

# Biyoyararlanım Dosyası : Klorpromazin

E. Öykü ÇETİN\*, Selma ŞAHİN\*<sup>o</sup>, A. Atilla HINCAL\*

## Biyoyararlanım Dosyası : Klorpromazin

**Özet :** Klorpromazin, yan etkileri olmasına rağmen, çocuk ve yetişkinlerdeki şizofren ve ilgili hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir fenotiyazin türevidir. Psikiyatrik durumlara ilave olarak, antiemetik, antikolinergik ve antipruritik bir ajan olarak da kullanılmaktadır. Oral verilikten sonra sistemik dolaşıma geçen klorpromazin yüzdesi çok düşük ve doza bağlıdır. İlk geçiş metabolizmasının oldukça yüksek olmasından dolayı denekleri ve deneklerarası değişkenlik çok yüksektir. Bu derlemede, klorpromazinin fizikokimyasal ve farmakolojik özellikleri, farmakokinetiği ve biyoyararlanımı tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler :** Klorpromazin, Farmakokinetik, Biyoyararlanım, Farmakoloji, İlaç etkileşimleri.

Received : 8.8.2000

Revised : 7.5.2001

Accepted : 23.5.2001

## GİRİŞ

Fenotiyazin grubu ilaçların önemli temsilcilerinden olan klorpromazin (CPZ), psikiyatrik hastalıkların tedavisi amacıyla 1950'lerden beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Gastrointestinal kanaldan hızla emilmesine rağmen mide barsak kanalındaki emilimindeki değişkenliğe ve metabolizma ve karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olarak sistemik dolaşıma geçen ilaç yüzdesi düşüktür ve doza bağlıdır<sup>1</sup>. Geniş bir kullanım aralığına sahip olmakla beraber (psikotik durumlar, bulantı ve kusma, tetanoz gibi) oldukça fazla yan etkisi vardır<sup>2-4</sup>. Ayrıca hasta uyuncuna bağlı olarak klinik uygulamada

## Bioavailability File: Chlorpromazine

**Summary :** Despite its side effects, chlorpromazine has been a widely used phenothiazine derivative in the treatment of schizophrenia and related disorders. In addition to psychiatric disorders, it has also been used as an antiemetic, anticholinergic and antipruritic agent. After oral administration, the percentage of chlorpromazine reaching to the systemic circulation is very low and dose dependent. Due to extensive first pass metabolism, intra-subject and inter-subject variances are very high. In this review, physicochemical and pharmacological properties, pharmacokinetics and bioavailability of chlorpromazine are discussed.

**Keywords :** Chlorpromazine, Pharmacokinetics, Bioavailability, Pharmacology, Drug interactions.

problemlerle karşılaşılabilmesine rağmen çocuk ve yetişkinlerdeki psikotik durumların tedavisinde temel taşlardan biri olmuş ve diğer antipsikotik ilaçlara oranla daha fazla araştırmaya konu olmuştur.

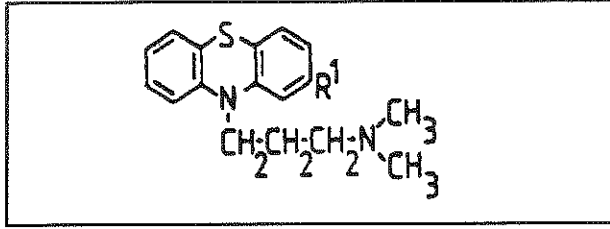
## Fizikokimyasal Özellikleri

Klorpromazin, 2-kloro-10-(3-(dimetilamino)propil) fenotiyazin ( $C_{17}H_{19}ClN_2S = 318.86$ ) olup kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Beyaz veya kremi beyaz toz veya mumsu katı, kokusuz veya amin gibi kokulu olup erime noktası 56°-60°'dir. Pratik olarak suda çözünmez, alkolde, klo-

\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06100, Sıhhiye, Ankara, TÜRKİYE.

<sup>o</sup> Correspondence



Şekil 1. Klorpromazinin kimyasal yapısı<sup>5</sup>

roformda, eterde ve seyreltik mineral asitlerde çözüdür. CPZ sulu asit ortamda 255 nm ( $A_1^{1025}$ ) dalga boyunda absorbanans verir. pKa'sı 9,3' tür (20°)<sup>2,6,7</sup>.

### Teşhis ve Tayin Yöntemleri

Klorpromazinin teşhis ve tayini amacıyla ince tabaka kromatografisi<sup>8-11</sup>, gaz kromatografisi<sup>12,13</sup>, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi<sup>14-20</sup>, ultraviyole spektroskopisi<sup>21</sup>, infra-red spektroskopisi<sup>22</sup>, florometrik analiz<sup>23</sup>, radyoimmüno analiz ve gaz-sıvı kromatografisi kütle spektroskopisi<sup>1</sup> yöntemleri kullanılmaktadır. Klorpromazin ve metabolitleri için saptanabilir en düşük konsantrasyon kullanılan yöntem göre değişebilmektedir. Gaz kromatografisi ile klorpromazin ve klorpromazin sülfoksitin serumdan tayininde 5 ng/mL, monodesmetilklorpromazinin serumdan tayininde 20 ng/mL ve didesmetilklorpromazinin serumdan tayininde 10 ng/mL; gaz kromatografisi-kütle spektroskopisi ile plazma veya dokudan tayininde 1 ng/mL; yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile plazmadan tayininde 1 ng/mL olarak verilmiştir<sup>24</sup>.

