

Praca poglądowa Review

MARIA RADZIWON-ZALESKA, HALINA MATSUMOTO, MICHAŁ SKALSKI,
AGATA BIERNACKA-BAZYLUK

Stosowanie technik monitorujących w leczeniu depresji. Część II: Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi

*Application of monitoring techniques into pharmacotherapy of depression
Part II: Therapeutic Drug Monitoring*

Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

W dwu-częściowej pracy autorzy przedstawiają współcześnie stosowane techniki monitorujące leczenie depresji.

Zastosowanie technik monitorujących, takich jak: dokładna ocena stanu klinicznego, pomiar stężenia leku przeciwdepresyjnego we krwi oraz ocena badania farmakoelektroencefalograficznego umożliwiają optymalizację terapii w odniesieniu do konkretnego pacjenta.

Słowa kluczowe: terapia monitorowana stężeniem leku, stan kliniczny, farmako – EEG

Summary

In this paper, comprising two parts, authors present some techniques which are contemporarily used for monitoring the process of pharmacotherapy of depression.

The application of monitoring techniques such as: precise clinical efficacy assessment, determination of drug concentration in blood (TDM) and evaluation of pharmaco – EEG studies, enables the optimization of antidepressive treatment in case of an individual patient.

Key words: therapeutic drug monitoring, clinical state, pharmaco – EEG

TERAPIA MONITOROWANA STĘŻENIEM LEKU WE KRWI (TDM)

W terapii monitorowanej, czyli nadzorowanej, przewiduje się pewien schemat postępowania leczniczego w zależności od uzyskanych wyników badań klinicznych i laboratoryjnych.

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (ang.: *Therapeutic Drug Monitoring – TDM*) nazywana również w polskim piśmiennictwie terapeutycznym monitorowaniem leków – (TLM) (Adamska-Dyniewska, 1994; Herman, 1997) lub w skrócie terapią monitorowaną (TM), to działanie zmierzające do takiego dawkowania leku u chorego, aby uzyskane

stężenia mieściły się w zakresie przedziału terapeutycznego, czyli w zakresie stężeń charakteryzującym się dla danego leku dużym stopniem skuteczności działania i małym ryzykiem wystąpienia objawów toksycznych (Orzechowska-Juzwenko i Wiela-Hojeńska, 2006). TDM jest metodą mającą na celu indywidualizację i optymalizację farmakoterapii w oparciu o zasady farmakokinetyki klinicznej.

Zostały ustalone kryteria kwalifikujące lek do oznaczania w ramach TDM. Są to:

1. Dobrze zdefiniowana zależność pomiędzy stężeniem leku we krwi a działaniem w zakresie stężenia terapeutycznego, działań niepożądanych i objawów toksycznych.

2. Wąski wskaźnik terapeutyczny – czyli mała różnica pomiędzy stężeniem toksycznym a terapeutycznym.
3. Duże różnice międzyosobnicze wskaźnika dawka – poziom leku we krwi; taka sama dawka tego samego leku może powodować stężenie toksyczne lub poniżej terapeutycznego.
4. Farmakokinetyka nieliniowa.
5. Długie oczekiwanie na wystąpienie efektu terapeutycznego (6 – 8 tygodni).
6. Trudności w wykryciu wczesnych objawów toksyczności (Prescorn, 1986; Prescorn i wsp., 1988; Prescorn i wsp., 1989; Baumann i wsp., 2004a i b; Bengston, 2004).

Jednocześnie uznano fakt, że skuteczność farmakoterapii jest tym większa, im dokładniej i szybciej można określić u konkretnego pacjenta dawkę leku, zapewniającą uzyskanie pożądanego (w danej sytuacji klinicznej) stężenia leku we krwi (Adamska-Dyniewska, 1994; Evans i wsp., 1994; Baumann i wsp., 2004b; Eap i wsp., 2004).

Umiejętna interpretacja wyniku stężenia leku we krwi, odniesienie go do innych czynników, takich jak stan kliniczny pacjenta, wiedza o leku a także wyniki badań dodatkowych, optymalizują terapię u indywidualnego chorego istotnie zmniejszając koszty leczenia, przy poprawie jego bezpieczeństwa (Adamska-Dyniewska, 1994; Baumann i wsp., 2004a).

Do metod analitycznych, stosowanych w TDM zaliczane są metody immunochemiczne (EIA, FPIA, ELISA) oraz techniki chromatograficzne.

