

*Maria Radziwoń-Zaleska, Halina Matsumoto,
Michał Skalski, Paweł Kunicki*

Terapia monitorowana depresji

I Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie
Zakład Biochemii Instytutu Kardiologii w Warszawie-Aninie

Streszczenie

Terapia monitorowana depresji nie polega jedynie na oznaczaniu stężeń leków przeciwdepresyjnych we krwi, a następnie zaliczaniu ich do zakresów subterapeutycznego, terapeutycznego lub potencjalnie toksycznego. Farmakoterapia monitorowana to metoda optymalizacji leczenia w odniesieniu do konkretnego pacjenta, realizowana na podstawie określonego modelu postępowania. Na podstawie analizy wielu czynników, z których najważniejszym jest stan kliniczny pacjenta, dokonuje się ilościowej oceny zarówno efektu terapeutycznego, jak i działań niepożądanych, by w możliwie jak najkrótszym czasie ustalić sposób dawkowania leku.

Sprostanie wymogom terapii monitorowanej pociąga za sobą konieczność stworzenia zespołu badaczy różnych specjalności. Terapia monitorowana wymaga bowiem umiejętności posługiwania się różnymi narzędziami oceny (tak klinicznej, jak i laboratoryjnej) oraz sztuki właściwej interpretacji uzyskanych wyników badań.

Na podstawie przeprowadzonej kuracji u 15 pacjentów leczonych trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z powodu depresji endogennej podjęto próbę przedstawienia własnego modelu leczenia.

Summary

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) should not only mean therapeutic drug measurement in blood and making the decision to which concentration range: therapeutic, subtherapeutic or toxic the result could be included. Monitored pharmacotherapy should mean the method of the optimization of treatment concerning a particular patient which is realized according to the principles of the accepted model of management. During the process of TDM many factors are analyzed but the most important of them is the clinical status of the patient. Qualitative assessment of the efficacy and adverse side effects severity is provided to ascertain as quick as possible the appropriate drug dosage.

Realization of TDM goals requires foundation of an interdisciplinary team. TDM services requires skillfulness to make use of various evaluation tools (as clinical as laboratory) and the art of the accurate interpretation.

On the basis of a sample of 15 patients with diagnosis of major depression treated with TCA a model of TDM is proposed.

Wstęp

Terapia monitorowana czyli nadzorowana tym różni się od terapii niekontrolowanej, że przewiduje się w niej pewien schemat postępowania leczniczego w zależności od wyniku badań klinicznych, biologicznych i farmakologicznych.

Dla większości leków, w tym psychotropowych, nie ma wyraźnej zależności pomiędzy efektem działania leku a wielkością podanej dawki. Przyczyny tego zjawiska są złożone i różnorodne. Składają się na nie oprócz nie stosowania się chorego do zaleceń lekarza przede wszystkim międzyosobnicze różnice w szybkości wchłaniania, dystrybucji, wiązania z białkami, biotransformacji i wydalania leków z ustroju.

Pomimo to przeważająca liczba leków stosowana jest w dawkach przeciętnych, które nie uwzględniają międzyosobniczych różnic, w tym genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu metabolizmu leków (3, 5, 6).

W konsekwencji takiego postępowania, u znacznego odsetka pacjentów lek podany w standardowej dawce nie wywołuje spodziewanego efektu terapeutycznego, u innych powoduje znaczne nasilenie objawów niepożądanych. W obu przypadkach dochodzi najczęściej do odstawienia leku z powodu rzekomej „oporności” lub „nadwrażliwości”.

Wykazano, że dla wielu leków takich jak: digoksyna, teofilina, antybiotyki aminoglikozydowe, fenytoina, karbamazepina, lit, niektóre leki przeciwdepresyjne i neuroleptyczne istnieje pewien zakres stężeń – nazywany stężeniem terapeutycznym, w obrębie którego prawdopodobieństwo wystąpienia działania leczniczego jest największe, a pojawienie się objawów toksycznych najmniejsze (1, 2, 9).

Uznanie istnienia zależności pomiędzy stężeniem leku we krwi a efektem terapeutycznym oraz określenie wielkości zakresu stężeń terapeutycznych dla dużej liczby leków, otworzyło drogę dla terapii kontrolowanej pomiarami stężenia leku we krwi, zwanej też farmakokinetyką kliniczną lub stosowaną.

Tak rozumiana terapia monitorowana ma na celu optymalizację farmakoterapii u indywidualnego chorego, z zastosowaniem zasad farmakokinetyki i kryteriów farmakodynamicznych.

