

Janusz Rybakowski, Jan Jaracz

Farmakologiczne i kliniczne własności reboksetyny

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono przegląd piśmiennictwa na temat reboksetyny, nowego leku przeciwdepresyjnego, zaliczanego do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny.

Summary

This paper presents a review of literature on reboxetine, a novel antidepressant with a selective noradrenaline reuptake-inhibiting property.

Role układu noradrenergicznego w patogenezie depresji

W 1956 roku Roland Kuhn jako pierwszy udokumentował skuteczność imipraminy, leku o strukturze trójpierścieniowej w leczeniu depresji. Rok później lek ten wprowadzony został do lecznictwa, co z perspektywy 43 lat uznać można za jedno z najważniejszych wydarzeń w rozwoju psychofarmakologii. W dalszych badaniach farmakologicznych ustalono, że mechanizm działania imipraminy i innych, później stosowanych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wiąże się z hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) oraz serotoniny (5-HT) na synapsach ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Miało to stanowić istotny argument na rzecz udziału obu tych neuroprzekazników w patogenezie depresji i spowodowało istotne konsekwencje dla koncepcji badań nad patogenezą depresji i nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Jak wiadomo, wszystkie dotychczas wprowadzone leki przeciwdepresyjne oceniane w modelach farmakologicznych wywierają działanie na przynajmniej jeden z tych dwóch przekazników. Okazało się również, że efekt przeciwdepresyjny można uzyskać przy selektywnym działaniu na układ bądź noradrenergiczny bądź serotonergiczny. W leczeniu depresji okazały się skuteczne leki, których mechanizm działania wiąże się głównie z blokowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny (dezypramina, maprotylina) lub serotoniny (klomipramina, fluoksetyna). Omawiana w niniejszym artykule reboksetyna, jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym posiadającym własność selektywnego hamowania wychwytu zwrotnego (transportera) noradrenaliny, nie działając bezpośrednio na układ serotonergiczny.

Na rolę układu noradrenergicznego w patogenezie depresji wskazuje się od lat 60-tych. Największe skupiska neuronów noradrenergicznych wywodzą się z jądra miejsca sinawego (*nucleus locus ceruleus*). Neurony te tworzą liczne projekcje między innymi do kory mózgowej, wzgórza, jąder migdałowatych, hipokampa oraz podwzgórza. Uważa się, że struktury noradrenergiczne regulują takie funkcje mózgu jak napęd psychoruchowy, uwaga, pamięć, sen, popęd seksualny, agresja, lęk oraz procesy związane z funkcjonowaniem „układu nagrody”. Liczne badania w których wykorzystywano zwierzęce modele depresji wykazały, że w wyniku eksperymentu polegającego na poddawaniu zwierząt laboratoryjnych przewlekłemu stresowi, dochodzi do spadku stężenia noradrenaliny w jądrze miejsca sinawego.

W połowie lat 60-tych sformułowano tzw. katecholaminową koncepcję chorób afektywnych (Schildkraut, 1965), w myśl której depresja wiąże się z deficytem, a mania z nadmiarem katecholamin w ustroju, w tym również na synapsach OUN. Koncepcja ta opierała się głównie na mechanizmach farmakologicznych działania znanych wówczas leków przeciwdepresyjnych i neuroleptycznych. Pod koniec lat 60-tych uzyskano biochemiczne dowody na rzecz noradrenergicznej koncepcji depresji, gdy stwierdzono, że u chorych na depresję ilość wydalanego z moczem metabolitu noradrenaliny 3-metoksy-4-hydroksyfenyloglikolu (MHPG) jest mniejsza niż u osób zdrowych (Maas i wsp., 1968). Znaczenie tych badań podkreślał fakt, że 40–90% MHPG wydalanego w moczu pochodzi z noradrenaliny syntetyzowanej w mózgu. Późniejsze badania wykazały jednak, że nie wszyscy chorzy, a tylko pewna ich część w okresie depresji wydalają mniejszą ilość MHPG. Inny eksperyment, którego wyniki potwierdziły znaczenie noradrenaliny w mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych polegał na podaniu chorym, u których poprawę stanu psychicznego uzyskano w trakcie kuracji dezypraminą, substancji hamującej biosyntezę noradrenaliny – alfa-metyloparatyrozyny (AMPT). Okazało się, że po podaniu AMPT następował nawrót objawów depresji (Delgado 1993).

