

*Maria Radziwoń-Zaleska, Halina Matsumoto, Michał Skalski,
Wojciech Androsiuk, Anna Dziklińska, Iwona Grobel, Paweł Kunicki*

Terapia monitorowana depresji

I Klinika Psychiatryczna Akademii Medycznej w Warszawie
Zakład Biochemii Instytutu Kardiologii w Warszawie-Aninie

Streszczenie

Terapia monitorowana depresji to metoda optymalizacji farmakoterapii, służąca zwiększeniu skuteczności i bezpieczeństwa terapii u indywidualnego chorego. Zastosowanie współczesnych technik monitorujących, takich jak: dokładna ocena stanu klinicznego, pomiar stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) we krwi czy ocena fenotypu hydroksylacji, umożliwia optymalizację terapii w odniesieniu do konkretnego pacjenta.

Na podstawie przeprowadzonej kuracji u 32 pacjentów leczonych TLPD z powodu epizodu dużej depresji, podjęto próbę analizy uzyskanych wyników, z uwzględnieniem ewentualnych czynników prognostycznych.

Summary

Therapeutic monitoring of depression is a method aiming at the optimization of pharmacotherapy, serving to enlarge the efficacy and safety of pharmacotherapy in an individual case of illness. The application of modern monitoring techniques, such as: precise clinical assessment, determination of tricyclic antidepressant (TCA) concentration in blood or assessment of phenotype of hydroxylation enable the optimization of therapy focused on a specific patient. On the example of therapy applied to 32 patients treated with TCA in major depression, a trial was taken up to analyse the obtained results, considering the eventual prognostic factors.

Wstęp

Terapia monitorowana jest metodą, w której przewiduje się pewien schemat postępowania leczniczego w zależności od wyników badań klinicznych i laboratoryjnych. Terapia monitorowana stężeniem leku (TDM) to sposób prowadzenia terapii z równoczesnym pomiarem stężeń leku w płynach biologicznych. Wynik badania laboratoryjnego w sposób bezpośredni wpływa na dawkowanie leku.

TDM jest metodą mającą na celu indywidualizację i optymalizację farmakoterapii w oparciu o zasady farmakokinetyki klinicznej oraz ilościowy pomiar efektu terapeutycznego i działań ubocznych. W swoim założeniu TDM ma służyć zwiększeniu skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii.

Z przeglądu piśmiennictwa dotyczącego zastosowania nowoczesnych technik monitorujących w farmakoterapii depresji wynika, że zastosowanie terapii monitorowanej depresji nie sprowadza się jedynie do określenia poziomu leku we krwi.

Wydaje się, że do znaczącego postępu w tej dziedzinie przyczyniły się następujące kierunki rozwoju:

1. Wprowadzenie do praktyki klinicznej uściślonych kryteriów diagnostycznych (ICD-10, DSM-IV).
2. Zastosowanie skal klinicznych do ilościowej oceny natężenia depresji (6, 12).
3. Zastosowanie terapii monitorowanej TLPD we krwi w praktyce klinicznej (1, 5, 9).
4. Uwzględnienie znaczenia badań farmakogenetycznych w prognozowaniu przebiegu farmakoterapii (2, 3, 8, 10).

Cel pracy

Celem pracy była ocena korelacji stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) we krwi ze stanem klinicznym w trakcie leczenia pacjentów, u których rozpoznano dużą depresję wg klasyfikacji DSM-III-R w przebiegu choroby afektywnej jedno- lub dwubiegunowej.

Materiał i metoda

Materiał stanowiło 32 pacjentów (21 kobiet i 11 mężczyzn) w wieku od 23 do 78 lat, hospitalizowanych od maja 1992 r. do stycznia 1997 r. w Szpitalu Nowowiejskim w Warszawie. Czas trwania choroby wahał się od 0,5 roku do 40 lat, liczba hospitalizacji od 1 do 13.

Po zakwalifikowaniu pacjenta do badań na podstawie badania diagnostycznego prowadzonego przez lekarza psychiatrę, pacjenci przez okres co najmniej tygodnia nie otrzymywali żadnych leków przeciwdepresyjnych. W przypadku wcześniejszego przyjmowania inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny okres ten był przedłużony do 6 tygodni.

Z badań wyłączeni byli pacjenci, u których stwierdzono: znacznego stopnia zagrożenie samobójstwem z koniecznością zastosowania elektrowstrząsów, bezwzględne przeciwwskazania do stosowania TLPD oraz nadużywanie innych leków lub alkoholu.