### Farmakolojik Özellikleri

Tüm nöroleptik ilaçlar beyin ve periferde bulunan dopamin reseptörlerini bloke ederek etki gösterirler. Beş tip dopamin reseptörü belirlenmiştir: D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>. Bunlardan D<sub>1</sub> ve D<sub>5</sub> adenilat siklazı aktive ederken D<sub>2</sub>,D<sub>3</sub>,D<sub>4</sub> reseptörleri adenilat siklazı inhübe etmektedir. Nöroleptik ilaçlar bu reseptörlere farklı oranlarda bağlanırlar, ancak klasik nöroleptik ilaçların klinik etkilerinin mezolimbik sistemdeki D<sub>2</sub> reseptörlerini bloke etme yetenekleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir<sup>3</sup>. Klorpromazin aynı zamanda kolinerjik, adrenerjik ve histamin reseptörlerini de bloke ederek çeşitli yan etkilere neden olur<sup>2,3</sup>.

Klorpromazin geniş bir kullanım aralığına sahiptir. Psikotik durumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>2,25</sup>. Şizofrenik hastalarda heyecan, ajitasyon ve diğer psikomotor rahatsızlıkları kontrol eder; manik-depresif koşulların manik fazını azaltır. Hiperkinetik durumları ve saldırganlığı kontrol etmek için kullanıldığı gibi anksiyete ve tansiyonun kontrolü için diğer psikiyatrik durumlarda da verilir<sup>2,26,27</sup>. Sedatif ve trankilizan özelliklere sahiptir, fakat hastalar genellikle sedasyona karşı hızla tolerans geliştirirler<sup>2</sup>. Antipruritik, serotonin blokajı, zayıf antihistaminik ve çok az ganglion blokajı aktivitesi vardır. Klorpromazin antiemetik olup, çeşitli hastalıkların ve değişik ilaçların neden olduğu bulantı ve kusmayı kontrol etmek için kullanılır. Ayrıca, ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı azaltır<sup>2,4,7</sup>. Bu antiemetik etki kemoreseptör tetikleyici bölgesindeki D<sub>2</sub> dopamin reseptörlerinin blokajı ile sağlanır<sup>3</sup>. Ayrıca tetanoz tedavisinde diğer ilaçlara ilave olarak ve zaman zaman oluşan akut porfiriye kontrol etmek için kullanılır<sup>2</sup>. Membran stabilize edici özelliğinden dolayı lokal anestezi etkisi vardır. Klorpromazin geçmeyen hıçkırıkta da kullanılır<sup>4,28</sup>.

Klorpromazin, hidroklorür tuzu halinde ağızdan veya enjeksiyonla, embonat olarak hidroklorüre eşit dozda konsantre süspansiyon olarak ağızdan, ve baz olarak supozituar şeklinde rektal yolla uygulanır. Dozaj bireysel olup, ilacın kullanılış amacına göre değişir. Çoğu hastalarda oral tedaviye günde 3 kez olmak üzere 25-50 mg doz ile başlanır, gerekiyorsa artırılır. İlacın günlük idame dozu 25 mg'dan 100 mg'a kadar olup, günde 3 kez verilmelidir<sup>2</sup>. Psikotik hastalarda doz artırılabilir. Şizofreni ve diğer psikozların ve maninin tedavisinde, şiddetli anksiyete, psikomotor, ajitasyon, eksitasyon ya da şiddet içeren veya tehlikeli impulsif davranışların kısa süreli yardımcı tedavisi için ağızdan başlangıçta günde 3 kez 25 mg (ya da gece 75 mg) kullanılır. Doz yanıtı göre ayarlanır. Genellikle idame dozu günde 75-300 mg'dır<sup>2,29</sup>.

Parenteral uygulamada derin intramusküler enjeksiyon tercih edilir. İntravenöz uygulama genellikle şiddetli hıçkırıkta tercih edilip, enjeksiyondan önce seyreltilmelidir. Enjeksiyon yoluyla uygulamada kullanılan doz 25-50 mg olup, gerekiyorsa enjeksiyon tekrarlanır. CPZ antiemetik olarak intramusküler yol-

dan 25-50 mg dozda kullanılır<sup>2,4,5,7</sup>. Ayrıca tetanoz tedavisinde diğer ilaçlara ilave olarak günde 3-4 kez 25-50 mg dozda intarmusküler yolla uygulanır<sup>5</sup>. Geçmeyen hıçırıkta ise günde 3- 4 kez 25- 50 mg uygulanır<sup>2,28,29</sup>.

Rektal yolla uygulamada 100 mg CPZ içeren supozituarlar kullanılır ve günde dört taneye kadar verilebilir. Bir beş yaş arasındaki çocuklara CPZ hidroklorür 500 µg/kg dozda oral yoldan 4-6 saatte bir veya 6 saate bir intramusküler yolla verilebilir. Beş yaşın üzeri için oral doz yetişkin dozunun yarısı ile üçte biri kadardır. Ancak günlük doz 1-5 yaşındakiler için 40 mg, beş yaşından büyükler içinse 75 mg'ı aşmamalıdır<sup>2</sup>.

### Yan Etkiler

Klorpromazinin yan etkileri arasında sersemlik hali, ağız kuruluğu, nazal konjesyon, postural hipotansiyon, vücut sıcaklığının düşmesi (arasıra yüksek ateş), taşikardi, aritmi, ajitasyon, uykusuzluk, depresyon, miyozis ve midriyazis, konvülsiyonlar, fotosensitivite, deri döküntüsü ve ejakülasyonun inhibisyonu sayılabilir. Ayrıca agranulositozis, lökopeni ve hemolitik anemi gibi değişik hematolojik bozukluklar görülebilir<sup>2,3,29,30</sup>. Klorpromazin aynı zamanda adet görülmemesine, sütün çok fazla gelmesine, erkeklerde meme bezlerinin büyümesine, bulanık görüntüye, kornea ve lenste opaklığa ve kornea, konjonktiva, deri, retina pigmentasyonuna yol açar<sup>30</sup>.