U podstaw tej dyscypliny, liczącej już ponad 20 lat, leży hipoteza, w myśl której 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 (1, 2, 10).

Zostały ustalone cechy leków, których stosowanie powinno być monitorowane. Według Prescorna (6–8) kryteria kwalifikujące lek do oznaczania w ramach terapii monitorowanej to:

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

2. Wąski wskaźnik terapeutyczny, to znaczy mała różnica pomiędzy stężeniem toksycznym a terapeutycznym.

3. Duże różnice międzyosobnicze wskaźnika dawka – poziom leku we krwi, taka sama dawka tego samego leku może u jednych pacjentów powodować stężenie toksyczne, u innych stężenie poniżej terapeutycznego.

4. Długie oczekiwanie na efekt terapeutyczny.

5. Trudności w wykryciu wczesnych objawów toksyczności.

Według powyższych kryteriów, po solach litu, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne zajmują drugie miejsce na liście wskazań do zastosowania terapii monitorowanej w psychiatrii (12). Nasz zespół podjął próbę opracowania własnego modelu monitorowania leczenia depresji oraz ocenę jego przydatności w zwiększeniu skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

Material

Do badań włączono 15 pacjentów, 10 kobiet i 5 mężczyzn w wieku od 27 do 78 lat (średnia wieku 52 lata), spełniających kryteria wielkiej depresji wg DSM-III-R, hospitalizowanych w oddziale psychiatrycznym Szpitala Nowowiejskiego.

Kryteria wykluczające pacjentów z badań to znacznego stopnia zagrożenie samobójstwem i choroby somatyczne wymagające aktywnego leczenia.

Metoda

U każdego z badanych wypełniano standaryzowany kwestionariusz osobowy. Stan psychiczny chorych oceniano za pomocą skal psychometrycznych:

- a. skali depresji Hamiltona (HDRS)
- b. skali lęku Hamiltona (HARS)
- c. skali CGI (Clinical Global Impression)
- d. skali objawów ubocznych opracowanej przez autorów (SE).

Oceny stanu somatycznego pacjentów dokonywano na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, EKG, pomiaru ciśnienia tętniczego krwi i częstości tętna. U wszystkich badanych wykonywano rutynowe badania laboratoryjne poszerzone o klirens kreatyniny i ocenę funkcji tarczycy.

Po zakwalifikowaniu do badań, pacjenci przez okres co najmniej 1 tygodnia nie otrzymywali żadnych leków przeciwdepresyjnych (tzw. wash out period). Przed rozpoczęciem farmakoterapii oznaczano stężenie TLPD we krwi, aby się upewnić, czy lek stosowany poprzednio został całkowicie wydalony. Po uzyskaniu pisemnej zgody pacjentów określano u nich fenotyp hydroksylacji. W tym celu podawano pacjentom jednorazowo doustnie 10 mg debryzochiny (Tendor firmy Chinoin). W 8-godzinnej zbiórce moczu, po ekstrakcji na podłożu stałym (SPE), oznaczano metodą chromatografii cieczowej (HPLC) stężenie debryzochiny (DEB) i 4-hydroksydebryzochiny (4OH-DEB) (4). U każdego z badanych wyznaczano tzw. współczynnik metaboliczny MR (stosunek stężenia DEB do 4OH-DEB). Pacjentów, u których MR jest większy od 12,6 zaliczano do osób wolno metabolizujących (ang. poor metabolizer; PM) (3, 5).

Wszyscy badani pacjenci otrzymywali trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: 7 – imipraminę (w dawce od 100 do 150 mg/dz), 7 – klomipraminę (ok. 150 mg/dz) i 1 osoba – amitryptylinę (150 mg/dz). W okresie badań

unikano podawania pacjentom leków, które mogły wpływać na poziom leku przeciwdepresyjnego.

Stężenie TLPD we krwi oznaczono metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (FPIA) na aparacie TDx firmy Abbott. Metoda ta pozwala na łączny pomiar stężenia leku i głównego demetylowanego metabolitu.

Jako zakresy stężeń terapeutycznych (9) przyjęto dla:

- a. imipraminy-dezypraminy (IMI+DMI): 150–300 ng/ml (6)
- b. amitryptyliny+nortryptyliny (AMI+NOR): 150–250 ng/ml (11)
- c. klomipraminy+dezmetyloklomipraminy (CLO+DCLO): 160–700 ng/ml (2, 10).

