

Фармакологични и аналитични проучвания на антидепресанти от групите на инхибиторите на обратно поемане на серотонин

Гл. ас. Лили Пейкова, доц. Иванка Пенчева, гл. ас. Маноела Манова, проф. Генка Петрова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет, София

Резюме

Настоящият преглед представя кратки данни за химичната структура и за известните фармакологични ефекти и по-специално се концентрира върху аналитичните методи за контрол и мониторинг на две основни вещества с антидепресивно действие, които са с най-широка употреба – Citalopram, Venlafaxine, и имат характерни за групите химични структури.

Проведено е търсене в базите данни с публикации с научна литература Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science с ключови думи Citalopram, Venlafaxine, фармакология и аналитични методи. Откритите публикации – общо 123 на брой, са систематизирани по вид на активното вещество, по проучвания на фармакологичното действие и по използвани аналитични методи.

Антидепресантите имат разнообразни фармакологични действия и различни пътища и медиатори, на които въздействат. Аналитичните методи са главно хроматографски, които са комбинирани за едновременно определяне на повече от едно вещество, електроаналитични, капиларна електрофореза и спектрометрични методи. Съгласно фармакопейните статии за контрол на качеството се използват предимно спектрални и хроматографски методи.

Ключови думи: антидепресанти, инхибитори на обратното поемане на серотонин, инхибитори на обратното поемане на норадреналин, Citalopram, Venlafaxine

Pharmacological And Analytical Studies On Antidepressants In Groups Of Inhibitors Of The Serotonin Reuptake

Lilly Peykova, Ivanka Pencheva, Manoela Manova, Guenka Petrova

Faculty of Pharmacy, Medical University of Sofia

Abstract

The current review presents brief overview of the chemical structure, pharmacological effects, analytical methods for control and monitoring of two main antidepressive substances with widespread utilization – Citalopram, Venlafaxine with specific chemical enantiomers structures.

Desktop study was performed in the scientific literature in databases Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science with key words Citalopram, Venlafaxine, pharmacology and analytical methods. On total 123 publications were found and systematized by type of active substance, pharmacological action studied and analytical methods used.

The antidepressants possess diverse pharmacological activity and different mediators and routes that they affect or interact with. Analytical methods are mainly chromatographic, which are combined for simultaneous determination of more than one active substance, electroanalytical methods, and spectrophotometric methods. According to the European pharmacopoeia standards are recommended mainly spectral and chromatography methods.

Key words: antidepressants, SSRI, SNRI, Citalopram, Venlafaxine

Въведение

През 2004 г. антидепресантите са включени в първите десет терапевтични класа лекарства, разпространявани на международния пазар¹. Нарастващата им употреба частично се дължи на нарастване на честотата на депресивните състояния и свързаните с тях заболявания, като последица от урбанизацията и стресовия начин на живот¹. Друг важен фактор за нарастващата употреба на антидепресантите е пробивът в лечението на депресивните състояния след откриването на инхибиторите на обратното поемане на медиаторите, отговорни за редица клинични ефекти на депресията – серотонин, норадреналин, допамин и др.^{2, 3, 4}. По-

настоящем към антидепресантите се причисляват 11 терапевтични групи инхибитори на обратното поемане на физиологични медиатори, както и класическите три- и тетрациклични антидепресанти. Във всяка една от тези групи постоянно се въвеждат нови молекули, което ги прави едни от динамично развиващите се терапевтични групи.

Селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), на серотонин-норадреналин (SNRI) и норадренергичните и специфични серотонинергични антидепресанти (NaSSA) са едни от най-широко използваните нови терапевтични групи в лечението на депресията.

В тези терапевтични групи влизат разнообразни

по своя химичен характер и структура вещества, често изомери или смеси от изомери на активни субстанции, които са трудни за самостоятелно аналитично охарактеризиране или определяне и изискват методи с добра разделителна способност.