Klorpromazin toksik olmamasına rağmen hastaların % 1'inde klinik olarak sarılık görülmüştür<sup>31,32</sup>. Plasentaya geçer ve solunum depresyonuna yol açabilir. Ayrıca parkinson ve tardif diskineziye benzer semptomlara da neden olabilir<sup>30</sup>.

Klorpromazin çözeltileri enjeksiyon bölgesinde iritasyona ve nodül oluşumuna yol açabilir. Enjeksiyon bölgesinde iltihaplı cevaplar ve gangren oluşumu bildirilmiştir. Eğer ardarda enjeksiyonlar gerekli ise enjeksiyon bölgesi değiştirilmelidir. Prokain gibi bir lokal anestetik eklenmesi ile ağrının azaltıldığı belirtilmiştir<sup>2</sup>.

### Farmakokinetiği ve Biyoyararlanımı

Oral uygulamadan sonra hemen emilir, fakat emilim

derecesi yiyecek varlığında veya antikolinergik ilaçlar alındığında azalabilir<sup>30</sup>. Plazma doruk konsantrasyonuna ( $C_{maks}$ ) 2-4 saatte ulaşırken, ölçülebilir plazma doruk konsantrasyonuna ise ilk 15-30 dakika içinde ulaştığı bildirilmiştir<sup>28</sup>. Klorpromazin çoğu denekte çok kompartmanlı farmakokinetik özellik gösterir. Denekler arası yarılanma ömrü (11.1 sa), dağılım hacmi (1220 L), kararlı durumdaki dağılım hacmi (642 L) ve ortalama kalış zamanındaki (MRT, 8.88 sa) değişkenlik oldukça fazladır. Ancak sistemik klerensteki (76.6 L/sa) değişkenliğin daha az olduğu belirtilmiştir<sup>33</sup>.

Klorpromazinin kinetiğinin doza bağımlı olduğu belirtilmiştir<sup>33-36</sup>. Akut psikotik hastalarda yapılan bir çalışmada verilen CPZ dozları (günde 400-1700 mg) ile ölçülen plazma konsantrasyonları arasında zayıf bir ilişki bulunduğu ve bu maddenin kinetiğinin doza bağımlı olabileceği belirtilmiştir<sup>34</sup>. Bir başka çalışmada ise 100 mg ve 800 mg CPZ verildiğinde elde edilen doruk konsantrasyonlarındaki orantısız artış (15 ng/mL ve 269 ng/mL), bu maddenin kinetiğinin çocuklarda da doza bağımlı olduğunu göstermektedir<sup>35</sup>. Oral yolla verilmesi (25, 50, 100 mg) takiben sistemik dolaşıma ulaşan klorpromazinin yüzdesinin çok düşük (% 4-38) ve doza bağımlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca bireyiçi ve bireylerarası değişkenliğin çok yüksek olduğu, oral uygulamadan sonra elde edilen  $C_{maks}$  ve eğri altında kalan alan (AUC) verilerinin incelenmesi ile klorpromazinin kinetiğinin nonlineer olduğu, ancak yarılanma ömrünün dozdan bağımsız olduğu belirtilmiştir (Tablo 1)<sup>33</sup>. Bir başka çalışmada ise, kronik tedavi boyunca biyoyararlanım % 20-30 oranında azalmıştır. Düşük biyoyararlanımın mide barsak kanalındaki emilimdeki değişkenlik ve metabolizasyonla birlikte karaciğerden ilk geçiş etkisine bağlı olduğu belirtilmiştir<sup>24,33</sup>.

**Tablo 1.** Klorpromazinin oral yolla verilmesi (25, 50, 100 mg) takiben elde edilen farmakokinetik parametreleri<sup>33</sup>

Parametre	Ort ± SS		
	25 mg	50 mg	100 mg
$t_{maks}$ (sa)	2.0 ±0.6	1.7 ±1.0	1.4 ±0.8
$C_{maks}$ (ng/mL)	4.31 ±2.00	11.9 ±9.0	37.9 ±21.8
$t_{1/2}$ (sa)	5.48 ±1.72	9.52 ±4.55	11.1 ±2.8
AUC (ng.sa/mL)	27.8 ±14.9	81.8 ±79.2	247 ±127
F(%)	8.07 ±3.52	11.6 ±9.3	18.4 ±8.1

SS : Standart sapma

Klorpromazin plasentaya kolayca geçer. Beyindeki ilaç konsantrasyonunun kandakinden 4-7 kez daha fazla olduğu belirtilmiştir<sup>30</sup>. Melanine bağlanır, pigment hücrelerinde uzun süre kaldığı için deri, göz, iç kulak ve beyindeki pigment içeren sinir hücrelerinde istenmeyen etkilere yol açabilir<sup>37</sup>. Ayrıca DNA, RNA ve proteinlerle etkileştiği bilinmektedir<sup>38</sup>. Klorpromazin 0.008-15.1 µg/mL konsantrasyon aralığında plazma proteinlerine (albumin, α<sub>1</sub>-asit glikoprotein, lipoprotein<sup>39</sup>) %90'dan fazla bağlanır. Yüksek konsantrasyonda proteine bağlanma oranı düşüktür. Denge diyalizi kullanılarak yapılan bir çalışmada bağlanmanın pH'dan etkilendiği belirtilmiştir. Ayrıca türler arasında proteine bağlanma incelendiğinde plazma proteinlerine bağlanma oranının en yüksek köpeklerde, daha sonra tavşanlarda ve en son da sıçanlarda olduğu tespit edilmiştir<sup>39</sup>. Artritli ve Chron hastalığı olan hastalarda α<sub>1</sub>-asit glikoprotein konsantrasyonundaki artmaya bağlı olarak CPZ'nin plazma proteinlerine bağlanmasında artış gözlenmiştir. Diğer taraftan böbrek bozukluklarında proteine bağlanmada herhangi bir değişiklik olmamıştır<sup>40</sup>.