Aktualnie metodą referencyjną w terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi jest wysokosprawna chromatografia cieczowa (ang.: *High Performance Liquid Chromatography – HPLC*) oraz UPLC (ang.: *Ultra – Performance Liquid Chromatography*). Pozwalają one na precyzyjny pomiar stężeń odrębnie leku macierzystego i jego biologicznie czynnych metabolitów (Kunicki i Sitkiewicz, 2000; Baumann i wsp., 2004a i b).

Rozwijają się również inne metody analityczne np. elektroforeza kapilarna (EC), umożliwiające badanie stereoizomerów (Grodner i Pachecka, 2006). Ma to istotne znaczenie, ponieważ wiele leków psychotropowych, w tym niektóre leki przeciwdepresyjne, stosowane są w formie racemicznej. Farmakologia, metabolizm i farmakokinetyka enancjomerów mogą się istotnie różnić, co ma bezpośredni wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo prowadzonego leczenia (Baumann i wsp., 2002; Smith, 2009).

W 2004 roku międzynarodowa grupa ekspertów z krajów niemieckojęzycznych: AGNP (*Arbeitsge-*

meinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie), złożona z chemików, biochemików, farmakologów klinicznych i psychiatrów, opracowała standardy TDM w psychiatrii, które są stale aktualizowane przez Komitet Ekspertów przy IA TDM – CT, (www.iatdmct.org) (Baumann i wsp., 2004b).

Grupa ta opracowała ogólne wskazania do zastosowania metody TDM w trakcie stosowania psychofarmakoterapii zaburzeń psychicznych, do których należą następujące sytuacje:

- podejrzenie o niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza (ang.: *noncompliance*);
- stosowanie leków, dla których TDM jest badaniem rutynowym (sole litu);
- brak poprawy klinicznej lub niewystarczająca skuteczność leczenia, mimo stosowania odpowiednich dawek leku;
- wystąpienie nasilonych objawów niepożądanych w trakcie stosowania leku, w dawkach terapeutycznych;
- podejrzenie wystąpienia interakcji lekowych;
- zastosowanie TDM w programach badań lekowych (ang.: *pharmacovigilance*);
- farmakoterapia skojarzona z lekiem, o którym wiadomo, że ma wysoki potencjał wywoływania istotnych klinicznie interakcji lekowych, w trakcie leczenia „współchorobowości”, „potencjalizacji” farmakoterapii itp.;
- zapobieganie nawrotom chorób psychicznych w leczeniu długoterminowym, profilaktyce;
- wystąpienie nawrotu choroby, mimo stosowania się do zaleceń lekarza i podawania adekwatnych dawek leków do stanu klinicznego pacjenta;
- polimorfizm genetyczny w metabolizmie leków, niedobór genetyczny (ang.: *genetic deficiency*) lub amplifikacja genów uczestniczących w metabolizmie leków;
- populacja dzieci (do 12 roku życia) i młodzieży (12-18 lat);
- osoby w wieku podeszłym;
- pacjenci ze stwierdzoną niewydolnością nerek, wątroby i zaburzeniami układu krążenia;
- psychiatria sądowa;
- zamiana leku oryginalnego na preparat generyczny.

Zastosowanie TDM w programach badań lekowych ma na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania leku w warunkach naturalistycznych (III i IV faza badań leku). W przypadku wystąpienia działań niepożądanych pomiar stężenia leku może być bardzo pomocny w wyjaśnianiu przyczyn ich wystąpienia (Jaquenood Sirot i wsp., 2006).

Tabela 1. Zakresy stężeń terapeutycznych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oznaczonych metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) (wg Matsumoto i wsp., 1998; Radziwon-Zaleska i wsp., 2000; Baumann i wsp., 2004 b, Radziwon-Zaleska, 2010)

Nazwa leku	Lek metabolit	Zakres stężeń (ng/ml)	Poziom zaleceń ekspertów TDM
Imipramina (IMI)	IMI + DMI	150 – 300	1
Dezypramina (DMI)	DMI	125 – 300	2
Amitryptylina (AMI)	AMI + NOR	150 – 250	1
Nortryptylina (NOR)	NOR	150 – 250	1
Klomipramina (CLO)	CLO + DCLO	160 – 700	1

Bauman i współpracownicy (Bauman i wsp., 2004b) zaproponowali poziomy zaleceń do stosowania metody terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi (TDM), w czasie farmakoterapii depresji:

Poziom 1: TDM usilnie zalecana w praktyce klinicznej;

Poziom 2: TDM zalecana w praktyce klinicznej;

Poziom 3: TDM przydatna w praktyce klinicznej;

Poziom 4: TDM prawdopodobnie przydatna w praktyce klinicznej;

Poziom 5: TDM nie jest zalecana w praktyce klinicznej.