Krew do badania na poziom TLPD pobierano rano, na czczo, przed poranną dawką leków (stężenie minimalne – C min).

Pacjenci zakwalifikowani do badań oceniani byli: przed rozpoczęciem terapii oraz po upływie 2, 4, 6 i 8 tygodni leczenia.

Efekt terapeutyczny mierzono na podstawie różnicy sumarycznej punktacji skal psychometrycznych (HDRS, HARS i CGIS) w odniesieniu do badania przed wdrożeniem farmakoterapii. Kurację uznawano za skuteczną, gdy punktacja skal (zwłaszcza HDRS) uległa redukcji o 50%.

Działania niepożądane i ich nasilenie oceniano na podstawie skarg pacjenta, skali działań niepożądanych TLPD (SE) oraz wyników badań laboratoryjnych.

Wyniki i omówienie

W tabeli 1 przedstawiono charakterystykę pacjentów zakwalifikowanych do badań.

U wszystkich pacjentów, oprócz jednego (pacjent M. Ch., nr 03, rozpoznanie dwubiegunowej choroby afektywnej), rozpoznano jednobiegunową chorobę afektywną. Czas trwania choroby wahał się od kilku miesięcy do 40 lat, a liczba hospitalizacji – od jednej do trzynastu. Badania fenotypu hydroksylacji testem obciążeniowym debryzochiną pozwoliło na zidentyfikowanie osoby wolno metabolizującej (pacjentka M. M., nr 01, MR=15,00).

W tabelach 2–4 przedstawiono wyniki badań psychometrycznych.

Jak wynika z tabeli 2, po upływie 8 tygodni leczenia TLPD terapia okazała się skuteczna u 11 pacjentów. Po upływie 2 miesięcy stwierdzono u badanych co najmniej 50% redukcję punktacji w skali depresji Hamiltona (HDRS).

Podobne wyniki uzyskano w pozostałych skalach klinicznych, HARS i CGIS (tab. 3 i 4). Jedynie u pacjentki W. C. mimo obniżenia poziomu depresji nie zmniejszył się poziom lęku (tab. 3), co być może wiąże się z podszłym wiekiem pacjentki i jej trudną sytuacją psychospołeczną (samotność, brak oparcia, kłopoty materialne).

Wyniki uzyskane w Skali Działań Niepożądanych wyraźniej wiązały się ze zmianami stanu psychicznego pacjentów niż dawką leku przeciwdepresyjnego

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów zakwalifikowanych do badań

Nr pacjenta	Inicjały pacjenta	Wiek (lata)	Płeć	Waga (kg)	Współczynnik metaboliczny MR	Czas trwania choroby (lata)	Liczba hospitalizacji
01	M.M.	74	K	62	15,0	40	3
02	T.B.	41	K	70	0,96	0,2	1
03	M.Ch.	36	M	75	0,64	5	1
04	J.C.	38	K	70	0,24	22	2
05	Z.N.	78	K	56	brak danych	30	13
06	A.N.	56	M	70	brak danych	1	3
07	A.B.	60	M	82	2,08	5	1
08	S.U.	39	M	78	0,81	15	8
09	M.N.	61	K	60	2,16	5	3
10	Z.R.	36	K	57	0,14	4	3
11	U.M.	58	K	67	0,79	2	1
12	W.C.	72	K	62	0,33	34	5
13	S.P.	58	M	64	0,89	1	2
14	M.D.	27	K	51	0,66	0,5	1
15	Z.S.	64	M	81	0,54	2	2

Tabela 2. Punktacja Skali Depresji Hamiltona (HDRS) w badanej grupie pacjentów: przed leczeniem oraz w trakcie terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD)

Pacjent	Nazwa leku	Punktacja HDRS					% poprawy po 8 tyg. leczenia
		przed leczeniem	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.	
T.B.	IMI	22	21	13	1	1	95,5
A.N.	CLO	35	28	20	12	8	77,1
A.B.	IMI	35	21	11	7	5	85,7
S.U.	AMI	21	21	16	8	4	81
M.N.	IMI	22	20	16	8	4	81,8
Z.R.	IMI	30	18	16	12	8	73,3
U.M.	CLO	28	14	10	10	6	78,6
W.C.	CLO	20	18	14	14	10	50
S.P.	CLO	32	32	26	18	10	68,8
M.D.	CLO	32	26	18	10	4	87,5
Z.S.	CLO	22	18	14	10	10	54,6
Średnia ± S.D.		27,2±5,6	21,5±4,9	15,8±4,2	10±4,1	6,3±2,9	
Nieskuteczne kuracje							
M.M.	IMI	22	9	11	10	18	18,2
J.C.	CLO	27	21	7	7	21	22,2
Niedokończone kuracje							
M.Ch.	IMI	25	pacjent wypadł z badań				
Z.N.	IMI	35	35	pacjent wypadł z badań			

