

*Julita Kuczyńska, Justyna Goluch, Maria Radziwoń-Zaleska,  
Halina Matsumoto, Michał Skalski, Anna Dziklińska, Andrzej Wakarow*

## **Terapia monitorowana depresji u pacjentów leczonych imipraminą**

Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej Akademii Medycznej w Warszawie

Katedra i Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie

### **Streszczenie**

U sześciu pacjentów z rozpoznaną depresją endogenną monitorowano przebieg leczenia imipraminą przy pomocy metody FPIA. Otrzymane wyniki porównano z oznaczeniem poziomu leku i jego aktywnego metabolitu metodą HPLC, a także ze stanem klinicznym pacjentów.

### **Summary**

Six patients with endogenous depression were treated with imipramine (IMI). Serum concentrations of imipramine and its active metabolites were measured by FPIA metode. Results were compared with received by HPLC metode.

### **Wstęp**

Dotychczasowe badania dowiodły, że nie można przewidzieć skutków leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi na podstawie takich cech demograficzno-klinicznych jak: wiek, płeć, typ choroby afektywnej, głębokość zespołu depresyjnego, nasilenie jego poszczególnych cech (Beręsewicz M. i in. 1991).

Także stosowanie standardowych dawek, nie uwzględniających różnic międzyosobniczych w szybkości wchłaniania, dystrybucji, wiązania z białkami, eliminacji z ustroju, jak również genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania leków sprawia, że u części pacjentów terapia nie powoduje spodziewanego efektu terapeutycznego, zaś u innych wywołuje nasilone objawy niepożądane (Matsumoto H. i in. 1998, Preskorn S.H. 1993, Preskorn S.H. i in. 1989, Szymura-Oleksiak J. i in. 1993). Uzasadnione więc wydaje się zastosowanie terapii monitorowanej stężeniem leku w celu zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia (Matsumoto H. i in. 1998, Radziwoń-Zaleska M. 1998, Szymura-Oleksiak J. i in. 1991). Zalety leczenia depresji pod kontrolą stężenia TLPD to m.in.:

- skrócenie czasu potrzebnego do optymalizacji dawki;
- gwarancja, że wszyscy pacjenci osiągną właściwe stężenie leku we krwi;
- umożliwienie podjęcia decyzji o odpowiednio szybkiej zmianie leczenia w przypadku braku współpracy między chorym a lekarzem jak i nadwrażliwości na dany lek;

- uzyskanie informacji, czy brak odpowiedzi na lek spowodowany jest opornością na ten sposób leczenia, czy też wynika z różnic w farmakokinetyce i biotransformacji u danego pacjenta (Matsumoto H. i in. 1998, Preskorn S.H. i in. 1989).

Zastosowanie metody FPIA w terapii monitorowanej stężeniem TLPD przyczyniło się znacznie do zwiększenia efektywności leczenia (Szymura-Oleksiak J. i in. 1991). Metoda FPIA jest prosta i szybka w wykonaniu, odznacza się zadowalającą czułością co sprawiło, że stała się powszechnie stosowana w leczeniu monitorowanym. Wadą jej jest łączny pomiar leku i jego metabolitów (zarówno aktywnych jak i nieaktywnych) we krwi, a te charakteryzują się często odmiennym profilem psychotropowym niż związek macierzysty (np. IMI i DMI). Wynik może również zostać zafałszowany w obecności związków strukturalnie podobnych do TLPD np. fenotiazyn, karbamazepiny (Baldessarini R. J. 1996, Matsumoto H. i in. 1998).

Oznaczanie LPD za pomocą metody HPLC charakteryzuje się dużą czułością i wysoką specyficznością w odniesieniu do leku macierzystego jak i jego poszczególnych metabolitów (Baldessarini R.J. 1996, Matsumoto H. i in. 1998).

## Cel pracy

Celem prezentowanej pracy była ocena korelacji stężenia imipraminy i jej demetylowanego metabolitu metodą FPIA z wynikami uzyskanymi metodą HPLC oraz ze stanem klinicznym pacjentów, u których rozpoznano depresję w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej.