Przed rozpoczęciem farmakoterapii określono u pacjentów fenotyp hydroksylacji typu debryzochina/sparteina (D/S). U każdego z pacjentów wyznaczano współczynnik metaboliczny MR; pacjentów, u których MR był większy od 12,6 zaliczano do osób wolno metabolizujących leki (2, 7, 10).

Stan psychiczny chorych oceniano za pomocą skal psychometrycznych: Skali Depresji Hamiltona (HDRS)

Skali Lęku Hamiltona (HARS)

Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGIS)

Skali Działań Niepożądanych (SERS)

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

Stężenie TLPD we krwi oznaczano metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym (Fluorescence Polarization Immunoassay – FPIA), na analizatorze TDx firmy Abbott.

Jako zakresy stężeń terapeutycznych przyjęto dla:

imipraminy + dezypraminy	150–300 ng/ml (11)
amitryptyliny + nortryptyliny	150–250 ng/ml (14)
klomipraminy + dezmetylklomipraminy	160–700 ng/ml (4, 13).

Oceny efektu terapeutycznego i pomiaru stężenia TLPD we krwi dokonywano przed rozpoczęciem terapii, a następnie po 2, 4, 6 i 8 tygodniach prowadzonej kuracji. Wszyscy pacjenci byli leczeni TLPD. Kurację prowadzono w ten sposób, aby stężenie TLPD mieściło się w zakresie terapeutycznym.

Wyniki zanalizowano przy zastosowaniu: testu t-Studenta, testu χ^2 oraz analizy wieloczynnikowej.

Wyniki

Z 32 pacjentów zakwalifikowanych do badań przy wykonywaniu obliczeń wyłączono 2 pacjentki. Pacjentka MM (01) okazała się osobą wolno metabolizującą leki ($MR = 15$), wszyscy pozostali pacjenci to osoby szybko metabolizujące. Uzyskane wyniki współczynnika MR przedstawia rycina 1.

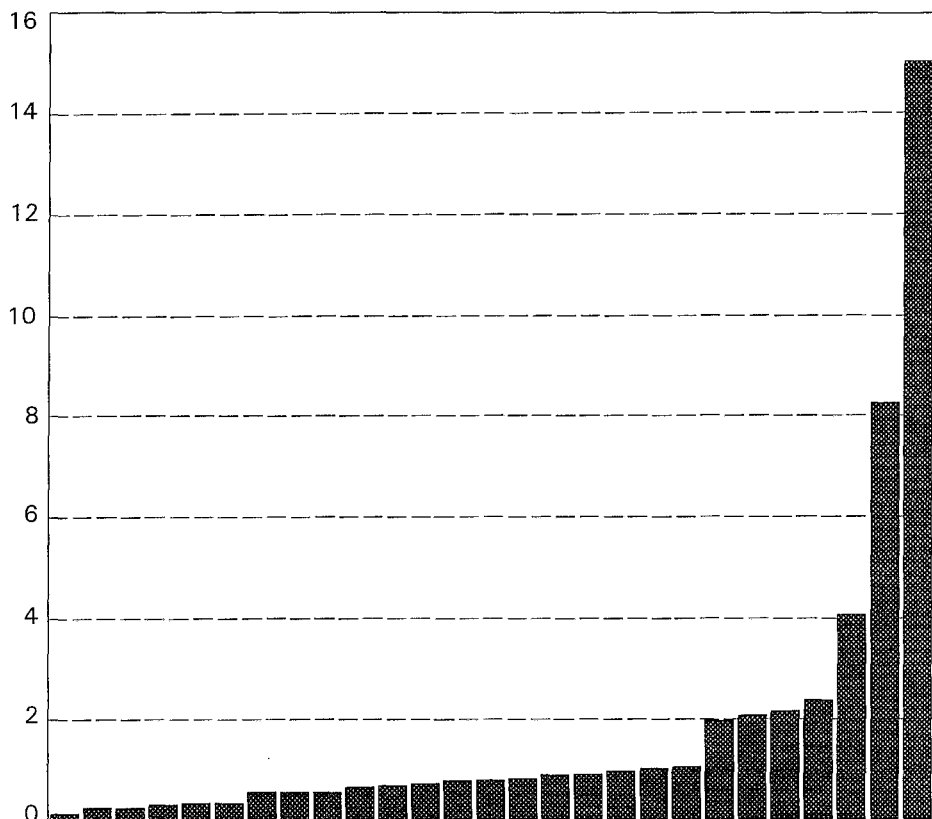
Pacjentce JC (04) w trakcie kuracji dołączono neuroleptyk, co jest niezgodne z protokołem badań.

