

Monitorowana terapia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi

Therapeutic monitoring of tricyclic antidepressant drugs

Magdalena Grzesiak, Jan Aleksander Beszlej,
Monika Szewczuk-Bogusławska

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kiejna

Summary: Therapeutic drug monitoring (TDM) is used to optimise therapy by an assessment of the drug's plasma concentration. The indications for TDM according to Preskorn are: 1. well defined relationships between plasma concentration of a drug and its therapeutic efficacy, and between plasma level and adverse events and/or toxicity, 2. narrow therapeutic index of a drug, 3. significant interindividual variability of the dose – plasma concentration relationship, 4. delayed onset of action, 5. difficulty in early diagnosis of toxic events. Tricyclic antidepressants (TCA's) fulfill many criteria for TDM. Interethnic and interindividual differences in pharmacokinetics of TCA's lead to pronounced differences of plasma level. Interindividual variability of plasma concentration of TCA's is connected with age, concomitant diseases, genetically determined polymorphism of cytochrome P-450 enzymes (e.g. CYP2D6) and co-medications (the drug may change pharmacokinetic properties of TCA's).

There is no clear relationship between plasma concentration of TCA's and therapeutic efficacy of a drug. Contrary there is clear correlation between plasma level and adverse events (especially cardiotoxic and neurotoxic AE). Therapeutic ranges of plasma concentration for TCA's are well established. In the case of SSRI's or newer antidepressants the clear relationship between plasma level and their therapeutic effect, that is their efficacy and tolerability has not been determined yet. The relationships between plasma concentrations and efficacy and tolerability of TCA's, as well as therapeutic ranges of TCA's and other antidepressants are presented in this paper.

Słowa klucze: terapia monitorowana, leki przeciwdepresyjne

Key words: therapeutic monitoring, antidepressant drugs

Terapia monitorowana jest metodą optymalizacji leczenia przeciwdepresyjnego, oparta na oznaczeniach stałego stężenia danego leku w surowicy krwi. Według Preskorna i wsp. [1, 2] monitorowanie stężenia leku we krwi ma szczególne znaczenie, gdy:

a) istnieje dobrze zdefiniowana zależność między stężeniem leku a jego efektem

terapeutycznym oraz występowaniem objawów niepożądanych i objawów toksycznych

- b) lek charakteryzuje się niskim wskaźnikiem terapeutycznym, czyli istnieje mała różnica między stężeniem terapeutycznym a stężeniem toksycznym
- c) istnieją duże różnice osobnicze dotyczące zależności dawka–stężenie leku; taka sama dawka może dawać różne stężenie w surowicy krwi u różnych pacjentów – od wartości poniżej poziomu terapeutycznego do stężeń toksycznych
- d) długo oczekuje się na efekt terapeutyczny
- e) trudne jest wczesne rozpoznanie klinicznych objawów toksycznych.

Na liście wskazań do stosowania terapii monitorowanej w psychiatrii drugie miejsce po solach litu zajmują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) [3]. Monitorowanie stężenia TLPD pozwala zwiększyć skuteczność i bezpieczeństwo terapii, uniknąć objawów toksycznych, zredukować koszty leczenia, a w niektórych przypadkach sprawdzić stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich [1]. W przypadku TLPD nie ma wyraźnej zależności między dawką podawanego leku a jego stężeniem we krwi. Obserwuje się wyraźne różnice osobnicze i etniczne. Osoby rasy czarnej mają znacznie wyższe stężenia TLPD niż osoby rasy kaukaskiej leczone takimi samymi dawkami. Podobne różnice stwierdza się między populacją kaukaską a orientalną – osoby rasy orientalnej wymagają zwykle dawek o połowę mniejszych niż osoby rasy kaukaskiej [4, 5]. Zauważa się też znaczne różnice osobnicze w populacji rasy kaukaskiej między stężeniami TLPD we krwi osiąganymi przy takiej samej dawce [6, 7]. Różnice te mogą być nawet 40-krotne [8]. Lek podawany w takiej samej standardowej dawce może u różnych pacjentów osiągać stężenia subterapeutyczne, terapeutyczne bądź toksyczne. Ocenia się, że tylko około 40% pacjentów leczonych trzeciorzędowymi TLPD – amitryptyliną i imipraminą – osiąga stężenia terapeutyczne; w przypadku amin drugorzędowych (np. dezypraminy) jest to około 50% pacjentów [2, 9].

Wśród pacjentów leczonych standardowymi dawkami TLPD około 3%–15% osiąga stężenia przekraczające 400–500 ng/mL [1]. W przypadku dużej depresji tylko u 40–50% pacjentów stwierdza się odpowiedź na lek w czasie pierwszych 3–4 tygodni. U pacjentów, u których dawka leku została ustalona na podstawie jego stężenia we krwi, odsetek odpowiedzi sięga 70–75% [2, 10]. Utrzymanie stężenia leku w zakresie okna terapeutycznego zwiększa skuteczność terapii 1,7–3-krotnie w porównaniu z pacjentami, u których stężenie nie mieściło się w oknie terapeutycznym [11].

