

Wzrost tolerancji farmakodynamicznej po wielokrotnym leczeniu lekami antydepresyjnymi pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II podatną na leczenie. Badanie eksploracyjne

Increase in pharmacodynamic tolerance after repeated antidepressant trials in treatment-responsive bipolar II depressed subjects: An exploratory study

Jay D. Amsterdam¹, Lorenzo Lorenzo-Luaces²

¹Depression Research Unit, Department of Psychiatry, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, PA

²Department of Psychological and Brain Sciences, Indiana University – Bloomington

Summary

Objective. This study examined the presence of increased pharmacodynamic tolerance with reduced effectiveness following repeated antidepressant trials over the course of the affective illness in subjects with treatment-responsive bipolar II depression.

Methods. Data were derived from the open-label phase of a prospective, randomized, placebo-controlled trial of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy in 148 subjects ≥ 18 years old with treatment-responsive bipolar II depression, who were initially administered open-label fluoxetine monotherapy for 12 weeks. Response was defined as $\geq 50\%$ reduction in baseline Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) score, and remission was defined as a final HRSD score ≤ 8 .

Results. Subjects reported a mean (SD) total of 1.61 (1.85) (range: 0–9) prior adequate, antidepressant trials over the course of their affective illness, before study enrollment. There was a 25% reduction in the likelihood of fluoxetine response ($p < 0.01$) and a 22% lower likelihood of remission ($p = 0.02$), respectively, with each increase in the number of prior antidepressant treatment trials over the illness course. There was no clinically meaningful correlation between fluoxetine response or remission and any other baseline clinical or demographic variable. Thus, only the number of prior antidepressant trials meaningfully impacted the likelihood of fluoxetine response or remission.

Limitations. This was an exploratory study of post hoc, analyses, and the trial was not specifically powered to test the development of increased pharmacodynamic tolerance. Disease heterogeneity or inter-individual differences in antidepressant responsiveness may have influenced fluoxetine effectiveness.

Conclusion. These results confirm prior observations of an increased pharmacodynamic tolerance after repeated antidepressant administration, resulting in a step-wise loss of antidepressant effectiveness over the course of the illness.

Słowa kluczowe: nabyta lekooporność, tachyfilaksja, fluoksetyna

Key words: drug tolerance, tachyphylaxis, fluoxetine

Wprowadzenie

Wzrost tolerancji farmakodynamicznej na leki przeciwdepresyjne związany z utratą ich skuteczności został po raz pierwszy zasugerowany przez Lieba i Baltera [1], a następnie wykazany przez Amsterdama i wsp. [2] w prospektywnym badaniu 149 pacjentów z epizodem choroby afektywnej jednobiegunowej lub dwubiegunowej typu II, leczonych fluoksetyną. Dalsze badania zdawały się potwierdzać te wstępne odkrycia i sugerowały obecność 20–50% stopniowej utraty skuteczności przy każdym wzroście liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi ([3–7], patrz też [8–11]). Zjawisko to zaobserwowano w depresji jednobiegunowej [2, 3, 5, 6], jednakże może ono również dotyczyć choroby afektywnej dwubiegunowej [3, 4, 7]. Ponadto może ono występować częściej w wypadku wielokrotnego podawania leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) [12–14], ale też dla innych klas leków przeciwdepresyjnych [3, 4, 8–10]. Jedno z badań dowiodło, że utrata odpowiedzi na leczenie może być charakterystyczna dla leków przeciwdepresyjnych jako takich, ponieważ wcześniejsza ekspozycja na leki przeciwdepresyjne nie wpływa na odpowiedź na psychoterapię [6].

Toczy się dyskusja, czy stopniowa utrata skuteczności leków przeciwdepresyjnych jest wynikiem genetycznej predyspozycji do braku odpowiedzi na leczenie [13, 15, 16], czy tolerancji opozycyjnej związanej z trwałą indukcją zmniejszonej ekspresji receptora monoaminowego przez wielokrotne stosowanie leków przeciwdepresyjnych [17]. Ta ostatnia możliwość jest szczególnie niepokojąca, gdyż sugerowałaby, że niektóre przypadki depresji lekoopornej mogą mieć charakter jatrogenny i być skutkiem wielokrotnego stosowania leków przeciwdepresyjnych, ale nie stosowania psychoterapii [6].

