

Chromatographic Determination of Risperidone in Human Plasma, Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2006) 1: 37-40

10. Ming-zhu Huang, Jian-zhong Shentu, Jun-chun Chen, Jian Liu, Hui-li Zhou, Determination of risperidone in human plasma by HPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in Chinese volunteers, J Zhejiang Univ Sci B. 2008 February; 9(2): 114-120.

11. Kalra Naresh\*, Nyola Narendra Kumar and Jeyabalan G. Simultaneous estimation of risperidone, olanzapine and quetiapine and its degradation products by HPLC, INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACY & LIFE SCIENCES, Nov. 2010, ISSN: 0976-7126

12. Zhou Z, Li X, Li K, Xie Z, Cheng Z, Peng W, Wang F, Zhu R, Li H. Simultaneous determination of clozapine, olanzapine, risperidone and quetiapine in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004 Apr 5; 802(2):257-62.

13. Uoínovská R., Brozmanová H, Sištík P, Silhán P, Kacířová I, Lemr K, Grundmann M., Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of five antidepressants and four atypical antipsychotics and their main metabolites in human serum, J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2012 Oct 15; 907:101-7.

14. Ulrich S., Assay of olanzapine in human plasma by a rapid and sensitive gas chromatography-nitrogen phosphorus selective detection (GC-NPD) method: validation and comparison with high-performance liquid chromatography-coulometric detection. Therapeutic Drug Monitoring (Impact Factor: 2.23). 09/2005; 27(4):463-8.

15. Eva Saar, Dimitri Gerostamoulos, Olaf H. Drummer and Jochen Beyer, "Identification and quantification of 30 antipsychotics in blood using LC-MS/MS, Journal of Mass Spectrometry, Published: 20 July 2010.

Sivisvadze K<sup>a\*</sup>, Murtazashvili T<sup>a</sup>, Jokhadze M<sup>b</sup>, Makharadze R<sup>a</sup>, Imnadze N<sup>a</sup>.

## THE REVIEW OF THE CHEMICAL-TOXICOLOGICAL METHODS OF ANALYSIS OF SOME ANTIPSYCHOTIC DRUGS OF SECOND GENERATION

<sup>a</sup>TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACEUTICAL AND TOXICOLOGICAL CHEMISTRY; <sup>b</sup>TSMU, DEPARTMENT OF PHARMACOGNOSY AND BOTANICS

Recent years pharmaceutical market has been enriched with numbers of new antipsychotic drugs. In the list of such agents are risperidone, olanzapine and clozapine. The number of its medical and nonmedical utilization significantly increased, respectively raised the quantity of intoxications caused by the antipsychotic drugs. Many scientists of various countries are working to elaborate the methods of qualitative and quantitative analysis for determination of risperidone, olanzapine and clozapine in drugs or in biological material. The main subject of the research is individual and simultaneous determination of above-mentioned agents and validation of these methods. The bibliography shows variety of these methods—spectral, electrochemical and chro-

matographic.

Antipsychotic polypharmacy is well established in schizophrenia therapy. Due to importance of this subject it is essential to deep study of the bibliographic data. Development and amelioration of the chemical-pharmaceutical methods of analysis of above-mentioned agents are still open for scientific discussions.

The present review serves to elaborate the respective background to establish the new, sensitive and reproductive methods of analysis in the narcological - toxicological practice of Georgia.

Simonia G., Andronikashvili I., Pantsulaia I., Kantaria N., Basishvili N.

## CARDIOTONIC STEROIDS IN SALT-SENSITIVE ARTERIAL HYPERTENSION IN GEORGIA

TSMU, DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE; UNESCO CHAIR "HEALTHY LIVING"

### Introduction

It has been known that salt-sensitive hypertension is multifactorial cardiovascular dysfunction being a strong predictor for cardiovascular mortality. Salt-sensitivity has been noted in 25-50% of normotensive subjects and in 40-75% of hypertensive patients. Up to now the exact mechanism of salt-sensitivity and salt-sensitive hypertension remains unclear. Among humoral factors determining salt-sensitivity so called endogenous cardiotonic steroids that inhibit Na,K-ATPase – endogenous ouabain (EO) and marinobufagenin (MBG) have been considered. A. Bagrov and collaborators consider that blood pressure could be increased due to influence of cardiotonic steroids (endogenous ouabain and marinobufagenin) on Na,K-ATPase that inhibits proximal tubular reabsorption of sodium (2).

A number of studies have shown that circulating levels of EO in humans are modulated by dietary salt and chronic volume status. EO is related to vascular function and likely has an impact on the development of heart and renal failure. It has been considered that effects of EO involve sodium pump/sodium-calcium exchange system. (4). MBG is a steroid compound that belongs to bufadienolide cardiac inotropic factors. MBG appears to be involved in the development of volume-dependent, salt-sensitive arterial hypertension (3, 5).