## Material i metody

Badaniem objęto grupę 6 chorych obojga płci (4 kobiet i 2 mężczyzn) w wieku od 24 do 70 lat (średnia 45,7) z rozpoznaniem endogennej zespołu depresyjnego w przebiegu choroby afektywnej jedno- (3 pacjentów) i dwubiegunowej (3 pacjentów), hospitalizowanych w Katedrze i I Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie (tab. 1).

Chorzy leczeni byli imipraminą podawaną doustnie. Schemat dawkowania w poszczególnych dniach terapii został przedstawiony w tabelach 2, 3, 4, 5, 6. Niektórzy pacjenci ze względu na zaburzenia snu lub stany niepokoju otrzymywali dodatkowo: Lorafen (lorazepam – pacjenci nr 1, 2, 3), oraz Hydroxyzinum (hydroksyzyna – pacjenci nr 4, 6).

Troje spośród badanych chorych wymagało dodatkowego leczenia ze względu na stan somatyczny: pacjent nr 1 otrzymywał Polfenon (propafenol) i Enarenal (enalapril) z powodu nadciśnienia tętniczego i częstoskurczu nadkomorowego; pacjent nr 2 przyjmował Ranigast (ranitydyna) oraz Boldaloin (boldyna). Pacjent nr 4 otrzymywał Effortil (etylefryna) a także ze względu na zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa Majamil (diklofenak).

Tabela 1. Dane opisujące pacjentów objętych leczeniem

Nr pacjenta	Inicjały pacjenta	Wiek (lata)	Płeć	Waga (kg)	Rozpoznanie	Czas trwania choroby (lata)	Liczba hospitalizacji
1	K.E.	70	K	90	CHAJ*	25	3
2	Z.S.	50	K	58	CHAJ	12	1
3	M.A.	44	M	68	CHAD	3	1
4	Z.M.	60	K	62	CHAD**	3	4
5	M.G.	26	K	65	CHAJ	5	1
6	L.P.	24	M	75	CHAD	7	3

\* – Zaburzenia afektywne jednobiegunowe

\*\* – Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Tabela 2. Wyniki oznaczenia IMI i DMI w surowicy pacjenta nr 1

Nr badania	Dawka IMI	Oznaczenie metodą FPIA (ng/ml) (IMI + DMI)	Oznaczenie metodą HPLC (ng/ml)			Korelacja r
			Stęż. IMI	Stęż. DMI	Suma	
0	0	loq*	0	0	0	0,8569
1	50 mg/24h	68,82	61,35	0	61,35	
2	75 mg/24h	loq	36,99	0	36,99	
	75 mg/24h	162	67,35	22,03	89,68	
3	75 mg/24h	168	60,71	loq	60,71	
4	75 mg/24h	206	102,96	34,68	137,64	
5	75 mg/24h	162	64,18	47,55	111,73	
6	75 mg/24h	144	63,90	loq	63,90	

\* loq – (lowest of quality) najniższe oznaczalne stężenie, charakteryzujące się dobrą powtarzalnością

Tabela 3. Wyniki oznaczenia IMI i DMI w surowicy pacjenta nr 2

Nr badania	Dawka IMI	Oznaczenie metodą FPIA (ng/ml)	Oznaczenie metodą HPLC (ng/ml)			Korelacja r
			Stęż. IMI	Stęż. DMI	Suma	
0	0	0	loq*	loq	0	0,9328
1	50 mg/24h	24,38	loq	loq	0	
2	75 mg/24h	24,68	44,47	loq	44,47	
3	125 mg/24h	105,7	41,91	28,82	70,73	
4	125 mg/24h	181	85,53	51,64	137,17	
5	125 mg/24h	152,6	51,22	27,81	79,03	
6	125 mg/24h	107	51,31	23,65	74,96	

\* loq – (lowest of quality) najniższe oznaczalne stężenie, charakteryzujące się dobrą powtarzalnością