Wkrótce po opublikowaniu katecholaminowej hipotezy chorób afektywnych pojawiły się koncepcje o istotnej roli serotoniny (Lapin i Oxenkrug, 1969). Wprowadzenie w latach 90-tych do leczenia selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) leków, które nie wywierają istotnego wpływu na przekąźnictwo noradrenergiczne spowodowało wzrost zainteresowania rolą przekąźnictwa serotonergicznego oraz tendencję do pomniejszania roli noradrenaliny w patogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych. Jednocześnie pojawiło się szereg doniesień o ściślejszej interakcji i zależności między tymi dwoma układami neuroprzekąźnikowymi. Wprowadzenie w ostatnich latach leków przeciwdepresyjnych o „podwójnym” działaniu (wiloksazyna, mirtazapina), wykazujących istotnie większą skuteczność terapeutyczną zwłaszcza w depresjach ciężkich i lekoopornych wskazuje na znaczenie zarówno układu NA, jak również 5HT w procesach patogenetycznych i terapeutycznych depresji.

Wydaje się zatem, że udział zaburzeń funkcji struktur serotonergicznycch i noradrenergicznych u poszczególnych chorych na depresję jest zróżnicowany. Zdaniem Montgomery'ego (1997) dobrych wyników terapeutycznych przy stosowaniu selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny spodziewać się można u chorych, u których wśród czynników patogenetycznych depresji dominują zaburzenia układu serotonergicznego, natomiast leki działające głównie na układ noradrenergiczny (np. dezypramina, maprotylina czy reboksetyna) wywierają lepszy efekt u chorych na depresję z dominującą dysfunkcją w zakresie tego układu. Jak dotychczas, nie istnieją jednak możliwości wiarygodnej identyfikacji takich podgrup chorych przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego.

Reboksetyna – budowa chemiczna i własności farmakologiczne

Reboksetyna jest pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym zaliczanym do wysoce selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang.: *selective noradrenaline reuptake inhibitor* – NARI). Pod względem struktury chemicznej stanowi metanosulfonian (RS-2-[(RS)-alfa-(2-etoksyfenoksy) benzylo] morfoliny. Reboksetyna jest związkiem racemicznym będącym mieszaniną enantiomerów (R, R) i (S, S). Lek został już zarejestrowany w kilku krajach pod nazwą handlową Edronax. Budowa chemiczna reboksetyny wykazuje podobieństwo do struktury chemicznej innych leków przeciwdepresyjnych o strukturze jednopierścieniowej, m.in. do fluoksetyny, selektywnego inhibitora wychwytu serotoniny.

Badania farmakologiczne wykonane na zwierzętach wykazały, że reboksetyna nie wywiera istotnego wpływu na wychwyt zwrotny (transporter) serotoniny oraz dopaminy (Wong i wsp., 1997). W przeciwieństwie do większości trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych reboksetyna wykazuje bardzo słabe powinowactwo do receptorów α -adrenergicznych, histaminowych H_1 oraz receptorów muskarynowych (Brunello i Racagni, 1998). Zastosowanie reboksetyny u szczurów poddanych testowi pływania (test Porsolta) wykazało, że spełnia ona kryteria aktywności przeciwdepresyjnej. Powoduje m.in. złagodzenie efektów behawioralnych stresu oraz zmniejsza stężenie kortykosteronu oraz aktywność serotonergiczną i dopaminergiczną. Wynika z tego również, że lek selektywnie hamujący wychwyt zwrotny noradrenaliny wywiera także wpływ na inne neuroprzekaźniki w OUN (Connor i wsp., 1999).

Biodostępność reboksetyny po podaniu doustnym wynosi prawie 80%. Jedynie dieta wysokotłuszczowa opóźnia wchłanianie leku powodując przesunięcie wystąpienia maksymalnego stężenia leku w surowicy o 2–3 godziny. Po wchłonięciu z przewodu pokarmowego reboksetyna w 97% wiąże się z białkami osocza, a pozostałe 3% stanowi wolną frakcję, która w postaci nie metabolizowanej wydalana jest przez nerki. U chorych z zaburzeniami funkcji nerek oraz u osób starszych, u których klirens nerkowy ulega zmniejszeniu,

zaleca się w związku z tym stosowanie mniejszych dawek leku. Okres biologicznego półtrwania reboksetyny wynosi około 13 godzin, co pozwala na stosowanie leku w dwóch dawkach dobowych. Reboksetynę podaje się zazwyczaj w dawce 8 mg na dobę, ale po 3–4 tygodniach, w przypadku braku zadowalającego wyniku terapeutycznego, dawkę można zwiększyć do 10 mg na dobę. U osób starszych zaleca się podawanie 4–6 mg leku na dobę w dwóch podzielonych dawkach.