Nie stwierdzono wyraźnej zależności między dawką leku a efektem terapeutycznym tj. skutecznością a występowaniem objawów niepożądanych [2, 9, 12]. Mniej niż 40–50% pacjentów leczonych standardowymi dawkami leków osiąga optymalne stężenie we krwi [9]. Duży wpływ na stężenie leku ma biodostępność i tzw. efekt pierwszego przejścia, który warunkuje ilość „dostępnego” leku, tj. tej części podanej dawki, która z krążeniem ogólnym trafia m.in. do mózgu. Biodostępność wykazuje też istotne różnice osobnicze, np. dla nortryptyliny waha się od 46 do 70%, dla imipraminy – 29 do 77% [13]. Osobnicze różnice w stężeniach TLPD mogą być związane z genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem enzymów katalizujących przemiany metaboliczne TLPD (głównie CYP2D6, w mniejszym stopniu CYP2C19). W badaniu Nielsena, wśród pacjentów leczonych kломipraminą w dawce 75 mg/dz, średnie stęże-

nie leku (klomipramina + demetyloklomipramina) u osób szybko, czyli prawidłowo, metabolizujących leki torem oksydacji z udziałem CYP2D6 (tj. z fenotypem EM) wynosiło 710 ng/mL, natomiast u pacjenta wolno metabolizującego (z fenotypem PM) osiągnęło stężenie 2120 ng/mL [14]. Oprócz genetycznych uwarunkowań, na stężenie leku we krwi wpływa też szereg innych czynników, m.in. wiek i stan somatyczny pacjenta (np. występujące choroby układu krążenia, wątroby, nerek, choroby zakaźne, zaburzenia wchłaniania), stan odżywienia, procent tkanki tłuszczowej w ogólnej masie ciała, spożywanie alkoholu, palenie tytoniu, przyjmowanie innych leków, które mogą zmieniać parametry kinetyki TLPD [1, 3, 9, 15]. U osób w starszym wieku zmiany w stężeniu leku we krwi związane są m.in. ze zmniejszoną masą wątroby i zmniejszonym przepływem krwi przez wątrobę oraz zmianą objętości dystrybucji [12, 16]. U pacjentów powyżej 40 r.ż. obserwuje się liniową zależność między wiekiem a stężeniem amitryptyliny; pacjenci powyżej 60 r.ż. osiągają dwukrotnie wyższe stężenie amitryptyliny (w przeliczeniu na mg podanej dawki) niż pacjenci poniżej 40 r.ż. [1]. Dodatkowo może zmniejszyć się klirens nerkowy wolnych, nie sprzężonych z kwasem glukuronowym, hydroksymetabolitów, które mogą się kumulować w organizmie i przyczynić się do wystąpienia objawów toksycznych [9]. Stężenie hydroksymetabolitów TLPD osiąga wyższe wartości u osób w starszym wieku; przeciętnie stosunek stężenia hydroksymetabolitów do stężenia podanego leku wynosi 1–2:1; u osób w podeszłym wieku 3–4:1 [1]. Jednak nie u wszystkich osób w podeszłym wieku można stwierdzić podobne zmiany kinetyki TLPD zależne od wieku; grupa ta wykazuje ogromne różnice osobnicze, u wielu osób parametry kinetyczne leku nie różnią się od parametrów charakteryzujących populację osób młodych [9].

Pewien wpływ na różnice stężeń może mieć stosowanie różnych preparatów (generików) tego samego leku; generiki mogą różnić się zawartością substancji czynnej [15].

Zależność między stężeniem leku we krwi a efektem terapeutycznym

Zależność między stężeniem leku we krwi a efektem terapeutycznym nie jest tak jednoznaczna jak zależność dotycząca objawów niepożądanych i toksycznych, skuteczność zależy bowiem nie tylko od mechanizmu działania leku i jego właściwości farmakokinetycznych, ale również m.in. od „typu” depresji. Ocenia się, że TLPD mogą być skuteczne nawet u prawie 80% pacjentów z rozpoznaniem nawracających zaburzeń depresyjnych, bez objawów psychotycznych, u których epizod depresji trwa krócej niż 1 rok [10]. W tej grupie pacjentów można zaobserwować dosyć wyraźny związek między stężeniem leku a odpowiedzią na lek. Czynnikiem gorzej rokującymi dla skuteczności TLPD jest depresja z objawami psychotycznymi lub pobudzeniem psychomotorycznym, występujące objawy hipochondryczne, neurotyczne, somatyczne [10, 13, 17, 18].

Dla poszczególnych leków ustalono zakresy stężeń terapeutycznych (okna terapeutyczne), przy których skuteczność leku jest najwyższa, a jednocześnie najmniejsze jest ryzyko wystąpienia objawów toksycznych. Najmniej wątpliwości budzą wartości stężeń terapeutycznych dla nortryptyliny i dezypraminy – widoczna jest wyraźna

zależność między ich stężeniami a skutecznością (zależność krzywoliniowa). Mniej jednoznaczna jest ta zależność w przypadku amitryptyliny i imipraminy, a największej wątpliwości budzą zakresy stężeń ustalone dla pozostałych TLPD; w przypadku tych leków znacznie mniej jest dostępnych badań, bardzo zróżnicowana jest stosowana w nich metodologia i niewielkie liczebnie grupy badane, co sprawia, że wyniki tych badań często są sprzeczne [19]. Przyjmuje się, że optymalny terapeutycznie zakres stężeń dla trzeciorzędowych TLPD wynosi 100–300 ng/mL, natomiast dla TLPD drugorzędowych 50–150 ng/mL [8].