Based on aforementioned, the overall **goal** of our study was to elucidate the role of EO and MBG in the development of salt-sensitivity and salt-sensitive hypertension in Georgian patients.

The **objectives** of the study were: (a) Typing of normotensive and hypertensive subjects by salt-sensitivity test, and (b) Detection of circulating levels of EO and MBG in salt-resistant and salt-sensitive normotensive subjects during low and high salt diet;

### Methods.

The study enrolled a total of 72 ethnically Georgian middle-aged (38-62 year old, 42 females and 30 males) subjects – 22 normotensives and 50 hypertensives of stage I essential hypertension (JNC VII) were examined. Anthropometry, blood pressure monitoring, and 24 hr urinary sodium excre-

tion were performed. All subjects were volunteers (signed informed consent form) and non-smokers. They were tested for salt-sensitivity: during the first week subjects were on high sodium diet (200 mmol/d per 70 kg) both by adding 100 mmol directly to the food and by administering 100 mmol in capsules ingested 3 times daily with meals. Next week subjects were placed on a low-salt diet aimed at a maximum intake of 40 mmol sodium per day. Compliance with the diet was confirmed by measurement of 24-hour urinary sodium excretion during the last 2 days of both weeks. The latter was assessed by the difference of mean arterial pressure (MAP) on high (200 mmol/day) vs. low (40 mmol/day) salt diet. Salt-sensitivity was considered when difference between MAP exceeded 3 mm Hg. They did not use any medicine and did not have history of cardiovascular, respiratory, liver, renal diseases, obesity and diabetes.

In parallel with determination of salt-sensitivity, plasma and urine levels of MBG and EO were measured using the ELISA and RIA methods. Reagents for MBG and EO estimation were kindly provided by Dr. A. Bagrov (Laboratory of Cardiovascular Science, National Institute on Aging, NIH, USA).

Data obtained are presented as mean  $\pm$  SEM. The effect of dietary Na intake on measured variables was determined by Student's *t* test and ANOVA. Correlation coefficient was calculated using Pearson method.  $P < 0.05$  was considered significant.

### Results

Our results have shown that virtually all subjects consumed very high amount of sodium chloride in excess of 300 mmol sodium, i.e. 20 g/24h. Therefore, we skipped high-salt diet and placed hypertensive subjects on one-week low-salt diet to determine the salt sensitivity. Salt sensitivity (when difference between MAP exceeded 3 mm Hg) was detected in 12 (54.5%) of normotensive subjects and in 32 (64%) of hypertensive patients.

**Table 1**

Urinary sodium excretion (UNaV), plasma levels of sodium (PNa), and plasma levels of MBG and EO in salt-sensitive and salt-resistant patients with essential hypertension

Hypertensive patients	PNa(mmol/l)	UNaV(mmol/l)	EO(nmol/l)	MBG(nmol/l)
Salt-sensitive n=32	144.0 $\pm$ 5.65	351 $\pm$ 93.14	7.78 $\pm$ 0.16	0.92 $\pm$ 0.08
Salt-resistant N=18	143.5 $\pm$ 5.42	301 $\pm$ 101.3	0.5 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.02
P	>0.05	>0.05	<0.001	< 0.01

As it is shown in Table 1, in salt-sensitive hypertensives plasma levels of both MBG and EO significantly exceeded those of salt-resistant patients.

A high prevalence of salt-sensitive was found in women and positive correlation of salt-sensitivity with age was found ( $r = 0.64$ ,  $p < 0.05$ ).

### Discussion

Results of our preliminary study showed that in Georgia both healthy and hypertensive subjects consume high amount of sodium (appr. 20 grams per day vs. recommended 2.3 grams of sodium for normotensive subjects and daily consumption of 1.5 grams for hypertensive patients(6)). Our findings are quite alarming considering that Georgia is among the leading five countries worldwide with the highest incidence of hypertension. Based on our results we would suggest that high incidence of hypertension in Georgia might be related to prevalence of salt-sensitivity in both normotensives and hypertensives. Numerous studies confirmed that dietary sodium leads to elevation of blood pressure certain part of population responding to dietary salt changes i.e. in

salt-sensitive humans (1). It appears that in Georgians prevalence of salt-sensitivity exceeds average values (54.5% in normotensives and 64% in hypertensives vs. average 35% and 50% prevalence worldwide)(7). We suggest that transforming salt-sensitive normotensives in salt-sensitive hypertensives is mainly induced by abnormally high sodium consumption.