Klorpromazin oldukça lipofilik bir madde olup, eritrosit membranı, membran lipidleri ve hemoglobinle de etkileşmektedir<sup>41,42</sup>. Bu etkileşmenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, Sheetz ve Singer<sup>42</sup>, CPZ'nin membranla etkileşmesi sonucu membranın iç ve dış tabakaları arasında asimetric olarak dağılan lipid tabakalarının farklı hacimlerde genişlediğini ve bunun da hücre şeklinde değişikliğe neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca membranın iç tabakasının fosfatidilserinden dolayı daha negatif olduğu ve membranla etkileşimde maddenin yükünün de önemli olduğu belirtilmiştir<sup>43</sup>. Fizyolojik pH'da tek değerli katyon olan CPZ'nin<sup>44</sup> membranın iç tabakasıyla etkileştiği belirtilmiştir<sup>45</sup>. Membranla etkileşmesinin konsantrasyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Düşük konsantrasyonlarda (<100 mM) insan eritrositlerini hipotonik lizisten korurken, yüksek konsantrasyonlarda (>0.5-1 mM) membranda parçalanmaya ve dolayısıyla hemolize neden olabilmektedir<sup>38,41,43,46</sup>. Ancak Lieber ve ark.<sup>47</sup> CPZ'nin

yüksek konsantrasyonlarda membranda küçük delikler oluşturduğunu ve bu deliklerden Na<sup>+</sup> gibi iyonların geçişine izin verirken, hemoglobin ve diğer iyonların geçmesine izin vermediğini belirtmişlerdir. CPZ'nin eritrositlerde şişmeye neden olduğu, bu şişmenin doz, hematokrit ve ortam pH'sına bağlı olarak gerçekleştiği, ancak bu olayın geri dönüşümlü olduğu belirtilmiştir<sup>43</sup>. Ayrıca, CPZ'nin hidroklorür tuzu için eritrositlerle dengeye ulaşma zamanının yaklaşık 15 dk. civarında olduğu ve bu sürenin etken madde konsantrasyonu, hematokrit ve pH değerinden etkilenmediği belirtilmiştir<sup>48-50</sup>. Klorpromazin sıgır aortasından elde edilen endotelial hücrelerinde de morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Nanomolar düzeyde kullanıldığında hücre şeklinde değişiklikler yaparken, yüksek konsantrasyonlarda (150 µm'ye kadar) endotelial hücrelerde küreselleşmeye yol açtığı belirtilmiştir<sup>51</sup>.

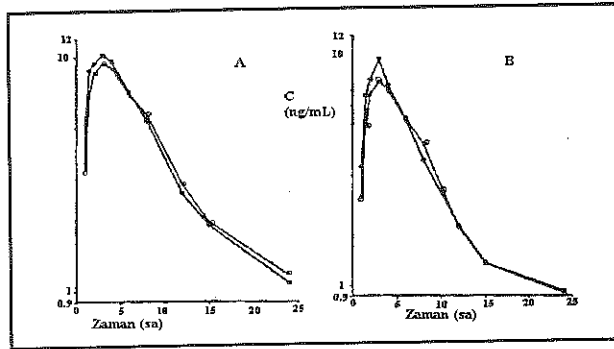
Klorpromazinin kanda istenen seviyeye ulaşması sadece doza ve uygulama şekline bağlı olmayıp, hastanın uyuncuna da bağlıdır. Oral uygulamada karşılaşılabilen sorunlardan birisi ilacın hasta tarafından kusularak dışarı atılmasıdır. Bu durumda terapötik plazma düzeyine erişilememesinin nedeni uygulanan dozun yetersizliğidir. Ayrıca hastaların çoğu CPZ yanında başka nöroleptikler de almaktadır. Bu ilaçlardan bazıları CPZ'nin hepatik metabolizasyonunu uyarak, CPZ'nin atılımını artırdığı ve plazma konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu belirtilmiştir<sup>52</sup>.

Midha ve ark.<sup>1</sup> iki CPZ tablet formülasyonunun (Thorazine: Film kaplı tablet, şeker kaplı tablet) biyoeşdeğerlik çalışmasını karşılaştırmak amacıyla siğara içmeyen 36 sağlıklı erkekte yaptıkları bir çalışmada, dozaj şekillerinin verilmesini takiben CPZ plazma konsantrasyonları 24 saat boyunca radyoimmüno analiz ve gaz-sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi metotlarıyla izlenmiş ve AUC<sup>∞</sup><sub>0</sub>, AUC<sub>0</sub><sup>t</sup>, C<sub>maks</sub> değerleri tayin edilmiştir (Tablo 2). Tayin edilen plazma konsantrasyonları kullanılan metoda göre farklılık göstermesine rağmen, her iki yonteme göre de çalışılan formülasyonların biyoeşdeğer olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2).