Gdy wielopoziomowe badanie STAR*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) [11] wykazało, że skumulowany wskaźnik remisji wynosi 67%, liczba ta przesłoniła obecność stopniowego zmniejszania skuteczności leków przeciwdepresyjnych przy każdym wzroście liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi [8–11]. Tak więc podczas gdy współczynniki remisji w badaniu STAR*D spadły z 36,8 do 30,6% u badanych nieleczonych wcześniej lekami przeciwdepresyjnymi lub leczonych raz, współczynnik remisji spadł do 13,7 i 13,0% odpowiednio u osób, które wcześniej były leczone lekami przeciwdepresyjnymi dwa lub więcej razy [8–10]. Co więcej, uczestnicy badania STAR*D, którzy wymagali większej liczby terapii lekami przeciwdepresyjnymi w celu uzyskania remisji, mieli również wyższe wskaźniki nawrotów podczas badania *follow-up* [11].

W niniejszej analizie eksploracyjnej badano zjawisko zwiększonej tolerancji farmakologicznej po wielokrotnym stosowaniu terapii lekami przeciwdepresyjnymi

w przebiegu choroby afektywnej, na podstawie danych uzyskanych z prospektywnego, randomizowanego, kontrolowanego badania dotyczącego leczenia epizodu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II z użyciem monoterapii fluoksetyną. Głównym celem niniejszego badania było stwierdzenie, czy wzrost liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi był związany ze stopniowym zmniejszeniem prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie oraz remisji w ostrym epizodzie depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II leczonym z użyciem monoterapii fluoksetyną.

Material i metody

Osoby badane

Dane do niniejszej analizy eksploracyjnej pochodziły z fazy otwartej randomizowanego kontrolowanego badania placebo, w którym porównano monoterapię fluoksetyną z monoterapią litem w przebiegu depresji dwubiegunowej II. Szczegółowe wyniki badań i plan badania zostały opisane w innych publikacjach [18, 19]. Do badania włączono pacjentów w wieku ≥ 18 lat, którzy spełniali kryteria choroby afektywnej dwubiegunowej typu II według DSM-IV-TR oraz obecnego epizodu depresji stwierdzonego za pomocą SCID-I [20]. Uczestnicy badania uzyskali wynik co najmniej 16 pkt w 17-punktowej *Skali Depresji Hamiltona* (HRSD) [21].

Kryteria wykluczenia obejmowały: epizod manii lub psychozę w wywiadzie, zaburzenia związane z zażywaniem substancji psychoaktywnych w ciągu ostatnich trzech miesięcy, wrażliwość lub brak odpowiedzi na fluoksetynę w obecnym epizodzie, niestabilny stan zdrowia lub jednoczesne stosowanie leków przeciwdepresyjnych bądź leków nortymicznych.

Procedury

Od uczestników uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu zgodnie ze standardami etycznymi Institutional Review Board, z wykorzystaniem wytycznych Dobrej Praktyki Klinicznej [22] pod nadzorem lokalnego biura Office of Human Research i niezależnej komisji monitorującej dane i bezpieczeństwo (Data and Safety Monitoring Board).

Najdokładniejsze informacje dotyczące liczby wcześniejszych epizodów depresyjnych i hipomaniakalnych, zdefiniowanych zgodnie z DSM-IV, od początku trwania choroby uzyskano od uczestników na początku badania z użyciem wywiadu SCID. Najdokładniejsze możliwe oszacowania dotyczące wcześniejszych terapii odpowiednio lekami przeciwdepresyjnymi, nortymicznymi i innymi lekami psychotropowymi podczas obecnego i wcześniejszych epizodów afektywnych uzyskano za pomocą wywiadu SCID [20] oraz dostępnej dokumentacji medycznej i farmakologicznej. Adekwatność wcześniejszych dawek leków i czasu leczenia została potwierdzona z wykorzystaniem zaadaptowanego narzędzia *Harvard Antidepressant Treatment History of the SCID* [23, 24]. Próby leczenia z niezwyfikowaną adekwatnością zostały wykluczone, a przypadki na granicy adekwatności zostały zweryfikowane indywidualnie w celu uzyskania konsensusu.

Leczenie

Monoterapię fluoksetyną rozpoczynano od dawki 20 mg na dobę i zwiększano o 10–20 mg co drugi tydzień do maksymalnej dawki 80 mg na dobę do 6. tygodnia leczenia. Dawka mogła być zmniejszana do minimum 10 mg na dobę, w zależności od odpowiedzi na leczenie i tolerancję leku. Pacjentów, którzy nie byli w stanie tolerować dawki 10 mg na dobę, wyłączone z badania. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie wyjściowego wyniku w skali HRSD o $\geq 50\%$ w 10. tygodniu leczenia przy końcowym wyniku w skali HRSD wynoszącym ≥ 9 . Remisję zdefiniowano jako obniżenie o $\geq 50\%$ wyjściowego wyniku w skali HRSD przy końcowym wyniku w skali HRSD ≤ 8 w 6., 8. lub 10. tygodniu leczenia, który utrzymywał się przez dwa dodatkowe tygodnie terapii konsolidacyjnej. Brak odpowiedzi na leczenie został zdefiniowany jako $< 50\%$ redukcja wyjściowego wyniku w skali HRSD w 10. tygodniu leczenia. Badanie z użyciem 17-punktowej *Skali Depresji Hamiltona* (HRSD) oraz *Skali Manii Younga* (YMRS) [25] zostało przeprowadzone przez klinicystę badającego uczestników w następujących tygodniach leczenia: 1., 2., 4., 6., 8., 10., 11. i 12.

