

Analiza postizanja terapijskih intervala paliperidona u ovisnosti o farmakokinetičkim čimbenicima

Galić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:561985>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-08**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Petra Galić

**Analiza postizanja terapijskih intervala
paliperidona u ovisnosti o farmakokinetičkim
čimbenicima**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička biokemija organa i organskih sustava 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Kliničkom zavodu za kemiju Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Nore Nikolac Gabaj.

Za provođenje istraživanja korištena je oprema nabavljena kroz infrastrukturni znanstveni projekt „Modernizacija i proširenje znanstveno-istraživačke djelatnosti Kliničkog zavoda za kemiju pri KBC Sestre milosrdnice“ (KK.01.1.1.02-0014) Europskoga fonda za regionalni razvoj.

Zahvala

Prije svega želim zahvaliti svojoj mentorici doc. dr. sc. Nore Nikolac Gabaj na pruženoj prilici, stručnom vodstvu i pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Također zahvaljujem Mariji Božović, spec. analitičke toksikologije, na iskazanoj pomoći te uloženom vremenu i trudu.

Od srca zahvaljujem svojim roditeljima, braći i sestri na pruženoj podršci i motivaciji tijekom cijelog školovanja, uz vas je sve lakše i radosnije!

Hvala svim prijateljima, kolegama i kolegicama koji su učinili ove studentske dane jednim lijepim i nezaboravnim iskustvom.

Za kraj, hvala dragom Bogu što je u svakom trenutku bio uz mene.

Sadržaj

1 UVOD	1
1.1 Terapijsko praćenje koncentracije lijekova	1
1.1.1 Načela praćenja terapijske koncentracije lijekova	1
1.1.2 Indikacije za praćenje terapijske koncentracije lijekova.....	2
1.1.3 Čimbenici koji utječu na koncentracije lijekova u krvi	3
1.1.4 Skupine lijekova koje zahtijevaju praćenje.....	5
1.2 Antipsihotici	6
1.2.1 Podjela antipsihotika	7
1.2.2 Mehanizam djelovanja	9
1.2.3 Farmakokinetika risperidona i paliperidona (apsorpcija, raspodjela, metabolizam, izlučivanje).....	12
1.2.4 Način primjene	14
1.3 Metode određivanja antipsihotika	15
1.3.1 Podjela kromatografskih metoda	16
1.3.2 Tekućinska kromatografija s dvojnou spektrometrijom masa	17
2 OBRAZLOŽENJE TEME	20
3 MATERIJALI I METODE	22
3.1 Ustroj istraživanja.....	22
3.2 Uzorci	22
3.3 Metode	22
3.3.1 Određivanje koncentracije biokemijskih parametara.....	22
3.3.2 Određivanje koncentracije antipsihotika.....	23
3.4 Statistička obrada podataka	26
4 REZULTATI I RASPRAVA	27
4.1 REZULTATI	27
4.1.1 Značajke pacijenata uključenih u istraživanje	27

4.1.2	Koncentracija antipsihotika	30
4.1.3	Ovisnost koncentracije antipsihotika o načinu primjene	31
4.1.4	Ovisnost koncentracije antipsihotika o spolu	33
4.1.5	Povezanost koncentracije antipsihotika s dobi	34
4.1.6	Povezanost koncentracije antipsihotika s dnevnom dozom.....	35
4.1.7	Povezanost koncentracije antipsihotika s bubrežnom funkcijom	36
4.1.8	Povezanost koncentracije antipsihotika s koncentracijom albumina.....	37
4.2	RASPRAVA	38
5	ZAKLJUČAK	41
6	POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA	42
7	LITERATURA.....	44
8	SAŽETAK.....	49

1 UVOD

1.1 Terapijsko praćenje koncentracije lijekova

Praćenje koncentracije lijeka tijekom terapije (TDM, engl. *therapeutic drug monitoring*) postupak je u kojem se određuje koncentracija lijeka u ispitanikovoј krvi kako bi se temeljem dobivenih rezultata lijek mogao individualno dozirati. Ispitaniku se terapijskim praćenjem koncentracije lijeka može prilagoditi doza, učestalost primjene, sama formulacija lijeka te njegov način primjene. Primijenjena terapija time ostvaruje maksimalnu učinkovitost, a toksični učinci lijeka svode se na najmanju moguću mjeru. Za uspješnu interpretaciju individualizacije terapije osim koncentracije lijeka u obzir se uzima kompletna klinička slika ispitanika te farmakokinetika i farmakodinamika lijeka (Čvorišćec i Čepelak, 2009).

Farmakokinetika proučava sudbinu lijeka u tijelu preko apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja dok farmakodinamika proučava mehanizme djelovanja lijeka. Poznavanje farmakokinetike lijeka omogućuje njegovu pravilnu primjenu uz razumijevanje neučinkovitosti ili pak toksičnosti određenog lijeka. Farmakodinamika u središte ispitivanja učinaka lijekova i tumačenja molekularnih mehanizama djelovanja lijekova postavlja receptore (Francetić i Vitezić, 2007).

Farmakokinetičke i farmakodinamičke informacije, u vidu interindividualnih razlika, posebice se ističu u pojedinim skupinama ispitanika kojima je individualizacija terapije izrazito korisna (Čvorišćec i Čepelak, 2009).

1.1.1 Načela praćenja terapijske koncentracije lijekova

Osnovno načelo terapijskog praćenja koncentracije lijekova jest utvrđivanje i praćenje granične koncentracije lijeka u krvi koja omogućuje lijeku vezanje na specifično receptorsko mjesto i izazove te održava očekivan farmakološki odgovor. Kod terapijskog praćenja lijeka najčešće se određuje minimalna, tj. ostatna koncentracija lijeka (c_{\min} , engl. *trough concentration*) u krvi koja služi za utvrđivanje ostaje li koncentracija lijeka između doziranja dovoljno visoka da bi se osigurala učinkovitost. Kako bi se osigurala realna slika minimalne koncentracije lijeka u krvi, ključno je uzorkovati krv u stanju dinamičke ravnoteže lijeka u organizmu. Koncentracija lijeka u uvjetima dinamičke ravnoteže u krvi postiže se kad je brzina unosa lijeka jednaka brzini eliminacije lijeka. U praksi, to stanje dinamičke ravnoteže/ravnotežnog stanja (engl. *steady-state*) postiže se nakon 4-6 poluvremena eliminacije lijeka. Nakon toga, krv se uzorkuje neposredno prije primjene iduće doze lijeka. Ako je lijek uzet oralnim putem, vršna

koncentracija lijeka određuje se 2 do 3 sata nakon uzimanja doze. Ako se lijek prima intravenski, vršna koncentracija lijeka se određuje 30 do 60 minuta nakon primanja doze. U slučaju intramuskularnog uzimanja lijeka, vršna koncentracija se određuje 2 do 4 sata nakon uzimanja doze, a kod nazalne primjene, treba proći 1 do 1,5 sat od uzimanja doze za određivanje vršne koncentracije. Na ovaj način, mjerenjem minimalne ravnotežne koncentracije lijeka u krvi može se izbjeći predoziranje ili subdoziranje (Hiemke i sur., 2018).

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova u krvi podrazumijeva da postoji koncentracijski raspon lijeka u krvi koji uključuje maksimalan učinak i prihvatljivu sigurnost te se naziva terapijski referentni raspon. Procjena terapijskog referentnog raspona obuhvaća utvrđivanje donje i gornje granice terapijski učinkovite i tolerantne koncentracije lijeka u krvi. Donja granica terapijskog referentnog raspona definira se kao vrijednost ispod koje primijenjeni lijek vjerojatno neće izazvati terapijski odgovor, a gornja granica označava vrijednost iznad koje je malo vjerojatno da će doći do terapijskog poboljšanja. Gornja granica terapijskog referentnog raspona određena je na temelju maksimalnog učinka lijeka uz povećan rizik od nuspojava ukoliko se nuspojave javljaju zbog povezanosti s koncentracijom lijeka u organizmu. Terapijski referentni raspon je pak primjenjiv samo za primarnu indikaciju za koju je lijek propisan te nije procijenjen prema dobi pacijenata, pa ne postoje odvojeni terapijski referentni rasponi za pedijatrijsku populaciju, odraslu populaciju i stariju populaciju što predstavlja njegove glavne nedostatke (Hiemke i sur., 2018).

1.1.2 Indikacije za praćenje terapijske koncentracije lijekova

Praćenje koncentracije lijeka u krvi tijekom terapije u krvi potrebno je za lijekove kod kojih nije jasna korelacija između doze i farmakološkog učinka. Brojni su razlozi zbog kojih se javlja manjak korelacije između doze i koncentracije lijeka, primjerice individualne razlike u brzini biotransformacije lijeka ili vezanju za proteine plazme, bolesti organa (u prvom redu bubreg i jetra) važnih za apsorpciju, biotransformaciju i eliminaciju lijekova, interakcija s drugim lijekovima i hranom te fiziološki, okolišni i genetički čimbenici. U slučaju kada je terapijsko područje primijenjenog lijeka usko ili na čiju koncentraciju u krvi utječu brojni čimbenici, preporuča se terapijsko praćenje lijeka (Čvorišćec i Čepelak, 2009).

Kliničke indikacije za terapijsko praćenje lijekova obuhvaćaju i utvrđivanje adherencije ispitanika, izbjegavanje liječenja subterapijskom dozom lijeka ili pak sprječavanje toksičnih koncentracija lijeka, poboljšanje terapijskog odgovora i smanjenje troškova liječenja (Kang i Lee, 2009).

Populacije koje imaju izrazitu korist od praćenja koncentracije lijeka jesu djeca i adolescenti, trudnice, stariji pacijenti, osobe s intelektualnim poteškoćama, pacijenti s poremećajem ovisnosti o supstancama, psihijatrijski pacijenti ili pacijenti kod kojih se sumnja na određene farmakokinetičke abnormalnosti (Hiemke i sur., 2018).

U pedijatrijskoj populaciji postoji povećan rizik od nuspojava ili neadekvatnog doziranja zbog nedostatka podataka iz kliničkih pokusa u vezi s doziranjem lijekova u dječjoj dobi. Funkcionalna nezrelost različitih organskih sustava osobitost je dječjeg organizma koji predstavlja problem u primjeni lijekova u djece (Francetić i Vitezić, 2007).

Stariji pacijenti, prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, su osobe iznad 65. godine života, te zbog pojave niza kroničnih bolesti njihovo liječenje uključuje primjenu više lijekova, što povećava vjerojatnost interakcija i nuspojava. Kako se starenjem mijenja farmakokinetika i farmakodinamika, tako se mijenja i izbor te doziranje lijekova. Pri propisivanju lijeka vodi se računa o nužnosti primjene lijeka, načinu primjene, doziranju, metabolizmu, izlučivanju, nuspojavama i mogućim interakcijama te funkcijskom statusu bolesnika (Hanlon i sur., 2004).

Tijekom trudnoće mijenjaju se određeni fiziološki čimbenici koji se mogu odraziti na farmakokinetiku lijekova, primjerice, smanjen je motilitet probavnog sustava, javlja se porast aktivnosti enzima jetre, protok krvi kroz bubrege se udvostručuje pa se ubrzava eliminacija lijeka. Ispravan pristup uključuje izbjegavanje propisivanja lijekova koji nisu prijeko potrebni te prilagođavanje kronične terapije uz mjere opreza (Francetić i Vitezić, 2007).

1.1.3 Čimbenici koji utječu na koncentracije lijekova u krvi

Čimbenici koji utječu na koncentraciju lijekova u krvi uključuju:

- čimbenike povezane sa distribucijom i sudbinom lijeka u krvi, kao što su put primjene i brzina eliminacije
- farmaceutske čimbenike, kao što su svojstva tableta i kapsula
- opće fiziološke čimbenike, kao što su vrijeme uzimanja doze i hrane, prehrana i stanje uhranjenosti, težina, spol, ravnoteža hormona uključujući trudnoću, cirkadijani ritam, genetiku i dob
- patološko stanje, osobito bolesti organa uključenih u raspodjelu i sudbinu lijeka u organizmu
- interakcije lijekova

Prisutnost hrane u probavnom traktu, pogotovo želudcu, pruža površinu na koju se lijekovi mogu adsorbirati te predstavlja konkurenciju mjestima apsorpcije lijeka. Hrana također može spriječiti i slobodan pristup molekula lijeka površini za apsorpciju smanjujući učinkovitost miješanja. Stvaranjem lipidnih slojeva hrana u probavnom traktu otapa molekule lijeka i tako uglavnom smanjuje njihovu dostupnost za apsorpciju. U želucu se potiče izlučivanje želučane kiseline, što utječe na ionizaciju slabih elektrolita i može uzrokovati kemijsku razgradnju nekih lijekova. Zaključno, hrana može značajno smanjiti brzinu, a ponekad i opseg apsorpcije, što ne mora uvijek nužno biti loše ako se želi postići nizak i produljen učinak lijeka (Curry i Whelpton, 2010).

Otprilike na jednu trećinu, od stotinu najčešće propisivanih lijekova, utječe pušenje cigareta ili postoji ta mogućnost (Benowitz, 2009). Najčešći utjecaj je kroz indukciju enzima, što je prikazano u studijama klirensa, ali postoje i utjecaji na apsorpciju. Glavni induksijski agensi enzima su spojevi policikličkih aromatskih ugljikovodika koji induciraju aktivnost CYP1A1, CYP1A2, i moguće CYP2E1 (Curry i Whelpton, 2010).

Cirkadijalni ritam odnosi se na ciklus biokemijskih, fizioloških i bihevioralnih procesa od približno dvadeset četiri sata. Funkcionalno, cirkadijalni ritam olakšava prilagodbu tijela na promjenu okoliša i održavanje homeostaze unutar određenog „dnevnog kruga“. Dnevne varijacije javljaju se u svim fiziološkim procesima koji su važni za farmakokinetiku, kao što su vrijeme pražnjenja želuca, pH želuca i mokraće te protok krvi u jetri i bubrezima. Shodno tome, dnevne varijacije su vidljive u apsorpciji lijeka, metabolizmu i izlučivanju (Curry i Whelpton, 2010).

Tijekom promjene tjelesne mase čovjeka treba uzeti u obzir promjene u udjelu kostiju, masti, mišića i tekućine u tijelu jer mogu nastati i različite farmakokinetičke posljedice. U obzir također treba uzeti i lipofilnost lijeka i posebno razmotriti lokalizaciju lijeka u masnim naslagama te vezanje lijeka na mišiće. Budući da lokalizacija tkiva odražava ravnotežu raspodjele vode između plazme i tkiva, vezanje na proteine plazme također treba uzeti u razmatranje (Curry i Whelpton, 2010).