**Tablo 2.** Klorpromazin içeren test ve referans formülasyonlar kullanılarak radyoimmüno analiz (RIA) ve gaz sıvı kromatografisi ve kütle spektrometresi (GLC-MS) analiz yöntemleri kullanılarak tayin edilen farmakokinetik parametreler ve test formülasyonunun relatif biyoyararlanımı<sup>1</sup>

Formülasyon	AUC <sub>0-t</sub> <sup>t</sup> (ng.sa/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>∞</sup> (ng.sa/mL)	C <sub>maks</sub> (ng/mL)	t <sub>maks</sub> (sa)	k (1/sa)	t <sub>1/2</sub> (sa)
<b>RIA verileri</b>						
Test (%VK)	93.0 <sup>a</sup> (53.0)	112 (59.0)	11.5 (52.2)	2.77 (36.5)	0.094 (59.8)	10.3 (69.0)
Referans (%VK)	90.6 <sup>a</sup> (60.6)	107 (60.7)	10.6 (58.8)	3.15 (31.8)	0.086 (45.8)	10.3 (41.6)
F (% <sup>b</sup> )	103	105	108	87.9		
<b>GLC-MS verileri</b>						
Test (%VK)	65.9 (77.1)	78.0 (72.6)	10.6 (87.4)	2.45 (33.1)	0.109 (46.8)	8.20 (59.3)
Referans(%VK)	63.0 (84.1)	74.4 (80.7)	9.00 (80.9)	3.33 (46.0)	0.0860 (48.9)	7.60 (68.6)
F (% <sup>b</sup> )	105	104	118	73.6		

<sup>a</sup> Aynı formülasyonda GLC-MS (paired t test: p<0.05) ile tayin edilen ortalama AUC<sub>0</sub> değerinden önemli derecede farklıdır. <sup>b</sup> Aynı kolondaki parametrenin ortalama değerlerinin T:R oranıdır.



**Şekil 2.** Klorpromazin içeren test (•) ve referans (o) tabletlerin 2x25 mg dozda sağlıklı gönüllülere uygulaması takiben radyoimmünoanaliz (A) ve gaz-sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (B) yöntemleri kullanılarak tayin edilen ortalama plazma konsantrasyonları<sup>1</sup>

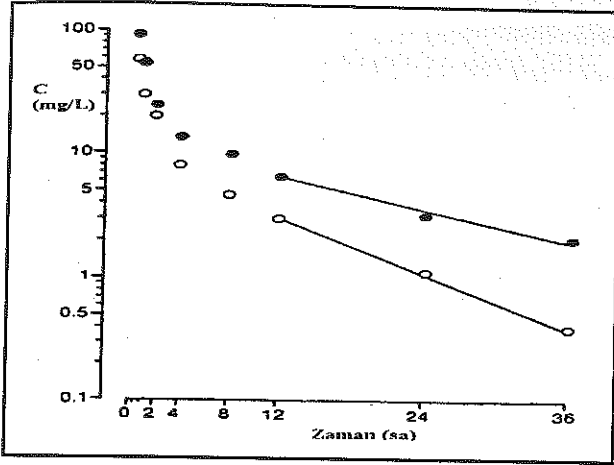
CPZ'nin 25 çocuğa intravenöz infüzyonla verildiği bir çalışmada tayin edilen farmakokinetik parametrelerin yetişkinlerinkinden belirgin derecede farklı olduğu belirtilmiştir (Tablo 3). CPZ'nin biyotransformasyonunun yaş ile ters orantılı olduğu, bu nedenle çocuklara klorpromazin uygulanırken bu farmakokinetik farklılıkların göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir. CPZ'nin yarılanma ömrü küçük çocuklarda daha kısa olduğundan, serum konsantrasyonlarındaki dalgalanmalardan kaçınmak için günde üç kez veya daha sık verilmesi gerekmektedir (Şekil 3)<sup>19</sup>.

**Tablo 3.** Klorpromazin için yetişkinler ve çocuklardan elde edilen farmakokinetik parametreler<sup>19</sup>.

Parametre	Çocuk	Yetişkin	
		1. Çalışma	2. Çalışma
$\alpha$ (1/sa)	0.94±0.06	0.38	
t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (sa)	1.08±0.24	1.80	1.2-3.3
$\beta$ (1/sa)	0.10±0.00	0.028	
t <sub>1/2</sub> (sa)	7.74±0.65	31	7.4-35.3
k <sub>e</sub> (1/sa)	0.45±0.05	0.067	
AUC (mg.sa/L)	0.56±0.08		
CL (L/kg/sa)	3.08±0.58		0.59-1.19 <sup>a</sup>
V <sub>z</sub> (L/kg)	36.1±7.2		

<sup>a</sup> Belirtilen değerlerin ortalama vücut ağırlığına (70 kg) bölünmesi ile elde edilir.  $\alpha$ = dağılım fazı hız sabiti; t<sub>1/2 $\alpha$</sub> = dağılım yarı ömrü;  $\beta$ = eliminasyon fazı hız sabiti; t<sub>1/2</sub>= eliminasyon yarı ömrü; k<sub>e</sub>= eliminasyon hız sabiti; AUC= 0→∞ a kadar serum kons.-zaman eğrisi altında kalan alan; CL= sistemik klerens; V<sub>z</sub> = terminal fazın dağılım hacmi.

Fizyolojik parametrelerin (yan etkiler) vücuttaki CPZ ve metabolitlerinin miktarının bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağına incelendiği bir çalışmada, kan basıncı ve nabız ile plazma konsantrasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

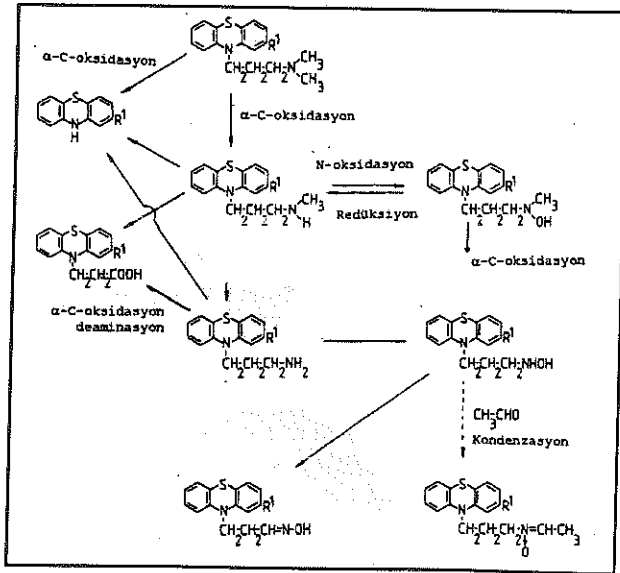


Şekil 3. Klorpromazinin 1 mg/kg dozda intravenöz infüzyonla verilmesinden sonra 4 aylık bebek (o) ve 17 yaşındaki erkekte (•) elde edilen serum ilaç konsantrasyonları<sup>19</sup>

Ancak plazmadaki CPZ sülfoksit miktarı arttıkça sedasyon olasılığının arttığı gözlenmiştir. Ayrıca plazma CPZ konsantrasyonu 46 ng/mL civarında iken hastada parmak tremoru görülme olasılığının %50 olduğu belirtilmiştir<sup>53</sup>.