One of the most interesting explanations of the development of salt-sensitivity and salt-sensitive hypertension is the role of cardiotonic steroids (endogenous ouabain and marinobufagenin). These substances interact with each other and are involved in regulation of renal sodium excretion through interaction with membrane Na,K-ATPase. Number of studies indicate that increased production of MBG and EO in response to high sodium intake might be the key for understanding salt-sensitivity phenomenon and salt-sensitive hypertension.

### Conclusions

1. High incidence of salt-sensitivity and prevalence of salt-sensitive hypertension associated with high sodium intake has been detected in Georgian normotensive and hypertensive subjects.

2. Development of salt-sensitivity and salt-sensitive hypertension might be due to increased production of marinobufagenin and endogenous digoxin – so called cardiotonic steroids.

3. Results of our study provide useful tool (circulating levels of EO and MFG) for identifying salt-sensitive risk groups among healthy population and prevent formation of essential hypertension.

### References:

1. Burnier M. Sodium in health and disease, Informa Healthcare USA, Inc. 2008, 457 pp.
2. Fedorova O.V., Shapiro J.I., A.Y. Bagrov. Endogenous cardiotonic steroids and salt-sensitive hypertension. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010. 1802 (12); pp. 1230-1236.
3. Lenaerts C., Demeyer M., Gerbaux P., Blankert B. Analytical aspects of marinobufagenin. *Clinical Chimica Acta*. 2013. Vol. 421. pp. 193-201.
4. Manunta P., Ferrandi M., Bianchi G., Hamlyn J.M. Endogenous ouabain in cardiovascular function and disease. *J Hypertens*. 2009, 27(1); pp. 9-18.
5. Richardson S.I., Freedman B.I., Ellison D.H., Rodriguez C.J. Salt sensitivity: a review with a focus on non-Hispanic blacks and Hispanics. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2013, 7(2), pp. 170-179.
6. Smith-Spangler C.M., Juusola J.L., Enns E.A., Owens D.K., Garber A.M. Population Strategies to Decrease Sodium Intake and the Burden of Cardiovascular Disease (A Cost-Effectiveness Analysis). *Ann Intern Med*. 2010;152, pp. 481-487
7. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8:II, pp. 127-34

სიმონია გ., ანდრონიკაშვილი ი., ფანცულაია ი.,  
ქანთარია ნ., ბასიშვილი ნ.

### კარდიოტონური სტაროიდაზი მარილმგძნობიარე არტერიული ჰიპერტენზიის დროს საპარტოვლოში

თსსუ, შინაგანი მედიცინის დეპარტამენტი, იუნესკოს  
კათედრა “ჯანსაღი ცხოვრება”

კვლევის ძირითად მიზანს წარმოადგენდა ენდოგენური უაბაინის და მარინობუფაგენინის როლის შესწავლა მარილმგძნობიარობის და მარილმგძნობიარე არტერიული ჰიპერტენზიის განვითარებაში ქართულ პოპულაციაში. კვლევის ამოცანები იყო ნორმოტენზიული და ჰიპერტენზიული პირების ტიპირება მარილმგძნობიარობის ტესტის საშუალებით, მარილრეზისტენტულ და მარილმგძნობიარე ნორმოტენზიული პირების სისხლის პლაზმაში ენდოგენური უაბაინის და მარინობუფაგენინის შემცველობის განსაზღვრა მარილის დაბალი და მაღალი შემცველობის დიეტის დროს. მარილმგძნობიარობა გამოვლენილი იქნა 12 (54,5%) ნორმოტენზიულ პირსა და 32 (64%) არტერიული ჰიპერტენზიით დაავადებულებში. მარილმგძნობიარე ჰიპერტენზიული პაციენტების ენდოგენური უაბაინის და მარინობუფაგენინის პლაზმური დონე სარწმუნოდ აღემატებოდა მარილრეზისტენტულ პაციენტებში მიღებულ მონაცემებს.

**დასკვნები.** ქართველებში მარილმგძნობიარობის სიხშირე და მარილმგძნობიარე არტერიული ჰიპერტენზიის გავრცელება დაკავშირებულია ნატრიუმის მაღალ მოხმარებასთან. მარილმგძნობიარობის და მარილმგძნობიარე ჰიპერტენზიის განვითარება შეესაბამება დაკავშირებული იყოს მარინობუფაგენინისა და ენდოგენური დიგოქსინის გაძლიერებულ პროდუქციასთან.

ტუკვაძე შ., კვერენჩილაძე რ., კვანჭახაძე რ.

### თუთია-დეფიციტური მდგომარეობის ეპიდემიოლოგია თანამედროვე მსოფლიოსა და საქართველოში

თსსუ, გარემოს ჯანმრთელობისა და პროფესიული  
მედიცინის მიმართულება

თანამედროვე მდგომარეობით, ჩვენი პლანეტის მოსახლეობის 20%-ზე მეტი განიცდის თუთიის მოხმარების უკმარისობას. თუთია მიეკუთვნება ესენციურ მიკროელემენტებს, რომელიც ფართოდ მონაწილეობს ნივთიერებათა ცვლაში.