S obzirom na spol, kod određenih lijekova vidljive su razlike u apsorpciji, bioraspodjelivosti i distribuciji lijeka. Za metabolizam je poznato da su žene brži metabolizatori CYP3A4 enzima dok su kod muškaraca relativno više razine P-glikoproteina. Kod eliminacije, razlike između muškaraca i žena u brzini glomerularne filtracije su relativno male i proporcionalne tjelesnoj

masi, tako da su razlike u spolu najvjerojatnije samo posljedica razlike u tjelesnoj masi (Franconi i sur., 2007).

Trudnoća dovodi do raznih anatomskih, fizioloških i biokemijskih promjena, a sve one imaju sposobnost modificiranja farmakokinetičkih svojstava lijekova. Iako uvijek postoji tendencija da se tijekom trudnoće lijekovi ne koriste zbog rizika od teratogenog učinka, mnoge trudnice moraju nastaviti s kroničnim lijekovima poput antiepileptika, antiastmatika i antidepresiva. Također tijekom trudnoće postoji potreba i za akutnom terapijom kao što su anti-infektivni lijekovi. Razlike u trudnoći vidljive su u kardiovaskularnom i hepatobilijarnom sustavu, a najistraženije su promjene koje se javljaju kod izlučivanja bubregom (Hodge i Tracy, 2007).

1.1.4 Skupine lijekova koje zahtijevaju praćenje

Malen broj lijekova ima potrebu i opravdan razlog za praćenjem terapijskih koncentracija u krvi (u serumu, kod imunosupresiva u punoj krvi). Neki od razloga zbog kojih treba pratiti koncentracije tih lijekova su nuspojave, interakcije, uzak terapijski interval, fenotipske razlike i toksičnost.

Radi preglednosti, lijekovi za koje se preporučuje određivanje koncentracije zbog kontrole i individualizacije terapije prikazani su tablicom 1 (Topić i sur., 2024).

Tablica 1 Skupine lijekova koje zahtijevaju praćenje

ANTIEPILEPTICI	Karbamazepin Valproična kiselina Fenobarbital Lamotrigin Topimarat Gabapentin Levetiracetam Zonisamid
STABILIZATORI RASPOLOŽENJA	Litij
ANTIPSIHOTICI	Tipični antipsihotici Atipični antipsihotici
ANTIDEPRESIVI	Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

	Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina
CITOSTATICI	Metotreksat
IMUNOSUPRESIVI	Ciklosporin A Takrolimus Sirolimus, everolimus Mikrofenolna kiselina Infliksimab Adalimumab
ANTIBIOTICI	Gentamicin Vankomicin
OSTALI LIJEKOVİ KOJI ZAHTIJEVAJU TDM	Teofilin Digoksin Benzodiazepini Direktni oralni antikoagulansi

1.2 Antipsihotici

Antipsihotici su lijekovi koji ublažuju psihotične simptome u različitim stanjima poput shizofrenije, bipolarnog poremećaja, psihotične depresije i lijekovima uzrokovane psihoze. Stari naziv, za prve otkrivene antipsihotike koji su u klinički djelotvornim dozama veoma često uzrokovali ekstrapiramidalne poremećaje motorike, (ekstrapiramidalni sindrom, EPS) bio je neuroleptici (Katzung, 2020). EPS obuhvaća skup simptoma poput nekontroliranih ili neželjenih kretnji, trzaja, tremora i mišićnih kontrakcija (Sanders i Gillig, 2012). Danas se primjenjuju antipsihotici druge generacije, poznati i pod nazivom atipični antipsihotici (Katzung, 2020).

Pojam „psihoza“ označava brojne mentalne poremećaje s nemogućnošću razlikovanja stvarnog od nestvarnog. Specifična vrsta psihoze jest shizofrenija okarakterizirana uglavnom očuvanom svijesti, ali s izraženim poremećajem mišljenja i percepcije. Najčešći je psihotični poremećaj s učestalošću od 1 %, i otprilike polovica dugotrajnih psihijatrijskih hospitalizacija uključuje shizofreniju. Tri glavne teorije nastanka shizofrenije su serotoninergička, dopaminergička i glutamatna teorija shizofrenije. Sukladno tome, brojne tvari koje djeluju

agonistički/antagonistički na navedene receptore trenutno se koriste ili istražuju kao antipsihotici (Katzung, 2020).

Temeljna indikacija za antipsihotike je upravo shizofrenija, no tijekom zadnjeg desetljeća antipsihotici se sve više primjenjuju u liječenju poremećaja raspoloženja poput bipolarnog poremećaja, psihotične depresije i depresije rezistentne na liječenje. Shizoafektivni poremećaj, odnosno psihotični dio ove bolesti također zahtijeva liječenje antipsihoticima. U bipolarnom poremećaju, antipsihotici se koriste za prevenciju manije i kao terapija održavanja. Ostale indikacije za primjenu antipsihotika uključuju Tourettov sindrom i poremećaje ponašanja u Alzheimerovoj bolesti. Osim psihijatrijskih indikacija, dokazano je da su stariji antipsihotici prve generacije jaki antiemetici budući da blokiraju i središnje i periferne dopaminergičke receptore u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni medule i perifernoj zoni u želucu. Još neke nepsihijatrijske indikacije uključuju olakšanje pruritusa (fenotijazini s kratkim bočnim lancima), postoperativna sedacija (prometazin) i neuroleptoanalgeziju (butirofenondroperidol u kombinaciji s opioidom fentanilom) (Katzung, 2020).

Zahvaljujući upotrebi antipsihotika u liječenju u psihijatriji, psihijatrijsko razmišljanje se orijentiralo u biološkom smjeru te danas znamo mnogo više o fiziologiji i farmakologiji središnjeg živčanog sustava (Katzung, 2020).

1.2.1 Podjela antipsihotika

Klasifikacija antipsihotika uključuje podjelu na tipične i atipične. Tipični antipsihotici imaju velik afinitet isključivo za dopaminergične receptore u nigrostrijatalnom sustavu, pa tako djeluju samo na pozitivne simptome shizofrenije, bez učinka na negativne, a uz to često izazivaju i ekstrapiramidalne simptome. S druge strane, atipični antipsihotici imaju veći afinitet za mezolimbičke dopaminergičke receptore i/ili veći afinitet za 5-HT₂ serotonininske receptore, nemaju veliku učestalost izazivanja ekstrapiramidalnih simptoma, a djeluju i na pozitivne i negativne simptome shizofrenije (Mihaljević-Pešić i sur., 2021).

Još jedna podjela odnosi se na djelovanje s obzirom na receptorski sustav na kojem antipsihotici ostvaruju svoje antagonističko ili agonističko djelovanje. Tu razlikujemo serotoninско-dopaminske antagoniste, dopaminske antagoniste, multireceptorske antagoniste i parcijalne dopaminske agoniste (Mihaljević-Pešić i sur., 2021).

Prema generacijama, antipsihotici se dijele na prvu, drugu i treću generaciju. Prvu generaciju čine tipični antipsihotici koji djeluju na pozitivne simptome, uzrokuju brojne nuspojave među

kojima je i EPS. Njihova posebnost je u tome što su potentni dugodjelujući antagonisti D2 receptora, što i uzrokuje brojne nuspojave. Druga generacija su atipični antipsihotici koji djeluju i na pozitivne i negativne simptome shizofrenije, ali uzrokuju metaboličke nuspojave. Također su antagonisti D2 receptora, ali s bržim vremenom disocijacije, a uz to su i antagonisti 5-HT2 receptora. Antipsihotici treće generacije djeluju na pozitivne, negativne i kognitivne simptome bolesti, a ne uzrokuju EPS niti metaboličke nuspojave (Mihaljević-Peleš i sur., 2021).

Prema anatomsko terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji antipsihotici su podijeljeni u skupine koje su radi preglednosti prikazane tablicom 2 (<https://mediately.co/hr>).

Tablica 2 Podjela antipsihotika prema ATK klasifikaciji

ANTIPSIHOTICI	
FENOTIAZINI S ALIFATSKIM BOČNIM LANCEM	Klorpromazin, levomepromazin, promazin, acepromazin, triflupromazin, ciamemazin, klorproetazin
FENOTIAZINI S PIPERAZINSKOM STRUKTURE	Diksirazin, flufenazin, perfenazin, proklorperazin, tiopropazat, trifluoperazin, acetofenazin, tioproperazin, butaperazin, perazin
FENOTIAZINI S PIPERIDINSKOM STRUKTUROM	Periciazin, tioridazin, mezoridazin, pipotiazin
DERIVATI BUTIROFENONA	Haloperidol, trifluoperidol, melperon, moperon, pipamperon, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanizon, lumateperon
DERIVATI INDOLA	Oksipertin, molindon, sertindol, ziprasidon, lurasidon
DERIVATI TIOKSANTENA	Flupentiksol, klopentiksol, klorprotiksen, tiotiksen, zuklopentiksol
DERIVATI DIFENILBUTILPIPERIDINA	Fluspirilen, pimozid, penfluridol
DIAZEPINI, OKSAZEPINI I TIAZEPINI	Loksapin, klozapin, olanzapin, kvetiapin, asenapin, klotiapin, olanzapin i samidorfan
BENZAMIDI	Sulpirid, sultoprid, tiaprid, remoksiprid, amisulprid, veraliprid, levosulpirid

LITIJ	Litij
OSTALI ANTIPSIHOTICI	Protipendil, risperidon, mosapramin, zotepin, aripiprazol, paliperidon, iloperidon, kariprazin, brekspiprazol, pimavanserin

1.2.2 Mehanizam djelovanja

Glavni sustav na koji djeluju antipsihotici jest dopaminski sustav. U središnjem živčanom sustavu postoje četiri dopaminergična puta: nigrostijatalni put, koji je uključen u kontrolu motorike, mezolimbicni put, koji je uključen u kontrolu ponašanja, mezokortikalni put, koji je uključen u posredovanje kognitivnih funkcija te tuberoinfundibularni put, koji sudjeluje u inhibiciji sekrecije prolaktina. Kod shizofrenije javlja se povećana funkcija dopaminergičnog sustava u mezolimbickom putu (D2 receptori) te dolazi do hipofunkcije dopaminergičnog sustava u mezokortikalnom putu (D1 i D2 receptori). Postoji pet vrsta dopaminskih receptora, a svi antipsihotici vežu se za D2 postsinaptičke i presinaptičke autoreceptore. Početno potiču lučenje dopamina zbog povećane aktivnosti tirozin-hidroksilaze i pojačane sinteze dopamina. Nakon ponavljane primjene lijekovi smanjuju lučenje dopamina zbog desenzitizacije autoreceptora. Postoje i antipsihotici koji imaju afinitet za D1 i D4 receptore, no ako tvar ne posjeduje afinitet za D2 receptor, neće pokazati antipsihotični učinak (Katzung, 2020).

Način djelovanja na D2 receptor razlikuje se među različitim antipsihoticima. Iako se svi antipsihotici vežu za D2 receptor s kojeg izbacuju dopamin i sprječavaju njegov učinak na ove receptore, postoje neke razlike. Razlikuje im se apsolutni afinitet vezanja na D2 receptor, a to se iskazuje u obliku konstante inhibicije (K_i). Manja vrijednost konstante inhibicije ukazuje na veći afinitet vezanja za receptor. Osim apsolutnog afiniteta vezanja na D2 receptor, čvrstoća vezanja na D2 receptor također se razlikuje među pojedinim antipsihoticima, a iskazuje se kao brzina disocijacije s D2 receptora (Mihaljević-Peješ i sur., 2021).

Antipsihotici su prema pravilu antagonisti koji bez direktnog učinka na receptor blokiraju učinak dopamina, ali postoji i najnovija generacija antipsihotika (poput brekspiprazola i kariprazina) koji su parcijalni agonisti. Uz sprječavanje učinka dopamina ovi antipsihotici i sami imaju učinak na dopaminski receptor, no taj učinak je slabiji od učinka samog dopamina (Kikuchi i sur., 2021).

Djelovanje antipsihotika najbolje se može opisati razmatranjem omjera afiniteta za D2 receptore i afiniteta za ostale neurotransmitterske sustave (serotoninski, adrenergički, kolinergički te histaminski). Prema omjeru afiniteta antipsihotika za D2 receptore i afiniteta za ostale neurotransmitterske sustave razlučuje se konačni učinak antipsihotika. Ako antipsihotik ima veći afinitet za određeni receptor, u manjoj koncentraciji lijeka prvo će zauzeti te receptore, a tek u višim dozama će zauzeti i ostale receptore za koje ima manji afinitet, i to će odrediti konačan terapijski učinak (Mihaljević-Peleš i sur., 2021).

Prema stupnju okupiranosti D2 receptora, antipsihotici se dijele na tri skupine. Jaki antagonisti D2 receptora su antipsihotici koji mogu u visokim dozama doseći blokadu 80 % i više D2 receptora. Slabi antagonisti D2 receptora su antipsihotici koji ni u visokim dozama ne mogu zauzeti više od 60 % D2 receptora. Postoje i parcijalni agonisti D2 receptora, tvari s afinitetom za D2 receptore, ali posjeduju manju intrinzičnu aktivnost od endogene tvari dopamina (Mihaljević-Peleš i sur., 2021).

Parcijalni agonisti se vežu za D2 receptor i proizvode jednak kvalitativan odgovor kao dopamin, ali odgovor je manji nego što bi bio kad bi ga proizvela endogena tvar poput dopamina. Također, parcijalni agonist D2 receptora može smanjiti neurotransmisiju dopaminskog D2 receptora na razinu vlastite agonističke aktivnosti (intrinzična aktivnost). U mezolimbickom sustavu gdje se javlja hiperdopaminergično stanje i uzrokuje pozitivne simptome shizofrenije, parcijalni agonist D2 receptora smanjuje neurotransmisiju i stabilizira signal. Osim toga, može i povećati neurotransmisiju dopaminskog D2 receptora na razinu vlastite intrinzične aktivnosti, a ovu funkciju iskazuje u mezokortikalnom sustavu gdje se javlja hipodopaminergično stanje koje je uzrok negativnih i kognitivnih simptoma shizofrenije. Za razliku od konvencionalnih antipsihotika koji su antagonisti D2 receptora, parcijalni agonisti djeluju kao stabilizatori signala dovodeći neurotransmisiju dopaminskog D2 receptora na vlastitu razinu intrinzične aktivnosti (Kikuchi i sur., 2021.)