Също така се забелязва и нарастване на интоксикацията с антидепресанти, както и тяхното неправомерно използване в нелекарствени продукти, поради анорексигенното им действие⁵.

Този преглед представя кратки данни за химичната структура, известните фармакологични ефекти и по-специално се концентрира върху аналитичните методи за контрол и мониторинг на две основни вещества с антидепресивно действие, които са с най-широка употреба – Citalopram, Venlafaxine, и имат характерни за групите химични структури.

Citalopram и Venlafaxine се предписват ежегодно в над 17 страни и 40 милиона прескрипции респективно в целия свят, като интересът към тях непрекъснато се увеличава и води до експанзия на генерични продукти на фармацевтичния пазар.

Методика

Проведено е търсене в базите данни с публикации с научна литература Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science с ключови думи Citalopram, Venlafaxine, фармакология и аналитични методи. Откритите публикации – общо 123 на брой, са систематизирани по вид на активното вещество, по проучвания на фармакологичното действие и по използвани аналитични методи. Не всички публикации са представени в настоящия обзор, но интересуващите се могат да намерят повече данни при авторите.

Резултати

Някои основни данни за депресията и действието на антидепресантите

Според Световната здравна организация депре-

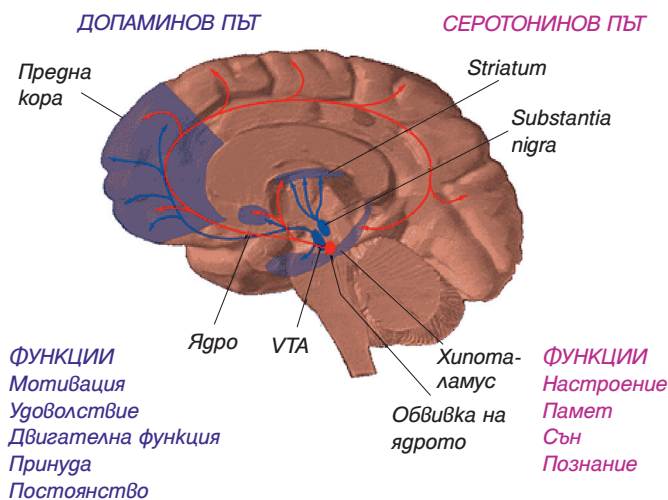
сията е често срещано психично разстройство, което се представя с потиснато настроение, загуба на интерес или удоволствие, чувство на вина или ниско самоуважение, нарушен сън или апетит, ниска консумация на енергия, лоша концентрация. Тези проблеми могат да се хронифицират или да се повтарят периодично и така да доведат до значителни увреждания в способността на индивида да се грижи за ежедневните си отговорности. Депресивните състояния се свързват със загуба на около 850 000 човешки живота всяка година⁶. Депресията е водеща причина за инвалидност и четвърти водещ фактор за глобалната тежест на заболяванията през 2000 г. До 2020 г. се очаква тя да достигне второ място в класацията на болестите според годините живот загубена трудоспособност и инвалидност при всички възрасти и при двата пола⁷. Днес депресията е вече втора причина за загуба на години пълноценен живот във възрастовата категория 15–44 години за двата пола. Тя засяга хора от всички полове, възрасти, около 121 милиона души по целия свят. Депресията е сред водещите причини за инвалидност в света. Тя може да бъде надеждно диагностицирана и лекувана в първичната медицинска помощ, но статистиката показва, че по-малко от 25% от засегнатите лица имат достъп до ефективно лечение.

Антидепресантите са психотропни лекарства, използвани за облекчаване на разстройства на настроението, като депресия, тревожност и др. Към тях се отнасят представители на терапевтичните групи, представени в табл. 1.

