



Izvedbeni vidiki kliničnih preskušanj

doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo
Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko

December, 2010

Klinična raziskava

- **Preprečevanje posledic oksidativnega stresa pri bolnikih s shizofrenijo z adjuvantno terapijo**
 - Shizofrenija
 - Antipsihotiki
 - Oksidativen stres
 - Adjuvantna terapija
- Izhodišča
- Namen
- Parametri vrednotenja
- Načrt
- Zdravila v raziskavi
- Proučevana populacija
- Informacija in pristanek
- Testni listi

Izhodišča raziskave

- Shizofrenija
 - psihiatrična bolezen
 - prizadene 1% populacije
 - motnja v delovanju možganov
 - značilne motnje mišljenja, zaznavanja, vedenja in čustvovanja
 - dve temeljne skupine znakov:
 - pozitivni simptomi: motnje v mišljenja in zaznavanja, zmotna prepričanja in motnje identitete
 - negativni simptomi: hotenjske, interesne, in čustvene motnje

3

Izhodišča raziskave

- Etiologija shizofrenije
 - Genetski in okoljski dejavniki
(dednost?, virusna infekcija?, ↑ krvni tlak med porodom...)
 - Nevrotransmitterska teorija
(dopamin, glutamat, serotonin)
 - Dopaminska teorija
 - ↑ dopaminska aktivnost
 - D2 antagonisti ⇒ antipsihotičen učinek

4

Izhodišča raziskave

Farmakoterapija shizofrenije

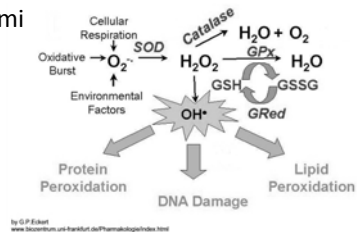
- Klasični ali tipični antipsihotiki
 - klorpromazin, haloperidol
 - NUS \Rightarrow \uparrow ekstrapiramidalni učinki
(akutna distonija, tardivna diskenizija)
- Atipični antipsihotiki
 - klopazin, risperidon, kvetiapin
 - NUS \Rightarrow \downarrow ekstrapiramidalni učinki

5

Izhodišča raziskave

Oksidativen stres

- porušeno ravnovesje med prooksidanti (reaktivne spojine) in antioksidanti
 - reaktivne spojine: kisikove (O_2^- , H_2O_2 , HO), dušikove (NO, ONOO $^-$)
- antioksidanti – primarni obrambni mehanizmi
 - encimski antioksidanti
 - SOD, CAT, GPx, GR
 - neencimski antioksidanti
 - vodotopni (GSH, ASK, UA...)
 - lipidotopni (α -tokoferol, β -karoten, lipoična kislina, koencim Q...)
- oksidativne poškodbe
 - lipidi (malondialdehid, izoprostani)
 - proteini (3-nitrotirozin)
 - DNA (8-hidroksi-2-deoksigvanozin)



6

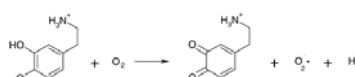
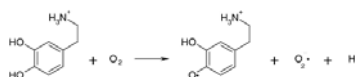
visoka občutljivost živčnih celic za oksidativne poškodbe

Izhodišča raziskave

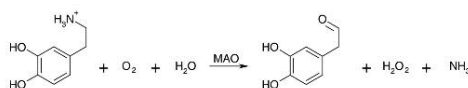
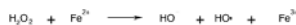
Shizofrenija in oksidativen stres – viri reaktivnih spojin

- Oksidacija dopamina

- Neencimska katalizirana



- Encimsko katalizirana



7

Izhodišča raziskave

Shizofrenija in oksidativen stres – viri reaktivnih spojin

- Motnje dihalne verige v mitohondrijih

- Okvara transportnih sistemov prenosa elektronov (kompleks I in III)

⇒ ↑ reaktivnih spojin

- Antipsihotična terapija

- Klasični antipsihotiki

⇒ ↑ reaktivnih spojin

- Živčne celice

- Visoka metabolična aktivnost
- Visoka koncentracija nenasičenih maščobnih kislin

⇒ ↑ **lipidna peroksidacija**

8

Izhodišča raziskave

Shizofrenija in oksidativen stres – oslABLJena obramba živčnih celic

- Genetski dejavniki
 - Okvara sinteze GSH
 - polimorfizem SOD, dopaminskih receptorjev
- Antioksidanti
 - Nižje koncentracije antioksidantov (GSH, Vitamin C, Vitamin E)
 - Nižje aktivnosti encimskih antioksidantov (SOD, CAT, GPx)