გასული საუკუნის 90-იანი წლების მეორე ნახევრიდან ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია (WHO), გაერთიანებული ერების კვებისა და სოფლის მეურნეობის საერთაშორისო ორგანიზაცია (FAO), მეცნიერებისა და ექსპერტების დახმარებით აქვეყ-

ნებს მონაცემებს 176 ქვეყანაში მოხმარებულ 95 სხვადასხვა სახეობის საკვები პროდუქტის კვებით ღირებულებაზე (ე.წ. Food Composition Tables – სურსათის კომპოზიციური ცხრილები) [2]. ეს ცხრილები თამამად შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც ეკოლოგიური ინდიკატორები, რომლებიც მოსახლეობის კვებითი სტატუსის შესწავლისა და თუთია-დეფიციტური მდგომარეობის მქონე რისკის ჯგუფების გამოვლენის საშუალებას გვაძლევს.

2004 წელს მსოფლიო მასშტაბით 176 ქვეყანაში, მათ შორის აღმოსავლეთ ევროპისა და ყოფილი სსრკ კავშირის რესპუბლიკებში, ჩატარებულმა ეკოლოგიურმა კვლევებმა გამოავლინა მაღალი რისკის ქვეყნები. ამ კვლევების მიხედვით, აღმოსავლეთ ევროპაში საქართველო მეორე ადგილზეა ტაჯიკეთის შემდეგ. 2009 წელს აშშ-ში ჩატარდა მე-5 ყოველწლიური შეხვედრა „კლინტონი, გლობალური ინიციატივა“ („clinton, global initiative“), სადაც ძირითად საკითხად განიხილებოდა თუთია-დეფიციტური მდგომარეობები თანამედროვე მსოფლიოში და მისი დამარცხების სტრატეგიები. შეხვედრის მასალებში მოწოდებული ინფორმაციიდან ირკვევა, რომ 2009 წლის მონაცემებით, ყოველწლიურად, მსოფლიოში 450000 ბავშვი იღუპება თუთიის დეფიციტით გამოწვეული გართულებების გამო, ხოლო პლანეტის მოსახლეობის 2 მილიარდი შედის თუთიის დეფიციტის რისკის ჯგუფში [3].

მიკროელემენტ თუთიის მაღალი შემცველობით ხასიათდება, ძირითადად, ხორცისა და თევზეულის პროდუქტები. განვითარებად ქვეყნებში კვების რაციონს, ძირითადად, შეადგენს მცენარეული (პურ-პროდუქტები, მარცვლეული, ბოსტნეული) და ნაკლებად – ცხოველური წარმოშობის პროდუქტები. მოსახლეობის კვებითი სტატუსის შესწავლისას, ასევე, მნიშვნელოვანია იმის გათვალისწინება, ამა თუ იმ ქვეყანაში მოხმარებული მარცვლეულის რამდენი პროცენტი მოდის რაფინირებულ, ფერმენტირებულ პროდუქტზე (როგორც ცნობილია, მარცვლეულში, დაფქვისა და ფერმენტაციის დროს, მნიშვნელოვნად იცვლება თუთიისა და ფიტატების შემადგენლობა, შესაბამისად იცვლება აბსორბირებადი თუთიის შემცველობაც). მაგ., ჩრდილოეთ აფრიკაში, ხმელთაშუა ზღვის ქვეყნებსა და სამხრეთ აზიაში მარცვლეულის 90% მოიხმარება მთლიანი, დაუფქველი, არარაფინირებული ფორმით და მხოლოდ მარცვლეულის 10% გარდაქმნება რაფინირებულ თეთრ ფქვილად. სრულიად საპირისპირო მდგომარეობაა ლათინურ ამერიკასა და აფრიკის სუბ-საჰარის რეგიონებში, სადაც მარცვლეულის მხოლოდ 10% მოიხმარება დაუმუშავებელი სახით, ხოლო 90% – თეთრი ფქვილისაგან დამზადებული პურ-პროდუქტების სახით; სხვა დანარჩენ ქვეყნებში და, მათ შორის საქართველოში, მარცვლეულის მხოლოდ 1% მოიხმარება არარაფინირებული, არაფერმენტირებული სახით. ყოველივე ეს კი მნიშვნელოვნად ამცირებს აბსორბირებადი თუთიის შემცველობას. კიდევ ერთხელ, ხაზგასმით უნდა აღინიშნოს, რომ მოსახლეობის მიერ ყოველდღიურად მიღებული თუთიის რაოდენობა პირდაპირ კორელაციაშია მოსახლეობის მიერ ხორც-პროდუქტების მოხმარებასთან. ამ მხრივ,