Stupanj zauzetosti receptora bitan je zbog njihove djelotvornosti prema pozitivnim simptomima, ali i zbog pojave intenziteta nuspojava. Konvencionalni antipsihotici, koji u potpunosti blokiraju D2 receptor tako ometaju i ulogu dopamina kao važnog neurotransmitera u mentalnoj, hormonskoj i motornoj regulaciji organizma (Kikuchi i sur., 2021). Pokazano je da se antipsihotični učinak ne javlja kod zauzetosti receptora koja je manja od 50 %. Stoga je pri odabiru terapije izuzetno bitno poznavati afinitet pojedinog antipsihotika za određene receptore. Optimalan terapijski odgovor tijekom liječenja akutne shizofrenije postiže se kod

zauzetosti od 65 % do 80 % dopaminskih D2 receptora. Međutim, optimalan terapijski odgovor kod terapije održavanja postiže se i kod zauzetosti dopaminskih D2 receptora < 65 % (Ikai i sur., 2012). Ako je okupiranost D2 receptora u području hipofize veća od 72 %, raste koncentracija prolaktina u plazmi, a pri okupiranosti receptora iznad 80 % ne samo da ne dolazi do porasta učinkovitosti, već dolazi do naglog porasta nuspojava, posebice pojave EPS (Mihaljević-Peleš i sur., 2021).

Serotoninski sustav ima važnu ulogu u kontroli pokreta, kogniciji, impulzivnosti, agresivnosti, raspoloženju, seksualnom funkcioniranju te uzimanju hrane. Antipsihotici mogu biti antagonisti, pacijalni agonisti ili inverzni agonisti za serotoninske receptore, a moduliranjem serotoninskog sustava ublažavaju negativne simptome i EPS (Mihaljević-Peleš i sur., 2021). Većina antipsihotika koji djeluju na dopaminergički sustav djeluje i na serotoninske receptore, a pokazano je da je blokada 5-HT_{2A} receptora ključan čimbenik u mehanizmu djelovanja glavne skupine antipsihotika druge generacije, koja uključuje klozapin kao prototip, a zatim i melperon, risperidon, zotepin, blonanserin, olanzapin, kvetiapin, ziprasidon, aripiprazol, sertindol, paliperidon, iloperidon, asenapin, lurasidon, karpiprazin i breksipiprazol. Ovi lijekovi su inverzni agonisti 5-HT_{2A} receptora, blokiraju njihovu konstitutivnu aktivnost. Osim 5-HT_{2A} receptora, pokazano je i da stimulacija 5-HT_{2C} receptora dovodi do posljedične inhibicije lučenja kortikalnog i limbičnog dopamina (Katzung, 2020).

Uz dopaminski i serotoninski sustav, antipsihotici se vežu i na receptore u adrenergičkom sustavu koji ima ulogu u regulaciji budnosti i spavanja, pozornosti, raspoloženju i neuroplastičnosti. Mogu biti antagonisti α_2 i α_1 receptora, a nemaju učinka na beta-adrenergičke receptore. Blokiranjem α_2 -autoreceptora povećava se dopaminska transmisija u prefrontalnom korteksu, a poznato je da je u shizofreniji smanjena dopaminergička aktivnost u području prefrontalnog korteksa zbog čega se javljaju poremećaji kognitivnog funkcioniranja poput radnog pamćenja. Tako blokadom α_2 -autoreceptora dopamin i adrenalin rastu za oko 150 % u pretkliničkim modelima, a u kombinaciji s inhibitorima noradrenergičkog transportera rastu i višestruko. Antipsihotici s najsnažnijim učinkom blokade α_1 receptora su asenapin, iloperidon, klozapin, kvetiapin, paliperidon, promazin, risperidon i sertindol, a α_2 receptor najsnažnije blokiraju asenapin, klozapin, paliperidon, promazin i risperidon (Mihaljević-Peleš i sur., 2021).

Kolinergički i histaminski sustav također su mete određenih antipsihotika. Antikolinergički učinak imaju klozapin, kvetiapin, olanzapin i promazin koji prvenstveno blokiraju M1 receptor

i tako ublažavaju ekstrapiramidalni sindrom, ali mogu i oštetiti pamćenje i učenje. (Mihaljević-Peš i sur., 2021).

Histaminski sustav najaktivniji je ujutro kada dovodi do buđenja, a aktivnost mu se smanjuje navečer i tako uzrokuje pospanost te naposljetku san. Kod akutne psihoze povećana je histaminska aktivnost što posljedično dovodi do nesanice i anksioznosti. Mnogi antipsihotici blokiraju H1 receptor, a kako bi se ostvario vidljiv klinički učinak, potrebno je blokirati najmanje 50 do 70 % H1 receptora u mozgu. Blokadom ovih receptora dolazi do sedacije i porasta apetita, a antipsihotici koji imaju značajan antihistaminski učinak su asenapin, klopazin, olanzapin, paliperidon, promazin te kvetiapin (Mihaljević-Peš i sur., 2021).

Svaki antipsihotik ima jedinstvenu kombinaciju receptorskih učinaka te se nijedan učinak na pojedine receptore ne može gledati zasebno, a konačan učinak rezultat je zbroja svih pojedinačnih učinaka. Risperidon i paliperidon tako imaju vrlo visok afinitet za D2, 5-HT_{2A}, 5-HT₇, α 1 i α 2 receptore, umjereni afinitet za 5-HT_{2C} receptore, slab afinitet za 5-HT_{1A} receptore te vrlo slab afinitet za 5-HT₃, 5-HT₆ i M1 receptore (Mihaljević-Peš i sur., 2021).

1.2.3 Farmakokinetika risperidona i paliperidona (apsorpcija, raspodjela, metabolizam, izlučivanje)

Paliperidon je 9-hidroksirisperidon, aktivni metabolit risperidona. Risperidon se brzo prevodi u 9-hidroksirisperidon *in vivo* putem citokroma P450 2D6 (CYP2D6) u većine bolesnika, osim u oko 10% onih koji su spori metabolizatori (Katzung, 2020). Studijom je predloženo da omjer koncentracija u plazmi risperidona i 9-hidroksirisperidona >1 označava da je osoba CYP2D6 slab metabolizator u odsutnosti potentnog CYP2D6 inhibitora (Ereshefsky, 1996). *In vitro* studije su dokazale da su CYP3A4 i CYP3A5 također uključeni u metabolizam risperidona (Yasui-Furukori i sur., 2001). Aktivni metabolit risperidona, paliperidon, aktivno doprinosi kliničkom učinku risperidona te kliničari smatraju da je kombinacija koncentracija risperidona i paliperidona najrelevantnija mjera (Heykants i sur., 1994). Iako brzi metabolizatori imaju za razliku od sporih metabolizatora manju koncentraciju risperidona i višu koncentraciju 9-hidroksirisperidona, farmakokinetika djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom (kombinacije risperidona i 9-hidroksirisperidona) nakon jednokratne i višestrukih doza slična je u jakih i slabih CYP2D6 metabolizatora. N-dealkilacija je drugi metabolički put risperidona. Dokazano je da risperidon u klinički relevantnoj koncentraciji ne inhibira značajno metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem citokrom P450 enzima (Yasui-Furukori i sur., 2001).

Risperidon je dostupan u dva oblika; kao dugodjelujuća injekcija te kao oralni pripravak. Nakon oralne primjene risperidon se u potpunosti apsorbira te u roku od jedan do dva sata postiže vršne koncentracije u plazmi. Hrana ne utječe na apsorpciju risperidona pa se može uzimati sa ili bez hrane. U većine bolesnika stanje dinamičke ravnoteže risperidona postiže se nakon jednog dana, a 9-hidroksirisperidona nakon 4-5 dana primjene (<https://mediately.co/hr>).

Distribucija risperidona je brza s volumenom distribucije 1-2 L/kg. U plazmi se veže na albumin i alfa-1-kiseli glikoprotein, a vezanje na proteine plazme mu iznosi 90 %, dok za 9-hidroksirisperidon iznosi 77 % (<https://mediately.co/hr>).

Jedan tjedan nakon primjene risperidona, 70 % doze izlučuje se mokraćom, a 14 % doze stolicom. U mokraći, risperidon i 9-hidroksirisperidon predstavljaju 35% – 45 % oralno primijenjene doze, a ostalo su inaktivni metaboliti. Poluvrijeme eliminacije risperidona nakon oralne primjene iznosi oko tri sata, a poluvrijeme eliminacije 9-hidroksirisperidona i djelatne frakcije s antipsihotičnim učinkom iznosi jedan dan (<https://mediately.co/hr>).

Prije intramuskularne primjene risperidona, preporuča se uvođenje oralne terapije, a tijekom tri tjedna nakon primjene prve injekcije risperidona treba biti osigurana dovoljna antipsihotička terapija oralnim risperidonom ili drugim korištenim antipsihotikom. Ako je prisutna akutna egzacerbacija shizofrenije, intramuskularni risperidon se ne smije primjenjivati ako nije pokriven dostatnim oralnim dozama risperidona ili drugog antipsihotika (<https://mediately.co/hr>).

Apsorpcija risperidona, iz jednokratne intramuskularne risperidon suspenzije s produljenim oslobađanjem, je potpuna te se profil oslobađanja sastoji od malog inicijalnog oslobađanja lijeka nakon kojeg slijedi takozvana „lag“ faza u trajanju od tri tjedna, tijekom koje se lijek ne oslobađa. Glavno oslobađanje risperidona započinje od trećeg tjedna nakon primjene, traje od četiri do šest tjedana i zatim se postupno smanjuje do sedmog tjedna. Zato je bitno tijekom prva tri tjedna osigurati dodatnu oralnu antipsihotičku terapiju (<https://mediately.co/hr>).

Paliperidon se nakon oralne primjene apsorbira tako da ostvaruje vršnu koncentraciju u plazmi otprilike 24 sata nakon uzimanja doze. Distribuira se vrlo brzo te se, jednako kao i risperidon, veže na alfa-1-kiseli glikoprotein i albumin. Tjedan dana nakon uzimanja doze od 1 mg, 59 % paliperidona u mokraći je izlučeno u nepromijenjenom obliku što znači da se paliperidon ne metabolizira u velikoj mjeri u jetri. Paliperidon prolazi kroz 4 metabolička puta: dealkilacija, hidroksilacija, hidrogenacija i razgradnja benzisoksazola (<https://mediately.co/hr>).

Intramuskularnom primjenom paliperidona u obliku paliperidonpalmitata, koji je ester palmitinske kiseline i paliperidona, dolazi do sporog otapanja paliperidonpalmitata zbog slabe topljivosti u vodi, a nakon čega se hidrolizira u paliperidon i apsorbira u sistemsku cirkulaciju. Nakon jednokratne intramuskularne doze, koncentracija paliperidona dostiže najvišu koncentraciju za nekih trinaest dana. Djelatna tvar se počinje oslobađati već prvog dana i traje najmanje četiri mjeseca (<https://mediately.co/hr>).

1.2.4 Način primjene

U kliničkoj praksi, antipsihotici se najčešće primjenjuju putem oralnih farmaceutskih oblika. Nedostatak terapije oralnim putem je često doziranje koje nije praktično budući da psihijatrijski pacijenti, pogotovo pacijenti koji boluju od shizofrenije, pokazuju lošu adherenciju. Razlog lošoj adherenciji najčešće se pronalazi u pojavi nuspojava (Leijala i sur., 2021.) S obzirom na farmakokinetička svojstva i profil oslobađanja djelatne tvari, suhi oralni farmaceutski oblici dijele se na oblike trenutnog oslobađanja (engl. *immediate-release*) i oblike prilagođenog oslobađanja (engl. *modified-release*) (Wheless i Phelps, 2018).

Tablete s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari postižu brzu i potpunu sistemsku apsorpciju, rano nastupa farmakodinamički učinak, a nakon potpune apsorpcije djelatne tvari, razina u plazmi se smanjuje ovisno o farmakokinetičkom profilu određene djelatne tvari. Zbog toga je potrebno učestalo doziranje tableta s trenutnim oslobađanjem, budući da neće doći do željenog terapijskog učinka ako je koncentracija u plazmi niža od minimalne učinkovite koncentracije. Ovaj farmaceutski oblik pogodan je za liječenje akutnih stanja (Yip i sur., 2020).

Tablete s produženim oslobađanjem djelatne tvari povećavaju početnu podnošljivost lijeka i osiguravaju započinjanje liječenja djelotvornom dozom te se na ovaj način može povećati adherencija uzimanju terapije. Prvi atipični antipsihotik s formulacijom produženog oslobađanja bio je paliperidon (Lautenschlager i Heinz, 2008).

Osim oralnog načina primjene, postoje i depo formulacije koje su se pokazale učinkovitima u smislu poboljšanja adherencije pacijenata. Budući da se lijek u obliku injekcije s produženim oslobađanjem djelatne tvari dozira svakih nekoliko tjedana, događa se redovita interakcija između pacijenta i medicinskog osoblja, koje onda može biti sigurno da pacijent stvarno prima svoju terapiju. Ovim putem se izbjegava i metabolizam prvog prolaska kroz jetru pa se uspostavlja bolji odnos između doze i razine djelatne tvari u krvi, a smanjuju se i nuspojave (Malik i sur., 2010).

Istraživanja su pokazala da su se dugo-djelujuće injekcije pokazale značajno efikasnije u sprječavanju hospitalizacije pacijenata koji boluju od shizofrenije u odnosu na oralni način primjene antipsihotika (Kishimoto i sur., 2021).

1.3 Metode određivanja antipsihotika

Kromatografija je fizikalno-kemijska tehnika odjeljivanja u kojoj se komponente smjese odjeljuju na temelju njihove različite raspodjele između dviju faza, stacionarne (nepokretne) i mobilne (pokretne) faze (Radić i Kukoč-Modun, 2016). U kromatografskoj analizi mobilna faza može biti plin, tekućina ili superkritični fluid, a nosi komponente uzorka kroz stacionarnu fazu koja može biti kruta, tekuća (vezana na čvrstom nosaču) ili gel. Odjeljivanje komponenti temelji se na njihovim različitim brzinama kretanja kroz stacionarnu fazu (Skoog i sur., 1999). Kromatografska kolona je cijev koja sadrži stacionarnu fazu i kroz koju prolazi mobilna faza, a uređaj koji izvodi kromatografska razdvajanja naziva se kromatograf. Kromatogram je grafički prikaz bilo koje funkcije koncentracije sastojka analiziranog uzorka u ovisnosti o vremenu ili volumenu eluiranja (Radić i Kukoč-Modun, 2016). Kromatografska analiza podijeljena je na faze. Prva faza uključuje unošenje (injektiranje) analita kada se uzorak unosi u mobilnu fazu. Zatim se sastojci iz analita razdvajaju u koloni na temelju različite raspodjele između dviju faza. Eluacijom (ispiranjem) komponenti iz kolone različiti sastojci izlaze iz kolone u različitim vremenima. Na kraju se radi detekcija, eluirane komponente, a obično se analiziraju mjerenjem neke od fizikalnih svojstava komponente (indeks refrakcije, UV aporpcija, električna vodljivost i dr.) (Skoog i sur., 2017).