Разнообразието на терапевтични групи с антидепресивно действие и техни представители се определя от различния механизъм на действие на невротрансмитерите серотонин и допамин, както и от влиянието им върху различни функции в човешкия организъм (фиг. 1). Разнообразни са също така и публикациите, които оценяват терапевтичния ефект на антидепресантите. През 2004 г. е публику-

Терапевтична група	Първи продукт и използване в практиката
Моноаминооксидазни инхибитори (MAOI)	Hydralazine (1950)
Инхибитори на обратното поемане на допамин (DARI)	Phenmetrazine (1952)
Инхибитори на обратното поемане на норадреналин-допамин (NDRI)	Bupropion (1970–1980)
Инхибитори на обратното поемане на норадреналина (NRI или NARI)	Atomoxetine/Tomoxetine (1990)
Инхибитори на обратното поемане на серотонин-норадреналина (SNRI)	Venlafaxin (1994)
Инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI)	Fluoxetine (1977)
Инхибитори на обратното поемане на серотонин-норадреналин-допамин (SNDRI)	Bicifadine (1980)
Селективни инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRE)	Tianeptine (1981)
Норадренергични и специфични серотонинергични антидепресанти (NaSSA)	Mirtazapine (1996)
Трициклични антидепресанти (TCA)	Amitriptyline (1950)
Тетрациклични антидепресанти (TeCA)	Mianserin (1970)

Табл. 1. Фармакологични групи антидепресанти



Фиг. 1. Серотонинергични и допаминергични пътища на въздействие на ЦНС

кувано проучване на клинични данни за терапевтичния ефект на 12 антидепресанти⁹, което разкрива, че според клиничните проучвания антидепресантите са ефикасни в 94% от лечението на депресията, а според непубликуваните – в 50% от случаите. Мета-анализ на тези публикации дефинира 51% комбиниран шанс за терапевтичен успех, като интервалът на ефикасност на отделните лекарствени продукти варира от 11 до 69% в сравнение с плацебо. Възможни изключения са Mirtazapine и Venlafaxine.

Проучвания на Citalopram

Citalopram((*RS*)-1-[3-(dimethylamino)propyl]-1-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile) за първи път е въведен с търговското наименование Celexa¹⁰ и спада към групата на инхибиторите на обратното поемане на серотонина (SSRIs). Той е разрешен за употреба с основно терапевтично показание за лечение на тежка депресия и предотвратяване на рецидивите ѝ, както и паническо разстройство с или без агорафобия, а извън официалното разрешение се използва и при различни състояния на тревожност. Публикувани са проучвания за наличие на терапевтичен ефект на Citalopram при диабетна невропатия¹¹, преждевременна еякулация¹², патологичен плач след инсулт¹³ и други.

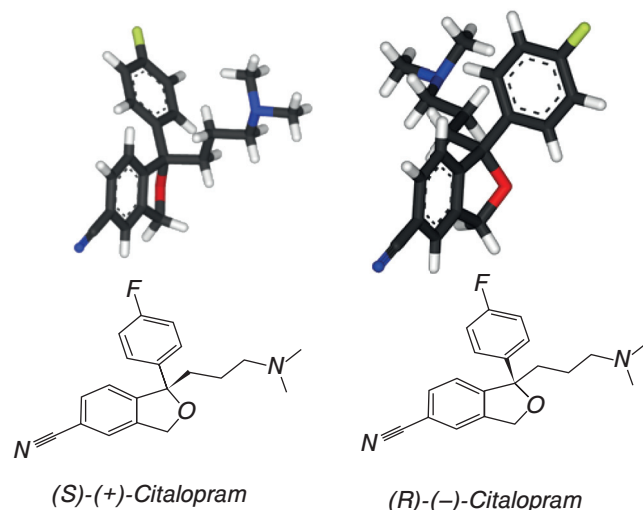
Citalopram е създаден и патентован през 1989 г. През 2003 г. изтече срокът за патент на оригиналната молекула, което позволи навлизането в практиката на редица генерични продукти. Citalopram е включен в USP Pharmacopoeia, а в Европейския съюз качеството на продуктите, съдържащи активната съставка, се определя от общите изисквания на EMEA, Pharmacopoeia Europea и утвърдени методи.