W tabeli 2. użyto następujących skrótów: TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, SI – 5HT – selektywne inhibitory wychwyty serotoniny, AMI – amitryptylina, NOR – nortryptylina, IMI – imipramina, DMI – dezypramina, CLO – klomipramina, DCLO – dezmetyloklomipramina, CIT – citalopram, D-CIT – dezmetylocitalopram, S-CIT – S-citalopram, S-DCIT – S-dezmetylocitalopram, FLU – fluoksetyna, NFLU – norfluoksetyna, FLUV – fluwoksamina, PAR – paroksetyna, SER – sertralina, NSER – norsesertralina, VEN – wenlafaksyna, ODV – O-dezmetylowen-

lafaksyna, MIA – mianseryna, TIA – tianeptyna, b. d. – brak danych.

Mimo że TLPD są aktualnie rzadziej stosowane niż leki przeciwdepresyjne nowszych generacji, to podawanie ich pod nadzorem stężenia we krwi (ze względu na wąski wskaźnik terapeutyczny), okazuje się skuteczne i bezpieczne w przypadku zespołów depresyjnych o stopniu ciężkim (Pużyński, 2006; Hiemke i wsp., 2011).

Sprawa celowości monitorowania poziomu we krwi leków z grupy SSRI, szczególnie tych, których dawka wyjściowa jest dawką terapeutyczną, stanowi przedmiot dyskusji, ponieważ ich toksyczność jest znacznie mniejsza, niż leków z grupy TLPD. Jednak w przypadku niepowodzenia terapii, nasilonych działań niepożądanych oraz w przewidywaniu odpowiedzi terapeutycznej, TDM może być bardzo przydatna (Lundmark i wsp., 2000; Ostad i wsp., 2011).

Hacket i współpracownicy (1998) oraz Kuczyńska i współpracownicy (2001) porównali wyniki oznaczeń stężeń trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych uzyskane metodą immunochemiczną (FPIA) oraz referencyjną metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC).

Tabela 2. Zakresy stężeń terapeutycznych różnych leków przeciwdepresyjnych (LPD) oznaczonych metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC) (wg Szymura-Oleksiak i Wasieczko, 1991; Szymura-Oleksiak, 1994; Matsumoto i wsp., 2003; Veefkind i wsp., 2000; Reis i wsp., 2009)

Grupa leków	Stężenia LPD i ich metabolitów (ng/ml)						Poziom zaleceń ekspertów TDM
	lek	zakres	metabolit	zakres	Lek + metabolit	zakres	
TLDP	AMI	120–250	NOR	50–150	AMI + NOR	80 – 250	1
	NOR	50–150					1
	IMI	150–250	DMI	75–160	IMI + DMI	150 – 300	1
	DMI	75–160					2
	CLO	30–294	DCLO	19–283	CLO + DCLO	50 - 680	1
SI-5HT	CIT	9–200	D-CIT	10–105	CIT + D-CIT	65 – 372	3
	S-CIT	9–106	S-DCIT	4–38	S-CIT + S – DCIT	b.d.	4
	FLU	50–450	NFLU	50–350	FLU + NFLU	> 500	3
	PAR	29–188					
	SER	b.d.	NSER	b.d.	SER + NSER	20 - 309	3
Inne LPD	VEN	ok. 103	ODV	ok. 178	VEN + ODV	196 - 400	2
	MIA	43–289					3
	TIA	ok. 180					4

W obu badaniach wyniki oznaczeń, uzyskanych metodą FPIA były wyższe od wyników analiz HPLC i różnią się między poszczególnymi lekami i ich metabolitami. Zakresy stężeń terapeutycznych LPD zależą od zastosowanej metody analitycznej.

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (TDM) nie sprowadza się jedynie do pomiaru stężenia leku i jego metabolitów oraz takiego doboru dawki leku, aby stężenia mieściły się w zakresie terapeutycznym. Stężenie terapeutyczne to taki zakres stężeń, w którym na podstawie badań populacyjnych istnieje największe prawdopodobieństwo, że skuteczność działania leku będzie największa, a ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych – najmniejsze.

