

Jan Jaracz, Maria Chłopocka-Woźniak, Janusz Rybakowski

Dodanie reboksetyny u chorych na depresję ze słabym efektem leczenia za pomocą selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny

Adding reboxetine in depressed patients with inadequate response to treatment with selective serotonin reuptake inhibitors

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

Streszczenie

Celem przeprowadzonych badań było porównanie skuteczności dalszej monoterapii przy użyciu leku z grupy SSRI i łącznego stosowania SSRI i reboksetyny u chorych na depresję,

u których po 4 tygodniach leczenia lekami z grupy SSRI poprawa była mniejsza niż 25%. Do badania zakwalifikowano 28 chorych leczonych z powodu epizodu depresyjnego, u których nie stwierdzono odpowiedzi terapeutycznej po 4 tygodniach leczenia lekiem z grupy SSRI. Przez kolejne 2 tygodnie, u 15 chorych kontynuowano leczenie przy użyciu tego samego leku (grupa SSRI), a u 13 do stosowanego leku dołączono reboksetynę w dawce 4–8 mg/dobę (grupa SSRI + RBX).

Zmniejszenie nasilenia depresji o co najmniej 50% wg HDRS w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono u 8 (61%) chorych z grupy SSRI+RBX oraz u 4 chorych z grupy SSRI. Średnie nasilenie depresji w grupie SSRI+RBX wynosiło 9,5 punktów i było istotnie mniejsze ($p=0,01$) w porównaniu z grupą SSRI (HDRS-16,1). Podczas łącznego stosowania leków z grupy SSRI i reboksetyny nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. Dodanie reboksetyny do leku z grupy SSRI może być skutecznym sposobem postępowania u chorych na depresję, u których po 4 tygodniach monoterapii przy użyciu leków z grupy SSRI nie uzyskano odpowiedzi terapeutycznej.

Summary

Reboxetine added to SSRI in depression resistant to SSRI alone.

The aim of these open study was to compare the efficacy of continuation treatment with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) alone and combination therapy i.e. SSRI + reboxetine (RBX) in a group of patients with major depression who did not respond to 4 weeks treatment with SSRI.

Depressed patients ($n=28$) who did not respond after 4 weeks of therapy with SSRI were enrolled either to a group of patients who remained on the same SSRI ($n=15$) or the group ($n=13$) were RBX (4–8 mg b.i.d) was administered to ongoing treatment with SSRI for two weeks.

At least 50% reduction of HDRS score, when compared to the onset of treatment, was observed in 8 (61%) patients treated with SSRI + RBX and 4 patients (26%) from SSRI group. Mean HDRS score in SSRI+RBX group (9,5 SD \pm 5.6) was significantly lower ($p=0,01$) when compared to SSRI group (16,1; SD \pm 6.7). Combination of SSRI and RBX did not cause any significant side effects.

Conclusions: Addition of RBX to SSRI seems to effective in patients who did not respond to 4-weeks treatment with SSRI alone.

Słowa kluczowe: depresja, leczenie kombinowane, SSRI, reboksetyna
Key words: depression, combination treatment, SSRI, reboxetine

Wstęp

Mimo postępu w zakresie farmakoterapii depresji tylko u 60% chorych uzyskuje się remisję objawów po zastosowaniu leku przeciwdepresyjnego w odpowiedniej dawce przez okres co najmniej 6 tygodni. Ocenia się, że u 29–46% chorych na depresję nie uzyskuje się odpowiedzi terapeutycznej lub jest ona częściowa (Fava i Davidson 1996). Nieuzyskanie pełnej remisji zwiększa 3–6 krotnie ryzyko nawrotu epizodu depresji (Tranter i in. 2002). Z tego powodu zaproponowano liczne strategie postępowania, które mają na celu poprawę efektywności leczenia chorych na depresję. Jednym ze sposobów postępowania jest zmiana leku przeciwdepresyjnego na inny, o odmiennym mechanizmie działania. W przypadku depresji lekoopornej poprawę uzyskać można poprzez dodanie do zastosowanej terapii preparatu, który nie wykazuje działania przeciwdepresyjnego, ale wzmaga efekty leku dotychczas stosowanego (augmentacja, potencjalizacja). Innym sposobem postępowania, jest dołączenie do stosowanego leku przeciwdepresyjnego drugiego o innym mechanizmie działania przeciwdepresyjnego (leczenie kombinowane). Dobry efekt kliniczny uzyskano po dołączeniu do nieskutecznej kuracji lekiem o działaniu serotonergicznym (SSRI, klomipramina) leku o działaniu noradrenergicznym (dezipramina, reboksetyna) (Fava 2001, Montes i in. 2004) Zdaniem grupy wybitnych ekspertów jednoczesne działanie na układ serotonergiczny i noradrenergiczny wydaje się najskuteczniejszym sposobem postępowania u chorych, u których uzyskano częściową poprawę lub nie uzyskano poprawy po zastosowaniu leku przeciwdepresyjnego o selektywnym mechanizmie działania. (Hirschfeld i in. 2002).