В стереохимично отношение Citalopram има един стереоцентър, към който се свързват 4-fluorophenyl и *N,N*-dimethyl-3-aminopropyl групи. Молекулата

Citalopram съществува под формата на два енантиомера – огледални образи, *S*-(+)-Citalopram и *R*-(-)-Citalopram. Първият фармацевтичен продукт на пазара е рацемична смес, като антидепресивни свойства притежава само *S*-(+)-енантиомерът. С цел удължаване на живота на лекарствената форма на фармацевтичния пазар бе въведен като нов продукт *S*-(+)-енантиомерът. Маркетинговата стратегия от Vinga Lifecycle management обаче доведе до нови изисквания относно качеството на продуктите, а именно – стереохимичен анализ. Рацемичната смес съдържа по 50% от двата енантиомера, а генеричният продукт, съдържащ (*S*)-(+)-енантиомера, е Escitalopram. Докато Citalopram е хидробромидна сол, Escitalopram е оксалат (хидрооксалат), което има отношение към повишаване на разтворимостта на относително липофилната молекула във вода. Хиралната структура позволява разширяване на патентната защита на различните по действие енантиомери¹⁴.

Citalopram образува главно метаболитите Desmethylcitalopram и Didesmethylcitalopram, които са значително по-малко активни, и тяхното влияние върху антидепресивното действие на Citalopram е незначително. Метаболитите също съществуват под формата на енантиомери и това води до затрудняване на мониторинга в биологични среди и особено в смес с активната молекула.

За идентифициране и количествено определяне на Citalopram са разработени бързи и чувствителни методи – спектрофотометрични^{15, 16}, HPLC с UV или diode-array детекция¹⁷⁻²⁰, флуоресцентни методи²¹⁻²³, Раманова спектрометрия, GC/MS хроматография²⁴, както и използване на различни техники за разделяне на метаболитите с хирални свойства²⁵, включително електрофоретични методи (капиларна електрофореза)²⁶⁻³¹.



Фиг. 2. Пространствени и химични формули на Citalopram

Разработен е и е валидиран HPLC/UV метод за определяне на Citalopram в лекарствен продукт – таблетна форма³². Аналитичните параметри линейност, точност, прецизност, специфичност, стабилност, предел на откриваемост и предел на количествено определяне отговарят на изискванията на Международната конференция по хармонизация (ICH).

Разработен е HPLC/UV метод с обърнати фази за едновременно определяне на Escitalopram oxalate и clonazepam в комбинирана дозова форма, както и LC/MS метод за количествено самостоятелно определяне на Citalopram или Escitalopram и техните геметилирани метаболити³³.

Разработен е метод за изолуване и определяне на разпадните продукти на Citalopram и съответните онечиствания от Rao и сътр. чрез RP-HPLC³⁴, като хроматографското поведение на изследваните вещества е тествано при различни условия – разтворители, концентрация на буферите и рН. Методът може да се използва не само за бърза и рутинна оценка на качеството при различни лекарствени форми, но и в тестовете за чистота при лекарствени продукти.

Norouzi et al. откриват комбиниран метод, който включва флуориметрия и електрохимични методи за определяне на следи от Citalopram³⁵. Satana и сътр. описват определяне на Citalopram в лекарствени форми и кръвна плазма чрез капилярна електрофореза³⁶.

Разработен и валидиран е специфичен метод за определяне на енантиомери на Citalopram чрез хирална HPLC³⁷. Skibinski и Misztal разработват три бързи метода за определяне на Citalopram: капилярна електрофореза, директен спектрофотометричен метод и производна спектрофотометрия³⁸.