Reboksetyna metabolizowana jest głównie w wątrobie przy udziale procesów oksydacji oraz hydroksylacji. Oksydacja reboksetyny zachodzi przy udziale izoenzymu 3A4, cytochromu P-450. Wiele danych wskazuje natomiast, że reboksetyna nie jest metabolizowana, jak to ma miejsce w przypadku wielu innych leków, przez izoenzym CYP2D6. Nie znaleziono także dowodów na to, aby któryś z metabolitów reboksetyny wykazywał aktywność farmakologiczną. Badania *in vitro* wykazały, że reboksetyna nie hamuje żadnego z enzymów cytochromu P-450, nie powinna zatem powodować interakcji z innymi lekami. Także badania przeprowadzone na ludziach nie potwierdziły aby reboksetyna wywierała znaczący klinicznie wpływ na aktywność enzymu CYP 2D6 (Dostert i wsp., 1997; Avenoso i wsp., 1999).

Leki hamujące aktywność izoenzymu 3A4, do których należy m.in. keto-konazol, mogą wydłużać okres półtrwania reboksetyny, dlatego łączne stosowanie obu leków wymaga ostrożności i zaleca się w tym przypadku mniejsze dawki reboksetyny (Herman i wsp., 1999). Reboksetyny nie należy stosować także łącznie z antybiotykami makrolidowymi oraz fluoksetyną. Ostrożności wymaga natomiast łączenie reboksetyny z lekami o wąskim marginesie terapeutycznym, które są metabolizowane przez izoenzymy cytochromu P450 CYP 3A4 oraz CYP 2D6 takimi, jak niektóre leki antyarytmiczne, przeciwpsychotyczne oraz przeciwdepresyjne.

W celu oceny wpływu reboksetyny na niektóre funkcje autonomiczne dokonano u 37 zdrowych ochotników pomiarów ciśnienia tętniczego oraz tętna, objętości wydzielania śliny, aktywności gruczołów potowych oraz pomiarów pupilometrycznych. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdziły, że pojedyncza dawka reboksetyny hamuje wychwyty zwrotny noradrenaliny. Niewielki wzrost ciśnienia tętniczego oraz przyspieszenie czynności serca, które zaobserwowano po podaniu reboksetyny stanowią obwodowy efekt hamowania wychwyty noradrenaliny. Zmniejszenie ilości wydzielanej śliny po zażyciu reboksetyny nie wynika zdaniem autorów z hamowania receptorów muskarynowych, ale spowodowane jest zwiększeniem hamującego wpływu neuronów noradrenergicznych na jądra parasympatyczne w ośrodkowym układzie nerwowym. Wyniki przeprowadzonych badań dowodzą również, że reboksetyna jest lekiem dobrze tolerowanym, co potwierdziły także badania kliniczne. Podobny do reboksetyny wpływ na większość parametrów autonomicznych wywierała również dezipramina (Szabadi i wsp., 1998).

W porównaniu z lekami trójpierścieniowymi leki przeciwdepresyjne nowej generacji cechują się łagodniejszym profilem działań niepożądanych. Dotyczy

to także wpływu tych leków na funkcje poznawcze, których zaburzenia obserwuje się również w przebiegu depresji. Takie działania niepożądane jak nadmierna sedacja, senność, uczucie zmęczenia, które obserwuje się w przebiegu stosowania leków trójpierścieniowych, pogarszają funkcjonowanie chorych oraz uniemożliwiają prowadzenie pojazdów mechanicznych. W celu oceny wpływu reboksetyny na funkcje poznawcze wykorzystano kilka testów psychometrycznych (Critical Flicker Fusion, Choice Reaction Time, czas reakcji oraz badanie pamięci krótkoterminowej). W grupie zdrowych ochotników porównano wpływ reboksetyny w dawce 4 mg, amitryptyliny w dawce 25 mg, oraz placebo podawanych pojedynczo, a także w połączeniu z alkoholem na wykonanie wymienionych testów. Wykazano, że po zażyciu reboksetyny wyniki uzyskane przez badanych były podobne jak po zażyciu placebo także wtedy, gdy badani dodatkowo wypijali 200 ml alkoholu. Istotnie gorsze wyniki podczas wykonywania testów badani uzyskali po zażyciu amitryptyliny oraz amitryptyliny z alkoholem. Wyniki te wskazują, że reboksetyna podawana osobom zdrowym nie wywiera istotnego wpływu na funkcje poznawcze oraz sprawność psychoruchową, nie wykazuje także interakcji z alkoholem (Hindmarch, 1998).