W badanej grupie pacjentów poprawę stanu klinicznego uzyskano:

- w skalach HDRS i HARS po 8 tygodniach kuracji
- w skalach CGIS i SERS po 6 tygodniach kuracji
- stwierdzono istotną statystycznie różnicę dla średnich procentowej redukcji w skalach HDRS, HARS, CGIS i SERS we wszystkich kolejnych pomiarach.

Po 8 tygodniach prowadzonej kuracji, na podstawie oceny stopnia poprawy stanu klinicznego (procent redukcji w HDRS), podzielono pacjentów na dwie grupy: leczonych skutecznie ($n = 22$) i nieskutecznie ($n = 6$) (ryc. 2).

Istotną statystycznie różnicę uzyskano pomiędzy tymi grupami w 4, 6 i 8 tygodniu prowadzonej kuracji. W grupie pacjentów leczonych skutecznie stwierdzono istotną statystycznie różnicę we wszystkich skalach, na wszystkich



Ryc. 1. Wartości współczynnika MR u poszczególnych pacjentów

etapach leczenia. W grupie pacjentów leczonych nieskutecznie uzyskane istotne statystycznie wyniki w skalach klinicznych nie wykazywały prawidłowości.

Stężenie TLPD po 3 i 24 godzinach od podania dawek jednorazowych były istotnie niższe niż po osiągnięciu stanu stacjonarnego, w obydwu grupach.

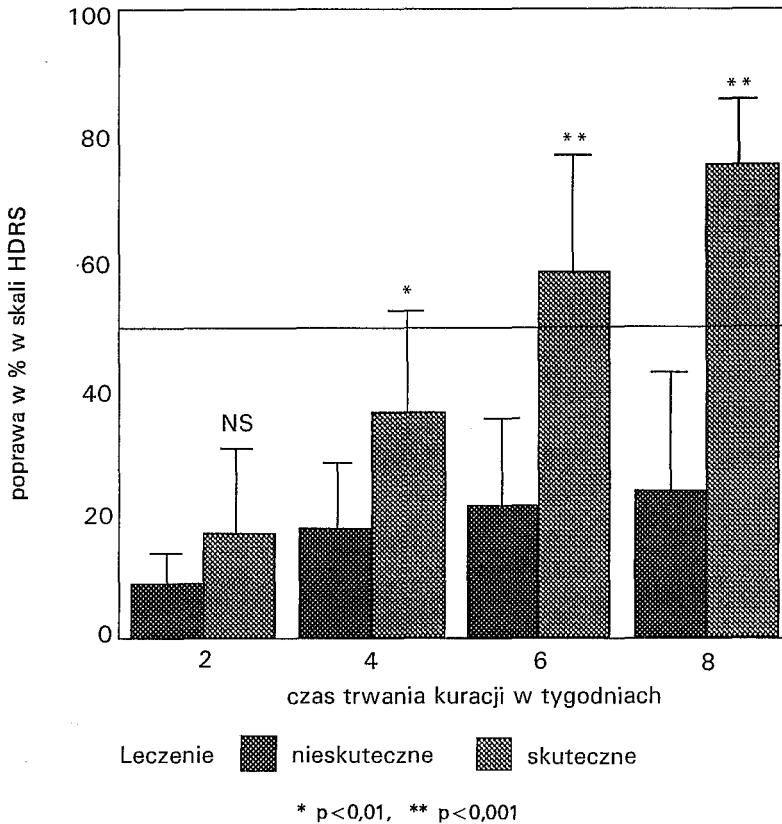
Testem χ^2 oceniano: procentową poprawę w poszczególnych skalach (podział na grupę leczoną skutecznie i nieskutecznie) i stężenie TLPD (zaliczając je do subterapeutycznego, terapeutycznego lub powyżej terapeutycznego).

Po 14 dniach kuracji, po 4, 6 i 8 tygodniach nie uzyskano zależności istotnej statystycznie pomiędzy procentową redukcją we wszystkich skalach i wartością stężenia TLPD.

W analizie wieloczynnikowej, w teście Mantela-Haenszelda nie stwierdzono zależności pomiędzy procentową poprawą stanu klinicznego (w HDRS) a stężeniem TLPD we krwi.

Poprawa stanu klinicznego i wartość stężenia zależała od czasu trwania kuracji (ryc. 3).