Норак и Jenkins описват разпределението на Olanzapine и Citalopram в тъканите post mortem след интоксикация с лекарства. Определянето на лекарствата е с газова хроматография след течнотечна екстракция³⁹. Berzas Nevada и сътр. описват разделяне на енантиомерите на рацемична смес на citalopram (R-(-) и S-(+) citalopram чрез хирална капилярна електрофореза⁴⁰.

Andersen и сътр. използват капилярна електрофореза за едновременно определяне на енантиомерите и фармакологично активния метаболит Desmethylcitalopram⁴¹. Raggi и сътр. разработват HPLC метод с флуориметрия за определяне на Citalopram в кръвна плазма, като методът може да се използва за мониторинг на пациенти с депресия, приемащи Citalopram⁴².

Методът, описан от Zagarcar и Kanuwar, позволява едновременно определяне на Citalopram в лекарствени форми чрез HPLC и газ-хроматографски

методи, които са валидирани по отношение на параметрите точност и прецизност⁴³.

Проучвания на Venlafaxine

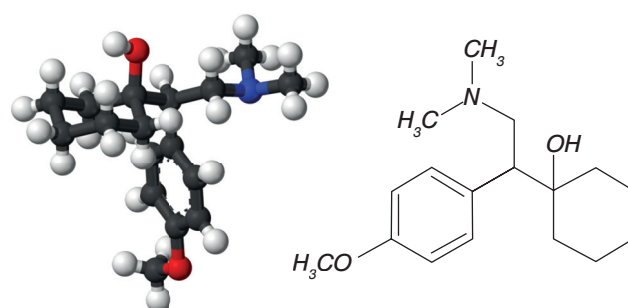
Venlafaxine е първият антидепресант от структурно новия клас лекарства – инхибитори на обратното поемане на серотонин и норадреналин (SNRIs)⁴⁴. Първоначално се разрешава за употреба от Wyeth, а понастоящем се разпространява от Pfizer. Доказано е, че Nicotine (NIC) и Venlafaxine (VEN) имат антидепресивно действие при хора и животни⁴⁵. През 2007 г. Venlafaxine е шестият по честота на предписване антидепресант в САЩ със 17.2 милиона рецепти⁴⁶. Venlafaxine е с показание за употреба при депресия, общи разстройства с безпокойство, социални фобии, панически разстройства, вазомоторни смущения⁴⁷. Химичната и пространствената структура са представени на фиг. 4.

Наименованието на Venlafaxine по IUPAC е 1-[(1R)-2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol hydrochloride.

Представен е аналитичен метод за SBSE екстракция, свързана с HPLC с флуоресцентна детекция (FLD) за количественото определяне на Fluoxetine (FLX), Citalopram (CIT) и Venlafaxine (VLF), както и техните метаболити – Norfluoxetine (NFLX), Desmethylcitalopram (DCIT) и Didesmethylcitalopram (DDCIT) и O-desmethylvenlafaxine (ODV) в плазма, урина и проби от мозъчна тъкан⁴⁸. За първи път е описан трифазен липиден микроекстракционен (LPME) метод за енантоселективен анализ на Venlafaxine (VF) метаболити O-Desmethylvenlafaxine (ODV) и N-Desmethylvenlafaxine (NDV) в микрозомална подготовка⁴⁹.

HPLC/MS метод е разработен и валидиран за едновременно определяне на Venlafaxine и O-Desmethylvenlafaxine в човешка плазма, като се използва Fluoxetine за вътрешен стандарт⁵⁰.

Разработен е и е валидиран бърз и чувствителен метод за едновременно количествено определяне на Aripiprazol (ARI), Atomoxetine (ATO), Duloxetine (DUL), Clozapine (CLO), Olanzapine (OLA), Sertindol (STN), Venlafaxine (VEN) и техните активни метаболити Aripiprazol (DARI), Norclozapine (NCLO), Dehydrosertindol



Фиг. 4. Пространствени и химични формули на Venlafaxine

(DSTN) и O-Desmethylvenlafaxine (OVEN) в човешка плазма⁵¹.