Głębokość depresji oceniano za pomocą 21 czynnikowej Skali Depresji Hamiltona (HDSR) (Hamilton M. 1960). Granice przedziałów dla poszczególnych stopni ciężkości zespołu przedstawiają się w następujący sposób: brak depresji 0–7 punktów, łagodna depresja 8–17 punktów, umiarkowana depresja 18–25 punkty, ciężka depresja 26 i więcej punktów. W badanej

Tabela 4. Wyniki oznaczenia IMI i DMI w surowicy pacjenta nr 3

Nr badania	Dawka IMI	Oznaczenie metodą FPIA (ng/ml)	Oznaczenie metodą HPLC (ng/ml)			Korelacja r
			Stęż. IMI	Stęż. DMI	Suma	
0	0	53	89,46	loq*	89,46	0,5226
1	50 mg/24h	37,8	60,44	32,05	92,49	
2	75 mg/24h	loq	loq	loq	0	
3	150 mg/24h	31,2	52,50	loq	52,50	
dodatkowe	150 mg/24h	60,8	41,37	loq	41,37	
4	150 mg/24h	93	loq	loq	0	
dodatkowe	150 mg/24h	99	50,76	loq	50,76	
5	150 mg/24h	120,7	46,93	loq	46,93	
6	150 mg/24h	203,2	132,89	0	132,89	
dodatkowe	150 mg/24h	106,9	78,50	loq	78,50	

\* loq – (lowest of quality) najniższe oznaczalne stężenie, charakteryzujące się dobrą powtarzalnością

Tabela 5. Wyniki oznaczenia IMI i DMI w surowicy pacjenta nr 4

Nr badania	Dawka IMI	Oznaczenie metodą FPIA (ng/ml)	Oznaczenie metodą HPLC (ng/ml)			Korelacja r
			Stęż. IMI	Stęż. DMI	Suma	
0	0	0	40,36	0	40,36	0,8764
1	50 mg/24h	28,16	73,49	0	73,49	
2	50 mg/24h	0	29,60	0	29,60	
3	75 mg/24h	91,7	54,32	0	54,32	
4	100 mg/24h	95,3	59,80	50,64	110,44	
5	150 mg/24h	148	94,38	25,19	119,57	
6	150 mg/24h	137,3	98,94	23,12	122,06	

Tabela 6. Wyniki oznaczenia IMI i DMI w surowicy pacjenta nr 5

Nr badania	Dawka IMI	Oznaczenie metodą FPIA (ng/ml)	Oznaczenie metodą HPLC (ng/ml)			Korelacja r
			Stęż. IMI	Stęż. DMI	Suma	
0	0	0	loq*	0	0	0,9020
1	100 mg/24h	loq	46,02	0	46,02	
2	75 mg/24h	0	loq	0	0	
3	75 mg/24h	333	41,37	54,26	95,63	
4	75 mg/24h	271	loq	111,78	111,78	
5	75 mg/24h	309	32,5	106,5	139,05	
6	75 mg/24h	174	loq	99,02	99,02	

\* loq – (lowest of quality) najniższe oznaczalne stężenie, charakteryzujące się dobrą powtarzalnością

grupie chorych głębokość depresji wahała się przed leczeniem od 25 do 34 punktów (średnio 27,5), u trzech pacjentów mieściła się w przedziale depresji umiarkowanej, zaś u pozostałych w przedziale depresji ciężkiej. Dane na temat pacjentów zawiera tabela 1.

Poziom imipraminy i desipraminy w surowicy chorych oznaczany był metodą FPIA (badanie wykonano w Katedrze i Klinice Psychiatrycznej AM w Warszawie) oraz metodą HPLC według następującego schematu:

- 0 – przed rozpoczęciem terapii,
- 1 – po 3 h od dawki testowej 50 mg p.o.,
- 2 – po 24 h od dawki testowej,
- 3 – po 2 tygodniach leczenia imipraminą,
- 4 – po 4 tygodniach leczenia imipraminą,
- 5 – po 6 tygodniach leczenia imipraminą,
- 6 – po 8 tygodniach leczenia imipraminą
- D – badanie dodatkowe.