W każdej z grup stężenie TLPD osiągnęło poziom terapeutyczny po 14 dniach kuracji. W grupie pacjentów leczonych skutecznie ustabilizowało się w trakcie



Ryc. 2. Poprawa stanu klinicznego (w % skali HDRS) w dwóch grupach pacjentów – leczonych skutecznie i nieskutecznie

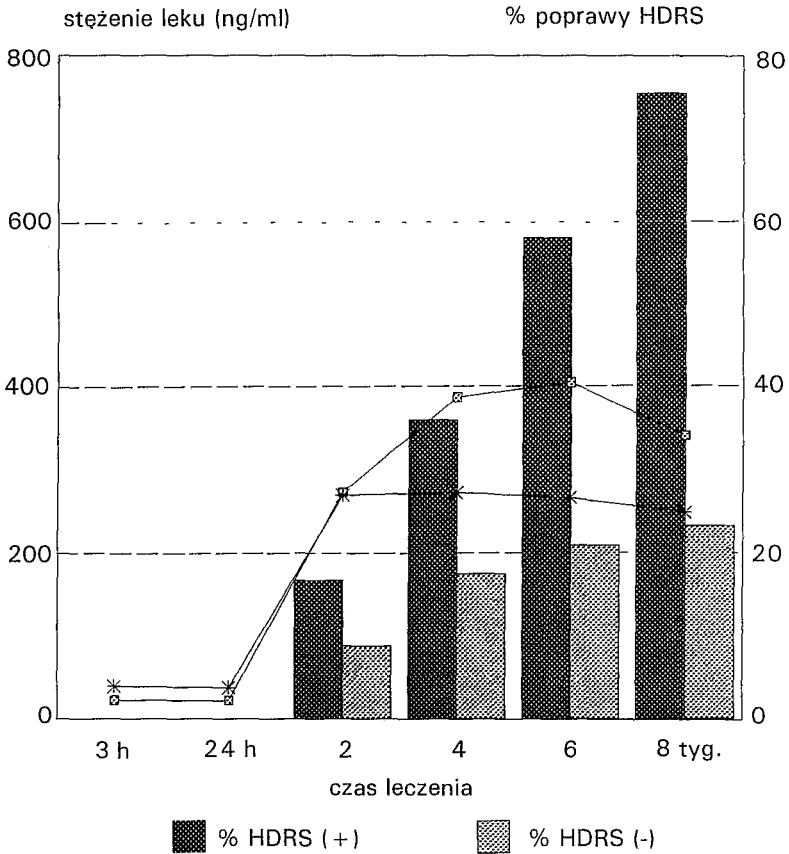
trwania kuracji, w grupie pacjentów leczonych nieskutecznie wykazywało większe wahania.

Wydaje się jednak, że zastosowanie do oceny stężenia TLPD we krwi metody pozwalającej na określenie wartości wskaźnika „lek stosowany/aktywny metabolit” mogłoby mieć większą wartość prognostyczną.

Przy zastosowaniu wielowymiarowej logistycznej analizy krokowej, uwzględniając podział pacjentów na leczonych skutecznie i nieskutecznie, jako jedyny parametr różnicujący te dwie grupy stwierdzono wyjściową wartość uzyskaną w SERS przed zastosowanym leczeniem.

Przy zastosowaniu modelu Cochran-Coxa, przy narzuceniu takich parametrów jak: wiek, waga, czas trwania choroby, liczba hospitalizacji, wyjściowe wartości we wszystkich skalach – stwierdzono wybranie parametru SERS – przed rozpoczęciem leczenia, jako jedynego parametru różnicującego te grupy.

Przy zastosowaniu tej samej analizy, oceniając ryzyko względne (odds ratio) ponownie stwierdzono wyróżnienie tego samego parametru. Wzrost