Проучване изследва стабилността на течен Venlafaxine за приемане през уста при две температури⁵². При друго проучване целта е да се разработи ясен, точен, прецизен и бърз HPLC метод с обрнати фази и последващо валидиране, като част от изискванията на международната конференция по хармонизация (ICH) за определяне на Venlafaxine хидрохлорид във фармацевтични дозови форми⁵³. Публикувано е и проучване за разработване на HPLC метод за определяне на стабилността на Venlafaxine хидрохлорид в съответните фармацевтични дозови форми⁵⁴.

Разработен е и е валидиран семпъл, чувствителен и селективен хроматографски метод заедно с мас-спектрометрия (LC-MS/MS) за анализ на Venlafaxine (VX) и неговия основен активен метаболит – O-Desmethylvenlafaxine (ODV), в плазма на пълх, използвайки carbamazepin като вътрешен стандарт (IS)⁵⁵.

Други автори използват HPLC-MS/MS метод за определяне на Tramadol и Venlafaxine в човешка плазма⁵⁶. Разработен е и е валидиран семпъл, специфичен, точен и прецизен HPLC метод с обрнати фази за определяне на Venlafaxine хидрохлорид в таблету^{57, 58}. Разработен е HPLC метод за определяне на серотонинов и норадреналинов инхибитор на обратно поемани (SNRI) Venlafaxine и неговия основен активен метаболит^{59, 60}.

Разработен е и е валидиран бърз, чувствителен и напълно автоматизиран течено-хроматографски мас спектрометричен (SPE-LC-MS/MS) метод с твърдофазова екстракция за директен анализ на 14 антидепресанти и техните метаболити в плазма⁶¹. С помощта на високоефективен течено-хроматографски – електроспрей йонизиращ мас спектрометричен (HPLC-MS/ESI) валидиран метод едновременно са определени Venlafaxine и неговите три метаболита в човешка плазма – O-Desmethylvenlafaxine, N-Desmethyl Venlafaxine и N,O-Di-desmethylvenlafaxine^{62, 63}. *In vitro* е оценена гастроинтестиналната стабилност на Venlafaxine при стимулирани стомашни (SGF) и интестинални (SIF) течности чрез използването на HPLC метод, който оценява стабилността⁶⁴. Разработен е и е валидиран бърз и чувствителен течено-хроматографски тандем мас спектрометричен метод (LC-MS/MS) за едновременно количествено определяне на Venlafaxine и O-Desmethylvenlafaxine в човешка плазма⁶⁵. Тази статия обобщава употребата на капилярна електрофореза заедно с мас-спектрометрия за анализ на фенолни комплексу⁶⁶.

Venlafaxine ефективно намалява невропатична болка вследствие на лечение на рак на гърдата⁶⁷. Биотрансформацията му чрез O-деетилиране до

парацетамол, показателна реакция, отразяваща се на активността на цитохром P450-1A2, е проучена в микрозомални препарати от серия от човешки черен дроб⁶⁸. Докладвани са два смъртни случая, свързани с Venlafaxine, при сравнение на резултатите от анализа на спесимени, като е използвана капилярна газова хроматография с азот-фосфорен детектор (GC-NPD) и HPLC с UV-vis детектор⁶⁹. Биотрансформацията на фенацетин чрез O-деетилиране до ацетаминофен, показателна реакция, отразяваща се на активността на цитохром P450-1A2, е проучена в микрозомални препарати от серия от човешки черен дроб⁷⁰.

Комбинирани аналитични методи за повече от един антидепресант разглеждат няколко автори⁷¹⁻⁷³.