Procedury statystyczne

Analizy przeprowadzono z wykorzystaniem języka programowania R [26]. Brakujące dane dotyczące wyników analizowano z użyciem zasady przeniesienia ostatniej obserwacji. Wstępne analizy podsumowały początkowe parametry demograficzne i kliniczne. W wypadku wartości odstających odbiegających o ≥ 3 odchylenia standardowe (SD) powyżej średniej zastosowano winsoryzację.

Aby ocenić wpływ zmiennych demograficznych i klinicznych na liczbę wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi ustaloną na początku badania, obliczono współczynnik korelacji r Pearsona między liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a zmiennymi ciągłymi oraz współczynnik korelacji punktowo-dwuseryjnej między liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a zmiennymi dychotomicznymi (binarnymi).

Głównymi zmiennymi określającymi punkt końcowy badania były odpowiedź na fluoksetynę vs. brak odpowiedzi oraz remisja po zastosowaniu fluoksetyny vs. brak remisji. Początkowo analizowano te wartości za pomocą modeli regresji logistycznej, obliczając prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie i remisji w zależności od liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Następnie powtórzono te analizy, obliczając prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie i remisji w zależności od liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi, kontrolując jednocześnie zmienne demograficzne i kliniczne: płeć, rasę (biała/inna niż biała), szybkość zmian faz (tak/nie), wiek, wiek w momencie wystąpienia depresji po raz pierwszy, wiek w momencie wystąpienia hipomanii po raz pierwszy, wyjściowy wynik w skali HRSD, czas trwania bieżącego epizodu depresyjnego, liczbę wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi oraz liczbę wcześniejszych epizodów hipomaniakalnych. Powtórzono te analizy, aby zbadać wpływ określonych klas leków.

Wnioski

Wyjściowe cechy demograficzne i kliniczne

Początkowo do badania włączono 167 osób. Dziewiętnaście osób (11,4%) nie spełniło kryteriów. Ostatecznie 148 pacjentów otrzymywało w badaniu otwartym fluoksetynę co najmniej do pierwszego pomiaru kontrolnego.

W badanej grupie było 54,1% kobiet ze średnią wieku 37,46 roku (odchylenie standardowe 13,41) i 46,7% mężczyzn ze średnią wieku 36,91 roku (odchylenie standardowe 12,73). W tabeli 1 przedstawiono pozostałe cechy demograficzne i kliniczne badanych osób, a w tabeli 2 – częstość występowania różnych farmakologicznych klas leków przeciwdepresyjnych podawanych przed włączeniem do badania.

Tabela 1. Wyjściowa charakterystyka pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu II, poddanych terapii fluoksetyną (n = 148)

Wyszczególnienie	%	n
Męczyzna	45,90%	68
Rasa biała	76,40%	113
Szybka zmiana faz	25,00%	37
	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek	37,21	13,06
Wiek w momencie pierwszego epizodu depresji	19,18	7,89
Wiek w momencie pierwszego epizodu hipomanii	21,80	8,13
Wstępny wynik w skali HRSD	22,03	3,61
Czas trwania epizodu depresji (w miesiącach)	12,58	15,43
Liczba poprzednich epizodów depresji	8,76	19,46
Liczba poprzednich epizodów manii	15,14	29,21

HRSD – Skala Depresji Hamiltona

Tabela 2. Liczba wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów z ChAD typu II leczonych fluoksetyną

Wyszczególnienie		n	%
Dowolny lek przeciwdepresyjny	0	55	37,2
	1	32	21,6
	2	26	17,6
	3	9	6,1
	4	12	8,1
	5	6	4,1
	6+	8	5,4

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

SSRI	0	66	44,6
	1	39	26,4
	2	28	18,9
	3+	15	10,1
SNRI	0	118	78,7
	1+	30	21,3
TCA	0	136	91,5
	1+	12	8,4
Inne	0	113	76,4
	1+	35	23,6

SSRI – selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny; SNRI – inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i norepinefryny; TCA – trócykliczne leki przeciwdepresyjne; MAOI – inhibitor oksydazy monoaminowej; Inne – np. bupropion, mirtazapina, trazodon itp.