1.3.1 Podjela kromatografskih metoda

Osnovna podjela kromatografskih tehnika, prema kontaktu mobilne i stacionarne faze, jest podjela na plošnu kromatografiju i kromatografiju na stupcu. U plošnoj kromatografiji stacionarna faza nanese na ravnu plohu ili u pore papira, a mobilna faza prolazi kroz stacionarnu fazu zbog kapilarnih sila ili gravitacije. Kod kromatografije na stupcu, stacionarna faza ispunjava usku cijev kroz koju se mobilna faza kreće pod utjecajem tlaka ili gravitacije (Skoog i sur., 1999).

Prema agregatnom stanju mobilne faze, kromatografske metode mogu se podijeliti na: tekućinsku kromatografiju (engl. *liquid chromatography*, LC) gdje je mobilna faza tekućina, plinsku kromatografiju (engl. *gas chromatography*, GC) gdje je mobilna faza plin, te na fluidnu kromatografiju pri superkričnim uvjetima (engl. *supercritical fluid chromatography*, SFC) u kojoj je mobilna faza fluid iznad svoje kritične temperature i tlaka (Kovačević, 2019).

Kromatografske metode također se dijele i prema mehanizmu odvajanja. Tako razlikujemo adsorpcijsku kromatografiju (engl. *adsorption chromatography*), razdjelnu kromatografiju (engl. *partition chromatography*), ionsko-izmjenjivačku kromatografiju (engl. *ion-exchange chromatography*), kromatografiju isključenjem (engl. *exclusion chromatography*) te afinitetnu kromatografiju (engl. *affinity chromatography*). Adsorpcijska kromatografija se temelji na principu različite adsorpcije uzorka na površini čvrstog adsorbensa. Razdjelna kromatografija se temelji na principu različite topljivosti sastojaka uzorka u pokretnoj i nepokretnoj fazi. Ionsko-izmjenjivačka kromatografija temelji se na različitom afinitetu sastojaka uzorka prema ionskoj izmjeni. Kromatografija isključenjem temelji se na razlici u veličini, obliku ili naboju čestica. Princip odvajanja afinitetne kromatografije temelji se na specifičnoj biološkoj interakciji između analita i liganda na nepokretnoj fazi (Kovačević, 2019).

Kombinacijom više kromatografskih sustava ostvaruje se višedimenzionalna kromatografija. Plošna kromatografija se prema vrsti stacionarne faze dijeli na kromatografiju na papiru i tankoslojnu kromatografiju (engl. *thin layer chromatography*, TLC). Kromatografija na stupcu (koloni) se prema mobilnoj fazi dijeli na plinsku, tekućinsku i kromatografiju sa superkričnom tekućinom. Plinska kromatografija se dalje dijeli na plinsko-adsorpcijsku kromatografiju (engl. *gas-solid chromatography*, GSC) i plinsko-tekućinsku kromatografiju (engl. *gas-liquid chromatography*, GLC). Tekućinska kromatografija se dalje dijeli na već prije navedene: adsorpcijsku, razdjelnu, ionsko-izmjenjivačku, kromatografiju isključenjem i afinitetnu kromatografiju (Mandić, 2018).

1.3.2 Tekućinska kromatografija s dvojnou spektrometrijom masa

Tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (engl. *high performance liquid chromatography, HPLC*) u kombinaciji s dvojnou spektrometrijom masa (engl. *tandem mass spectrometry, MS/MS*) postala je nezaobilazan analitički postupak u terapijskom praćenju koncentracije lijeka. U praćenju koncentracije imunosupresijskih lijekova smatra se „zlatnim standardom“ (Seger i Griesmacher, 2007).

Instrumenti koji koriste princip tekućinske kromatografije s dvojnou spektrometrijom masa mogu identificirati i kvantificirati niske razine analita u složenom matriksu (Hopfgartner i Bourgojne, 2003). U prošlosti, detekcija LC-MS/MS metodom bila je prespora za rutinski rad, ali pametnom uporabom cijevi i pumpi, istraživači su uspjeli osposobiti ovu metodu za rutinski rad (Xu i sur., 2007).

Masena spektrometrija temelji se na stvaranju, odabiru i prijenosu iona u vakuum uređaj za masenu spektrometriju. Najstarija i najčešće korištena tehnika za ionizaciju naziva se elektronska ionizacija (EI) u kojoj je ispareni analit podvrgnut bombardiranju energijskim elektronima. Budući da se analiti u elektronskoj ionizaciji trebaju pojaviti kao ispareni, ovo je ionizacija izbora za plinsku kromatografiju sa spektrometrijom masa (engl. *gas chromatography – mass spectrometry, GC-MS*). Ionizacija elektroraspršenjem (ESI) primarna je metoda izbora zadnjih nekoliko desetljeća. Ovom tehnikom, ioni se stvaraju iz tekućine pri atmosferskom tlaku: šuplja igla je nabijena električnim potencijalom, a kroz nju protječe izlazna tekućina. Na vrhu igle visoko polje stvara stožasti tekući „polumjesec“ iz kojeg nastaju raspršene, visoko nabijene kapljice, a isparavanjem kapljica stvaraju se ioni. ESI omogućuje analizu makromolekula jer ne razara nekovalentno vezane biomolekularne komplekse poput proteina i virusa. Nedostatak ionizacije elektroraspršenjem jest njena osjetljivost na supresijske učinke matriksa i iona. Značajno različita od ESI, laserska desorpcija/ionizacija uz pomoć matrice (engl. *matrix-assisted laser desorption/ionization, MALDI*) istodobno kristalizira analit s matriksom, a ioni se stvaraju laserskim zračenjem. Pulsna priroda lasera omogućuje stvaranje „paketa“ iona koji predstavljaju odvojene događaje visoke osjetljivosti. MALDI se koristi kao metoda izbora za analizu visokog protoka jer se mogu koristiti ciljane ploče sa stotinama uzoraka. Dobra je za analizu složenih biogenih matriksa jer ima relativno visoku podnošljivost soli i pufera. Za odabir iona koristi se dvojni spektrometar masa koji je poznat i kao trostruki kvadrupolni maseni spektrometar jer se sastoji od tri kvadrupola poredana tako da je središnji nerazdvojni kvadrupol omeđen dvama prijenosnim kvadrupolovima. Time je omogućena

kontrolirana fragmentacija iona u drugom kvadrupolu koji je ujedno i sudarna stanica. Maseni analizatori vremena leta (engl. *time of flight, TOF*) odvajaju ione na temelju njihove brzine koja je ovisna o masi. Svi se ioni odjednom stvaraju u ionskom izvoru te se ubrzavaju kroz fiksni potencijal, a ioni male mase stižu u detektor prije iona velike mase (Seger i Griesmacher, 2007).

Tekućinska kromatografija je metoda u kojoj se smjese razdvajaju na temelju njihove podjele između dvije faze, stacionarne i tekuće mobilne faze. Sa trenutnim napretkom u tekućinskoj kromatografiji, evolvirala je u tehnologiju čestica manje veličine i većeg pritiska koja je učinkovitija, brža, više osjetljivosti i razlučivosti, tekućinsku kromatografiju visoke učinkovitosti (engl. *high performance liquid chromatography, HPLC*) i tekućinsku kromatografiju ultra-visoke učinkovitosti (*ultra-high performance liquid chromatography, UHPLC*). Tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti napredni je tip tekućinske kromatografije jer kod tekućinske kromatografije otapalo putuje silom gravitacije, a u HPLC uređaju otapalo putuje pod visokim tlakom koje se dobije pomoću pumpe, kako bi se prevladao pad tlaka u stupcu i tako se smanjuje vrijeme odvajanja. Ovisno o mehanizmu razdvajanja, postoje obrnuto-fazna tekuća kromatografija, normalno-fazna tekućinska kromatografija, tekućinska kromatografija s hidrofilnom interakcijom, ionsko-izmjenjivačka kromatografija i kromatografija isključenjem po veličini. Nakon što se analiti razdvoje kromatografijom, masena spektrometrija nudi visoko osjetljivu tehniku detekcije koja ionizira komponente uzorka, razdvaja nastale ione u vakuumu temeljem njihova omjera mase i naboja i mjeri intenzitet svakog iona (Shimadzu, 2019).

Tekućinska kromatografija s masenom spektrometrijom postala je moguća kad se uvela ionizacija pri atmosferskom tlaku. Za razliku od GCMS-a, jedna od prednosti LCMS-a je njena široka primjenjivost u širokom rasponu spojeva. Kad se uzorak otopi u mobilnoj fazi, LCMS može analizirati čak i najmanje hlapljive ili termički nestabilne spojeve koji se teško analiziraju pomoću GCMS-a. Uvođenjem ionizacije pri atmosferskom tlaku, LCMS pruža široku primjenjivost za opsežan raspon tvari (i polarne i nepolarne), a uz to pruža visoku selektivnost. Naprednija verzija LCMS-a je LC-MS/MS, tekućinska kromatografija s dvojnomo spektrometrijom masa. Uređaj sa samo jednim masenim spektrometrom ne može uvijek pružiti preciznu kvalitativnu i kvantitativnu informaciju, primjerice u slučajevima kada je teško razdvojiti komponente uzorka jer je matriks uzorka kompleksan i ciljani analiti se nalaze u tragovima. LC-MS/MS sustav sastoji se od dva masena analizatora koji su serijski povezani s kolizijskom ćelijom između njih. Ioni su razdvojeni u prvom masenom analizatoru, ulaze u kolizijsku ćeliju gdje će se podvrgnuti fragmentaciji koja rezultira generacijama iona zvanim

produkt ionima koji se razdvajaju u drugom masenom spektrometru nakon čega se analiziraju. Dakle, LCMS uređaj sastoji se od LC jedinice (koja sadrži pumpu koja isporučuje mobilnu fazu na željenoj brzini protoka, autosamplera koji injektira uzorak, kolone za razdvajanje uzorka i detektora za analizu razdvojenih komponenti u uzorku), sučelja koji povezuje LC i MS, ionskog izvora koji ionizira uzorak, ionskog vodiča koji uvodi generirane ione u maseni spektrometar, masenog analizatora koji razdvaja ione na temelju njihovog omjera mase i naboja te detektora koji detektira razdvojene ione. LC-MS/MS još dodatno posjeduje kolizijsku ćeliju i još jedan maseni analizator. Upotreba dvojne spektrometrije masa pruža detaljne informacije o masi analita i omogućuje redukciju pozadinskih interferencija i interferencija matriksa čime se postiže superiorna selektivnost i osjetljivost (Shimadzu, 2019).

2 OBRAZLOŽENJE TEME

Postizanje terapijskog intervala lijeka ključno je za održavanje optimalne koncentracije lijeka u tijelu, što je važno za postizanje željenog terapijskog učinka. Terapijski interval osigurava postizanje koncentracije lijeka unutar raspona koji je dovoljno visok da bi postigao terapijski učinak, ali ne toliko visok da uzrokuje toksične učinke. Stoga, TDM pomaže u osiguravanju učinkovite i sigurne terapije za pacijenta.

Određeni čimbenici utječu na koncentracije lijekova u krvi te samim time mogu ometati postizanje terapijskog intervala lijeka.

Opći fiziološki čimbenici kao što su dob i spol mogu utjecati na postizanje terapijskog intervala lijeka zbog razlika u farmakokinetici i farmakodinamici između različitih dobnih skupina i spolova. Starenjem slabi funkcija određenih organa što može zahtijevati prilagodbu doziranja kako bi se postigao terapijski raspon lijeka. Razlike u tjelesnoj masi, distribuciji tkiva i hormonalnim čimbenicima između spolova mogu rezultirati različitom apsorpcijom, distribucijom i metabolizmom lijeka, što posljedično utječe na njegovu koncentraciju.

Ključnu ulogu u eliminaciji lijeka iz tijela imaju bubrezi, stoga smanjenjem bubrežne funkcije može doći do potrebe za prilagodbom doziranja lijeka kako bi se smanjila mogućnost toksičnosti lijeka i osigurala učinkovitost terapije.

Većina lijekova metabolizira se u jetri te su smanjenjem jetrene funkcije moguće promjene u farmakokinetici lijeka. Dodatno, smanjenje sintetske funkcije jetre dovodi do snižene koncentracije albumina. Vezanjem lijeka na albumin može se postići produženi terapijski interval zbog produženog poluživota lijeka, ali u isto vrijeme povećava se rizik od interakcije s drugim lijekovima koji se također vežu na albumin. Stoga je bitno razmotriti farmakokinetička svojstva lijeka te uzeti u obzir veže li se određeni lijek na albumin i ima li to utjecaj na postizanje terapijskog učinka.

Ovisno o obliku primjene lijeka, bilo to oralnim ili intramuskularnim putem, zapažaju se različiti farmakokinetički odgovori u obliku različitog početka djelovanja, trajanja djelovanja lijeka, a odabirom određenog načina primjene lijeka može se utjecati na povećanje adherencije na terapiju i na samokontroliranje doze.

Cilj je ovog rada saznati postoje li razlike u postizanju terapijskog intervala paliperidona u ovisnosti o čimbenicima za koje je dokazano da utječu na koncentracije lijekova u krvi: dobi,

spolu, obliku primjene, dozi lijeka, bubrežnoj funkciji, iskazanoj koncentracijom kreatinina i procjenom glomerularne filtracije te funkciji jetre procijenjenoj koncentracijom albumina.

3 MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj istraživanja

Ovo retrospektivno presječno istraživanje provedeno je u Kliničkom zavodu za kemiju, Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u prosincu 2023. godine. Podaci o načinu primjene lijeka, vrsti lijeka, dozi, dobi i spolu ispitanika prikupljeni su iz bolničkog informacijskog sustava. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo ustanove (Klasa 003-06/24-03/026; ur. broj: 251-29-11/3-24-11).