M. Stephen и сътрудници обобщават проучвания на SNRIs: тяхната фармакология, клинична ефикасност и поносимост спрямо други групи антидепресанти. В тяхната публикация те твърдят, че няма доказателства за големи различия между SNRIs и SSRIs в ефикасността им при лечение на тревожни разстройства. За разлика от SSRIs, които са неефективни при лечение на хронична болка, SNRIs са ефективни за лечение на хронични болки, независимо дали са свързани с депресия. Поносимостта на SNRIs в терапевтични дози варира в рамките на класа. Въпреки че няма преки данни, лекарствата от тази група са достъпни. Venlafaxine не се понася много добре от пациентите поради серотонинергични нежелани ефекти (загине, сексуална дисфункция, хипертония).

Victoria Samanidou и Paraskevi Kourti са публикували съвременни биоаналитични методи за бързо откриване на антидепресанти от групите SNRIs и SSRIs в човешки биологични проби. SNRIs и SSRIs принадлежат към ново поколение антидепресанти, които се използват при лечението на депресия и други нарушения в настроението.

N. Danchev и D. Rusakov са направили проучване върху поведението на Viloxazine (emovit Pharmachim) и Mianserin (Ierivon Organon Holand). Изследван е търговският продукт Chlorimipramine (Spofa). Поведението на мишките е оценено от тест „халоперидол каталепсия“ след остро и хронично приложение на съответните антидепресанти. Ефектите на тези вещества също са били разгледани на фона на хипотермия и стереотип, предизвикани от апоморфин. Направен е анализ на спектъра на действие на централната нервна система и е установено, че след продължително прилагане на mianserin е имало ефект върху адренергичните системи на централната нервна система.

N. Danchev и сътрудници са провели радиорецепторен анализ на поведението на Viloxazine стереоизомери. В статията те са описали, че има разлики

Във фармакологичните ефекти на R(+)- и S(-) изомерите на атипичния антидепресант Viloxazine. S(-) изомерът е 5 пъти по-активен. При продължително приложение за 15 дни е установено, че R(+)-изомерът е неефективен. Сравнението на афинитета на рацемата на R(+)- и S(-) изомерите за алфа₁- и алфа₂- и бета-адренорецепторите, както и за серотонин, 5HT_{1A}, бензодиазепин, имипрамин и допаминовите рецептори, не са показали никаква стереоселективност на изомерите на Viloxazine. Предполага се, че някои други рецептори (например хистамин, ацетилхолин) представляват интерес за описване на фармакологичното действие на Viloxazine или Zimelidin със специфични места за свързване на себе си.

Заклучение

Антидепресантите имат разнообразно фармакологично действие и различни пътища и медиатори, на които въздействат. Аналитичните методи са главно хроматографски, които са комбинирани за едновременно определяне на повече от едно вещество, електроаналитични методи, капиларна електрофореза и спектрометрични методи. Съгласно фармакопейните статии за контрол на качеството, се използват предимно спектрални и хроматографски методи.

Изследователите работят в областта на създаване на нови методи или адаптиране на съществуващи, за разширяване на чувствителността на методите и за подобряване на прецизността им. При някои авторски колективи се предлагат комбинации от методи или аналитични пакети с няколко теста. Това е важно с оглед наличието на данни за използване на антидепресантите извън основните показания, както и за нерегламентирано включване в нелекарствени продукти за контрол на теглото.

До този момент не са разработени методи за едновременно определяне на биологично активните енантиомери на Citalopram и Venlafaxine, които да послужат за контрол на чисти субстанции, лекарствени продукти и при фармакокинетични изследвания. В литературата са публикувани единствено методи за количествена оценка на рацемичната смес и самостоятелно на S-енантиомера на Citalopram, чиито метаболити също съществуват под формата на енантиомери и това води до затрудняване на мониторинга в биологични среди и особено в смес с активната молекула.