Badania kliniczne skuteczności i tolerancji reboksetyny u chorych na depresję

Skuteczność w leczeniu stanów depresji oraz dobra tolerancja somatyczna reboksetyny została jak dotychczas potwierdzona w szeregu badaniach klinicznych, w większości kontrolowanych (randomizowanych z zastosowaniem placebo) wykonanych na dużych grupach chorych.

Celem wieloośrodkowych badań, którymi objęto 258 chorych z rozpoznaniem „dużej depresji” wg kryteriów DSM-III było porównanie skuteczności reboksetyny w dawce 4–8 mg/dobę, dezipraminy w dawce 100–200 mg/dobę oraz placebo. Poprawa stanu psychicznego wyrażona zmniejszeniem nasilenia depresji wg Skali Depresji Hamiltona (HAMD) oraz Skali Depresji Montgomery-Asberg (MADRS) o $> 50\%$ była znacząco lepsza w grupie chorych leczonych reboksetyną, w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. Istotna różnica w nasileniu depresji między chorymi, którzy leczeni byli reboksetyną a tymi, którzy otrzymywali placebo, ujawniła się w 14 dniu leczenia i występowała szybciej niż u chorych otrzymujących dezipraminę. Zdaniem autorów fakt ten świadczy o szybszym początku efektu terapeutycznego reboksetyny w porównaniu z dezipraminą. Więcej działań niepożądanych stwierdzono w trakcie leczenia dezipraminą (320 przypadków) w porównaniu z reboksetyną (242 przypadków) i placebo (207 przypadków). Dezipramina częściej w porównaniu z reboksetyną oraz placebo powodowała suchość w ustach i zaburzenia ostrości wzroku, natomiast chorzy leczeni reboksetyną częściej skarżyli się na zaburzenia w oddawaniu moczu (Ban i wsp., 1998)

Inne wieloośrodkowe, randomizowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby miało na celu porównanie skuteczności i tolerancji

reboksetyny oraz imipraminy w grupie 256 chorych z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-III-R w trakcie 6-tygodniowej obserwacji. Odsetek chorych leczonych reboksetyną, u których po 42 dniach leczenia uzyskano minimum 50% zmniejszenia nasilenia depresji ocenianego przy pomocy Skali Depresji Hamiltona był istotnie wyższy niż w grupie chorych leczonych imipraminą (68,5% vs 56,2%). Zmniejszenie nasilenia depresji poniżej 10 punktów, przyjęte jako kryterium remisji, uzyskano po 6 tygodniach leczenia u 52% chorych, którzy otrzymywali reboksetynę oraz u 45,5% leczonych imipraminą. Odsetek osób, u których w trakcie badania nasilenie depresji oceniono wg skali CGI jako „norma” lub „graniczne” zwiększał się w grupie leczonej reboksetyną szybciej niż w grupie osób, którym podawano imipraminę. Łączna ocena skuteczności leku i nasilenia działań niepożądanych przy pomocy indeksu skuteczności CGI wykazała, że znaczną poprawę stanu psychicznego, której nie towarzyszyły żadne działania niepożądane, uzyskano u 34% chorych leczonych reboksetyną oraz u 22% leczonych imipraminą. Porównanie tolerancji reboksetyny i imipraminy wykazało, że najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia reboksetyną były: suchość w ustach (24,6%), bóle głowy (16,2%), nudności (14,6%), wzmożona potliwość (13,8%), zaparcia 10% oraz obniżenie ciśnienia tętniczego (10%). W przebiegu kuracji imipraminą najczęściej obserwowano suchość w ustach (35,7%), bóle głowy (14,3%), nudności (11,1%) wzmożoną potliwość (14,3%) oraz zaparcia (10,3%) i obniżenie ciśnienia tętniczego (18,3%). Nie stwierdzono istotnego wpływu reboksetyny na zapis elektrokardiograficzny, a także na wyniki badań laboratoryjnych (Berzewski i wsp., 1997).