Zależność między stężeniem TLPD we krwi a występowaniem objawów niepożądanych i toksycznych

W przeciwieństwie do zależności między stężeniem leku a jego skutecznością, zależność między stężeniem leku a toksycznością jest wyraźna i nie budzi wątpliwości.

Najczęściej występujące objawy w trakcie terapii TLPD to objawy cholinolityczne związane z blokowaniem obwodowych i ośrodkowych receptorów muskarynowych. Objawy te występują często przy stężeniach subterapeutycznych [1]. Ryzyko wystąpienia objawów neurotoksycznych i kardiotoxycznych jest bardzo duże przy stężeniach powyżej 450 ng/mL [2, 6].

Objawy neurotoksyczne

Objawy neurotoksyczne występują średnio u około 6% pacjentów leczonych TLPD [2]. Preskorn i Jerkovich wyróżniają 4 grupy objawów neurotoksycznych [20]:

- objawy afektywne (obniżenie nastroju, senność i znużenie, społeczne wycofanie się i upośledzenie koncentracji uwagi)
- objawy ruchowe (ataksja, drżenia, drgawki)
- objawy psychotyczne (omamy, urojenia, zaburzenia myślenia)
- objawy organiczne (upośledzenie pamięci, agitacja, dezorientacja, majaczenie).

Metaanaliza dostępnych badań dotyczących objawów neurotoksycznych związanych z terapią TLPD, przeprowadzona przez Preskorna i Jerkovicha, wskazuje, że częstość występowania tych objawów waha się od 1,5% do 13%. Objawy te obserwowano przy dawkach 40–450 mg/dz [20]. Różnice wynikają prawdopodobnie z podejścia do objawów neurotoksycznych – przyjętej definicji objawów i kryteriów ich rozpoznania. Wśród pacjentów leczonych standardowymi dawkami leków objawy neurotoksyczne występowały u 4–8% leczonych. Autorzy metaanalizy zwrócili uwagę, że odsetek osób, u których wystąpiły objawy neurotoksyczne, zbliżony jest do odsetka osób z fenotypem CYP2D6 określanym jako PM, czyli wolno metabolizujących leki torem oksydacji z udziałem CYP2D6. Ryzyko wystąpienia objawów toksycznych znacząco wzrasta wraz ze wzrostem stężenia leku we krwi. Ryzyko to jest 13 razy wyższe, gdy stężenie przekracza 300 ng/mL i 37 razy wyższe przy stężeniach powyżej 450 ng/mL. Objawy neurotoksyczne stwierdzono u 67% pacjen-

tów leczonych TLPD, u których stężenie tych leków przekroczyło 450 ng/mL, oraz u 33% pacjentów, u których stężenie przekroczyło 300 ng/mL. Wśród pacjentów ze stężeniem leku poniżej 300 ng/mL częstość występowania objawów neurotoksycznych oceniono na 3% [1, 21, 22]. Najwcześniej pojawiają się klinicznie bezobjawowe zmiany w EEG (powyżej 300 ng/mL); przy wartościach powyżej 450 ng/mL wzrasta ryzyko wystąpienia majaczenia i napadów drgawkowych (typu grand mal), a powyżej 1000 ng/mL istnieje znaczne ryzyko śpiączki, przy czym w przypadku śpiączki nie jest to stałe stężenie wynikające ze stopniowej kumulacji leku, ale nagły wzrost związany z jego przedawkowaniem [20, 21, 22, 23, 24]. Wczesne objawy świadczące o toksycznym wpływie TLPD na o.u.n. są często bardzo trudne do uchwycenia i zwykle błędnie interpretowane jako pogorszenie się stanu psychicznego i nasilenie objawów depresji, co w konsekwencji prowadzi najczęściej do podwyższenia dawki i zaostrzenia się objawów toksycznych. Takimi objawami prodromalnymi jest m.in. pogorszenie się funkcji poznawczych i społeczne wycofanie się [9]. U pacjentów w wieku podeszłym objawy te mogą być traktowane jako objawy otępienne. Nie mają wartości prognostycznej niepożądane obwodowe objawy cholinolityczne – stwierdzono, że wyraźne objawy cholinolityczne występowały jedynie u 8% pacjentów, u których rozwinęły się objawy neurotoksyczne [20]. Giller i wsp. opisują przypadek pacjenta leczonego amitryptyliną, który przez wiele lat przejawiał łagodne objawy neurotoksyczne, traktowane jako utrzymujące się objawy depresyjne. Oznaczone stężenie leku we krwi pacjenta przekraczało zakres terapeutyczny. Po skorygowaniu dawki objawy ustąpiły [25].

Objawy kardiotoksyczne

Wpływ TLPD na układ sercowo-naczyniowy jest wyraźnie zależny od ich stężenia. Nie ma takiej zależności jedynie w przypadku objawów hipotonii ortostatycznej i tachykardii [2, 13]. Ryzyko wystąpienia objawów kardiotoksycznych zależy nie tylko od stężenia substancji macierzystej, ale także od stężenia jej hydroksymetabolitów, które wykazują silne właściwości kardiotoksyczne. Według Kessel i Simpsona profil działania kardiotoksycznego TLPD i ich metabolitów przedstawia się następująco (od najsilniejszego do najsłabszego działania): hydroksyimipramina > inne hydroksymetabolity TLPD > amitryptylina > imipramina, klomipramina > doksepina > nortryptylina, dezypramina [19].