Tabela 3. Punktacja Skali Lęku Hamiltona (HARS) w badanej grupie pacjentów: przed leczeniem oraz w trakcie terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD)

Pacjent	Nazwa leku	Punktacja HDRS					% poprawy po 8 tyg. leczenia
		przed leczeniem	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.	
T.B.	IMI	32	23	16	7	2	93,8
A.N.	CLO	40	22	18	10	6	85,0
A.B.	IMI	40	38	16	10	6	85,0
S.U.	AMI	20	18	16	7	4	80,0
M.N.	IMI	18	16	16	7	4	77,8
Z.R.	IMI	20	11	10	8	4	80,0
U.M.	CLO	17	10	8	6	4	76,5
W.C.	CLO	35	35	32	32	32	8,6*
S.P.	CLO	22	20	18	10	10	54,6
M.D.	CLO	18	8	8	6	6	66,7
Z.S.	CLO	16	12	10	8	8	50,0
Średnia ± S.D.		25,3±9,1	19,4±9,4	15,3±6,5	10,1±7,1	7,8±7,9	
Nieskuteczne kuracje							
M.M.	IMI	26	19	15	18	20	23,1
J.C.	CLO	17	17	11	9	9	47,0
Niedokończone kuracje							
M.Ch.	IMI	25	pacjent wypadł z badań				
Z.N.	IMI	35	35	pacjent wypadł z badań			

* Opis w tekście

(tab. 5). Wydaje się, że bardzo trudne jest rozstrzygnięcie, który z występujących objawów jest związany z nasileniem choroby, a który z działaniem toksycznego leku. Jednym ze sposobów ułatwiających tę ocenę jest oznaczenie poziomu leku we krwi.

U żadnego z pacjentów leczonych klomipraminą (tab. 6-A) nie stwierdzono stężeń leku potencjalnie toksycznych.

Pacjent leczony amitryptyliną miał wyrównany poziom leku we krwi, mieszczący się w zakresie stężenia terapeutycznego (tab. 6-B).

Poziom IMI+DMI (tab. 6-C) w 2 badaniach (pacjentki M. N. po 4 i 6 tygodniach) przekroczył górną granicę stężeń terapeutycznych. Przez cały okres kuracji stosowano taką samą dawkę, u pacjentki nie obserwowano nasilenia objawów niepożądanych. Przypadek pacjentek M. M. i Z. N., które miały stężenia subterapeutyczne odpowiednio po 2 i 4 tygodniach leczenia, zostanie opisany w dalszej części pracy.

U pacjentki T. B. w 4 tygodniu leczenia zaobserwowano znaczący spadek poziomu leku we krwi, a w 6 i 8 tygodniu brak leku we krwi (ryc. 1). Obserwowany wynik – poprawa stanu psychicznego i spadek poziomu leku we krwi – być może wynikał z poprawy stanu klinicznego i samowolnego

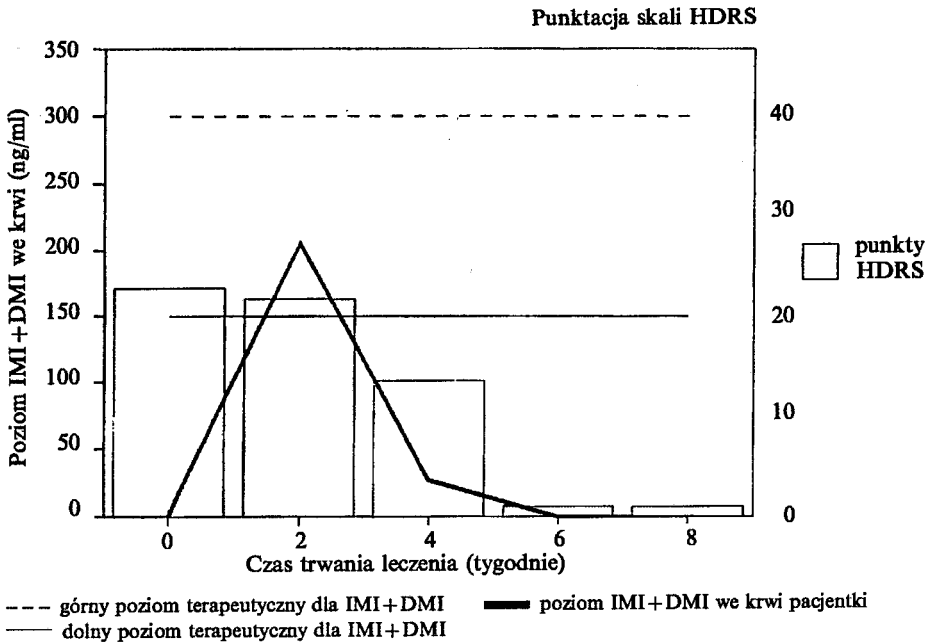
Tabela 4. Punktacja Skali Globalnej Oceny Klinicznej (CGIS) w badanej grupie pacjentów: przed leczeniem oraz w trakcie terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD)