Zmniejszenie nasilenia depresji o mniej niż 30% po 4 tygodniach leczenia fluoksetyną stanowi czynnik predykcyjny braku poprawy zdefiniowanej jako zmniejszenie nasilenia depresji o co najmniej 50% po 8 tygodniach leczenia. (Nierenberg 1995). Dlatego, w przypadku braku satysfakcjonującej poprawy po zastosowaniu leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI po 4 tygodniach leczenia warto rozważyć modyfikację strategii postępowania w postaci zwiększenia dawki leku lub dołączenia leku o innym mechanizmie działania.

Celem przeprowadzonych badań było porównanie skuteczności dalszej monoterapii przy użyciu leku z grupy SSRI i łącznego stosowania SSRI i reboksetyny u chorych na depresję, u których nie stwierdzono zadowalającej poprawy po 4 tygodniach leczenia.

Pacjenci

Badaniami objęto 28 (47%) spośród 59 chorych leczonych z powodu epizodu depresyjnego przy użyciu leków z grupy SSRI (citalopram $n = 3$, paroksetyna $n = 11$, sertralina $n = 14$), u których nie stwierdzono odpowiedzi terapeutycznej po 4 tygodniach leczenia. Zgodnie z kryteriami ICD-10 u 23 pacjentów rozpoznano epizod depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, a u 5 w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych posługując się kryteriami ICD-10. Średnia długość obecnego epizodu depresji wynosiła 11 tygodni.

Tabela 1. Dane demograficzne badanej grupy

	SSRI N = 15	SSRI + RBX N = 13
Wiek (średnia)	49,1 (8,9)	55,5 (14,0)
DJB:DDB	12:3	11:2
K:M	12:3	10:3
Długość trwania epizodu (tyg.)	11,5 (5,0)	11,7 (10,2)
Długość choroby (lata)	7,3 (5,9)	5,0 (4,5)

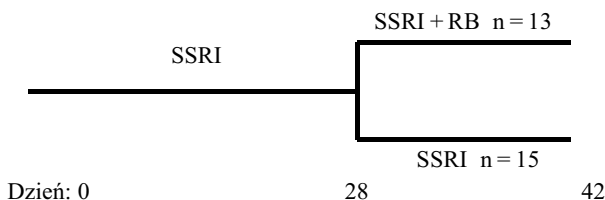
DJB – depresja w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych

DDB – depresja w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Metoda

Przyjęto za Nierenbergiem i De Cecco (2001) oraz Hirschfeldem i in. (2002) definicję braku reakcji na stosowane leczenie jako zmniejszenie nasilenia depresji ocenianego przy pomocy Skali Depresji Hamiltona (HDRS) o mniej niż 25% oraz minimalną poprawę lub brak poprawy wg Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (CGI) po 4 tygodniach leczenia lekiem przeciwdepresyjnym w odpowiedniej dawce.

Metodą randomizacji chorzy kwalifikowani byli do grupy, w której kontynuowano leczenie przy użyciu tego samego leku (grupa SSRI; $n = 15$), lub do grupy, w której do stosowanego leku dołączono reboksetynę w dawce 4–8 mg na dobę (grupa SSRI + RBX, $n = 13$) przez kolejne 2 tygodnie. Schemat badania przedstawia rycina 1.