#### Metabolizma ve atılımı

Klorpromazin büyük oranda sülfoksidasyon, demetilasyon, hidroksilasyon, N-oksidasyon, glukronik asit konjugasyonu ve muhtemel halka parçalanması ile metabolize olur (Şekil 4)<sup>11,30,33</sup>. Oluşan faz I ve faz II metabolitlerinin bir kısmı farmakolojik olarak inaktiftir. Ancak 7- hidroksiklorpromazinin total kon-



Şekil 4. Klorpromazinin metabolik dönüşümü

jugatları için tayin edilen AUC'nin klorpromazin ve diğer metabolitlerden iki kat daha fazla olması faz II metabolizasyonunun çok daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir<sup>33</sup>. CPZ metabolitlerinin entero-hepatik dolaşıma uğradığı, desmetil, 7- hidroksi ve sülfoksit metabolitlerinin eritrositler tarafından tutulduğu belirtilmiştir<sup>30</sup>. Klorpromazin-N-oksit dışında başlıca metabolitlerinin biyolojik yarılanma ömrü CPZ'nin yarılanma ömründen daha uzundur (10-60 saat)<sup>23,54</sup>.

Oral yolla verilen dozun % 20-70'i idrarla fenotiyazin metabolitleri olarak atılır. İdrarla atılan metabolitlerin çoğunluğu konjuge olmuştur. %5'i sülfoksit olarak, %1'den az bir kısmı değişmeden atılır<sup>30</sup>. Uzun süreli tedavinin sona ermesinden sonra CPZ metabolitleri 18 aya kadar idrarda saptanabilir<sup>24</sup>. Dozun % 5'i fenotiyazin metabolitleri olarak feçesle atılır<sup>30</sup>.

#### İlaç Etkileşmeleri

Klorpromazin, ilk olarak santral depresanları kuvvetlendirmek için anestezide kullanılmıştır. Bu tür tıbbi amaçlar için kullanılan ilaçlar, sedatif ve analjeziklerin etkilerini artırırlar. Ayrıca klorpromazin morfinin miyotik, sedatif ve analjezik etkisini de artırır. CPZ ve bazı diğer antipsikotik ilaçlar, guanitidin muhtemelen antihipertansif etkisini sempatik sinirlere tutunmasını bloke ederek engelleyebilir<sup>28,55</sup>.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri CPZ ile birlikte postural hipotansiyona neden olur. Antihipertansiflerle birlikte kullanıldığında hipotansif etki artar; yüksek dozda CPZ adrenerjik nöron blokerlerinin hipotansif etkisine antagonist etki gösterir. Antasidler ve adsorbanlar CPZ'nin emilimini azaltırlar. Opiyoid analjeziklerle, alkolle, anksiyolitikler ve hipnotiklerle kullanıldığında sedatif etki artar. Beta blokörler CPZ'nin plazma konsantrasyonunu artırır. Ülser ilaçları CPZ'nin etkisini artırabilir. Trisiklik antidepressanlarla verildiklerinde plazma konsantrasyonları ve antimuskarinik etkileri artar<sup>29,56</sup>. Klorpromazin, propranololün pre-sistemik metabolizasyonunu azaltarak kararlı durum konsantrasyonunu % 70 oranında artırır. Plazma propranolol düzeyindeki artışa bağlı olarak izoproterenol aktivitesi artar ve plazmadaki renin aktivitesi

düŒer<sup>57</sup>. Karpamazepin ile CPZ beraber kullanıldığında birbirlerinin emilimini azaltırlar. Karpamazepin karaciğerdeki mikrozomal enzimleri uyararak CPZ'nin biyotransformasyonunu artırır<sup>58</sup>.