Литература

1. Creese, A. The world medicines situation, WHO/EDM/PAR/2004.5. Geneva, WHO, 2004.
2. Pasagić, Al., A. Bostandzija, O. Pasagić, M. Podzić, A. Skopljak, I. Masić, Depressive disorder: importance, frequency and recognizing physical symptoms. – *Med Arh*, 62, 2008, 4, 231–233.
3. New Drugs. – *Australian Prescriber*, 25, 2002, 1, p. 22.
4. Barlow, D., H. Durand, V. Mark. Chapter 7: Mood Disorders and Suicide, *Abnormal Psychology, An Integrative Approach* (Fifth ed.). Belmont, CA, Wadsworth Cengage Learning, 2009, p. 239.
5. Iversen, L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. – *Br J Pharmacol*, 147, 2006, 1, 82–88.
6. Cassels, C. High doses of SSRI linked to abnormal heart rhythm. *Medscape Medical News* © 2011 WebMD, LLC <http://www.medscape.com/viewarticle/748498_print>.
7. www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en.
8. Blier, P., The well of novel antidepressants: running dry. – *J Psychiatr Neurosci*, 35, 2010, 4, 219–220.
9. Turner, E., A. Matthews, E. Linardatos, R. Rosenthal. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. – *N Engl J Med*, 358, 2008, 3, 252–260.
10. Citalopram. Merriam-Webster, Incorporated.
11. Sindrup, S., U. Bjerre, A. Dejgaard, K. Brøsen, T. Aaes-Jørgensen, F. Gram. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. – *Clin Pharmacol Ther*, 52, 1992, 5, 547–552.
12. Atmaca, M., M. Kuloglu, E. Tezcan, A. Semercioz, The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation (prem-e): a placebo-controlled study. – *Int J Impot Res*, 14, 2002, 4, 6, 502–505.
13. Andersen, G., K. Vestergaard, J. Riis. Citalopram for post-stroke pathological crying. – *Lancet*, 342, 1993, 8875, 837–839.
14. Agrawal, Y., K. Bhatt, H. Raval, H. Oza, P. Gogoi, P. J. Chirality. A New Era of Therapeutics. – *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 7, 2007, 5, 451–460.
15. Narayana, B., K. Veena, Spectrophotometric Determination of Citalopram Hydrobromide in Pharmaceuticals. – *J Mex Chem Soc*, 54, 2010, 2, 98–102.
16. Raza, A., T. Ansari, S. Niazi. Spectrophotometric determination of citalopram in pharmaceutical formulation. – *J Chem Soc Pakistan*, 30, 2008, 241–243.
17. Akerman, K., K. Jolkkonen, J. Huttunen, H. Penttila. High-performance liquid chromatography method for analysing citalopram and desmethylcitalopram from human serum. – *Ther Drug Monit*, 20, 1998, 1, 25–29.
18. Trachta, G., B. Sägmüller, G. Brehm, S. Schneider, Combination of high-performance liquid chromatography and SERS detection applied to the analysis of drugs in human blood and urine. – *J Mol Struct*, 2004, 693, p. 175.
19. Frahnert, C., L. Rao, K. Grasmader. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. – *J Chromatogr B*, 2003, 794, p. 35.
20. Tournel, G., N. Houdret, V. Hedouin, M. Deveaux, D. Gosset, M. Lhermitte. High-performance liquid chromatographic method to screen and quantitate seven selective serotonin reuptake inhibitors in human serum. – *J Chromatogr B*, 2001, 761, p. 147.
21. Kristoffersen, L., A. Bugge, E. Lundanes, L. Slørdal, Simultaneous determination of citalopram, fluoxetine, paroxetine and their metabolites in plasma and whole blood by high-performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detection. – *J Chromatogr B*, 1999, 734, 229–246.
22. Lacassie, E., J.Gaulier, P. Marquet, J. Rabatel, G. Lachatre, Methods for the determination of seven selective serotonin reuptake inhibitors and three active metabolites in human serum using high-performance liquid chromatography and gas chromatography. – *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 2000, 742, 229–238.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.