Ryzyko wystąpienia objawów kardiotoksycznych wyraźnie wzrasta przy stężeniach TLPD przekraczających poziomy terapeutyczne. Już przy stężeniach powyżej 200 ng/mL zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń przewodzenia zatokowego, tj. zwolnienia przewodzenia w węzle zatokowo-przedsionkowym [26]. Stężenia powyżej 350 ng/mL zwiększają ryzyko wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego 1. stopnia [27, 28]. Przy stężeniach powyżej 1000 ng/mL istotnie wzrasta ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zatrzymania akcji serca [2, 13]. Istnieje wyraźna zależność między czasem trwania zespołu QRS a stężeniem TLPD

[2, 21, 29].

Stężenia terapeutyczne dla poszczególnych TLPD

Nortryptylina (NOR)

Pod względem określenia zakresu wartości stężeń terapeutycznych NOR jest jednym z najlepiej poznanych TLPD. Zależność między stężeniem NOR w surowicy a jej skutecznością wykazuje charakter krzywoliniowy. Ustalony dla NOR zakres stężeń terapeutycznych 50–150 ng/mL nie budzi wątpliwości [2, 6, 9, 11, 13, 30]. Utrzymanie stężenia NOR w tym zakresie stężeń pozwala uzyskać remisję u 66–70% pacjentów z dużą depresją, w porównaniu z 26–29% pacjentów, u których stężenie nie mieści się w oknie terapeutycznym [2, 31]. Uważa się, że najbardziej optymalne są stężenia zbliżone do dolnych wartości okna terapeutycznego [2].

Dezypramina (DMI)

Zależność między stężeniem DMI w surowicy a jej skutecznością wykazuje, podobnie jak NOR, charakter krzywoliniowy. Górna granica okna terapeutycznego wynosi 300 ng/mL, natomiast za dolną granicę zakresu terapeutycznego najczęściej przyjmuje się wartość 125 ng/mL [1, 6, 15, 32]. Niektórzy autorzy proponują wartość niższą, 115 ng/mL [9, 19, 31], zwracając uwagę, że przy stężeniu leku w zakresie wartości 115–160 ng/mL uzyskuje się remisję u około 60% pacjentów, podczas gdy przy wartościach nie mieszczących się w tym zakresie odsetek remisji wynosi tylko 20% [19]. Preskorn i Fast na podstawie metaanalizy dostępnych badań określili zakres terapeutyczny dla DMI jako 100–160 ng/mL. Przy tych wartościach wskaźnik remisji wyniósł około 59%, w porównaniu z 20% przy wartościach nie mieszczących się w tym przedziale [2]. Niższe wartości proponuje też Orzechowska-Juzwenko – od 75 do 160 ng/mL [30].

Amitryptylina (AMI)

W przypadku AMI oznacza się łączne stężenie AMI i jej demetylowanego metabolitu NOR. Wartość stężenia 250 ng/mL wyznacza górną granicę zakresu terapeutycznego AMI [6, 9, 19, 33, 34]. Najczęściej dolną granicę określają wartości 80 ng/mL [6], 100 ng/mL [19, 33], 120 ng/mL [9, 30, 34] lub 150–160 ng/mL [35, 36, 37]. Perry i wsp. na podstawie analizy wyników dostępnych w piśmiennictwie proponują niższe wartości stężeń zakresu terapeutycznego, 93–140 ng/mL, określając wskaźnik remisji w tym zakresie na 66%, natomiast przy stężeniach nie mieszczących się w tym zakresie – 26% [11]. Zbliżone wartości zakresu terapeutycznego AMI, również określone na podstawie metaanalizy dostępnych wyników, przedstawili Preskorn i Fast. Za najbardziej optymalny terapeutycznie uznali zakres stężeń 75–175 ng/mL [2]. Liczne badania potwierdzają, że przy wartościach powyżej 350 ng/mL wyraźnie wzrasta działanie kardi toksyczne AMI. Przy stężeniach około 350 ng/mL można już zaobserwować zmiany w EKG, mimo braku objawów klinicznych [19, 38].

Imipramina (IMI)

W przypadku IMI oznacza się łączne stężenie IMI i jej demetylowanego metabolitu DMI. U pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji zależność między stężeniem IMI a jej skutecznością, w określonym zakresie stężeń, ma charakter liniowy [2, 19, 38]. Minimalne stężenie niezbędne do uzyskania efektu terapeutycznego to 150 ng/mL [1, 6, 13, 19, 29, 30, 37]. Wyniki wielu badań wskazują jednakże, że IMI jest skuteczna dopiero przy wyższych stężeniach, około 180 ng/mL [9, 11], 225 ng/mL [38] lub nawet około 250 ng/mL [1, 39]. Przy stężeniach powyżej 265 ng/mL wskaźnik remisji wyniósł 42%, poniżej – tylko 15% [2]. Górną granicę zakresu stężeń terapeutycznych, 300 ng/mL, określono raczej w związku z działaniem toksycznym IMI niż jej działaniem terapeutycznym. Powyżej 300 ng/mL wyraźnie wzrasta ryzyko wystąpienia majaczenia [20], a powyżej 350 ng/mL nasila się działanie kardi toksyczne [2].