## Sonuç

Bir fenotiyazin türevidir olan CPZ, mide barsak kanalından kolayca emilir, fakat mide barsak kanalından emilimindeki değişkenlik ve metabolizasyonla birlikte karaciğerden ilk geçiŒ etkisine bağlı olarak sistemik dolaşıma geçen CPZ yüzdesi düşüktür. CPZ'nin intravenöz, oral, ve rektal yolla kullanımı olup, yüksek değişkenlik gösteren bir ilaçtır. Aynı doz verildiğinde bile farklı cevaplar görülür. Uygulanan doz ile CPZ plazma düzeyi arasında bir ilişki yoktur. Terapötik amaçlarla kullanılmasına rağmen pek çok yan etkisi vardır. Ancak esnek tedavi gerektiğinde doz ayarlanarak yan etki insidansı azaltılabilir. Ayrıca, hastanın ilacı yutmaması, fazla dozda veya istenilenden daha az dozda alması gibi nedenler dolayısıyla CPZ'nin terapötik olarak izlenmesinde problemler çıkabilmesine rağmen, yaklaşık 50 yıldır yetişkin ve çocuklardaki psikotik hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan temel taşlardan biri olmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Midha KK, McKay G, Chakraborty BS, Young M, Hawes EM, Hubbard JW, Cooper JK, Korchinski ED. Bioequivalence of two thiorazine tablet formulations using radioimmunoassay and gas chromatographic-mass spectrometric methods, *J. Pharm. Sci.*, 79, 196-201, 1990.
2. Martindale: *The Extra Pharmacopoeia* (31st Ed.), The Royal Pharmaceutical Society, 1996, London, 687-695.
3. Oktay Œ. *Farmakoloji* (Lippincott's Illustrated Review Serisinden), Nobel Kitabevleri, İstanbul, 1998.
4. Kayaalp, O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1997.
5. USP DI, 19th Ed. *Drug Information for the Health Care Professionals*, Vol I, United States Pharmacopoeial Convention Inc., 1999, 2289-2299.
6. The Merck Index, *An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, 12th Ed., Merck&Co. Inc., 1996, 365.
7. *The British Pharmacopoeia* Vol: I., The Stationery Office, London, 2000, 375-376.
8. Steinbrecher K. Thin-layer chromatographic identification of phenothiazine derivative drugs, *J. Chromatog.*, 260, 463-470, 1983.
9. Traficante LJ, Sakalis G, Siekierski J, Gershon S. Rapid in-vitro sulfoxidation of chlorpromazine by human blood: Inhibition by an endogenous plasma protein factor, *Life Sci.*, 24, 337-346, 1979.
10. Turano P, March JE, Turner WJ, Merlis S. Qualitative and quantitative report on chlorpromazine and metabolites in plasma, erythrocytes and erythrocyte washings from chronically medicated schizophrenic patients, *J. Med.*, 3, 109-120, 1972.
11. Beckett AH, Navas GE, Hutt AJ. Metabolism of chlorpromazine and promazine in-vitro: isolation and characterization of N-oxidation products, *Xenobiotica*, 18 (1), 61-74, 1988.
12. Sgaragli GP, Valoti M, Frosini M, Giovannini MG, Bianchi L, Della Corte L. Rat tissue concentrations of chlorimipramine, chlorpromazine and their N-demethylated metabolites after a single oral dose of the parent compounds, *J. Pharm. Pharmacol.*, 47(9), 782-790, 1995.
13. May PRA, Theodore VP, Donald JJ, Coralee Y, Dixon WJ. Chlorpromazine levels and the outcome of treatment in schizophrenic patients, *Arch. Gen. Psychiatry.*, 38, 202-207, 1981.
14. Sumia SM, Christopher MM, Metha P, Kedar A, Gross S, Derendorf H. Increased erythrocyte and protein binding of codeine in patients with sickle cell disease, *J. Pharm. Sci.*, 82(11), 1112-1117, 1993.
15. Midha KK, Cooper JK, McGilveray IJ, Butterfield AG, Hubbard JW. High performance liquid chromatographic assay for nanogram determination of chlorpromazine and its comparison with a radioimmunoassay, *J. Pharm. Sci.*, 70(9), 1043-1046, 1981.
16. Cooper JK, McKay G, Midha KK. Subnanogram quantitation of chlorpromazine in plasma by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, *J. Pharm. Sci.*, 72(11), 1259-1262, 1983.
17. Sawada GA, Norman FHH, Williams LR, Barsuhn CL, Raub TJ. Transcellular permeability of chlorpromazine demonstrating the role of binding and membrane partition, *Pharm. Res.*, 11(5), 665-673, 1994.
18. Almirall M, Montana J, Escribano E, Obach R, Berrozpe JD. Effect of d-Limonene,  $\alpha$  Pinene and Cineole on in vitro transdermal human skin penetration of chlorpromazine and haloperidol, *Arzneim. Forsch./ Drug Res.*, 46(II), 676-680, 1996.
19. Furlanut M, Benetello P, Baraldo M, Zara G, Montanari G, Donzelli F. Chlorpromazine disposition in relation to age in children, *Clin. Pharmacokinet.*, 18(4), 329-331, 1990.
20. Hawes EM, Hubbaid JM, Martin M, McKay G, Yeung PK, Midha KK. Therapeutic monitoring of chlorpromazine III: Minimal interconversion between chlorpromazine and metabolites in human blood, *Ther. Drug Monit.*, 8(1), 37-41, 1986.