Celem TDM jest możliwie jak najszybsze dostosowanie dawki leku do indywidualnej charakterystyki pacjenta, uwzględniającej międzyosobniczą zmienność farmakokinetyki.

Stosując tę samą dawkę leku u różnych pacjentów można uzyskać ponad 20-krotne różnice w poziomach leku i jego metabolitów. Wynika to z indywidualnych losów leku w ustroju, uwarunkowanych między innymi czynnikami genetycznymi.

W ciągu ostatnich 20 lat dokonał się znaczny postęp w neurobiologii zaburzeń afektywnych oraz w wiedzy dotyczącej mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych. Mimo fascynującego rozwoju metod genetyki molekularnej, pogląd, że badania farmakogenetyczne, które w ciągu najbliższych 5-10 lat będą standardem w przewidywaniu skuteczności farmakoterapii u konkretnego pacjenta, mogą się okazać zbyt optymistyczne.

Jak wskazują najnowsze badania (Hiemke i wsp., 2011) efekt terapeutyczny oraz nasilenie działań niepożądanych zależą od interakcji wielu czynników zarówno biologicznych jak i środowiskowych.

W przyszłości TDM może być ważnym narzędziem w Medycynie Spersonalizowanej (ang.: *Personalized Medicine*), na miarę konkretnego pacjenta (Gerresten i wsp., 2009; Matsumoto, 2010).

Zanim te marzenia staną się faktem, potrzebna jest świadomość, że nawet w chwili obecnej TDM może być cennym narzędziem w optymalizacji leczenia zaburzeń afektywnych, przy uwzględnieniu współpracy lekarzy i diagnostów laboratoryjnych (Hiemke i wsp., 2011).

PIŚMIENNICTWO

1. Adamska-Dyniewska H.: O monitorowaniu leków we krwi jako metodzie poprawy skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W: Adamska-Dyniewska H. (red) *Terapia Monitorowana. Towarzystwo Terapii Monitorowanej*, Łódź, 1994; 7 - 9.
2. Baumann P, Hiemke C., Ulrich S., Eckermann G., Gaertner I., Gerlach M., Kuss H. J., Laux G., Müller – Oerlinghausen B., Rao M. L., Riederer P, Zernig G.: The AGNP – TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 2004; 37: 1 - 23 (a).
3. Baumann P, Hiemke C., Ulrich S., Gaertner I., Rao M. L., Eckermann G., Gerlach M., Kuss H., J., Laux G., Müller – Oerlinghausen B., Riederer P, Zernig G.: Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. An outline of AGNP – TDM expert group consensus guideline. *Ther Drug Monit*, 2004; 26: 167 – 170 (b).
4. Baumann P, Zullino D. F., Eap C. B.: Enantiomers' potential in psychopharmacology – a critical analysis with special emphasis on antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2002; 12: 433 – 444.
5. Bengtsson F.: Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM “nouveau”. *Ther Drug Monit*, 2004; 26: 2, 145 – 151.
6. Eap C. B., Jaquenoud Sirot E., Baumann P: Therapeutic monitoring of antidepressants in the era of pharmacogenetics studies. *Ther Drug Monit*, 2004; 26: 2, 152 – 155.
7. Evans W. E., Oellerich M., Holt D.W.: Therapeutic drug monitoring clinical guide. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, 1994, 127 - 147.
8. Gerresten P, Müller D. J., Tiwari A., Mamo D., Pollock B. G.: The intersection of pharmacology, imaging and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2009,11: 4, 363 – 376.
9. Grodner B., Pachecka J.: A simpler and faster capillary electrophoresis method for determining mianserin enantiomers in human serum. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 2006; 63: 9 – 14.
10. Hacket L. P., Dusci L. J., Illet K. F.: A comparison of high performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Ther Drug Monit*, 1998; 20; 30 -34.
11. Herman Z. S.: Podstawy farmakokinetyki. W: Chodera A., Herman Z. S. (red), *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1997; 101 - 105.
12. Hiemke C., Baumann P, Bergemann N., Conca A., Dietmaier O., Ekberts K., Fric M., Gerlach M., Greiner C., Gründer G., Haen E., Havenmann – reinecke U., Jaquenoud Sirot E., Kirherr H., Laux G., Lutz V. C., Messer T., Müller M. J., Pfluhmann B., Rambeck B., Riederer P, Schoppek B., Stingl J., Uhr M., Ulrich S., Waschler R., Zering G.: AG – NP Consensus Guidelines for Therapeutic drug Monitoring in psychiatry, 2011, 44: 195 – 235.
13. Jaquenood Sirot E., van der Velden J. W., Rentsch K.: Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 2006, 29:, 735 – 768.
14. Kuczyńska J., Goluch J., Radziwiń – Zaleska M., Matsumoto H., Skalski M., Dziklińska A., Wąkarow A.: Terapia monitorowana depresji u pacjentów leczonych imipraminą. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2001; 2: 199 – 207.
15. Kunicki P. K, Sitkiewicz D.: Wymagania stawiane metodom analitycznym stosowanym w terapii monitorowanej stężeniem leku. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 2000; 11: 5, 80 - 87.
16. Lundmark J., Bengtsson F., Nordin C.: Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influence clinical dosing strategies and reduces drug costs In depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand.*, 2000; 101: 354 – 359.