Doksepina (DPI)

W przypadku DPI oznacza się łączne stężenie DPI i jej demetylowanego metabolitu demetylodoksepiny. Stosunkowo niewiele jest badań określających zależność między stężeniem tego leku a jego efektem terapeutycznym, a dostępne wyniki dotyczą zwykle małych liczebnie grup. Nie stwierdzono istotnej zależności między stężeniem tego leku a jego skutecznością. Uważa się, że optymalny efekt terapeutyczny związany jest z zakresem stężeń 150–250 ng/mL [6, 9]. Leucht i wsp. proponują niższe wartości zakresu terapeutycznego: 50–250 ng/mL. W ich retrospektywnej ocenie tylko 9% pacjentów leczonych DPI uzyskało stężenie mieszczące się w zakresie 150–250 ng/mL, u 88% stwierdzono stężenie subterapeutyczne [40].

Klomipramina (KMI)

W przypadku KMI oznacza się łączne stężenie KMI i jej demetylowanego metabolitu demetyloklomipraminy. Zakresy stężeń terapeutycznych ustalone dla KMI wykazują znaczące różnice; dotyczą one przede wszystkim wartości górnej granicy zakresu. Nie ma jasności co do zależności między stężeniem KMI a jej skutecznością. Dostępne wyniki są często sprzeczne [41, 42, 43]. Najczęściej proponuje się następujące zakresy stężeń KMI jako najbardziej optymalne terapeutycznie: 150–300 ng/mL [19], 175–400 ng/mL [8] oraz 160–700 [44].

Zależność między efektem terapeutycznym i występowaniem objawów niepożądanych a stężeniem innych leków przeciwdepresyjnych we krwi

W przypadku nowszych leków przeciwdepresyjnych nie stwierdzono dotychczas jednoznacznie istotnej zależności między ich stężeniem we krwi a efektem terapeutycznym, skutecznością i występowaniem objawów niepożądanych [8, 45–49]. Brak tej zależności w badaniach nie oznacza jednak, że taka zależność nie istnieje. Zwraca się uwagę, że dotychczas stosowane metody oznaczania leków mogą być niewystarczające, nie uwzględniają bowiem, istniejących w przypadku wielu leków nowej generacji, form enancjomerycznych leku o zróżnicowanych właściwościach farmakodynamicznych

ńłđřđčč 'äē' ĩññ' :

1. Đđřăčēüüĩ idđlălē, ĩĩř' řřăčñčēĩññü ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ēłęřđññăr č łăĩ ńłđřđłăñč=łñęčē yōđłęññē č ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ēłęřđññăr č đĩ' äēłĩčłē đ'ĩăt=ĩúō ñčēđññēĩă č / ččē ññęčē=łñęčō 'äēłĩčē.

2. ĩčęčē đ'ięřčñłēü alēññăč' ēłęřđññăr.

3. Čĩř=čñłēüĩüł đřččē=č' ēč=ĩññĩĩăt đ'ĩđ' äęř, ĩñĩñ' ũčłń' ę řřăčñčēĩññč äĩęř – ęĩĩōłĩńđřōč' đđłđřđñř.

4. Čřđ'ĩčăřēüē ńłđřđłăñč=łñęčē yōđłęñ.

5. Nđōăĩññč ñ đřĩčē äčřăĩññčđĩăřĩčłē ññęčē=łñęčō ñčēđññēĩă.

Ēłęřđññărčč, ęĩĩđüē čñđ'ięĩ' ĩñ đ'ięřčřĩč' ę ęĩĩčñđčēĩăō ńłđřđčč, 'äē' ĩññ' ñđ, ōęięüōłăüł řĩñčăłđđłññčăĩüł ēłęřđññăr (ÑĒĒĒ). Yñĩč=łñęčł č ēč=ĩññĩüł đřččē=č' â ôřđęřięęĩłñčēł ĒĒĒĒ ēĩăōñ đđčăĩăčñü ę ñóůłññăłĩüē đřčĩčōřē â ęĩĩōłĩńđřōč' ō ēłęřđññăr â ęđĩăč. Lihnostnye đřčĩčōy äĩññčăřłēüē ęĩĩōłĩńđřōčēj ĒĒĒĒ ñă' čřĩü, ē.đ., ñ äĩčđřñññē ñĩñóůłññăōțüčēč ñĩęřñč=łñęčēč äĩēłčĩ' ēč, äłĩłñč=łñęč ĩăōñēĩăēłĩüē đ'ięčēĩđōččēĩē yĩččēĩă öčñĩōđĩęř Đ- 450 (ĩđ' NŌĐ2Ă 6), ř ñřęčł ñ čĩüčč, ĩăĩñăđłēłĩü đđčēłĩ' łēüčē ēłęřđññărčč, ęĩĩđüł ēĩăōñ ččēłĩčñü ôřđęřięęĩăč=łñęčł ĩñăłĩññčē ĒĒĒĒ.