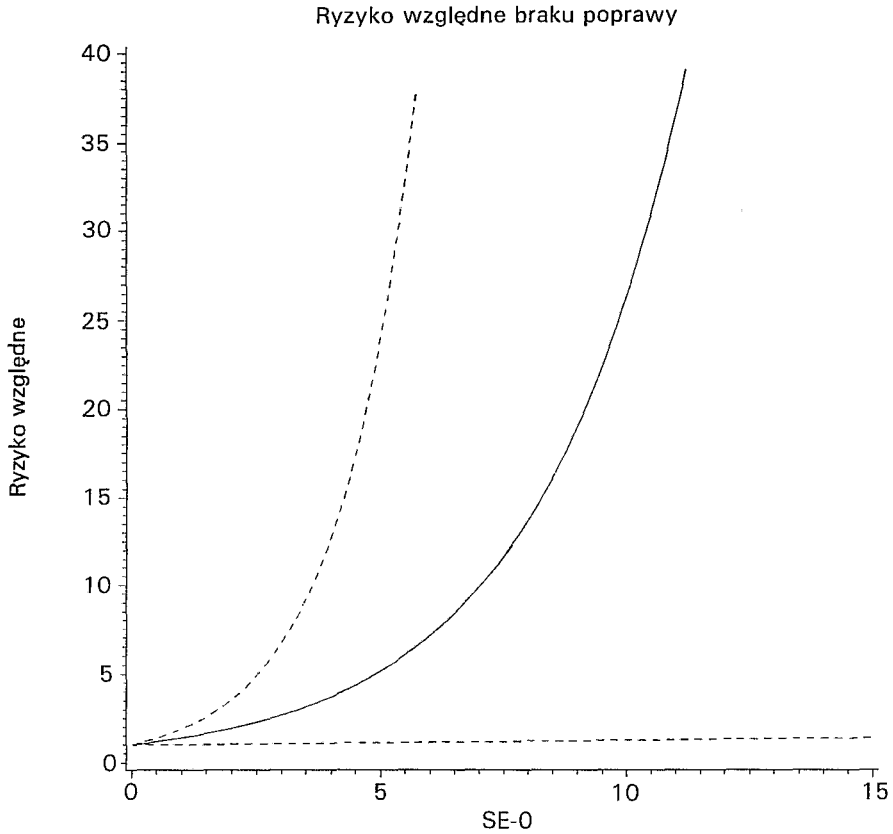


Ryc. 3.

wartości wyjściowej SERS o 1 punkt w skali, zwiększał prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie pacjentów leczonych nieskutecznie 1,39 razy, o 2 punkty – 1,92 razy, o 3 punkty – 2,66 itd. (ryc. 4).

Wnioski

1. Istotna poprawa stanu klinicznego, ustabilizowanie się stężenia terapeutycznego po 14 dniach kuracji oraz wyjściowa wartość uzyskiwana w Skali Objawów Niepożądanych (SERS) okazały się w badanej grupie czynnikami prognostycznymi dla dalszego przebiegu kuracji.
2. W przebadanym materiale wykazano brak związku pomiędzy stanem klinicznym i wartością łączną stężenia leków trójpierścieniowych i ich metabolitów. Poprawa stanu klinicznego i stabilizacja stężenia zależy od czasu trwania kuracji.



Ryc. 4. Ryzyko względne braku poprawy po 8 tyg. leczenia

Piśmiennictwo

1. Burke M.J., Prescorn S.H.: Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants. W: Bloom F.E., Kupfer D.J. (red.): Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress. Raven Press, Ltd., New York, 1995, 1053–1065.
2. Clark D.: Genetically determined variability in acetylation and oxidation therapeutic implications. *Drugs*, 1985, 29, 342–375.
3. Einchelbaum M., Spannbrucker N., Steincke B. et al : Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 16, 183–187.
4. Evans W.E., Oellerich M., Holt D.W.: Therapeutic drug monitoring clinical guide. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, 1994, 127–147.
5. Hammer W.M., Brodie B. B.: Application of isotope derivative technique to an assay of secondary amines: estimation of desipramine by acetylation with H³-acetic anhydride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1967, 157, 503–508.
6. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1960, 23, 56–62.
7. Johansson I. i wsp.: Ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1993, 90, 11825–11829.

8. 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.
9. Orsulak P.: Therapeutic Monitoring of Antidepressant Drugs: Guidelines Updated. *Ther. Drug Monit.*, 1989, 497-505.
10. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanych zmian metabolizmu leków. W: Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia monitorowana. Towarzystwo Terapii Monitorowanej*, Łódź, 1994, 56-66.
11. Prescorn S.H.: Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: an improvement over the dose-response approach. *J. Clin. Psychiatry*, 1986, 47, 1, Suppl., 24-80.
12. Pużyński S.: *Leksykon Psychiatrii*, PZWL, Warszawa, 1993, 451-452.
13. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A., Wyska E., Zięba A.: Farmakokinetyka kliniczna trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Część I: Właściwości farmakokinetyczne. *Psychiatr. Pol.*, 1993, 27, 683-692.
14. Wells B.: Introduction to psychoactive drugs. Tricyclic antidepressants. W: Taylor W., Cavines M.H.D. (red.): *A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring*. Abbott Laboratories, Diagnostic Division, Irving, Texas, 1986, 449-470.