Celem dwóch kolejnych wielośrodkowych badań, w których uczestniczyła także Klinika Psychiatrii w Bydgoszczy, było porównanie skuteczności i tolerancji fluoksetyny, selektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny, stosowanej w dawce 20–40 mg/dobę, reboksetyny podawanej w dawce 8–10 mg/dobę oraz placebo. Do badań zakwalifikowano łącznie 549 chorych z rozpoznaniem „dużej depresji”. Jednym z kryteriów włączenia do badań było nasilenie depresji powyżej 21 punktów wg 21-punktowej Skali Depresji Hamiltona. Skuteczność reboksetyny oraz fluoksetyny była istotnie wyższa w porównaniu z placebo. Po wyodrębnieniu na podstawie skali CGI grupy chorych z cięższą depresją okazało się, że poprawa stanu psychicznego w grupie leczonej reboksetyną była lepsza niż w grupie, która otrzymywała fluoksetynę (Massana 1998, Andreoli i wsp., w druku).

Oceniano również wpływ reboksetyny na funkcjonowanie społeczne i poczucie jakości życia u chorych na depresję. Jak wiadomo, pogorszenie funkcjonowania społecznego u takich chorych jest faktem dobrze udokumentowanym, a działania niepożądane typowych leków przeciwdepresyjnych przyczyniać się mogą do pogłębiania tych problemów (Leader i Klein 1996). Ocena stanu psychicznego przy użyciu skal pomiaru nasilenia depresji nie zawsze pozwala na ocenę tego aspektu funkcjonowania chorych. W celu oceny funkcjonowania społecznego chorych z depresją w trakcie leczenia

farmakologicznego wykonano badanie 381 chorych z 33 ośrodków badawczych w 5 krajach. Zastosowano skalę samooceny adaptacji społecznej (ang. Social Adaptation Self-Evaluation Scale – SASS), w której badany odpowiada na 21 pytań dotyczących swego zachowania i motywacji do różnych form aktywności. Metodą randomizacji badanych podzielono na trzy grupy. Reboksetyną w dawce 8–10 mg/dobę leczonych było 126 chorych, fluoksetyną w dawce 20–40 mg/dobę 127 osób, a 128 badanych otrzymywało placebo. W odniesieniu do 20 z 21 punktów skali, samoocena funkcjonowania osób leczonych reboksetyną była istotnie lepsza niż osób, którym podawano placebo. Wykazano także lepsze funkcjonowanie chorych leczonych reboksetyną w porównaniu z osobami leczonymi fluoksetyną w zakresie takich funkcji, jak zachowania społeczne, zainteresowania i hobby, wrażliwość na odrzucenie czy możliwość wpływu na otoczenie. Wyniki badań potwierdzać mogą hipotezę, że leki o selektywnym wpływie na przekaźnictwo noradrenergiczne bardziej niż selektywne inhibitory wychwyty serotoniny wpływają na napęd psychoruchowy oraz funkcje motywacyjne, poprawiając w ten sposób funkcjonowanie społeczne chorych z depresją (Dubini i wsp., 1997).

Zaburzenia depresyjne należą do chorób o wysokim ryzyku nawrotów. Z tego powodu wielu chorych wymaga przewlekłego stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu zapobiegania wystąpieniu kolejnych epizodów depresyjnych. W celu zbadania skuteczności długotrwałego podawania reboksetyny w zapobieganiu nawrotów obecnego epizodu (*relapse*) i występowaniu kolejnych epizodów depresji (*recurrence*) przebadano 283 chorych z rozpoznaniem dużej depresji wg kryteriów DSM-III-R. Do badań włączono te osoby, u których po 6 tygodniach podawania reboksetyny nastąpiła poprawa stanu psychicznego. Na zasadzie randomizacji badani podzieleni zostali na grupę leczoną reboksetyną oraz grupę, która otrzymywała placebo. W ciągu 46-tygodniowego okresu obserwacji reboksetyna wykazała lepszą skuteczność w zapobieganiu nawrotom depresji w porównaniu z placebo. Badania te wykazały także, że lek był dobrze tolerowany, a odsetek osób, które przerwały leczenie z powodu działań niepożądanych nie różnił się istotnie w obu badanych grupach (Versiani i wsp., 1999). Wskazuje to, że reboksetyna jest skutecznym lekiem nie tylko dla leczenia ostrego epizodu depresji, ale również dla stosowania długotrwałego w celach profilaktyki nawrotów choroby. Dla takiego stosowania predestynuje ją również dobra tolerancja somatyczna i korzystne działanie na funkcje motywacyjne i poznawcze.