9

Izhodišča raziskave

Shizofrenija in oksidativen stres – adjuvantna terapija

- Številne klinične raziskave adjuvantne terapije
- Cilj preprečevanje posledic oksidativnega stresa
- Vpliv na antipsihotičen učinek / neželene učinke zdravil ?
- Adjuvantna terapija z antioksidanti
 - Cilj povečati obrambo pred reaktivnimi spojinami
- Adjuvantna terapija z gradniki membran
 - Cilj povečati regeneracijo membran živčnih celic

10

Namen raziskave – hipoteze raziskave

1. Učinkovitost adjuvantne terapije

– vplive adjuvantne terapije na nivo oksidativnega stresa in ekstrapiramidno simptomatiko (EPS) pri bolnikih s shizofrenijo, ki se zdravijo s klasičnim antipsihotikom

2. Mehanizem nastanka oksidativnega stresa

– oksidativni stres in ekstrapiramidna simptomatika sta povezana s koncentracijo klasičnega antipsihotika in presnovkov nevrottransmiterjev

11

Namen raziskave – hipoteze raziskave

3. Vpliv na pozitivne in negativne simptome shizofrenije

4. Genetski polimorfizem encimov, ki so povezani s presnovo reaktivnih kisikovih in dušikovih spojin

12

Namen raziskave – hipoteze raziskave

5. Vpliv genetskega polimorfizma na presnovo antipsihotika
 - vpliv genetskega polimorfizma gena za encim CYP 2D6 na presnovo in plazemsko koncentracijo antipsihotika

13

Parametri vrednotenja

1. Psihofiziološka ocena in ocena ekstrapiramidne simptomatike
Stopnja bolezni, ekstrapiramidna simptomatika ter pozitivni in negativni simptomi shizofrenije bodo ocenjeni s psihiatričnimi lestvicami
2. Ocena sodelovanja bolnikov (compliance)
 - redna terapija z antipsihotikom
 - adjuvantna terapija
3. Molekularno - genetske raziskave

14

Parametri vrednotenja

4. Analiza farmakokinetike

- določanje koncentracije antipsihotika in njegovih metabolitov
- metodo HPLC z masno/masno detekcijo
- razvoj populacijski model farmakokinetike antipsihotika, ocenjevanje dejavnikov, ki vplivajo na njegov očistek

5. Klinično kemijske raziskave

- Oksidativni status:
 - antioksidativni encimi
 - kazalci nastajanja dušikovih reaktivnih spojin
 - Kazalci nastajanja kisikovih reaktivnih spojin
 - kazalec lipidne peroksidacije
 - kazalec oksidacije proteinov

15

Parametri vrednotenja

5. Klinično kemijske raziskave

- Koncentracije nevrottransmitterjev

16

Načrt raziskave

- Randomizirana, placebo kontrolirana, dvojno slepa klinična raziskava

Skupina	Adjuvantno zdravljenje	
	I	II
A (n=20)	verum	placebo
B (n=20)	placebo	verum
C (n=20)	verum	placebo
D (n=20)	placebo	placebo

- priprava zdravil (verum, placebo)
- jemanje krvi pred adjuvantno terapijo + psihiatrična ocena
- adjuvantna terapija 4 mesece
- jemanje krvi po adjuvantni terapiji + psihiatrična ocena

17

Zdravila v raziskavi

Adjuvantna terapija - verum

- zdravilo I in II
- uvozno dovoljenje
- GMP certifikati

• Adjuvantna terapija – placebo

- placebo – sladkorji, olja...
- gotovi preparati – nakup, uvoz
- izdelava – certificiran laboratorij (GMP, GCP)

• Prekrivanje identitete – dvojno slepa študija

- gotovi / izdelani preparati

18

Proučevana populacija

- bolniki s psihozo shizofrenskega kroga, ki se zdravijo s specifičnim antipsihotikom
- Vključitveni kriteriji
 - bolniki s psihozo shizofrenskega kroga
 - obeh spolov
 - telesno zdravi in izpolnjujejo splošne kriterije
 - prostovoljni pristanek potrjen s podpisom informiranega pristanka
- Izključitveni kriteriji
 - interakcija adjuvantnega zdravila z antipsihotikom
 - bolniki s sladkorno boleznijo, revmatoidnim in psoriatičnim artritidom
 - nosečnice

Informiran pristanek + testni listi