Zastosowane dawki imipraminy oraz wyniki oznaczenia leku i jego metabolitu w poszczególnych dniach leczenia zamieszczono w tabelach 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Tabela 7. Średnie stężenia leku i jego metabolitu w badanej grupie chorych oznaczone metodą HPLC

Nr pobrania	Liczba pacjentów	Śr. stęż. (ng/ml) (IMI + DMI) $\bar{x}_{sr} \pm SD$	Wartość minimalna (ng/ml)	Wartość maksymalna (ng/ml)
0	5	25,96 ± 17,69	0	89,46
1	5	54,67 ± 15,64	0	92,49
2	5	22,21 ± 9,37	0	44,47
3	5	66,78 ± 7,88	52,50	95,63
4	5	99,41 ± 25,54	0	137,64
5	4	89,32 ± 16,63	46,93	111,73
6	4	98,45 ± 17,05	63,90	132,89

W przypadku dwóch chorych wykonano dodatkowe oznaczenia: u pacjenta nr 1 w 8 dniu leczenia, natomiast u pacjenta nr 3 w 19, 34 i w 91 dniu leczenia. Wyniki tych pomiarów zawierają tabele 2 i 4.

Powodem wykonania dodatkowych oznaczeń było podejrzenie o zaprzestanie zazywania leku.

Stan psychiczny pacjentów na poszczególnych etapach leczenia oceniano za pomocą skal psychometrycznych: HDRS, HARS, CGIS (Hamilton M. 1960, Hamilton M. 1959, Pużyński St., Beręsewicz M. 1993).

Efekt terapeutyczny oceniano na podstawie różnicy sumarycznej punktacji skal psychometrycznych w odniesieniu do badania przed rozpoczęciem leczenia.

Działania niepożądane i ich nasilenie oceniano na podstawie zmian punktacji w Skali Działań Niepożądanych (SERS) w stosunku do badania przed zastosowaniem farmakoterapii (Pużyński St., Beręsewicz M. 1993).

Z programu został wykluczony pacjent nr 6, u którego w 20 dniu terapii nastąpiła zmiana fazy choroby w stan maniackalny z silnym pobudzeniem psychoruchowym.

Do pracy użyto chromatografu firmy Shimadzu wyposażonego w pompę LC-10 AS, detektor SPD-10 AV oraz integrator komputerowy z oprogramowaniem Chromax. Zastosowano kolumnę Symmetry C8 5  $\mu\text{m}$  3,9  $\times$  150 mm (Waters) o pojemności pętli 100  $\mu\text{l}$ . Jako fazę ruchomą zastosowano mieszaninę acetonitrylu: 1% wodny roztwór trietyloaminy (pH = 5,5) w stosunku 50 : 50. Szybkość przepływu ustalono na 0,6 ml/min. Pomiar przeprowadzono przy długości fali  $\lambda = 254$  nm.

## Wyniki i omówienie

Wykorzystując technikę HPLC oznaczano w surowicy krwi pacjentów poziom imipraminy i desipraminy.

Korzystając z przygotowanych krzywych wzorcowych dokonano obliczeń stężeń imipraminy i jej metabolitu. Wyniki zawarto w tabelach 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Wyniki otrzymane w stanie stacjonarnym metodą FPIA są znacznie wyższe niż te, które uzyskano przy pomocy HPLC. Powodem tego jest fakt, że metoda FPIA nie jest specyficzna, w związku z czym otrzymano sumę stężeń IMI, DMI, ich pochodnych hydroksylowych a także związków strukturalnie podobnych, jeżeli były obecne w badanej surowicy. Natomiast techniką HPLC oznaczano wyłącznie stężenie IMI i DMI, stąd dużo niższe wyniki. Potwierdzają to dane z piśmiennictwa (Baldessarini R.J. 1996).

Korelacja wyników otrzymanych metodą FPIA i HPLC dla poszczególnych chorych mieści się w zakresie od 88 do 93% i przedstawia się podobnie jak u innych autorów (Hackett L.P. i in. 1998). Wyjątek stanowi pacjent nr 3, u którego korelacja wyników była niezadowalająca (52%).