Pacjent	Nazwa leku	Punktacja CGIS					% poprawy po 8 tyg. leczenia	
		przed leczeniem	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.		
T.B.	IMI	5	1	1	0	0	100	
A.N.	CLO	6	3	2	1	1	83	
A.B.	IMI	6	6	4	3	2	67	
S.U.	AMI	3	2	2	1	0	100	
M.N.	IMI	3	2	2	1	0	100	
Z.R.	IMI	4	2	2	1	1	75	
U.M.	CLO	4	2	1	1	1	75	
W.C.	CLO	2	2	1	1	1	50	
S.P.	CLO	4	3	2	2	2	50	
M.D.	CLO	3	2	1	0	0	100	
Z.S.	CLO	3	2	1	1	1	67	
Średnia ± S.D.		3,9±1,2	2,5±1,2	1,7±0,9	1,1±0,8	0,8±0,7		
Nieskuteczne kuracje								
M.M.	IMI	3	3	2	3	3	0	
J.C.	CLO	6	5	4	3	4	33	
Niedokończone kuracje								
M.Ch.	IMI	6	pacjent wypadł z badań					
Z.N.	IMI	4	5	pacjent wypadł z badań				

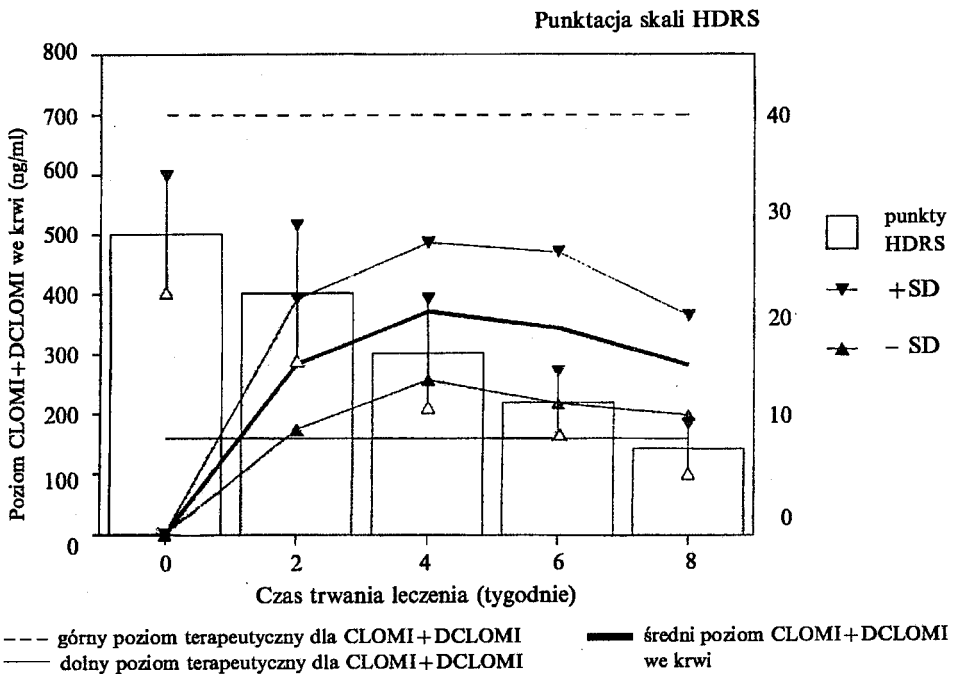
odstawienia leku (pacjentka po 2 tygodniach hospitalizacji leczona była w trybie ambulatoryjnym).