3.2 Uzorci

Uzorkovanje je izvedeno u skladu s preporukom za uzorkovanje venske krvi (Nikolac i sur., 2013) u epruvete bez antikoagulansa s aktivatorom zgrušavanja (VACUETTE® TUBE 4 ml CAT Serum ClotActivator 13x75, Greiner Bio-One, Kremsmünster, Austrija). Nakon 30 minuta uzorci su centrifugirani na 3500 okretaja/min 10 minuta (HETTICH UNIVERSAL 32 R; Hettich, Tuttlingen, Njemačka). Nakon centrifugiranja serum je odijeljen od stanica. U tako pripremljenom uzorku seruma odmah su određene koncentracije biokemijskih parametara (albumin i kreatinin), a alikvot seruma za određivanje koncentracije lijekova pohranjen je na -20 °C do analize.

3.3 Metode

3.3.1 Određivanje koncentracije biokemijskih parametara

Biokemijski parametri, albumin i kreatinin određeni su na biokemijskom analizatoru ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, Il, SAD) upotrebom originalnih reagensa proizvođača Abbott.



Slika 1 Biokemijski analizator ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, Il, SAD)

Albumin se određuje fotometrijskom metodom koja se temelji na specifičnom vezanju bromkrezola zelenila s albuminom, pri čemu nastaje obojeni kompleks. Apsorbancija kompleksa na 604 nm proporcionalna je koncentraciji albumina u uzorku.

Kreatinin se određuje fotometrijskom metodom koja se temelji na reakciji kreatinina s alkalnim pikratom, pri čemu nastaje crvenonarančasti kompleks kreatinin-pikrat koji apsorbira na 500 nm. Brzina porasta apsorbancije proporcionalna je koncentraciji kreatinina u uzorku.

Za svaku izmjerenu vrijednost kreatinina procjena glomerularne filtracije određena je prema CKD-EPI (engl. *chronic kidney disease epidemiology collaboration*) jednadžbi iz 2009. godine prema nacionalnoj Preporuci za otkrivanje i klasifikaciju kronične bubrežne bolesti (Biljak VR i sur., 2017).

3.3.2 Određivanje koncentracije antipsihotika

Za određivanje koncentracije antipsihotika korišten je komercijalni kit RecipeClinMass® Add-on Set for Neuroleptics, Munich, Germany.

Kako bi se omogućila kvantifikacija lijeka u uzorak je prije obrade dodan unutarnji standard (TheClinMass® Internal Standard IS) koji se prije obrade uzorka rekonstituirao s precipitantom (Precipitant P). Nakon rekonstitucije unutarnjeg standarda, pipetirano je 50 mikrolitara uzorka u spremnik za pripremu uzorka. U spremnik je potom dodano 100

mikrolitara unutarnjeg standarda te se nakon toga smjesa miješala na vorteksu (miješalici) 30 sekundi. Naknadno su uzorci centrifugirani 5 minuta na 10000g. Nakon centrifugiranja prebačeno je 100 mikrolitara centrifugiranog supernatanta u odgovarajući spremnik za analizu. 1 mikrolitar uzorka injektiran je u LC-MS/MS sustav.

Koncentracija antipsihotika risperidona i paliperidona određuje se provođenjem analize tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC-om) u kombinaciji s tandemskom masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) na analizatoru LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan).

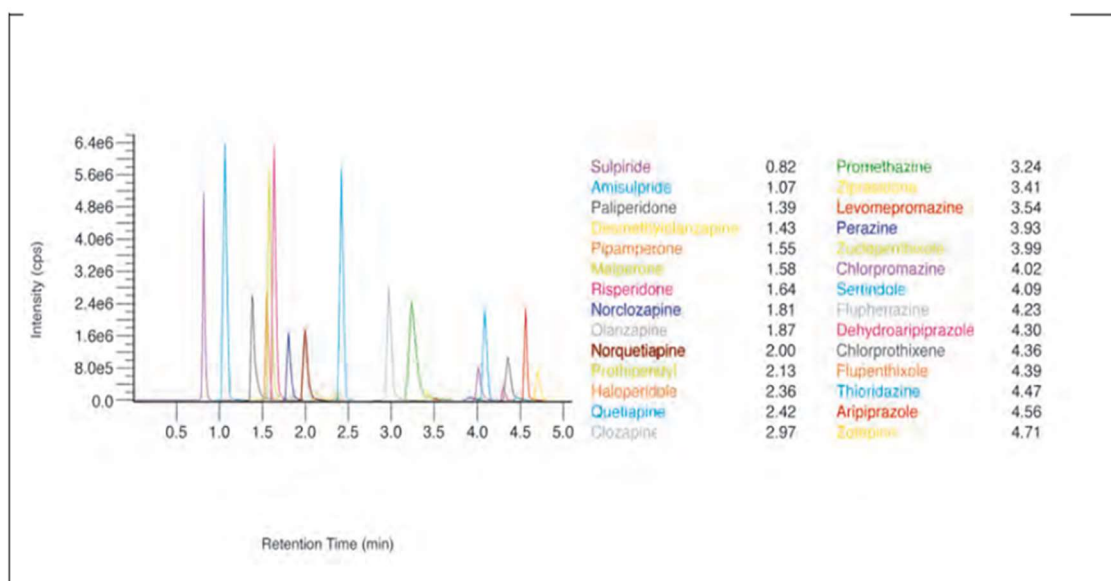


Slika 2 Analizator LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)



Slika 3 Analizator LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan)

Nakon injektiranja u LC-MS/MS sustav odvija se kromatografsko razdjeljivanje komponenata smjese. Analiti se zatim ioniziraju metodom ionizacije elektroraspršenjem. Ionizacija elektroraspršenjem je tehnika meke ionizacije gdje se snažno električno polje primjenjuje na tekućinu koja prolazi kroz ESI-kapilaru izvora masenog spektrometra. Ioni se većinom formiraju u otopini prije desorpcije i zatim se prenose u ionski put tandemskog masenog spektrometra koji se sastoji od tri kvadrupola (dva masena selektora povezana kolizijskom ćelijom). Mjerenje analita provodi se u MRM načinu rada (engl. *multiple reaction monitoring*). U ovom modu samo selektirani ioni, poznati kao prekursorski ioni, s definiranim omjerom mase i naboja su izolirani u prvom kvadrupolu i naknadno prebačeni u kolizijsku ćeliju gdje se fragmentiraju udarom inertnog plina (argon ili dušik) pri definiranim postavkama napona. Među stvorenim fragmentima, poznatima kao produkt ioni, samo oni s definiranim omjerom mase i naboja mogu doći do trećeg kvadrupola za finalnu detekciju. Na ovaj način MRM način rada osigurava selektivnu identifikaciju i kvantifikaciju ciljnih analita. Korišteni komercijalni kit (RecipeClinMass® Add-on Set for Neuroleptics, Munich, Germany) omogućuje kvantifikaciju 28 različitih antipsihotika.



Slika 4 Kromatogram za ClinCal® Serum Calibrator (order no. MS9313), level 2 (iz uputa proizvođača)

3.4 Statistička obrada podataka

Kvalitativni podaci prikazani su brojem i udjelom (jer je ukupan broj ispitanika < 100). Dob je prikazana medijanom i rasponom (min-max). Za ostale kvantitativne varijable ispitana je normalnost upotrebom Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Podatci koji nisu slijedili normalnu raspodjelu prikazani su medijanom i interkvartilnim rasponom.

Za međusobnu usporedbu tri ili više nezavisnih skupina podataka (ovisnost koncentracije antipsihotika o načinu primjene) korišten je neparametrijski Kruskal-Wallisov test.

Za međusobnu usporedbu dviju nezavisnih skupina podataka (ovisnost koncentracije antipsihotika o bubrežnoj funkciji) korišten je neparametrijski Mann-Whitneyev test.

Za ispitivanje statistički značajne povezanosti (koncentracije antipsihotika s dobi, dnevnom dozom, bubrežnom funkcijom i koncentracijom albumina) korišten je Spearmanov koeficijent korelacije ili korelacija ranga.

P vrijednosti manje od odabrane razine značajnosti (0,05) smatrane su statistički značajnima. Statistička obrada načinjena je u statističkom programu MedCalc v11.5.1.0 (Mariakerke, Belgija).

4 REZULTATI I RASPRAVA

4.1 REZULTATI

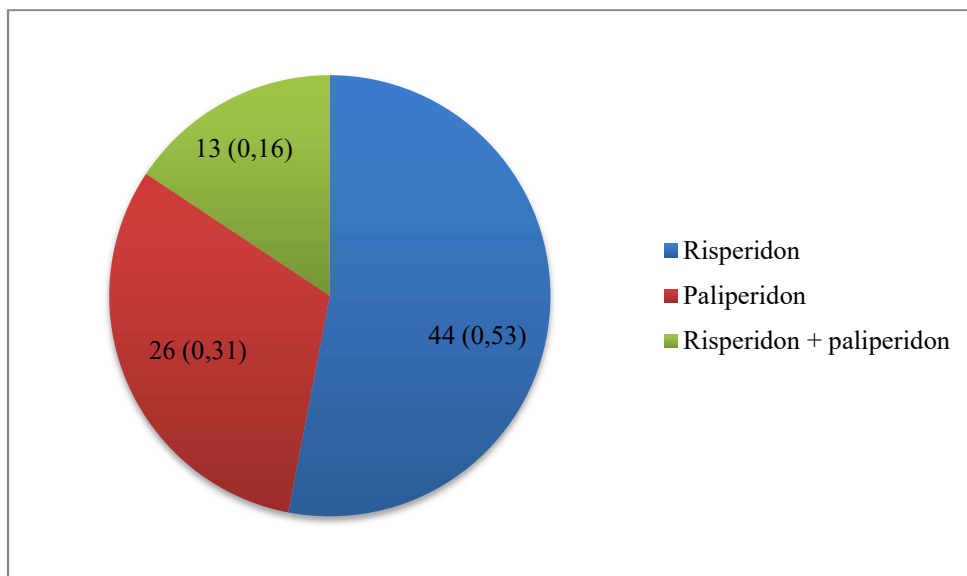
4.1.1 Značajke pacijenata uključenih u istraživanje

Tablica 3 Značajke pacijenata uključenih u istraživanje

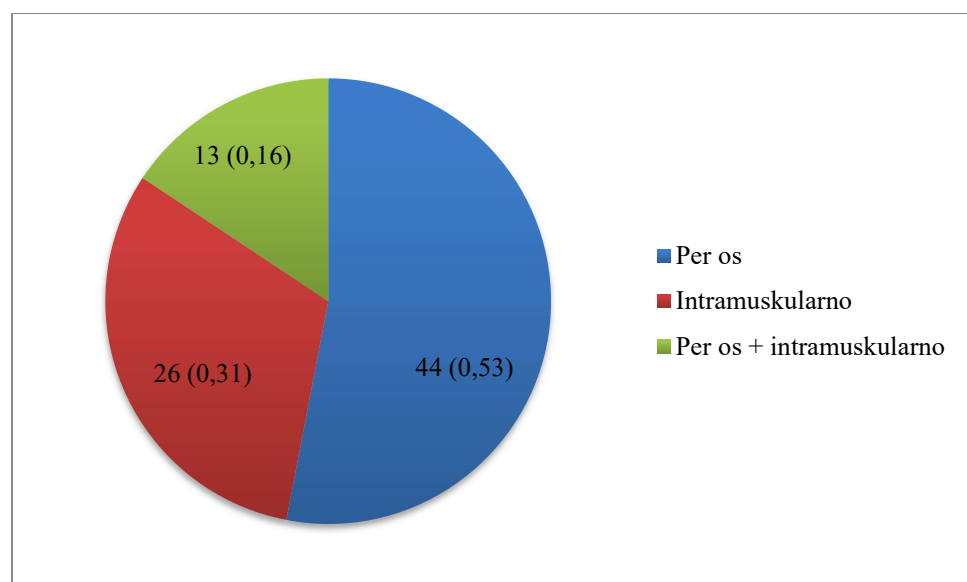
Parametar	N=85
Spol (M, udio)	54 (0,64)
Dob (godine)	36 (20-78)*
Trajanje terapije (mjeseci)	4 (1-9)**
Lijek	
Risperidon	44 (0,53)
Paliperidon	26 (0,31)
Risperidon + paliperidon	13 (0,16)
Oblik primjene	
Per os	44 (0,53)
Intramuskularno	26 (0,31)
Per os + intramuskularno	13 (0,16)
Dnevna doza (mg)	4 (4-6)**
Albumin (g/L)	43 (34-47)**
Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	71 (53-87)**
eGFR ($\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$)	104 (91-121)**

*medijan (min-max)

**medijan (interkvartilni raspon)



Slika 5 Raspodjela pacijenata prema lijeku koji konzumiraju: risperidon, paliperidon i risperidon + paliperidon



Slika 6 Raspodjela pacijenata prema načinu primjene lijeka: per os, intramuskularno i per os + intramuskularno

U istraživanju je sudjelovalo 85 ispitanika, od čega su 54 osobe muškog spola (udio 0,64). Prosječna starost ispitanika iskazana medijanom i rasponom iznosi 36 (20-78) godina. Prosječno trajanje terapije iznosilo je 4 (1-9) mjeseca. Najviše ispitanika konzumiralo je risperidon (44/85), potom paliperidon (26/85), a kombinaciju lijeka risperidona i paliperidona konzumiralo je 13 ispitanika (udio 0,16). S obzirom na oblik primjene, 44 ispitanika (udio 0,53) konzumirala su lijek oralnim putem, 26 ispitanika (udio 0,31) konzumiralo je lijek intramuskularnim putem, a 13 ispitanika (udio 0,16) konzumiralo je lijek i oralnim i intramuskularnim putem. Za dva ispitanika nedostaje podatak o obliku primjene lijeka.

Prosječna dnevna doza lijeka iznosi 4 (4-6) mg. Izmjerene koncentracije albumina (43 (34-47) g/L) kod većine bolesnika bile su unutar referentnog raspona (36,9-48,4 g/L). Rezultati određivanja koncentracije kreatinina i eGFR pokazali su da je kod većine bolesnika bila očuvana bubrežna funkcija (Tablica 3).

