile acțiunii farmacologice, a dependenței parametrilor farmacocinetici de organism, metabolizarea substanței și interacțiunile posibile ale diferitor substanțe medicamentoase cu clozapina este necesar studiul complex al diferitor factori atât pentru stabilirea tratamentului adecvat cât și în studiul reacțiilor adverse și evitarea acestora, al intoxicațiilor ca rezultat al tratamentului sau celor accidentale.

Bibliografie

1. Albers L.J., Hahn R.K., Reist K. Handbook of psychiatric drugs.- Laguna Hills.- California.- 2004.- 72 p.
2. Atkinson A.J., Abernethy D.R., Daniels Ch.E. Principles of clinical pharmacology.- Second edition
3. Burton M., Shaw L., Shentag J., Evans W. Applied pharmacokinetics and pharmacodynamics.- Fourth edition.- Lppincott Williams & Wilkins.- 2005.- 867 p.
4. Cristea Aurelia Nicoleta, Tratat de farmacologie.- Ed- Medicală.- Ediția I.- București 2006.- 1332 p.

5. Kari Raaska Pharmacokinetic interactions of clozapine in hospitalized patients // Academic dissertation.- Helsinki.-2003
6. Meltzer H., Okayli G. Reducing of suicidality during treatment of neuroleptic resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment // American journal of psychiatry.- 1995.- p. 152-192
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства.- Новая волна.- Москва.- 2002.- Том I.- с. 71
8. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология.- Том I.- 596 с.
9. Харкевич Д.А. Фармакология.- ГЭОТАР-Медиа.- Москва.- 736 с.

STEREOIZOMERIA ȘI ACȚIUNEA FARMACOLOGICĂ A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

Constantin Cheptănar¹, Mihai Ciorici², Tamara Cotelea²

¹Catedra Chimie generală USMF „N. Testemițanu”

²Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică USMF „N. Testemițanu”

Summary

Stereoisomerism and pharmaceutical action of medicinal substances

Due to the fact that the human body consists of many chiral compounds as: enzymes, receptors, ionic canals, the effect of many enantiomers, various pharmacokinetic and pharmacodynamic features can take place which were demonstrated in various clinical studies. Only one of the molecular stereoisomers of the preparation can interact with the protein's receptor, while the other one can have a smaller activity due to the nonformation of complete chemical links with the receptor, in this case we speak about stereoselectivity. When we use a preparation as racemate, that means we use a mixture so we will obtain another effect than the expected one. Contemporary methods permit to obtain medicinal substances of a pure form (of one enantiomer only) and the selection of the best pharmacological action and side effects with minimum toxicity at the same time. The expression of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of different isomers leads to the improvement of the existing medicinal substances.

Rezumat

Deoarece organismul uman este constituit dintr-o mulțime de compuși chirali cum ar fi: enzime, receptori, canale ionice efectul diferitor enantiomeri poate avea diferite proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice demonstrate în diferite studii clinice. Doar unul din stereoizomerii moleculei preparatului poate interacționa cu receptorul proteinei, în timp ce alt izomer poate avea o activitate mai mică din cauza neformării legăturilor chimice complete cu receptorul, în acest caz se vorbește despre stereoselectivitate. Dacă vom folosi un preparat în forma de racemat, înseamnă că folosim un amestec, deci vom obține un alt efect decât cel așteptat. Metodele moderne permit de a obține sub formă pură (a unui singur enantiomer) substanțele medicamentoase, și alegerea celei cu cea mai bună acțiune farmacologică, și totodată cu reacții adverse și toxicitate minimă. Exprimarea proprietăților farmacodinamice, farmacocinetice a diferitor izomeri duce la perfecționarea substanțelor medicamentoase deja existente.

Actualitatea temei

La momentul actual se cunosc aproximativ 20 mln de compuși chimici precum și o mulțime de izomeri ai lor. Food and Drug Administration din Statele Unite ale Americii a stabilit în 1992 că numai enantiomerii activi terapeutic să fie comercializați și că fiecare enantiomer al substanței medicamentoase chirale să fie testat farmacologic separat. Pentru comercializarea de substanțe chirale ca racemați este necesară o cerere riguros justificată.