Rycina 2 pokazuje średnie wyniki w skali depresji Hamiltona na poszczególnych etapach leczenia. Widoczny wyraźnie jest tutaj związek postępów terapii z monitorowanym poziomem leku przeciwdepresyjnego.

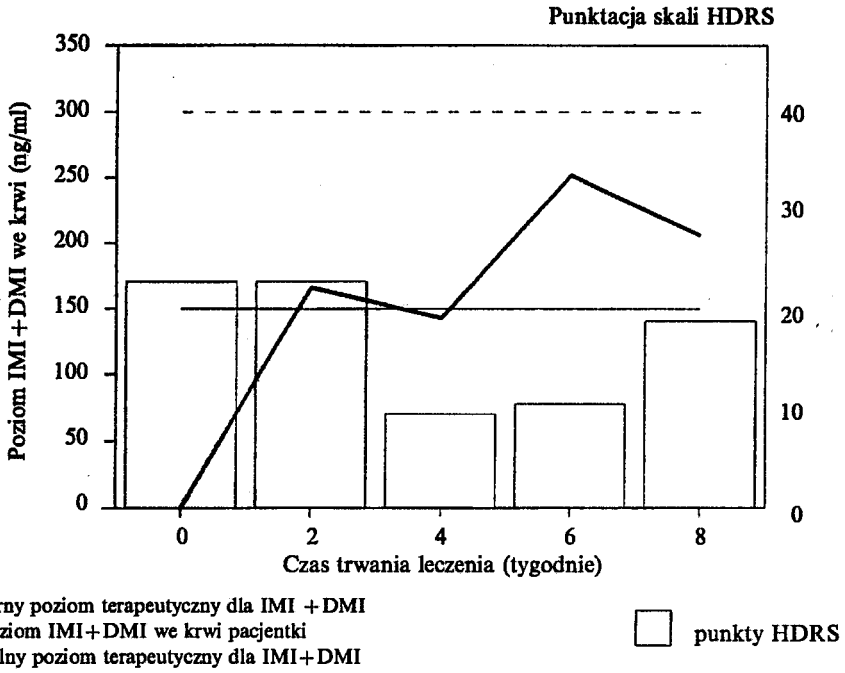
Przedstawione na rycinie 3 wyniki dotyczą pacjentki, kobiety 72-letniej, u której początkowo obserwowano poprawę w pierwszych 4 tygodniach leczenia. Ze względu na obniżenie poziomu leku poniżej poziomu terapeutycznego zwiększono dawkę leku ze 100 do 150 mg/dz, co pozwoliło na osiągnięcie poziomu terapeutycznego leku we krwi, ale jednocześnie spowodowało znaczny wzrost objawów ubocznych i pogorszenie stanu klinicznego (co widoczne jest na przedstawionych skalach). Badanie fenotypu hydroksylacji wykazało, że ta pacjentka należy do osób wolno metabolizujących (ang. poor metabolizer – PM), czyli ma upośledzony mechanizm biotransformacji leku (5). Można więc przypuszczać, że poziom leku uważany za terapeutyczny, okazał się dla tej pacjentki toksyczny. Obserwacja ta zgodna jest z innymi doniesieniami o nadwrażliwości na lek u osób z defektem utleniania, którym nie towarzyszy istotny wzrost stężenia leku we krwi (za 3).



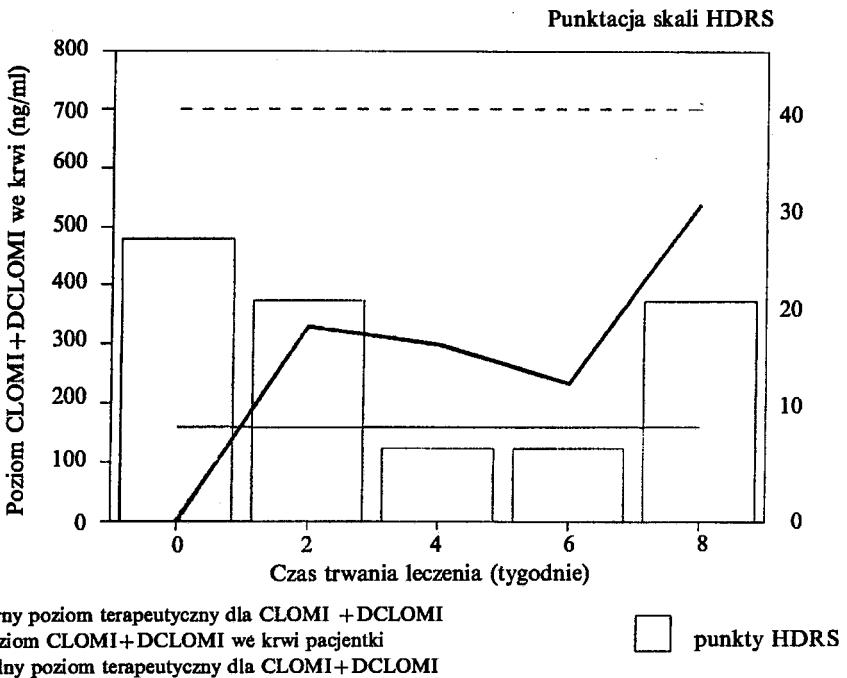
Ryc. 1. Pacjentka T.B. – poziomy IMI+DMI we krwi oraz wyniki skali HDRS