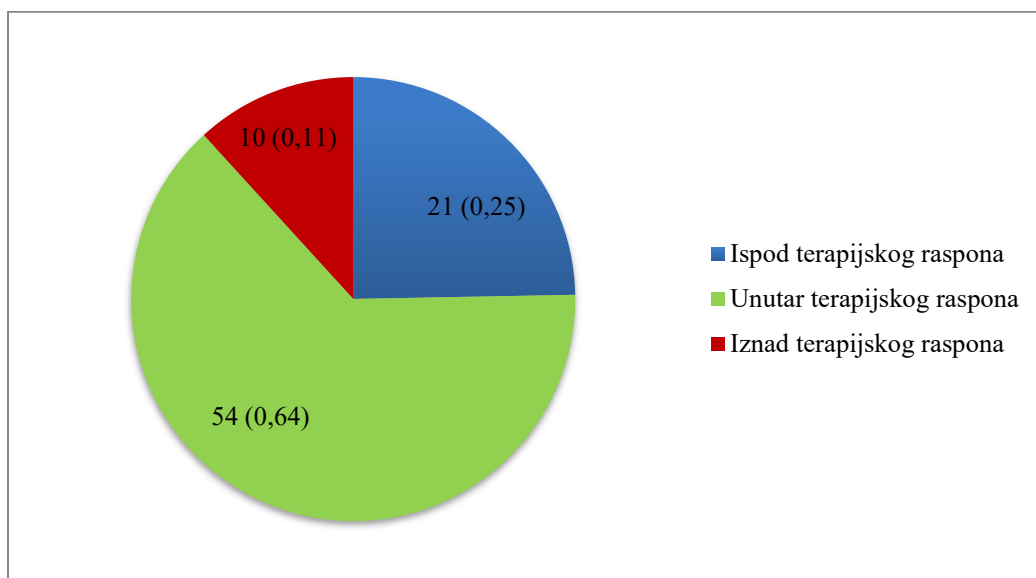
4.1.2 Koncentracija antipsihotika

Koncentracija lijeka paliperidona izmjerena je u 85 ispitanika. Prosječna koncentracija iznosi 68,3 (49,1-109,4) nmol/L. Najveći udio bolesnika (54/85) imao je koncentraciju lijeka unutar terapijskog raspona, četvrtina bolesnika imala je koncentraciju lijeka ispod terapijskog raspona, dok je koncentraciju lijeka iznad terapijskog raspona imalo 10 (udio 0,11) ispitanika. Koncentracija lijeka risperidona izmjerena je u 61 ispitanika, a prosječna koncentracija iznosi 5,7 (1,17-18,7) nmol/L (Tablica 4) (Slika 7).

Tablica 4 Koncentracija antipsihotika

Paliperidon	N=85
Paliperidon (nmol/L)	68,3 (49,1-109,4)*
Udio pacijenata s konc. lijeka unutar terapijskog intervala (46,8-140,4 nmol/L)	
Ispod terapijskog raspona	21 (0,25)
Unutar terapijskog raspona	54 (0,64)
Iznad terapijskog raspona	10 (0,11)
Risperidon	N=61
Risperidon (nmol/L)	5,7 (1,17-18,7)*

*medijan (interkvartilni raspon)



Slika 7 Raspodjela pacijenata prema dostizanju terapijskog raspona (46,8-140,4 nmol/L)

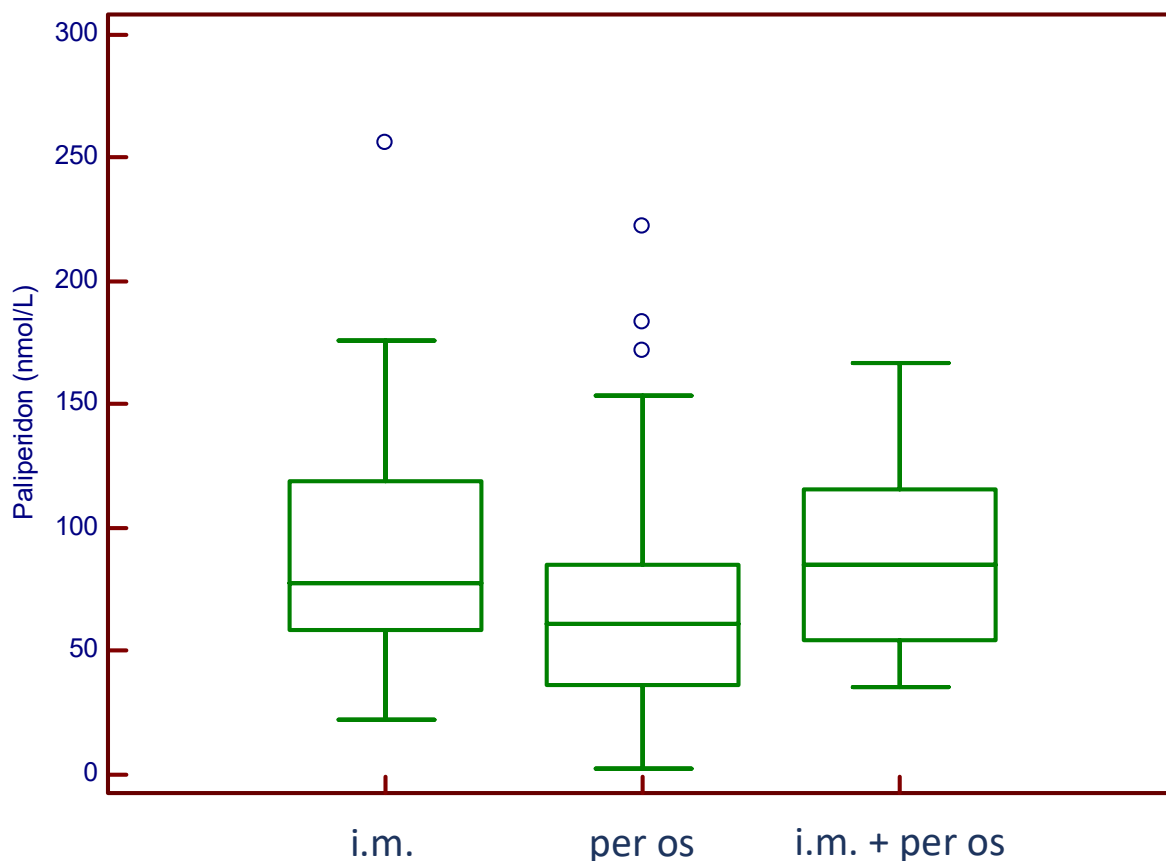
4.1.3 Ovisnost koncentracije antipsihotika o načinu primjene

Nije bilo statistički značajne razlike između koncentracije paliperidona u ispitanika koji su lijek konzumirali oralnim putem (61,2 (36,4-84,9) nmol/L), intramuskularnim putem (77,6 (58,8-119,4) nmol/L) i kombinacijom oba načina unosa (85,4 (54,2-115,9) nmol/L); P = 0,110 (Tablica 5, Slika 8).

Tablica 5 Ovisnost koncentracije antipsihotika o načinu primjene

	Koncentracija lijeka	P
Paliperidon (nmol/L)		0,110*
Per os	61,2 (36,4-84,9)	
Intramuskularno	77,6 (58,8-119,4)	
Per os + intramuskularno	85,4 (54,2-115,9)	
Risperidon (nmol/L)		0,258*
Per os	5,82 (1,17-21,6)	
Intramuskularno	1,17 (1,17-14,2)	
Per os + intramuskularno	5,29 (2,3-10,6)	

*Kruskal-Wallis test



Slika 8 Koncentracija paliperidona ovisno o načinu primjene lijeka (i.m. - intramuskularno, per os - oralno)

Nije utvrđena statistički značajna razlika između koncentracije risperidona izmjerene u ispitanika koji su lijek konzumirali oralnim putem (5,82 (1,17-1,26) nmol/L), intramuskularnim putem (1,17 (1,17-14,2) nmol/L) i kombiniranim oralnim i intramuskularnim unosom (5,29 (2,3-10,6) nmol/L); $P = 0,258$.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u postizanju terapijskih intervala risperidona i paliperidona ovisno o načinu primjene lijeka.

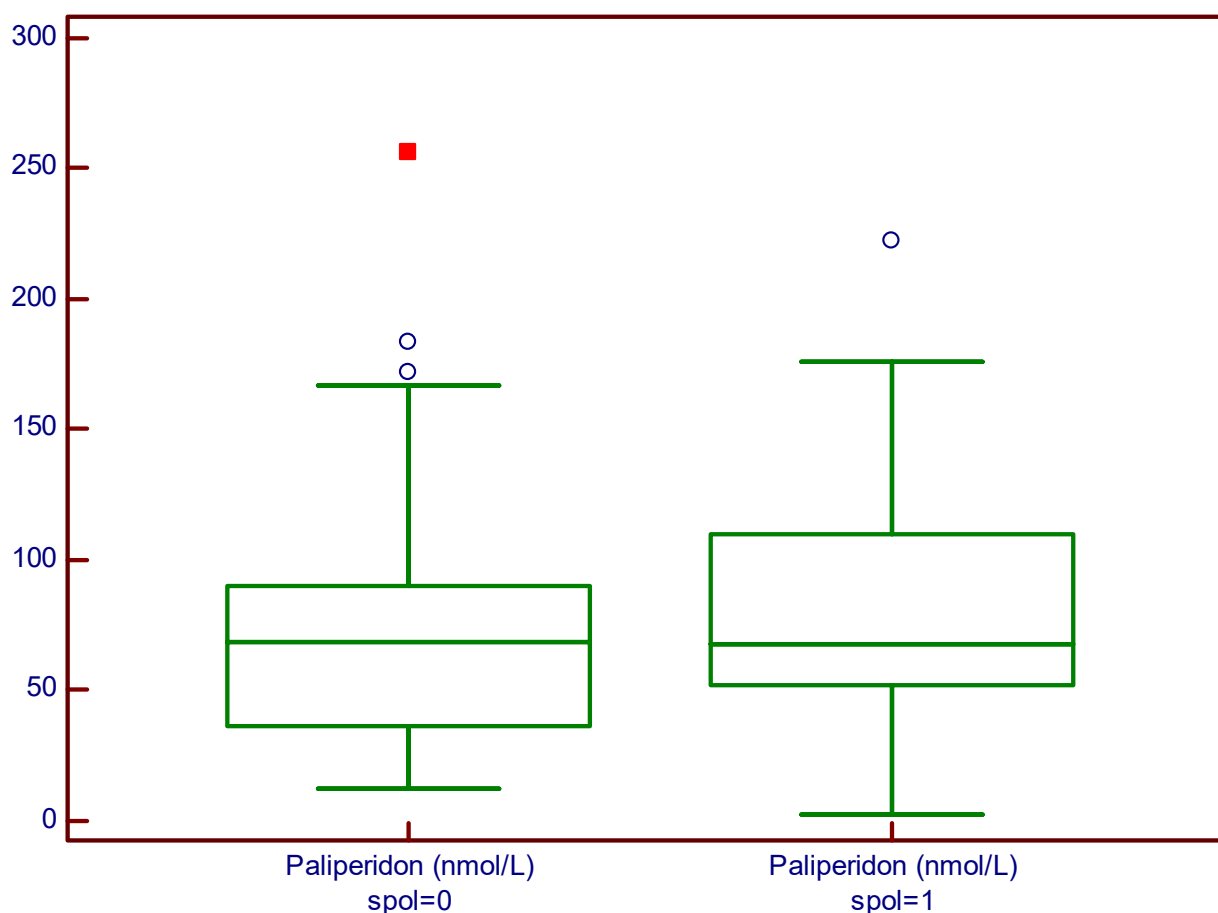
4.1.4 Ovisnost koncentracije antipsihotika o spolu

Nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji paliperidona između muškaraca (68,0 (57,7 - 91,9) nmol/L) i žena (68,3 (36,0 - 90,0) nmol/L); $P = 0,674$) (Slika 9). Jednako tako, nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji risperidona između muškaraca (4,9 (1,2 - 19,0) nmol/L) i žena (9,1 (3,2 - 18,2) nmol/L); $P = 0,146$ (Tablica 6).

Tablica 6 Ovisnost koncentracije antipsihotika o spolu bolesnika

	Muškarci	Žene	P*
Paliperidon (nmol/L)	68,0 (57,7 - 91,9)	68,3 (36,0 - 90,0)	0,674
Risperidon (nmol/L)	4,9 (1,2 - 19,0)	9,1 (3,2 - 18,2)	0,146

*Mann-Whitney test



Slika 9 Koncentracija paliperidona kod žena (spol=0) i muškaraca (spol=1)

4.1.5 Povezanost koncentracije antipsihotika s dobi

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dobi ispitanika i izmjerene koncentracije paliperidona ($Rho=0,08$; $P=0,460$) i risperidona ($Rho=0,09$; $P=0,490$) (Tablica 7).

Tablica 7 Povezanost koncentracije antipsihotika s dobi

	Dob
Paliperidon	$Rho=0,08$; $P=0,460$
Risperidon	$Rho=0,09$; $P=0,490$

4.1.6 Povezanost koncentracije antipsihotika s dnevnom dozom

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dnevne doze lijeka i izmjerene koncentracije paliperidona ($Rho=0,18$; $P=0,106$) i risperidona ($Rho=0,11$; $P=0,412$) (Tablica 8).

Tablica 8 Povezanost koncentracije antipsihotika s dnevnom dozom

	Dnevna doza
Paliperidon	$Rho=0,18$; $P=0,106$
Risperidon	$Rho=0,11$; $P=0,412$

4.1.7 Povezanost koncentracije antipsihotika s bubrežnom funkcijom

Povezanost koncentracije antipsihotika s bubrežnom funkcijom ispitana je izračunom korelacije između koncentracije kreatinina i procjene brzine glomerularne filtracije s izmjerenim koncentracijama lijeka. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije paliperidona (Rho=0,15; P=0,235) i risperidona (Rho=-0,21; P=0,157) s koncentracijom kreatinina. Slično tome, nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije paliperidona (Rho=-0,21; P=0,090) i risperidona (Rho= 0,10; P=0,510) s procjenom brzine glomerularne filtracije (Tablica 9).

Tablica 9 Povezanost koncentracije antipsihotika s bubrežnom funkcijom

	Kreatinin	eGFR
Paliperidon	Rho=0,15; P=0,235	Rho=-0,21; P=0,090
Risperidon	Rho=-0,21; P=0,157	Rho= 0,10; P=0,510

Kako je granična vrijednost za blago oštećenje bubrežne funkcije 90 mL/min/1,73m², bolesnici su prema vrijednosti eGFR podijeljeni u dvije skupine: eGFR < ili > 90 mL/min/1,73m². Nije utvrđena statistički značajna razlika između koncentracije paliperidona kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom (60,6 (31,9-101,9) nmol/L) i onih s blago oštećenom bubrežnom funkcijom (85,4 (47,5-122,9) nmol/L); P = 0,117. Slično tomu, nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji risperidona kod bolesnika s eGFR > 90 mL/min/1,73m² (5,7 (1,2-17,8) nmol/L) i eGFR < 90mL/min/1,73m² (2,92 (1,2-20,9) nmol/L); P = 0,909 (Tablica 10).