W badanej grupie pacjentów stężenie leku i jego metabolitu po 3 i 24 h od podania dawek jednorazowych były istotnie niższe niż po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Jest to zgodne z zasadami farmakokinetyki i danymi prezentowanymi w piśmiennictwie (De Vane C.L., Jarecke C.R. 1994, Radziwoń-Zaleska M. 1998).

Wyższe stężenie IMI i DMI u pacjenta nr 3 w 3 h po podaniu dawki testowej wynika z faktu, że u tego chorego przed leczeniem była obecna IMI w surowicy, co potwierdza wynik oznaczenia przed rozpoczęciem terapii.

Czas potrzebny do ustalenia się stężenia terapeutycznego w surowicy przy leczeniu imipraminą był różny dla poszczególnych pacjentów i wahał się od 1 do 4 tygodni w zależności od zastosowanej metody oznaczenia. Jest on nieco dłuższy niż opisywany w literaturze (Gram L.F. i in. 1994, Szymura-Oleksiak J. i in. 1993).

Wyjątek stanowi pacjent nr 3, u którego stężenie terapeutyczne osiągnięte zostało dopiero po 4 tygodniach (oznaczenie metodą FPIA) i 8 tygodniach (oznaczenie metodą HPLC).

Wyniki przeprowadzonych oznaczeń stężenia IMI i DMI wykazały duże różnice w poziomach tych leków u poszczególnych pacjentów. Powodem tego

są prawdopodobnie indywidualne różnice w szybkości metabolizmu leku wynikające zarówno ze zróżnicowania wieku, płci, stanu somatycznego chorych, a także z uwarunkowań genetycznych (Matsumoto H. i in. 1995, Preskorn S.H. 1993, Szymura-Oleksiak J. i in. 1991).

W przypadku pacjenta nr 3 charakterystyczny jest brak desipraminy w poszczególnych próbach. Ponieważ jednocześnie metodą FPIA uzyskano dość wysokie wyniki, świadczyć to może o wysokim stężeniu pochodnych hydroksylowych w surowicy i zwiększonej aktywności izoenzymu CYP2D6. Jednak stwierdzenie to należałoby zweryfikować przy pomocy badań farmakogenetycznych (Beszlej J.A., Kiejna A. 1995, Matsumoto H. i in. 1995).

Mierzone w stanie stacjonarnym stężenia leku i jego metabolitu metodą FPIA mieściły się w zakresie stężeń terapeutycznych (150–300 ng/ml), w kilku przypadkach były nieco niższe i u jednego chorego poziom leku przekroczył granicę tego zakresu (Pużyński St. i in. 1992).

Wyniki uzyskane metodą HPLC były znacznie niższe i w żadnym przypadku nie został osiągnięty poziom terapeutyczny. Do pełnego obrazu niezbędne są wyniki oznaczenia stężenia pochodnych hydroksylowych posiadających również pewne działanie przeciwdepresyjne, co pozwoliłoby na głębszą interpretację otrzymanych wyników i ich odniesienie do stanu klinicznego pacjentów.

Efekt terapeutyczny oceniano na podstawie różnicy sumarycznej punktacji skal psychometrycznych (głównie HDRS i HARS) w odniesieniu do badania przed rozpoczęciem leczenia (CGIS) (Hamilton M. 1960, Hamilton M. 1959, Pużyński St., Beręsewicz M. 1993).

Pierwsze niewielkie poprawy pojawiły się już po 2 tygodniach farmakoterapii: w skali HDRS średni procent poprawy wynosił 6,8%, zaś w skali HARS 7,4%. Jest to zgodne z danymi spotykanymi w literaturze (Chodera A., Herman Z. 1997, Kostowski W., Pużyński St. 1996).

Znacząca poprawa stanu pacjentów mierzona w skali HDRS nastąpiła po 6 tygodniach leczenia (w przypadku pacjenta nr 1 i 5 po 4 tygodniach) i wahała się od 21,4 do 28,6% (średnio 25,2%). W skali HARS 2 pacjentów osiągnęło poprawę stanu klinicznego po 4 tygodniach, zaś pozostali po 6 tygodniach kuracji. Procent poprawy w skali HARS wahał się od 13,3 do 36,4% (średnio 23,8%).