Autorzy części I i II prezentowanej pracy oświadczają, że nie wystąpił konflikt interesów w związku z prezentowaną publikacją.

17. Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Dębicka M., Kunicki P.: Therapeutic drug monitoring of depression. *New Trends Exp Clin Psychiatry*, 1998; 14: 1, 7 – 14.
18. Matsumoto H., Dziklińska A., Woźny E., Abramowska M., Zielińska A., Piwowarska J., Ozimek M., Radziwoń – Zaleska M., Skalski M., Androsiuk W., Wakarow A., Wilkowska J., Macoszek D., Pachecka J., Szelenberger W.: Monitorowanie stężeń klomipraminy i dezmetyloklomipraminy metodami FPIA i HPLC u pacjentów z rozpoznaniem depresji. VIII Zjazd TTM, *Problemy Terapii Monitorowanej*, 2003; 14: Supl 1., 47.
19. Matsumoto H.: Rola terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi oraz nowych biomarkerów w przewidywaniu i ocenie leczenia przeciwdepresyjnego. *Psychiatr Pol*, 2010, XLIV, 3: Supl., 11 – 12.
20. Ostad Haji E., Tadic A., Wagner S.: Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31: 281 – 286.
21. Orzechowska-Juzwenko K., Wiela-Hojeńska A.: Farmakoterapia monitorowana stężeniem leków w organizmie. W: Orzechowska-Juzwenko K. (red) *Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej*. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 2006; 191 - 207.
22. Prescorn S. H.: Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach. *J Clin Psychiatry*, 1986; 47: 1, (supl), 24 - 80.
23. Prescorn S. H., Dorey R. C., Jerkovich G. S.: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin Chem*, 1988; 34: 822 - 828.
24. Prescorn S. H., Jerkovich G. S., Beber J. H., Widener P.: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: a standard of care issue. *Psychopharmacol Bull*, 1989; 25: 281 - 284.
25. Puzyński S.: Leki przeciwdepresyjne – fakty i kontrowersje (refleksje w związku z półwieczem nowoczesnej farmakoterapii depresji). *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2006, 2: 69 – 78.
26. Radziwoń-Zaleska M., Matsumoto H., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Kunicki P. K.: Therapeutic drug monitoring in depression. *Pol J Pharmacol*, 2000; 52: 255 – 266.
27. Radziwoń-Zaleska Maria: *Terapia monitorowana depresji. Zastosowanie w praktyce klinicznej. Rozprawa na stopień doktora habilitowanego*. Oficyna Wydawnicza Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Wyd I, Warszawa, 2010.
28. Reis M., Aomo T., Spigset O., Anlner J.: Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit*, 2009; 31: 1, 42 – 56.
29. Smith S. W.: Chirac toxicology: it' s the same thing only different. *Toxicol Sci*, 2009; 110: 4 – 30.
30. Szymura-Oleksiak J.: Leki przeciwdepresyjne. W: Adamska-Dyniewska H. (red) *Terapia Monitorowana, Towarzystwo Terapii Monitorowanej*, Łódź, 1994; 286 - 297.
31. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A.: Użyteczność kliniczna monitorowania poziomu imipraminy i dezypraminy w surowicy chorych leczonych z powodu depresji endogennej. *Psychiatr Pol*, 1991; XXV, 54 – 59.
32. Veeffkind A., H., Haffmans P. M. J., Hoencamp E.: Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit*, 2000; 22: 2, 202 – 208.

Adres korespondencyjny:

Maria Radziwoń-Zaleska

Katedra Psychiatryczna WUM

ul. Nowowiejska 27

00-665 Warszawa

Tel. 22 825 12 36

E-mail: maria.radziwon@wum.edu.pl