Tablica 10 Ovisnost koncentracije antipsihotika o bubrežnoj funkciji iskazanoj procjenom glomerularne filtracije manje ili veće od 90 mL/min/1,73m²

	eGFR<90mL/min/1,73m ²	eGFR>90mL/min/1,73m ²	P*
Paliperidon (nmol/L)	85,4 (47,5-122,9)	60,6 (31,9-101,9)	0,117
Risperidon (nmol/L)	2,92 (1,2-20,9)	5,7 (1,2-17,8)	0,909

*Mann-Whitney test

4.1.8 Povezanost koncentracije antipsihotika s koncentracijom albumina

Nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije paliperidona i koncentracije albumina ($Rho=0,08$; $P=0,517$). Međutim, pronađena je slaba negativna korelacija između koncentracije risperidona i koncentracije albumina ($Rho=-0,31$; $P=0,030$) (Tablica 11).

Tablica 11 Povezanost koncentracije antipsihotika s koncentracijom albumina

	Albumin
Paliperidon	$Rho=0,08$; $P=0,517$
Risperidon	$Rho=-0,31$; $P=0,030$

Kako bi se ispitalo postoji li razlika u koncentraciji lijeka ovisno o stupnju oštećenja jetre, bolesnici su prema izmjerenoj koncentraciji albumina podijeljeni u dvije skupine: snižena koncentracija albumina (<40 g/L) i normalna koncentracija albumina (>40 g/L). Nije utvrđena statistički značajna razlika između koncentracije paliperidona u ispitanika s koncentracijom albumina manjom od 40 g/L (62,9 (52,2-84,9) nmol/L) i onih s normalnom koncentracijom albumina (61,2 (32,3-118,7) nmol/L); $P = 0,966$. Jednako tako, nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji risperidona kod bolesnika sa sniženom koncentracijom albumina (8,7 (2,0-19,0) nmol/L) i onih koji su imali normalnu koncentraciju albumina (1,8 (1,2-17,8) nmol/L); $P = 0,210$ (Tablica 12).

Tablica 12 Ovisnost koncentracije antipsihotika o koncentraciji albumina manjoj ili većoj od 40 g/L

	Albumin <40 g/L	Albumin >40 g/L	P
Paliperidon (nmol/L)	62,9 (52,2-84,9)	61,2 (32,3-118,7)	0,966
Risperidon (nmol/L)	8,7 (2,0-19,0)	1,8 (1,2-17,8)	0,210

4.2 RASPRAVA

U našem istraživanju nije utvrđena statistički značajna razlika u postizanju terapijskih intervala risperidona i paliperidona ovisno o načinu primjene lijeka (oralnim putem, intramuskularnim putem ili kombinacijom oralnog i intramuskularnog puta). Prema istraživanju koje je provedeno 2021. godine, brza distribucija risperidona nakon administracije intramuskularnim putem dostigla je željenu koncentraciju lijeka sličnu koncentraciji risperidona nakon oralne administracije. Zaključeno je da prelazak s oralne terapije risperidona na intramuskularni unos ne zahtijeva dodatnu suplementaciju oralnim putem kako bi se postigao željeni terapijski interval (Walling i sur., 2021). Također, intramuskularni risperidon uzrokuje jednak ili manji broj nuspojava od oralnog risperidona te se intramuskularnom primjenom lakše prati adherencija pacijenta (Zhornitsky i Stip, 2012). S druge strane, prema istraživanju provedenom u 2011. godini zaključeno je da se intramuskularna primjena risperidona nije pokazala boljom opcijom od oralne primjene zbog povezanosti s lokalnim pojavama nastalim na mjestu primjene injekcije te ekstrapiramidalnim nuspojavama (Rosenheck i sur., 2011).

Nadalje, nije utvrđena statistički značajna povezanost između dobi pacijenta i izmjerene koncentracije antipsihotika. Jednako tako, nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji lijeka prema spolu. Prema istraživanju iz 2021. godine, zaključeno je da su osobe starije dobi i ženskog spola nakon intramuskularne administracije paliperidonpalmitata izloženiije višim koncentracijama pa u podgrupi ženskog spola starijeg od 50 godina treba pažljivije obratiti pozornost na doziranje (Tveito i sur., 2021). Navedena studija provela je svoje ispitivanje na populaciji od 1223 pacijenta (36,5% ženskih pacijentica), što je oko petnaest puta veći broj ispitanika nego u ovom istraživanju koje je uključilo 85 pacijenata, a od toga samo 31 osobu ženskog spola.

Statistički značajna povezanost između dnevne doze lijeka i izmjerene koncentracije antipsihotika nije utvrđena. Prema istraživanju iz 2018. godine, povećanje doze antipsihotika nije pokazalo značajnu razliku u odnosu na zadržavanje propisane doze (Samara i sur., 2018). Potrebna su veća istraživanja kako bi se utvrdilo kako dnevna doza utječe na povećanje koncentracije antipsihotika. Iako je velik broj ispitanika postigao terapijski interval, u obzir treba uzeti i ispitanike kod kojih terapijski interval nije dostignut. U istraživanju provedenom u 2017. godini, zaključeno je da na koncentraciju antipsihotika može utjecati i kriva tehnika injektiranja kojom se lijek može skladištiti u adipoznom tkivu čime se usporava apsorpcija i

povisuje depo efekt. Pokazano je da barem kod nekih pacijenata može potrajati duže vrijeme do postizanja dinamičke ravnoteže (Helland i Spigset, 2017).

Bubrežna bolest može igrati veliku ulogu u mijenjanju farmakokinetike lijekova, posebno u eliminaciji ili klirensu i vezanju na proteine plazme. Konkretno, oštećenje bubrega smanjuje vezanje na proteine plazme zbog smanjene koncentracije albumina i zadržavanja ureje, koja se natječe s lijekovima za vezanje na protein (Levy, 1977). Antipsihotici druge generacije u koje spadaju risperidon i paliperidon smatraju se sigurnima za primjenu kod pacijenata s bolestima bubrega; paliperidon se primarno eliminira kao nepromijenjen lijek u mokraći, a risperidon se primarno eliminira kao promijenjen lijek u mokraći jer se prevodi u 9-hidroksirisperidon, tj. paliperidon putem CYP2D6 u jetri (Ward i sur., 2016; Katzung, 2020). Provedenim istraživanjem nije utvrđena statistički značajna povezanost između bubrežne funkcije iskazane koncentracijom kreatinina i procjenom brzine glomerularne filtracije i izmjerene koncentracije antipsihotika. U obzir treba uzeti duljinu trajanja terapije te da je u istraživanju prosječna koncentracija kreatinina iskazana medijanom i interkvartilnim rasponom iznosila 71 (53-87) $\mu\text{mol/L}$, a prosječna eGFR iskazana medijanom i interkvartilnim rasponom iznosila je 104 (91-121) mL/min/1,73m^2 . U podjeli ispitanika na dvije podskupine s eGFR $> 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ i eGFR $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$, nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji lijeka. Iako razlika u koncentracijama postoji, obje koncentracije su unutar terapijskog intervala lijeka te nisu statistički značajne. Prema istraživanju objavljenom u 2019. godini koje je trajalo tri godine, gdje su podaci skupljani od srpnja 2013. godine do prosinca 2016. godine, ispitanici su podijeljeni u četiri grupe ovisno o vrijednostima eGFR (30-60; $>60-90$; $>90-120$; i $>120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), a dokazana je statistički značajno viša koncentracija u ispitanika s eGFR 30-60 mL/min/1,73m^2 u odnosu na pacijente s eGFR $>90-120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Istraživanjem je zaključeno da se pacijentima s eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ doza risperidona treba smanjiti za 50 % (Gründer i sur., 2019). Mogući uzrok neslaganja naših rezultata s navedenim istraživanjem vjerojatno leži u činjenici da je većina naših ispitanika imala očuvanu bubrežnu funkciju te da je bilo malo ispitanika s eGFR $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$.

U ovom istraživanju funkcija jetre procijenjena je koncentracijom albumina i nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije paliperidona i koncentracije albumina, ali pronađena je slaba negativna korelacija između koncentracije risperidona i koncentracije albumina. S obzirom na farmakokinetička svojstva, paliperidon je okarakteriziran minimalnim metabolizmom u jetri u odnosu na risperidon koji se u jetri transformira u svoj metabolit paliperidon. Kao posljedica, paliperidon se povezuje s manjim potencijalom za metaboličke

interakcije u usporedbi s risperidonom. Zato bi lijek paliperidon trebao imati smanjenu sklonost izazivanju neočekivanih predoziranja ili poddoziranja povezanih s genetskom varijabilnošću CYP2D6 i može biti prikladan izbor za bolesnike s oštećenjem jetre (Spina i Crupi, 2011). Istraživanjem provedenim 2009. godine zaključeno je da se utjecaj umjerenog oštećenja jetre na farmakokinetiku paliperidona ne smatra klinički značajnim jer je farmakokinetički profil nevezanog paliperidona sličan za osobe s umjerenim oštećenjem jetre i one s neoštećenom funkcijom jetre. Stoga, prilagodbe doze paliperidona nisu potrebne u osoba s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Boom i sur., 2009). Budući da nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji lijeka kod podskupina bolesnika s koncentracijom albumina manjom ili većom od 40 g/L, oštećenje jetre nije klinički značajno u smislu potrebe korekcije doze risperidona i paliperidona.

5 ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja nisu pokazali statističku značajnu razliku u postizanju terapijskih intervala risperidona i paliperidona ovisno o načinu primjene lijeka. Nije utvrđena statistički značajna povezanost između dobi ispitanika, spola ispitanika, dnevne doze lijeka, bubrežne funkcije i izmjerene koncentracije antipsihotika.

Nadalje, rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u koncentraciji lijeka kod podskupina bolesnika s koncentracijom albumina manjom ili većom od 40 g/L te nije utvrđena statistički značajna povezanost između koncentracije paliperidona i koncentracije albumina, ali pronađena je slaba negativna korelacija između koncentracije risperidona i koncentracije albumina.

Na temelju dobivenih rezultata istraživanja zaključujemo da oslabljena funkcija jetre, (glavni organ odgovoran za sintezu albumina) smanjenjem sinteze albumina, može usporiti metabolizam i eliminaciju risperidona, što dovodi do njegovog nakupljanja i viših koncentracija u krvi. Viša koncentracija farmakološki aktivnog risperidona može uzrokovati potencijalne nuspojave pa je preporučljivo prilagoditi dozu lijeka kod pacijenata s oštećenom jetrom.

6 POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

ATK – anatomsko terapijsko kemijska

CKD-EPI - engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

c_{\min} - engl. *trough concentration*, ostatna koncentracija lijeka

CYP – nadporodica metaboličkih enzima citokroma P450

CYP1A1 – citokrom P450 1A1

CYP1A2 – citokrom P450 1A2

CYP2D6 – citokrom P450 2D6

CYP2E1 – citokrom P450 2E1

CYP3A4 – citokrom P450 3A4

CYP3A5 – citokrom P450 3A5

eGFR – engl. *estimated glomerular filtration rate*, procijenjena brzina glomerularne filtracije

EI – elektronska ionizacija

EPS – ekstrapiramidalni sindrom

ESI – ionizacija elektroraspršenjem

GC – engl. *gas chromatography*, plinska kromatografija

GC-MS – engl. *gas chromatography–mass spectrometry*, plinska kromatografija sa spektrometrijom masa

GLC – engl. *gas-liquid chromatography*, plinsko-tekućinska kromatografija

GSC – engl. *gas-solid chromatography*, plinsko-adsorpcijska kromatografija

HPLC – engl. *high performance liquid chromatography*, tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti

K_i – konstanta inhibicije

LC – engl. *liquid chromatography*, tekuća kromatografija

MALDI – engl. *matrix-assisted laser desorption/ionization*, laserska desorpcija/ionizacija uz pomoć matrice

MRM – engl. *multiple reaction monitoring*

MS/MS – engl. *tandem mass spectrometry*, dvojna spektrometrija masa

SFC – engl. *supercritical fluid chromatography*, fluidna kromatografija pri superkričnim uvjetima

TDM – engl. *therapeutic drug monitoring*, terapijsko praćenje koncentracije lijekova

TLC – engl. *thin layer chromatography*, tankoslojna kromatografija

TOF – engl. *time of flight*, vrijeme leta

UHPLC – engl. *ultra-high performance liquid chromatography*, tekućinska kromatografija ultra-visoke djelotvornosti

7 LITERATURA

Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2009, 49, 57–71.

Biljak VR, Honović L, Matica J, Krešić B, Vojak SŠ. The role of laboratory testing in detection and classification of chronic kidney disease: national recommendations. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017, 27, 153-176.

Boom S, Thyssen A, Crauwels H, et al. The influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of paliperidone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009, 47(10), 606-616.

Curry S, Whelpton R. Drug Disposition and Pharmacokinetics, Wiley, 2010, str. 169-185

Čvorišćec D, Čepelak I. Štrausova medicinska biokemija, Zagreb, Medicinska naklada, 2009, str. 605-621

Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 1996, 57 Suppl 11, 12-25.

Francetić I, Vitezić D. Osnove kliničke farmakologije, Zagreb, Medicinska naklada, 2007.

Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V. Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res*. 2007, 55(2), 81-95.

Gründer P, Augustin M, Paulzen M, Gründer G. Influence of Kidney Function on Serum Risperidone Concentrations in Patients Treated With Risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2019, 80(6), 19m12890.

Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM, Schmader KE. Inappropriate Medication Use Among Frail Elderly Inpatients. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(1), 9-14.

HDMBLM: Nacionalne preporuke za uzorkovanje venske krvi, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfndmkaj/https://www.hdmblm.hr/images/preporuke/Nacionalne-preporuke-za-uzorkovanje-venske-krvi.pdf, pristupljeno 5.6.2024.

Helland A, Spigset O. Serum Concentrations of Paliperidone After Administration of the Long-Acting Injectable Formulation. *Ther Drug Monit*. 2017, 39(6), 659-662.

Heykants J, Huang ML, Mannens G, Meuldermans W, Snoeck E, Van Beijsterveldt L, Van Peer A, Woestenborghs R. The pharmacokinetics of risperidone in humans: a summary. *J Clin Psychiatry*. 1994, 55 Suppl, 13-17.

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgl R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 2018, 51, 9-62.

Hodge LS, Tracy TS. Alterations in drug disposition during pregnancy: implications for drug therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007, 3(4), 557-571.

Hopfgartner G, Bourgoigne E. Quantitative high-throughput analysis of drugs in biological matrices by mass spectrometry. *Mass Spectrom Rev*. 2003, 22(3), 195-214.