Ăüăřăü: ĩł đ'řăñăłđčăłĩ ĩăĩęĩř=ĩē řřăčñčēĩññč ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ĒĒĒĒ č čō yōđłē-ñčăĩññüť. N äđōăĩē ññđĩü, ĩăĩñđōčłĩř ñłĩř' řřăčñčēĩññü ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ĒĒĒĒ â ęđĩăč č ĩñđčōřñłēüüē alēññăčłē (ĩñăłĩü đ'ĩ' äēłĩčłē ęřđăčĩññęč=łñęčō č ĩłăđĩññęč=łñęčō ñčēđññēĩă).

Ăē' ĒĒĒĒ ōññĩřăēłĩü idđlălēłĩüł đřăčōñü ńłđřđłăñč=łñęčō ęĩĩōłĩńđřōčłē. Ă ñēō=ř' ō đđčēłĩłē' ĩăüō ēłęřđññă ñ řĩñčăłđđłññčăĩüē alēññăčłē, äĩ ñčō đ'ĩđ ĩł ĩăĩřđōčłĩü ĩăĩęĩř=ĩē řřăčñčēĩññč ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ēłęřđññăr â ęđĩăč č ńłđřđłăñč=łñęčē yōđłęññē, yōđłęñčăĩññüť č đ'ĩ' äēłĩčłē đ'ĩăt=ĩúō ñčēđññēĩă.

Ă đřăĩł ĩăñóčăłĩř řřăčñčēĩññü ēłcăo ęĩĩōłĩńđřōčłē ĒĒĒĒ â ñüăđñęł ęđĩăč, łăĩ yōđłē-ñčăĩññüť č tolerantnost=[. Đđłăññăēłĩü ñřęčł đřăčōñü ńłđřđłăñč=łñęčłäĩ alēññăč' ĒĒĒĒ č čĩüō řĩñčăłđđłññčăĩüō đđłđřđñřă.

Monitoring in der Therapie mit trizyklischen antidepressiven Medikamenten

Zusammenfassung

Monitoring in der Therapie ist eine Methode der Optimalisierung der Behandlung, die sich auf die Markierung der Konzentration des Medikaments im Blutserum stützt. Nach Preskorn sind die Indikationen zu dieser Therapie: 1. Gut definierte Abhängigkeit zwischen der Konzentration des Medikaments und seiner therapeutischen Wirkung und zwischen der Konzentration des Medikaments und dem Auftreten der unerwünschten Symptome und/oder toxischen Symptome; 2. Niedriger therapeutischer Index des Medikaments; 3. Bedeutende persönliche Unterschiede, die die Abhängigkeit zwischen der Dosierung und Konzentration des Medikaments betreffen; 4. Eine verspätete therapeutische Wirkung; 5. Schwierigkeiten mit dem frühen Diagnostizieren der toxischen Symptome. Die Medikamente, die die Bedingungen dieser Therapie erfüllen, sind die trizyklischen antidepressiven Medikamente (TLPD). Die ethnischen und persönlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik von TLPD können zu bedeutenden Unterschieden in der Konzentration des Medikaments im Blutserum führen. Die persönlichen Unterschiede der erzielten Konzentrationen von TLPD sind u.a. mit dem Alter, mit den mitauftretenden somatischen Krankheiten, mit dem genetisch bedingten Polimorphismus des Enzymes des Zytochroms P-450 (zB. CYP2D6) und mit anderen gleichzeitig verwendeten Medikamenten verbunden, die die pharmakokinetischen Eigenschaften von TLPD ändern können. Es wurde keine eindeutige Abhängigkeit zwischen der Konzentration von TLPD im Blutserum und der unerwünschten Wirkung bestätigt (besonders dem Auftreten der kardiotoxischen und neurotoxischen Symptome). Für TLPD wurden bestimmte Bereiche der therapeutischen Konzentrationen bestimmt. Im Falle der neueren antidepressiven Medikamenten wurde bisher eindeutig keine Abhängigkeit

zwischen der Konzentration des Medikaments im Blutserum und dem therapeutischen Effekt, Wirksamkeit und dem Auftreten der unerwünschten Symptome festgestellt. In der Arbeit wurde die Abhängigkeit zwischen der Konzentration von TLPD im Blutserum und der Wirksamkeit und Toleranz besprochen. Es wurden auch die therapeutischen Bereiche von TLPD und anderen antidepressiven Medikamenten beschrieben.