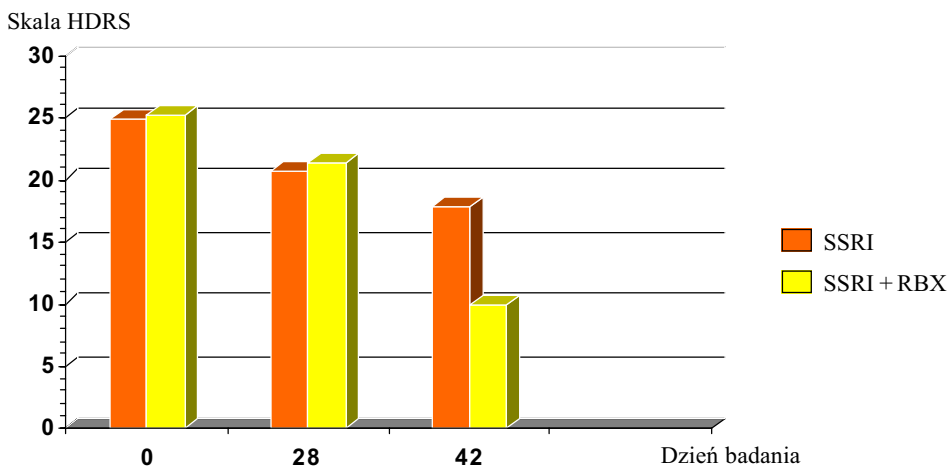


Rycina 1. Schemat badania

Przed rozpoczęciem leczenia średnie nasilenie depresji nie różniło się w obu badanych grupach i wynosiło 25,1 ($SD \pm 3,3$) w grupie SSRI oraz 24,9 ($SD \pm 4,8$) w grupie SSRI + RBX. Po 4 tygodniach stosowania SSRI nasilenie depresji w badanych grupach także nie różniło się i wynosiło 21,4 ($SD \pm 4,7$) dla grupy SSRI oraz 20,7 ($SD \pm 6,6$) dla grupy SSRI + RBX.

Wyniki

Średnie nasilenie depresji w 42 dniu badania w grupie SSRI+RBX wynosiło 9,5 punktów ($SD \pm 5,6$) i było istotnie mniejsze ($p = 0,01$) w porównaniu z grupą



Rycina 2. Nasilenie depresji wg Skali Depresji Hamiltona (HDRS) w dniu 0, 28 i 42 w badanych grupach chorych

SSRI (HDRS-16,1; $SD \pm 6,7$). Zmiany nasilenia depresji w czasie badania przedstawia rycina 2.

W 42 dniu badania zmniejszenie nasilenia depresji o co najmniej 50% wg HDRS w porównaniu z rozpoczęciem leczenia stwierdzono u 8 (61%) chorych, u których dołączono reboksetynę oraz u 4 chorych, u których kontynuowano leczenie przy użyciu leku z grupy SSRI.

Podczas łącznego stosowania leków z grupy SSRI i reboksetyny nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych, u 2 chorych wystąpiła suchość ustach, a u 1 tachykardia.

Omówienie

Przeprowadzone przez nas badania wskazują, że u chorych, u których nie uzyskano efektu terapeutycznego po 4 tygodniach stosowania leku z grupy SSRI, dołączenie reboksetyny zwiększa prawdopodobieństwo poprawy już po 2 tygodniach leczenia. Skłania to do przypuszczenia, że u niektórych chorych jednoczesne zastosowanie leku o działaniu serotonergicznym i noradrenergicznym wiązać się może z większą skutecznością oraz przyśpieszeniem efektu terapeutycznego.

Wiele danych wskazuje, że depresja jest niejednorodnym pod względem mechanizmów patogenetycznych stanem chorobowym. Jednym z przejawów tego zróżnicowania może być dominujący wpływ zaburzeń w układzie serotonergicznym, noradrenergicznym lub w obu układach. Na tej podstawie sądzić można, że u niektórych chorych efektu terapeutycznego spodziewać się można po zastosowaniu leków o działaniu serotonergicznym, u innych noradrenergicznym a jeszcze u innych o podwójnym mechanizmie działania. Wskazują na to wyniki kilku opublikowanych niedawno badań.

Fava i wsp. (2003) u 128 chorych, u których po 6–12 tygodniach leczenia fluoksetyną nie nastąpiła poprawa zmieniali lek na reboksetynę uzyskując istotne zmniejszenie nasilenia depresji utrzymujące się przez okres 8 tygodni. Z kilku opublikowanych ostatnio prac wynika, że dołączenie reboksetyny jest skutecznym sposobem postępowania u chorych, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu citalopramu (Devarajan i Dursun 2000) oraz w przebiegu terapii różnymi lekami z grupy SSRI, a także wenlafaksyną i mirtazapiną. (Rubio i in. 2004). Wykazano także, że stosowanie leku o działaniu serotonergicznym w połączeniu z lekiem noradrenergicznym zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania remisji w ciągu 6 tygodniowego leczenia w porównaniu z lekami o selektywnym wpływie na jeden układ neuroprzekaznikowy (Nelson i in. 2004).