Ryc. 2. Średnie poziomy CLOMI+DCLOMI we krwi i wyniki skali HDRS w grupie 6 pacjentów leczonych skutecznie



Ryc. 3. Pacjentka M.M. – osoba wolno metabolizująca MR = 15 (MR > 12.6)



Ryc. 4. Pacjentka J.C. poziomy CLOMI + DCLOMI we krwi oraz wyniki skali HDRS

Tabela 5. Punktacja Skali Działań Niepożądanych (SE) w badanej grupie pacjentów: przed leczeniem oraz w trakcie terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD)

Pacjent	Nazwa leku	Punktacja Skali Działań Niepożądanych					% poprawy po 8 tyg. leczenia
		przed leczeniem	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.	
T.B.	IMI	12	15	8	4	3	75,0
A.N.	CLO	14	10	5	3	2	85,7
A.B.	IMI	14	9	7	5	3	78,6
S.U.	AMI	10	9	5	3	2	80,0
M.N.	IMI	9	8	8	3	2	77,8
Z.R.	IMI	9	4	4	3	2	77,8
U.M.	CLO	10	8	8	6	6	40,0
W.C.	CLO	16	8	8	6	6	62,5
S.P.	CLO	22	21	20	20	20	9,1
M.D.	CLO	8	6	4	2	2	75,0
Z.S.	CLO	10	8	6	6	6	40,0
Średnia ± S.D.		12,2±3,9	9±4,4	7,6±4,2	5,6±4,8	4,9±5,1	
Nieskuteczne kuracje							
M.M.	IMI	12	15	8	4	3	75
J.C.	CLO	9	9	5	1	1	88,9
Niedokończone kuracje							
M.Ch.	IMI	6	pacjent wypadł z badań				
Z.N.	IMI	4	5	pacjent wypadł z badań			

Kolejna pacjentka (J. C.), u której nie uzyskano zadowalającej poprawy (kuracja okazała się nieskuteczna) to 45-letnia kobieta (ryc. 4). W 7 tygodniu leczenia zaobserwowano znaczne pogorszenie stanu klinicznego, nasilenie myśli samobójczych. Do 150 mg klomipraminy dołączono 150 mg pernazyny (co mogło spowodować podwyższenie poziomu leku we krwi) (10). Przeprowadzone u pacjentki badania i testy nie wyjaśniły powodów braku skuteczności kuracji. Badania katamnesticzne natomiast wykazały, że pacjentka miała za sobą już wcześniej kilka nieskutecznych kuracji przeciwdepresyjnych; także jej dalsze leczenie, po zakończeniu programu, za pomocą kuracji skojarzonej (TLPD + neuroleptyk, fluoksetyna, EW) nie dały pełnej poprawy. Wydaje się, że przedstawiona pacjentka jest dobrym przykładem prawdziwej lekooporności.

U 2 pacjentów z badanej grupy nie przeprowadzono pełnej kuracji. U mężczyzny 35-letniego, w trzeciej dobie od podania leku, zaobserwowano zmianę fazy choroby afektywnej.

Kolejna pacjentka 78-letnia – w 8 dobie leczenia, przy dawce dobowej imipraminy 40 mg/dz (poziom we krwi 88.04 ng/ml) wystąpił pełny zespół majaczeniowy. W przeprowadzonym później badaniu CT stwierdzono u pacjentki znaczne zaniki mózgu.