Le monitoring de la thérapie des médicaments antidépresseurs tricycliques

Résumé

Le monitoring de la thérapie comme méthode de l'optimiser consiste à contrôler la concentration des médicaments dans le sérum. Selon Preskorn les indications pour le monitoring sont les suivantes : 1. relation bien définie de la concentration du médicament et de son effet thérapeutique ainsi que de la concentration et des symptômes des effets défavorables ou toxiques, 2. indice thérapeutique peu élevé, 3. grandes différences individuelles concernant la relation de la dose et de la concentration, 4. effet thérapeutique retardé, 5. difficultés du diagnostic précoce des symptômes toxiques. Les tricycliques antidépresseurs remplissent les critères du monitoring. Les différences individuelles et ethniques de la pharmacocinétique des tricycliques antidépresseurs peuvent causer les différences considérables de la concentration du médicament dans le sérum. Les différences individuelles se lient avec l'âge, les maladies somatiques coexistantes, le polymorphisme conditionné génétiquement des enzymes de cytochrome P-450 (par exemple CYP2D6) et les autres médicaments appliqués simultanément qui peuvent changer la pharmacocinétique des tricycliques. On ne confirme pas de corrélation claire de la concentration du médicament et de son efficacité. Pourtant on atteste la corrélation bien visible de la concentration du médicament et de son effet toxique (surtout la manifestation des symptômes cardiotoxiques et neurotoxiques). On détermine les niveaux de la concentration thérapeutique des tricycliques antidépresseurs. Quant aux médicaments antidépresseurs nouveaux on ne trouve pas pour l'instant de corrélation claire de la concentration dans le sérum et l'effet thérapeutique ainsi que de l'efficacité et des effets toxiques. Cet article présente aussi les corrélations de la concentration des antidépresseurs dans le sérum et de son efficacité et de sa tolérance. On décrit en plus les niveaux thérapeutiques des tricycliques et des autres médicaments antidépresseurs.

Piśmiennictwo

1. Preskorn SH, Dorey RC, Jerkovich GS. *Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants*. Clin Chem 1988; 34: 822–828.
2. Preskorn SH, Fast GA. *Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness*. J. Clin. Psychiatry 1991; 52, suppl. 6: 23–33.
3. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Kunicki P. *Terapia monitorowana depresji*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1995; 2–3: 42–53.
4. Pi EH, Simpson GH, Cooper TB. *Pharmacokinetics of desipramine in Caucasian and Asian volunteers*. Am. J. Psychiatry 1986; 143: 1174–1176.
5. Kishimoto A, Hollister L. *Nortriptyline kinetics in Japanese and Americans*. J. Clin. Psychopharmacol. 1984; 4: 171–172.
6. Orsulak PJ. *Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: guidelines updated*. Ther. Drug Monit. 1989; 11: 497–507.
7. Vandell S, Bertschy G, Nezeloff S, Bonin B, Volmat R. *Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: intraindividual variability in everyday practice*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1990; 39: 611–612.
8. Burke MJ, Preskorn SH. *Therapeutic drug monitoring of antidepressants*. Clin. Pharmacokinet. 1999; 37: 147–165.

9. Linder MW, Keck PE. *Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring*. Clin. Chem. 1998; 5: 1073–1085.
10. Preskorn SH. *Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring*. J. Clin. Psychiatry 1989; 50, supl. 7: 32–42.
11. Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. *Tricyclic antidepressant concentration in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response*. J. Clin. Psychopharmacol. 1994; 14: 230–240.
12. Ereshefsky L, Tran-Johnson T, Davis CM, LeRoy A. *Pharmacokinetic factors affecting antidepressant drug clearance and clinical effect: evaluation of doxepin and imipramine – new data and review*. Clin. Chem. 1988; 34: 863–880.
13. Amsterdam JD, Brunswick D, Mendels J. *The clinical application of tricyclic antidepressant pharmacokinetics and plasma levels*. Am. J. Psychiatry 1980; 137: 653–661.
14. Kramer Nielsen K, Brosen K, Gram LE, DUAG. *Steady-state plasma levels of clomipramine and its metabolites: impact of the sparteine/ debrisoquine oxidation polymorphism*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1992; 43: 405–411.
15. Orsulak PJ. *Therapeutic monitoring of antidepressant drugs: current methodology and applications*. J. Clin. Psychiatry 1986; 47, supl. 10: 39–50.
16. Kinirons MT, Crome P. *Clinical pharmacokinetic considerations in elderly*. Clin. Pharmacokinet. 1997; 33: 302–312.
17. Glassman H. *Tricyclic antidepressants – blood level measurements and clinical outcome: an APA Task Force Report*. Am. J. Psychiatry 1985; 142: 155–162.
18. Roose SP, Glassman AH, Walsh BT *Tricyclic nonresponders: phenomenology and treatment*. Am. J. Psychiatry 1986; 143: 345–348.
19. Kessel JB, Simpson GM. *Tricyclic and tetracyclic drugs*. W Kaplan HI, Sadock BJ, red. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 2. Edition VI. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995, s. 2096–2112.
20. Preskorn SH, Jerkovich GS. *Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors and role of therapeutic drug monitoring*. J. Clin. Psychopharmacol. 1990; 10: 88–94.
21. Petit JM, Spiker DG, Ruwitch JF, Ziegler VE, Weiss AN, Biggs N. *Tricyclic antidepressant plasma levels and adverse effects after overdose*. Clin. Pharmacol. Ther. 1977; 21: 41–51
22. Preskorn SH, Fast GA. *Tricyclic antidepressant – induced seizures and plasma drug concentration*. J. Clin. Psychiatry. 1992; 53: 160–162.
23. Preskorn SH, Othmer S, Lai C, Othmer E. *Tricyclic induced EEG abnormalities and plasma drug concentrations*. J. Clin. Psychopharmacol. 1984; 4: 262–265.
24. Preskorn SH, Othmer S, Lai C. *Tricyclic antidepressants and delirium*. J. Clin. Psychiatry 1982; 139: 822–823.
25. Giller EL, Bialos DS, Docherty JP. *Chronic amitriptyline toxicity*. Am. J. Psychiatry 1979; 136: 458–459.
26. Vohra J, Burrows G, Hunt D. *The effects of toxic and therapeutic doses of tricyclic antidepressant drug on intracardiac conduction*. Eur. J. Cardiol. 1975; 3: 219–227.
27. Rudorfer MB, Young RC. *Desipramine: cardiovascular effects and plasma levels*. Am. J. Psychiatry 1980; 137: 984–986.
28. Veith RC, Friedel RO, Bloom B. *Electrocardiogram changes and plasma desipramine levels during treatment*. Clin. Pharmacol. Ther. 1980; 27: 796–802.
29. Risch SC, Huey LY, Janowsky DS. *Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy: review of the literature. Part II*. J. Clin. Psychiatry 1979; 40: 58–69.
30. Orzechowska-Juzwenko K, red. *Podstawy farmakokinetyki klinicznej*. Wrocław: Akademia