21. Adedigbo AF, Anthony FF. Determination of chlorpromazine and its sulphoxide in pharmaceutical dosage forms by third-order derivative ultraviolet spectroscopy, *Analyst*, 110, 1117-1124, 1985.
22. Takuchi Y, Yamaoka Y, Morimoto Y, Kaneko I. Stabilizing effects of some amino acids on membranes of rabbit erythrocytes perturbed by chlorpromazine, *J. Pharm. Sci.*, 78(1), 3-7, 1989.
23. Kaul PN, Whitfield LD, Clark ML. Chlorpromazine metabolism VIII: Blood levels of chlorpromazine and its sulfoxide in schizophrenic patients, *J. Pharm. Sci.*, 65, 694-697, 1976.
24. Moffat AC, Jackson JV, Moss MS, Widdop B. Clarke's Isolation and Identification of Drug Substances, Pharm. Press, London., 1986, pp. 460.
25. Sato S, Nakagawa I, Katayama K, Kakemi M, Koizumi T. A kinetic study on chlorpromazine disposition and hypothermic response in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 9, 490-499, 1986.
26. Kane JM, Thomas HM. Treatment of schizophrenia, *Lancet*, 346(8978), 820-826, 1995.
27. Kane JM. Schizophrenia, *New Eng. J. Med.*, 334(1), 34-38, 1996.
28. Ross, JB. Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders, in AG Gillman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (eds.), *Goodman and Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eighth ed. Pergamon Press Inc., pp.383-405, 1990.
29. Kayaalp O. *Türkiye İlaç Klavuzu*, Turgut Yayıncılık. İstanbul, 1999.
30. *The Pharmaceutical Codex*, (11th Ed.), Pharmaceutical Press, London, 183-186, 1979.
31. Hruban Z, Tavoloni N, Reed JS, Boyer JL. Ultrastructural changes during cholestasis induced by chlorpromazine in the isolated perfused rat liver, *Virc-hows Arch. B. Cell Path.*, 26, 289-305, 1978.
32. Salhab AS, Dujovne CA. Toxicity of promazine and chlorpromazine to isolated rat hepatocytes and its modification by liposome entrapment, *Pharmacology*, 33, 311-321, 1986.
33. Yeung PKF, Hubbard JW, Korchinski ED, Midha KK. Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites, *Eur. J. Pharmacol.*, 45, 563-569, 1993.
34. Rivera-Calimlim L, Nasrallah H, Strauss J, Lasagna L. Clinical response and plasma levels: Effect of dose, dosage schedules, and drug interactions on chlorpromazine levels, *Am. J. Psychiatry.*, 133, 646-652, 1976.
35. Rivera-Calimlim L, Griesbach PH, Perlmutter R. Plasma chlorpromazine concentrations in children with behavioral disorders and mental illness, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 26, 114-121, 1979.
36. Dahl S, Strandjord RE. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 21:437-448, 1977.
37. Mars U, Larsson BS. Pheomelanin as binding site for drugs and chemicals, *Pigment Cell. Res.*, 12(4): 266-274, 1999.
38. Bhattacharyya J, Bhattacharyya M, Chakrabarty AS, Chaudhuri U, Poddar RK. Interaction of chlorpromazine with myoglobin and hemoglobin, *Biochem. Biopharmacol.*, 47(11), 2049-2053, 1994.
39. Curry SH. Plasma protein binding of chlorpromazine, *J. Pharm. Pharmacol.*, 22, 193-197, 1970.
40. Piafsky KM, Borga O, Odar-Cederlof I, Johansson C, Sjoquist F. Increased plasma protein binding of propranolol and chlorpromazine mediated by disease induced elevations of plasma  $\alpha_1$ -acid glycoprotein, *N. Engl. J. Med.*, 299, 1435-1440, 1978.
41. Bhattacharyya M., Chaudhuri U, Poddar RK. Studies on the interaction of chlorpromazine with haemoglobin, *Int. J. Biol. Macromol.*, 12, 297-301, 1990.
42. Sheetz MP, Singer SJ. Biological membranes as bilayer couples a molecular mechanism of drug-erythrocyte interactions, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 71(11), 4457-4461, 1974.
43. Cornelius AS, Reilly MP, Suzuki M, Asakura T, Horiuchi K. The mechanism of chlorpromazine-induced red blood cell swelling, *Gen. Pharmacol.*, 25 (1), 205-210, 1994.
44. Born GVR, Housley GM. Effect of modification of the membranes of intact erythrocyte permeability to glucose and ethylidene glucose, *Br. J. Pharmacol.*, 79, 481-487, 1983.
45. Elferink JGR. The asymmetric distribution of chlorpromazine and its quaternary analogue over the erythrocyte membrane, *Biochem. Pharmacol.*, 26, 2411-2416, 1977.
46. Panijpan B, Kantakanit N. Chlorpromazine enhanced haemolysis induced by haemin, *J. Pharm. Pharmacol.*, 35, 473-475, 1983.
47. Lieber MR, Lange Y, Weinstein RS, Steck TL. Interaction of chlorpromazine with the human erythrocyte membrane, *J. Biol. Chem.*, 259, 9225-9234, 1984.
48. Çetin EÖ. *Klorpromazin hidroklorürün eritrositler tarafından tutulumuna etki eden faktörlerin incelenmesi*. Bilim Uzmanlığı Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 2000.
49. Çetin EÖ, Şahin S, Hıncal AA. In vitro characterization of chlorpromazine hydrochloride uptake by human erythrocytes: Effect of concentration and hematocrit. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Vol 11/Suppl. 1, S39-S40, 2000.
50. Çetin EÖ, Şahin S, Hıncal AA. Investigation of chlorpromazine hydrochloride uptake by human erythrocytes. 10th IPTS (IPTS- 2000), *Abstract Book*, sayfa 93-94, 2000.
51. Hueck IS, Hollweg HG, Schmid-Schönbein GW, Artmann GM. Chlorpromazine modulates the morphological macro- and microstructure of endothelial cells, *Am. J. Physiol.*, 278:C873-C878, 2000.
52. Jones EE. Chlorpromazine plasma level monitoring of



- schizophrenic patients, *J. Clin. Pharm. Ther.*, 13, 385-389, 1988.
53. Chetty M, Gouws E, Miller R, Moodley SV. The use of a side effect as a qualitative indicator of plasma chlorpromazine levels, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 9: 77-82, 1999.
54. Krishna DR, Klotz U. *Clinical Pharmacokinetics-A Short Introduction*, Springer Verlag, Berlin, 1990.
55. Hatanaka T, Shinji S, Makiko E, Kazunori K, Kakemi M, Koizumi T. Effect of chlorpromazine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pentobarbital in rats, *J. Pharmacobio-Dyn.*, 11, 18-30, 1988.
56. Bai AS, Abramson FP. Effects of chlorpromazine on the disposition and beta-adrenergic blocking activity of propranolol in the dog, *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, 12(3), 333-349, 1984.
57. Vestal RE, Kornhauser DM, Hollifield JW, Shand DG. Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25, 19-24, 1979.
58. Rukhadze MD, Alexishvili MM, Okujava VM, Makharadze TG, Sebiskveradze MV, Tsagareli SK. Interaction of carbamazepine and chlorpromazine in rabbits, *Biomed Chromatogr.*, 13: 445-449, 1999.