Ikai S, Remington G, Suzuki T, Takeuchi H, Tsuboi T, Den R, Hirano J, Tsunoda K, Nishimoto M, Watanabe K, Mimura M, Mamo D, Uchida H. A cross-sectional study of plasma risperidone levels with risperidone long-acting injectable: implications for dopamine D2 receptor occupancy during maintenance treatment in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2012, 73(8), 1147-1152.

INVEGA 12 mg tablete s produljenim oslobađanjem, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 15.4.2024.

Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med*. 2009;24(1):1-10.

Katzung B. Temeljna i klinička farmakologija, 14. izdanje. Zagreb, Medicinska naklada, 2020, str. 511-531

Kikuchi Y, Shimomura Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, Takeuchi H. Single Versus Multiple Daily Dosing Regimens of Psychotropic Drugs for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2021, 82(2), 20r13503.

Kishimoto T, Hagi K, Kurokawa S, Kane JM, Correll CU. Long-acting injectable versus oral antipsychotics for the maintenance treatment of schizophrenia: a systematic review and comparative meta-analysis of randomised, cohort, and pre-post studies. *Lancet Psychiatry*. 2021, 8(5), 387-404.

Kovačević, M. (2019). 'Identifikacija razgradnih produkata ceritiniba vezanim sustavom tekućinska kromatografija ultravisoke djelotvornosti - tandemna spektrometrija masa', Diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, citirano: 27.05.2024., <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:607270>

Lautenschlager M, Heinz A. Paliperidone-ER: first atypical antipsychotic with oral extended release formulation. *Expert Rev Neurother*. 2008, 8(2), 193-200.

Leijala J, Kampman O, Suvisaari J, Eskelinen S. Daily functioning and symptom factors contributing to attitudes toward antipsychotic treatment and treatment adherence in outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*. 2021, 21(1), 37.

Levy G. Pharmacokinetics in renal disease. *Am J Med*. 1977, 62(4), 461-465.

Malik K, Singh I, Nagpal M, Arora S. Atrigel: A potential parenteral controlled drug delivery system. *Pharm. Sin*. 2010, 1(1), 74-81.

Mandić D. Uvod u kromatografske separacije, <https://www.hkmb.hr/>, pristupljeno 17.4.2024.

Mihaljević-Peš A, Šagud M, Živković M. Antipsihotici u kliničkoj praksi. Medicinska naklada, Zagreb 2021.

Nikolac Gabaj N, Božović M. Toksikologija. u: Topic E i sur. ur. MEDICINSKA BIOKEMIJA I LABORATORIJSKA MEDICINA U KLINIČKOJ PRAKSI (3., dopunjeno i izmijenjeno izdanje). Zagreb: Medicinska naklada; 2024; str. 789-813.

Radić Nj, Kukoč Modun L. Uvod u analitičku kemiju. Zagreb, Školska knjiga, 2016.

Risperidon Grindeks 4 mg filmom obložene tablete, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 15.4.2024.

Rispolept Consta 25 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 15.4.2024.

Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, Thwin SS, Vertrees JE, Liang MH. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1281]. *N Engl J Med*. 2011, 364(9), 842-851.

Samara MT, Nikolakopoulou A, Salanti G, Leucht S. How Many Patients With Schizophrenia Do Not Respond to Antipsychotic Drugs in the Short Term? An Analysis Based on Individual Patient Data From Randomized Controlled Trials. *Schizophr Bull*. 2019, 45(3), 639-646.

Sanders RD, Gillig PM. Extrapyramidal examinations in psychiatry. *Innov Clin Neurosci*. 2012, 9(7-8), 10-16.

Seger, C., i Griesmacher, A. (2007). 'Važni aspekti uspostave dvojne spektrometrije masa u uvjetima rutinskoga kliničkog laboratorija', *Biochemia Medica*, 17(1), str. 29-51. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/12858> (Datum pristupa: 05.06.2024.)

Shimadzu Instruction Manual – LCMS-8050, <https://www.shimadzu.hr/>, pristupljeno 17.4.2024.

Skoog DA., Holler FJ, Crouch, SR. Principal of Instrumental Analysis. 7th Edition. New York, Sunder College Publisher, 2017, str. 716-739

Skoog DA, West DM, Holler FJ. Fundamentals of analytical chemistry, 6th edition. Prevoditelji: Kujundžić N, Živčić-Alegretti V, Živković A. Tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti, Zagreb, Školska knjiga, 1999, str. 693-700.

Spina E, Crupi R. Safety and efficacy of paliperidone extended-release in acute and maintenance treatment of schizophrenia. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2011, 3, 27-41.

TREVICTA 525 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem, <https://mediately.co/hr>, pristupljeno 15.4.2024.

Tveito M, Høiseth G, Haslemo T, Molden E, Smith RL. Impact of age and gender on paliperidone exposure in patients after administration of long-acting injectable formulations- an observational study using blood samples from 1223 patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021, 77(8), 1201-1208.

Walling DP, Hassman HA, Anta L, Ochoa L, Ayani I, Martínez J, Gutierro I. The Steady-State Comparative Bioavailability of Intramuscular Risperidone ISM and Oral Risperidone: An Open-Label, One-Sequence Study. *Drug Des Devel Ther.* 2021, 15, 4371-4382.

Ward S, Roberts J, Resch WJ, Thomas CJ. When to Adjust the Dosing of Psychotropics in Patients with Renal Impairment. *Curr. Psychiatry Res. Re.* 2021, 15, 60.

Wheless JW, Phelps SJ. A Clinician's Guide to Oral Extended-Release Drug Delivery Systems in Epilepsy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2018, 23(4), 277-292.

Xu RN, Fan L, Rieser MJ, El-Shourbagy TA. Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2007, 44(2), 342-355.

Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciola G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. *Drug Metab Dispos.* 2001, 29(10), 1263-1268.

Yip L, Aeng E, Elbe D. Management of Acute Agitation and Aggression in Children and Adolescents with Pro Re Nata Oral Immediate Release Antipsychotics in the Pediatric Emergency Department. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020, 30(9), 534-541.

Zhornitsky S, Stip E. Oral versus Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Special Populations at Risk for Treatment Nonadherence: A Systematic Review. *Schizophr Res Treatment.* 2012, 2012, 407171.

8 SAŽETAK

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova označava određivanje koncentracije lijeka u krvi pacijenta, a dobiveni rezultati služe za individualno doziranje lijeka. Određuje se takozvana minimalna koncentracija lijeka pomoću koje se utvrđuje je li koncentracija lijeka između doziranja dovoljno visoka i učinkovita. Ako na koncentraciju lijeka u krvi utječu brojni čimbenici poput farmakokinetičkih čimbenika, patoloških stanja, općih fizioloških čimbenika i interakcija samih lijekova, preporučljivo je uključiti terapijsko praćenje lijeka. Antipsihotici su skupina lijekova koja zahtijeva praćenje kako bi se spriječilo neadekvatno doziranje ili pak smanjio rizik od nuspojava. Način primjene atipičnih antipsihotika risperidona i paliperidona uključuje oralni način te intramuskularni način s trenutnim ili produženim oslobađanjem. Za određivanje antipsihotika u različitim uzorcima razvile su precizne i osjetljive analitičke metode poput kromatografije, voltometrije i imunoloških testova. Nezaobilazan analitički postupak u terapijskom praćenju koncentracije lijekova svakako je tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti u kombinaciji s dvojnou spektrometrijom masa. Cilj provedenog istraživanja bio je ispitati postoje li razlike u postizanju terapijskog intervala paliperidona u ovisnosti o dobi, spolu, obliku primjene, dozi lijeka, bubrežnoj funkciji i funkciji jetre. Istraživanje je provedeno u Kliničkom zavodu za kemiju, KBC Sestre Milosrdnice. U istraživanju je sudjelovalo 85 ispitanika, a analiza parametara provedena je na biokemijskom analizatoru ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, IL, SAD) i analizatoru LCMS-8050 TRIPLEQUADRUPOLE LC-MS/MS (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u postizanju terapijskih intervala ovisno o navedenim čimbenicima, osim što je pronađena slaba negativna korelacija između koncentracije risperidona i koncentracije albumina koja ukazuje na prilagođavanje doze lijeka risperidona kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

SUMMARY

Therapeutic drug monitoring means determining the drug concentration in the patient's blood, and the obtained results are used for individual drug dosing. The so-called trough drug concentration is determined, which helps in finding out whether the concentration of the drug between doses is sufficiently high and effective. If the concentration of the drug in the blood is influenced by numerous factors such as pharmacokinetic factors, pathological conditions, general physiological factors and interactions of the drugs, it is advisable to include therapeutic drug monitoring. Antipsychotics are a group of drugs that require monitoring to prevent inadequate dosing or to reduce the risk of side effects. The method of administration of the atypical antipsychotics risperidone and paliperidone includes the oral administration and the intramuscular administration with immediate or extended release. Precise and sensitive analytical methods such as chromatography, voltammetry and immunoassays have been developed for the analysis of antipsychotics in various samples. An indispensable analytical procedure in the therapeutic drug monitoring is certainly high-performance liquid chromatography in combination with tandem mass spectrometry. The aim of this research was to examine whether there are differences in achieving the therapeutic interval of paliperidone depending on age, sex, form of administration, drug dose, kidney function and liver function. The research was conducted at the Clinical Institute of Chemistry, KBC Sestre milosrdnice. 85 subjects participated in the research, and the analysis of parameters was performed on the biochemical analyzer ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) and the LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS analyzer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). The research results did not show a statistically significant difference in the achievement of therapeutic intervals depending on the mentioned factors, except that a weak negative correlation was found between the concentration of risperidone and the concentration of albumin, which indicates the adjustment of the dose of the drug risperidone in patients with impaired liver function.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Medicinska biokemija
Klinička biokemija organa i organskih sustava 2
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Analiza postizanja terapijskih intervala paliperidona u ovisnosti o farmakokinetičkim čimbenicima

Petra Galić

SAŽETAK

Terapijsko praćenje koncentracije lijekova označava određivanje koncentracije lijeka u krvi pacijenta, a dobiveni rezultati služe za individualno doziranje lijeka. Određuje se takozvana minimalna koncentracija lijeka pomoću koje se utvrđuje je li koncentracija lijeka između doziranja dovoljno visoka i učinkovita. Ako na koncentraciju lijeka u krvi utječu brojni čimbenici poput farmakokinetičkih čimbenika, patoloških stanja, općih fizioloških čimbenika i interakcija samih lijekova, preporučljivo je uključiti terapijsko praćenje lijeka. Antipsihotici su skupina lijekova koja zahtijeva praćenje kako bi se spriječilo neadekvatno doziranje ili pak smanjio rizik od nuspojava. Način primjene atipičnih antipsihotika risperidona i paliperidona uključuje oralni način te intramuskularni način s trenutnim ili produženim oslobađanjem. Za određivanje antipsihotika u različitim uzorcima razvile su precizne i osjetljive analitičke metode poput kromatografije, voltametrije i imunoloških testova. Nezaobilazan analitički postupak u terapijskom praćenju koncentracije lijekova svakako je tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti u kombinaciji s dvojnomo spektrometrijom masa. Cilj provedenog istraživanja bio je ispitati postoje li razlike u postizanju terapijskog intervala paliperidona u ovisnosti o dobi, spolu, obliku primjene, dozi lijeka, bubrežnoj funkciji i funkciji jetre. Istraživanje je provedeno u Kliničkom zavodu za kemiju, KBC Sestre Milosrdnice. U istraživanju je sudjelovalo 85 ispitanika, a analiza parametara provedena je na biokemijskom analizatoru ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, IL, SAD) i analizatoru LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). Rezultati istraživanja nisu pokazali statistički značajnu razliku u postizanju terapijskih intervala ovisno o navedenim čimbenicima, osim što je pronađena slaba negativna korelacija između koncentracije risperidona i koncentracije albumina koja ukazuje na prilagođavanje doze lijeka risperidona kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 50 stranica, 9 grafičkih prikaza, 12 tablica i 50 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: terapijsko praćenje lijekova, risperidon, paliperidon

Mentor: **Doc. dr. sc. Nora Nikolac Gabaj**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Doc. dr. sc. Nora Nikolac Gabaj**, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Andrea Čeri, *viši asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Doc. dr. sc. Lara Milevoj Kopčinović, *znanstvena suradnica, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice.*

Rad prihvaćen: srpanj 2024.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Medical Biochemistry
Clinical biochemistry of organs and organ systems 2
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

Analysis of reaching the therapeutic interval of paliperidone in dependence on pharmacokinetic factors

Petra Galić

SUMMARY

Therapeutic drug monitoring means determining the drug concentration in the patient's blood, and the obtained results are used for individual drug dosing. The so-called trough drug concentration is determined, which helps in finding out whether the concentration of the drug between doses is sufficiently high and effective. If the concentration of the drug in the blood is influenced by numerous factors such as pharmacokinetic factors, pathological conditions, general physiological factors and interactions of the drugs, it is advisable to include therapeutic drug monitoring. Antipsychotics are a group of drugs that require monitoring to prevent inadequate dosing or to reduce the risk of side effects. The method of administration of the atypical antipsychotics risperidone and paliperidone includes the oral administration and the intramuscular administration with immediate or extended release. Precise and sensitive analytical methods such as chromatography, voltammetry and immunoassays have been developed for the analysis of antipsychotics in various samples. An indispensable analytical procedure in the therapeutic drug monitoring is certainly high-performance liquid chromatography in combination with tandem mass spectrometry. The aim of this research was to examine whether there are differences in achieving the therapeutic interval of paliperidone depending on age, sex, form of administration, drug dose, kidney function and liver function. The research was conducted at the Clinical Institute of Chemistry, KBC Sestre milosrdnice. 85 subjects participated in the research, and the analysis of parameters was performed on the biochemical analyzer ALINITY c (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) and the LCMS-8050 TRIPLE QUADRUPOLE LC-MS/MS analyzer (Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan). The research results did not show a statistically significant difference in the achievement of therapeutic intervals depending on the mentioned factors, except that a weak negative correlation was found between the concentration of risperidone and the concentration of albumin, which indicates the adjustment of the dose of the drug risperidone in patients with impaired liver function.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 50 pages, 9 figures, 12 tables and 50 references. Original is in Croatian language.

Keywords: therapeutic drug monitoring, risperidone, paliperidone

Mentor: **Nora Nikolac Gabaj, Ph.D.** *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Nora Nikolac Gabaj, Ph.D.** *Assistant Professor* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Andrea Čeri, Ph.D. *Assistant*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lara Milevoj Kopčinović, Ph.D. *Research Associate*, Sestre milosrdnice University Hospital Center

The thesis was accepted: July 2024.