- Medyczna we Wrocławiu; 1991.
31. Perry PJ, Pfohl BM, Holstad SG. *The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations.* Clin. Pharmacokinet. 1987; 13: 381–392.
 32. Nelson CN, Jatlow P, Quinlan DM, Bowers MB. *Desipramine plasma concentration and antidepressant response.* Arch. Gen. Psychiatry 1982; 39: 1419–1422.
 33. Pużyński S. *Leki przeciwdepresyjne.* W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* Warszawa: PZWL; 1996, s. 390–476.
 34. Vandel S, Vandel B, Sandoz M, Allers G, Bechtel P, Volmet R. *Clinical response and plasma concentration of amitriptyline and its metabolite nortriptyline.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1978; 14: 185–190.
 35. Kupfer DJ, Hanin I, Spiker DG. *Amitriptyline plasma levels and clinical response in primary depression.* Clin. Pharmacol. Ther. 1977; 22: 904–911.
 36. Ziegler VE, Co BT, Taylor JR. *Amitriptyline plasma levels and therapeutic response.* Clin. Pharmacol. Ther. 1976; 19: 795–801.
 37. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Kunicki P. *Terapia monitorowana depresji.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1995; 2–3: 42–53.
 38. Preskorn SH, Othmer S, Lai C, Othmer E. *Tricyclic induced EEG abnormalities and plasma drug concentrations.* J. Clin. Psychopharmacol. 1984; 4: 262–265.
 39. Glassman AH, Perel JM, Shostak M. *Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness.* Arch. Gen. Psychiatry 1977; 34: 197–204.
 40. Leucht S, Steimer W, Kreuz S, Abraham D, Orsulak PJ, Kissling W. *Doxepine plasma concentrations: Is there really a therapeutic range?* J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21: 432–439.
 41. Broadhurst AD, James HD, Corte LD. *Clomipramine plasma level and clinical response.* Postgrad. Med. J. 1977; suppl. 4: 139–145.
 42. Danish University Antidepressant Group (DUAG). *Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics.* Clin. Pharmacol. Ther. 1999; 66: 152–165.
 43. Gram LF. *Plasma level monitoring of tricyclic antidepressant therapy.* Clin. Pharmacokinet. 1977; 2: 237–251.
 44. Evans WE, Oellerich M, Holt DW. *Therapeutic drug monitoring clinical guide.* Abbott Laboratories, Diagnostic Division; 1994, s. 127–147.
 45. Baumann P. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors.* Clin. Pharmacokinet. 1996; 31, 6: 444–469.
 46. Hartter S, Wetzel H, Hammes E, Torkzadeh M, Hiemke C. *Serum concentrations of fluvoxamine and clinical effects. A prospective open clinical trial.* Pharmacopsychiatry 1998; 31: 199–200.
 47. Hiemke C, Hartter S. *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibition.* Pharmacol. Ther. 2000; 1: 11–28.
 48. Kelly MW, Perry PJ, Holstad SG, Garvey MJ. *Serum fluoxetine and norfluoxetine concentrations and antidepressant response.* Ther. Drug Monit. 1989; 11: 165–170.
 49. Otani K, Sasa H, Kaneko S, Kondo T, Fukishima Y. *Steady-state plasma concentrations of mianserin and its major active metabolite desmethylemianserin.* Ther. Drug Monit. 1993; 15: 113–117.
 50. Harvey A, Preskorn SH. *Mechanism of action of venlafaxine in normal male volunteers.* Clin. Pharm. Ther. 1997; 61: 175.
 51. Altamura AC, Moro AR, Percudani M. *Clinical pharmacokinetics of fluoxetine.* Clin. Pharmacokin. 1994; 26, 3: 201–214.
 52. Van Harten J. *Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors.* Clin. Pharmacokinet. 1993; 24, 3: 203–220.
 53. Foglia PL, Perel JM, Nathan RS, Pollock BG. *Therapeutic drug monitoring (TDM) of fluvoxa-*

mine, a selective antidepressant. Clin. Chem. 1990; 26: 1043.

Otrzymano: 4.02.2003

Zrecenzowano: 25.04.2003

Przyjęto do druku: 23.06.2003

Adres: Magdalena Grzesiak
Katedra i Klinika Psychiatrii AM
50-229 Wrocław, ul. Kraszewskiego