Wyniki niektórych badań leków o podwójnym mechanizmie (wenlafaksyna, mirtazapina) wskazują, że są one skuteczniejsze oraz wykazują szybszy początek działania w porównaniu z innymi lekami (Khan i in. 1998, Benkert i in. 1996, Fawcett i Barkin 1998). Niewyjaśniony pozostaje natomiast problem, czy skuteczność leków o podwójnym działaniu jest podobna do jednoczesnego stosowania leków serotonergicznych i noradrenergicznych. Jak dotąd nie sprecyzowano także czynników predykcyjnych korzystnej odpowiedzi terapeutycznej na leki o różnym mechanizmie działania terapeutycznego.

Po dołączeniu reboksetyny nie obserwowano istotnych klinicznie działań niepożądanych, u 2 chorych wystąpiła suchość w jamie ustnej, a u 1 chorego tachykardia. Odpowiada to wynikom obserwacji większych grup chorych leczonych tym lekiem (Berzewski 1997). Reboksetyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 (Fleishaker 2000). Spośród leków z grupy SSRI jedynie fluoksetyna, a dokładnie jej metabolit norfluoksetyna umiarkowanie hamuje jego aktywność. Można zatem sądzić, że między zastosowanymi w badaniu lekami nie zachodzą niebezpieczne interakcje.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny są obecnie najczęściej stosowaną grupą leków przeciwdepresyjnych. Niestety u około 30–40% chorych nie udaje się uzyskać poprawy klinicznej w ciągu kilkutygodniowego leczenia. Wyniki badań własnych oraz badania innych autorów wskazują, że u tych chorych dołączenie reboksetyny już po 4 tygodniach nieskutecznej terapii lekiem z grupy SSRI może być skuteczną metodą postępowania.

Piśmiennictwo

1. Benkert O., Grunder G., Wetzel H., Hackett D.: A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J. Psychiatr. Res.* 1996, 30, 441–51.
2. 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.
3. Fava M., Davidson K.G.: Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 1996, 19, 179–200.

4. Fava M., McGrath P.J., Sheu W.P.; Reboxetine Study Group: Switching to reboxetine: an efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine. *Clin. Psychopharmacol.* 2003, 23, 365–9.
5. Fava M.: Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62 Suppl: 18:4–11.
6. Fawcett J., Barkin R.L.: Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J. Affect. Disord.* 1998, 51, 267–85.
7. Fleishaker J.C.: Clinical pharmacokinetics of reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of patients with depression. *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 39, 413–27.
8. Hirschfeld R.M., Montgomery S.A., Aguglia E., Amore M., Delgado P.L., Gastpar M., Hawley C., Kasper S., Linden M., Massana J., Mendlewicz J., Moller H.J., Nemeroff C.B., Saiz J., Such P., Torta R., Versiani M.: Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry.* 2002, 63, 826–37.
9. Khan A., Upton G.V., Rudolph R.L., Entsuah R., Leventer S.M.: The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 19–25.
10. Lucca A., Serretti A., Smeraldi E.: Effect of reboxetine augmentation in SSRI resistant patients. *Hum Psychopharmacol.* 2000, 15, 143–145.
11. Montes J.M., Ferrando L., Saiz-Ruiz J.J.: Remission in major depression with two antidepressant mechanisms: results from a naturalistic study. *Affect Disord.* 2004, 79, 229–34.
12. Nelson J.C., Mazure C.M., Jatlow P.I., Bowers M.B. Jr, Price L.H.: Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol. Psychiatry.* 2004, 55, 296–300.
13. Nierenberg A.A., Farabaugh A.H., Alpert J.E., Gordon J, Worthington J.J., Rosenbaum J.F., Fava M.: Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry.* 2000, 157, 1423–8.
14. Nierenberg A.A., DeCecco L.M.: Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry.* 2001, 62 Suppl. 16:5–9.
15. Rubio G., San L., Lopez-Munoz F., Alamo C.: Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant treatment. *J. Affect. Disord.* 2004, 81, 67–72.
16. Tranter R., O'Donovan C., Chandarana P., Kennedy S.: Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J. Psychiatry Neurosci.* 2002, 27, 241–247.