Tabela 6. Stężenie leku przeciwdepresyjnego (łącznie z metabolitem) w surowicy pacjentów w ng/ml

A. Pacjenci leczeni klomipraminą: stężenie klomipraminy i dezmetyloklomipraminy (CLO+DCLO). Zakres terapeutyczny 160–700 ng/ml. Wszyscy pacjenci otrzymywali klomipraminę w dawce 150 mg dziennie

Pacjent	Po 2 tyg.	Po 4 tyg.	Po 6 tyg.	Po 8 tyg.
J.C.	330,4	299,42	233,11	539*
A.N.	119,31	213,93	219,68	183,98
U.M.	340,42	378,98	399,58	214,4
W.C.	355,5	519,46	418,06	429
S.P.	345,26	403,34	414,84	241,08
M.D.	398,52	484,36	490	348,16
Z.S.	144,16	234,36	128,5	275,34
średnie stężenia leku \pm S.D.	290,5 \pm 102,6	361,9 \pm 109	321,9 \pm 124	318,7 \pm 118

* Pacjentka otrzymała dodatkowo 300 mg pernazyny

B. Pacjent leczony amitryptyliną: stężenie amitryptyliny i nortryptyliny (AMI+NOR). Zakres terapeutyczny 150–250 ng/ml. Otrzymywał amitryptylinę w dawce 150 mg dziennie

Pacjent	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.
S.U.	229,74	228,3	193,22	222,51

C. Pacjenci leczeni imipraminą: stężenie imipraminy i dezmetyloimipraminy (IMI+DMI). Zakres terapeutyczny 150–300 ng/ml. Pacjentka M.M. otrzymywała imipraminę w dawce 100 mg dziennie, pozostali pacjenci 150 mg/dziennie

Pacjent	po 2 tyg.	po 4 tyg.	po 6 tyg.	po 8 tyg.
M.M.	166,41	142,71	251,77	206,03
T.B.	206,03	26,79	0*	0*
M.Ch.	pacjent wypadł z badań			
Z.N.	25,73	pacjent wypadł z badań		
A.B.	166,9	194,05	183,4	118,88
M.N.	brak danych	310,61	319,87	252,27
Z.R.	319,92	233,48	318	266,97
średnie stężenia leku \pm S.D.	176,9 \pm 94,2	181,5 \pm 94,8	314,6 \pm 118,4	168,8 \pm 99

* Opis w tekście

Wnioski

1. W badanej grupie pacjentów uzyskano znaczną poprawę u 11 z 13 leczonych osób (co stanowi 83%).

2. Terapia monitorowana TLPD okazała się bezpieczna, nawet u pacjentów geriatrycznych (mającenie wystąpiło u pacjentki z zanikami mózgu).

3. Wydaje się, że w przypadkach niepowodzeń w leczeniu, terapia monitorowana przyczyniła się do wyjaśnienia przynajmniej niektórych powodów tych niepowodzeń.

Piśmiennictwo

1. Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia Monitorowana*, 1994, 7-9, 58-61, 63-64, 286-297.
2. Evans W.E., Oellerich M., Holt D.W.: *Therapeutic drug monitoring clinical guide*. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, 1994, 127-147.
3. Jarema M.: Test hydroksylacji debryzochiny jako przykład nowych możliwości badawczych w psychofarmakologii. *Psychiatr. Pol.*, 1995, XXIX, 56-66.
4. Kunicki P., Filipek M., Podleśny J., Wawer Z., Sitkiewicz D.: Oznaczanie debryzochiny i 4-hydroksydebryzochiny w moczu dla określenia fenotypu hydroksylacji. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 1994, 5 (3), 132-137.
5. Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M., Skalski M., Kunicki P.: Genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania leków przeciwdepresyjnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995, 2-3, 3-16.
6. Prescorn S.H.: Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 47, 1, Suppl., 24-80.
7. Prescorn S.H., Dorey R.C., Jerkovich G.S.: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Clin. Chem.*, 1988, 34, 822-828.
8. 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.
9. Szymura-Oleksiak J.: Definicja głównych pojęć farmakokinetycznych. W: Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia Monitorowana*, 1994, 36-38.
10. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A., Wyska E., Zięba A.: Farmakokinetyka kliniczna trójpieniowych leków przeciwdepresyjnych. Część I: Właściwości farmakokinetyczne. *Psychiatr. Pol.*, 1993, 27, 683-692.
11. Wells B.: Introduction to psychoactive drugs. Tricyclic antidepressants. W: Taylor W., Cavinness M.H.D. (red.): *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring*. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Irving, Texas, 1986, 449-470.
12. Wong S.H.Y.: Therapeutic monitoring of tricyclic antidepressants: rationale and methodology update. W: *Advances in therapeutic drug monitoring*. Tanaka K. (red.), Enterprise, Tokyo, 1990.