Podsumowanie

Reboksetyna jest przedstawicielem nowej grupy leków przeciwdepresyjnych o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny noradrenaliny (NARI). Wykazuje podobną skuteczność w leczeniu stanów depresyjnych, jak imipramina, dezipramina czy fluoksetyna oraz działanie profilaktyczne zapobiegające na-

wrotom choroby. Niektóre wyniki badań wydają się wskazywać, że początek działania terapeutycznego reboksetyny jest szybki i że lek ten wywiera szczególne korzystne działanie na funkcje motywacyjne i poznawcze. Reboksetyna cechuje się łagodnym profilem działań niepożądanych i nie wywiera istotnego wpływu na układ krążenia, w tym także nie wywołuje zmian w zapisie ekg.

Wiele dowodów przemawia za tym, że u części chorych na depresję istotnym mechanizmem patogenetycznym jest osłabienie funkcji układu noradrenergicznego. Reboksetyna, lek przeciwdepresyjny o selektywnym wpływie na wychwyt zwrotny noradrenaliny, stanowić może interesującą alternatywę przy wyborze odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego. Dalsze badania kliniczne i eksperymentalne przy użyciu reboksetyny przyczynić się również mogą do dalszego poznania roli neuroprzekaznika noradrenaliny w patogenezie depresji.

Piśmiennictwo

- Andreoli V., Caillard V., Deo R., Dinan T., Rybakowski J.K., Versiani M.: A comparison of reboxetine with fluoxetine: A new direction in the treatment of depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* (w druku)
- Avenoso A., Facciola G., Scordo M.G., Spina E.: No effect of the new antidepressant reboxetine on CYP2D6 in healthy volunteers. *Ther. Drug Monit.* 1999, 21, 577–579.
- Ban T.A., Gaszner P., Aguglia E., Batista R., Castillo A., Lipscey A., Macher J.-P., Torres-Ruiz A., Vergara L.: Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, S29–S39.
- Berzewski H., Moffaert Van M., Gagiano C.A.: Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episode. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997, 7 Suppl 1, S37–S47.
- Brunello N., Racagani G.: Rationale for the development of noradrenaline reuptake inhibitors. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, S13–S19.
- Connor T.J., Kelliher P., Harkin A., Kelly J.P., Leonard B.E.: Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioural and neurochemical alterations in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 379, 125–133.
- Delgado P.L., Miller H.L., Salomon R.M., Licino J., Heninger G.R., Gelenberg A.J., Charney D.S.: Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol. Bull.* 1993, 29, 389–396.
- Dostert P., Benedetti M.S., Poggesi I.: Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997, 7 (suppl.1) S23–S35.
- Dubini A., Bosc M., Polin V.: Do noradrenaline and serotonin affect social motivation behaviour? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997, 7 suppl. 1 S49–S55.
- Herman B.D., Fleishaker J.C., Brown M.T.: Ketokonazol inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1999, 66, 374–379.
- Hindmarch I.: Effect of antidepressants on cognitive and psychomotor function: the lack of effect of reboxetine. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, S21–S27.
- Lapin I., Oxenkrug G.: Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969, 1, 132–136.
- Leader J.B., Klein D.N.: Social adjustment in dysthymia, double depression and episodic major depression. *J. Affect. Disord.* 1996, 37, 91–101

- Maas J.W., Fawcett J., Dekirmenjian H.: 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) excretion in depressive states. *Arch. Gen. Psychiatry* 1968, 19, 129–134
- Massana J.: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, (suppl. 14), 8–10.
- Montgomery S.A.: Is there a role for a pure noradrenergic drug in the treatment of depression? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1997, 7, Suppl.1, S3–S9.
- Schildkraut J.: Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 509–522.
- Szabadi E., Bradshaw C.M., Boston P.F., Langley R.W.: The human pharmacology of reboxetine. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, suppl.1, S3–S12.
- Versiani M., Mehilane L., Gaszner P., Arnaud-Castiglioni R.: Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J.Clin.Psychiatry* 1999, 60, 400–406.
- Wong E.H.F., Graveel C.R., Smith M.W.: Pharmacological selectivity of reboxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor (NARI). Praca przedstawiona na Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Hawaje, 1997.