Po 8 tygodniach farmakoterapii poprawa stanu pacjentów mierzona w skali HDRS u żadnego z chorych nie przekroczyła 40% (średnio 34,3%). Podobne wyniki uzyskano w skali HARS: procent poprawy  $\geq 40\%$  osiągnął tylko pacjent nr 1 (45,4%), a średnia poprawa wynosiła 36,6%.

Tak niskie wyniki świadczą o małym powodzeniu leczenia w świetle danych z piśmiennictwa, gdzie przyjmuje się, że znacząca poprawa lub remisja występuje przy redukcji objawów w skali HDRS  $\geq 50\%$ , według innych autorów  $\geq 70\%$  (3,32). Prawdopodobnie jest to spowodowane zbyt małą dawką leku, co potwierdzają niskie stężenia IMI i DMI w surowicy oznaczone metodą HPLC.

W pełni uzasadnione wydaje się zastosowanie metody HPLC w monitorowaniu stężenia leku we krwi jako bardziej specyficznej, dostarczającej informacji

o poziomie w surowicy zarówno leku macierzystego jak i jego poszczególnych metabolitów. Oznaczenia metodą HPLC eliminuje również fałszywie zawyżone wyniki otrzymane metodą FPIA, co ma szczególne znaczenie u osób leczonych dodatkowo innymi środkami mogącymi interferować w oznaczeniu z TLPD (np. często stosowanymi w leczeniu skojarzonym neuroleptykami).

## Wnioski

1. Wyniki oznaczenia stężenia imipraminy w surowicy pacjentów metodą FPIA są znacznie wyższe od poziomów uzyskanych metodą HPLC.
2. U badanych pacjentów nie stwierdzono związku między stężeniem imipraminy i desipraminy a stanem klinicznym chorych; efekt kliniczny zależy od czasu trwania leczenia.
3. Oznaczenie wykonane metodą FPIA nie informuje o rzeczywistym poziomie imipraminy i desipraminy; właściwe dane uzyskane mogą być przy zastosowaniu bardziej specyficznych metod, np. HPLC.

## Piśmiennictwo

1. Baldessarini R.J.: Drugs and treatment of psychiatric disorders: depression and mania. W: Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics, 9th edition, The McGraw – Hill Companies, 1996, 431–461
2. Beręsewicz M., Bidzińska E., Koszewska I., Puzyński St.: Wyniki stosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w terapii depresji endogennej. *Psychiatria Polska*, 1991, 25, 3–4: 111–118
3. Beręsewicz M., Bidzińska E., Koszewska I., Puzyński St.: Wczesne wyniki terapii trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi a przewidywanie powodzenia leczenia depresji endogennej. *Psychiatria Polska*, 1991, 25, 3–4: 25–31
4. Beszlej J.A., Kiejna A.: Znaczenie dla psychiatrii badania genetycznego polimorfizmu utleniania leków. *Psychiatria Polska*, 1995, 29: 45–56
5. Brosen K., Gram L.F.: First pass metabolism of imipramine and desipramine: impact of the sparteine oxidation phenotype. *Clin. Pharmacol. Therapeutics*, 1988, 43: 400–406
6. Chodera A., Herman Z.: *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1997, 327–349
7. DeVane C.L., Jarecke C.R.: Cyclic antidepressants. W: Evans W.E., Schentag J.J., Jusko W.J. (red.): *Applied pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring*, 1994, Applied Therapeutics Inc., Vancouver 1994, 33.1–33.47
8. Fogia J.P., Birder L.A., Perel J.M.: Determination of fluvoxamine in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatograph*, 1989, 495: 295–302
9. Gawrońska-Szklarz B.: Klasyfikacja enzymów mikrosomalnych cytochromu P-450. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 1995, 6: 159–166
10. Gram L.F., Sondergaard I., Christiansen J., Petersen G.O., Bech P., Reisby N., Ibsen J., Ortmann J., Nagy A., Dencker S.J., Jacobsen O., Krautwald O.: Steady-state kinetics of imipramine in patients. *Psychopharmacology*, 1984, 82: 310–317
11. Hackett L.P., Dusci L.J., Jilet K.F.: A comparison of high performance liquid chromatography and fluorescence polarization immunoassay for therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1998, 20: 30–34



12. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1960, 23: 56–62
13. Hamilton M.: The assessment of anxiety states by rating. *Brit. J. Med. Psychology*, 1959, 32: 50–55
14. Janiec W., Krupińska J. (red.): *Farmakodynamika*. PZWL, Warszawa 1999, 188–196
15. Kalinowski A.: Pozycja elektrowstrząsów w terapii zaburzeń psychicznych. *Psychiatria Polska*, 1991, 25: 61–69
16. Komender J., Mossakowski M.J. (red.): *Polski słownik medyczny*. PZWL, Warszawa 1996, 266
17. Kostowski W. (red.): *Farmakologia*. PZWL, Warszawa 1998, 845–863
18. Kostowski W., Pużyński St.: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1996, 390–472, 584–607
19. Majkowski J. (red.): *Elektroencefalografia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1989, 305–314
20. Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M., Skalski M., Dziklińska A.: Znaczenie terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi oraz badań farmakogenetycznych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. *Terapia*, 1998, 6: 3–8
21. Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M., Skalski M., Kunicki P.: Genetycznie uwarunkowany metabolizm leków psychotropowych. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii*, 1995, 2–3: 3–16
22. Nichols J.H., Charlson J.R., Lawson G.M.: Automated HPLC assay of fluoxetine and norfluoxetine in serum. *Clin. Chemistry*. 1994, 40: 1312–1316
23. Orzechowska-Juzwenko K.: *Podstawy farmakologii klinicznej*. Volumed S.C., Wrocław 1997, 178–188, 209, 201–202
24. Potter W.Z., Calil H.M., Sutfin T.A., Zavadil A.P., Jusko W.J., Goodwin F.K.: Active metabolites of imipramine and desipramine in man. *Clin. Pharmacol. Therapeutic*, 1982, 31: 393–401
25. Preskorn S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54/9 (suppl.): 14–34
26. Preskorn S.H., Jerkovich G.S., Beber J.H., Widener P.: Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: a standard of care issue. *Psychopharmacology Bulletin*, 1989, 25: 281–284
27. Pużyński St.: *Depresje i zaburzenia afektywne*. PZWL, Warszawa 1996, 15–37, 45–60, 86–118
28. Pużyński St., Beręsewicz M.: *Zasady rozpoznawania i leczenia zaburzeń psychicznych*. IPiN, Warszawa 1993, 235–267
29. Pużyński St. (red.): *Leksykon psychiatrii*. PZWL, Warszawa 1993, 451–452
30. Pużyński St. (red.): *Leczenie depresji*. PZWL, Warszawa 1992, 5–57, 75–91, 103–109
31. Pużyński St.: *Depresje*. PZWL, Warszawa 1988, 14–176, 380–462
32. Radziwoń-Zaleska M.: *Terapia monitorowana depresji*. Praca doktorska, Warszawa 1998
33. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.: *Pharmacology*. Churchill Livingstone, New York 1995, 576–596
34. Rybakowski J., Matkowski K., Linka M., Kasproicz-Dąbrowiecka A., Kanarkowski R., Lehmann W., Krzyżanowski M.: Monitorowanie leczenia depresji endogennej imipraminą i amitryptyliną. *Psychiatria Polska*, 1991, 25: 111–118
35. Sutfin T.A., DeVane C.L., Jusko W.J.: The analysis and disposition of imipramine and its active metabolites in man. *Psychopharmacology*, 1984, 82: 310–317
36. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A., Wyska E., Zięba A.: Farmakokinetyka kliniczna trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria Polska*, 1993, 27: 683–692
37. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A.: Użyteczność kliniczna monitorowania poziomu imipraminy i dezipraminy w surowicy chorych leczonych z powodu depresji endogennej. *Psychiatria Polska*, 1991, 25: 54–59
38. Zięba A., Pawłowski L.: Aktualne poglądy na mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatria Polska*, 1993, 27: 317–324