Ogólnie średnia liczba wcześniejszych odpowiednich terapii lekami przeciwdepresyjnymi, które zakodowaliśmy jako 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6+, wynosiła 1,61 (odchylenie standardowe 1,85; zakres: 0–9). Tabela 3 przedstawia korelacje pomiędzy liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a wyjściowymi zmiennymi demograficznymi i klinicznymi.

Tabela 3. **Kliniczne i demograficzne powiązania liczby wcześniejszych terapii lekami antydepresyjnymi**

Wyszczególnienie	Razem	SSRIs	SNRIs	TCAs	Inne
Mężczyzna	-0,09	-0,07	-0,01	-0,09	-0,05
Rasa biała	0,12	0,01	0,20	0,06	0,16
Szybka zmiana faz	-0,09	0,02	-0,14	-0,16	-0,13
Wiek	0,19*	0,05	0,20*	0,22**	0,18*
Wiek w momencie pierwszego epizodu depresji	0,08	-0,07	0,09	0,11	0,19*
Wiek w momencie pierwszego epizodu manii	0,15	-0,02	0,15	0,25**	0,18*
Wstępny wynik w skali HRSD	0,10	0,16	-0,04	-0,08	0,05
Długość epizodu depresji	0,04	-0,04	0,01	0,14	0,07
Liczba poprzednich epizodów depresji	-0,08	-0,04	-0,06	-0,05	-0,07
Liczba poprzednich epizodów hipomanii	-0,04	0,00	-0,06	-0,05	-0,07

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; HRSD – Skala Depresji Hamiltona

Korelacje pomiędzy liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a wyjściowymi zmiennymi demograficznymi i klinicznymi były na ogół nieistotne. Zaobserwowano jednakże statystycznie istotną dodatnią korelację między liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a wiekiem badanych ($r_{148} = 0,19$;

$p = 0,02$). Odnotowano również statystycznie istotną korelację pomiędzy wiekiem, w jakim były badane osoby, gdy wystąpił u nich pierwszy epizod hipomaniakalny, a tym, czy kiedykolwiek były one leczone trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym (TCA) ($r_{148} = 0,22$; $p = 0,008$) lub lekiem przeciwdepresyjnym sklasyfikowanym jako „inny” (np. bupropion lub mirtazapina ($r_{148} = 0,18$; $p = 0,03$)).

Wpływ wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi na odpowiedź na fluoksetynę

Liczba wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi była ujemnie skorelowana z szansą na obecną odpowiedź na fluoksetynę (OR = 0,77; 95% CI = 0,55–0,94; B = -0,25; SE = 0,10; $z = -2,64$; $p < 0,01$) oraz remisję (OR = 0,81; 95% CI = 0,60–0,97; B = -0,22; SE = 0,10; $z = -2,25$; $p = 0,02$). Podobny wynik uzyskano, gdy kontrolowano takie zmienne jak płeć, rasa, obecność szybkiej zmiany faz, wiek, wiek w momencie wystąpienia depresji po raz pierwszy, wiek w momencie wystąpienia hipomanii po raz pierwszy, wyjściowy wynik w skali HRSD, czas trwania obecnego epizodu depresyjnego, liczba wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych oraz liczba wcześniejszych epizodów hipomanii.

Liczba wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi wiązała się z 25% zmniejszeniem szans na odpowiedź na fluoksetynę (OR = 0,77; 95% CI = 0,51–0,92; B = -0,29; SE = 0,11; $z = -2,72$; $p < 0,01$) i zmniejszeniem o 22% szansy na remisję w leczeniu fluoksetyną (OR = 0,78; 95% CI = 0,55–0,96; B = -0,25; SE = 0,10; $z = -2,38$; $p = 0,02$). Żadna inna zmienna nie była powiązana z odpowiedzią na leczenie lub remisją na poziomie $p < 0,05$, chociaż trendy w danych sugerowały wyższe wskaźniki odpowiedzi na leczenie i remisji wśród osób rasy kaukaskiej i osób z częstszymi epizodami depresji ($p > 0,07$).

Wpływ grupy farmakologicznej wcześniej stosowanych leków na odpowiedź na fluoksetynę

Po przeprowadzeniu analizy, w której kontrolowano płeć, rasę, obecność szybkiej zmiany faz, wiek, wiek w momencie wystąpienia depresji po raz pierwszy, wiek w momencie wystąpienia hipomanii po raz pierwszy, wyjściowy wynik w skali HRSD, czas trwania obecnego epizodu depresyjnego, liczbę wcześniej stosowanych leków przeciwdepresyjnych oraz liczbę wcześniejszych epizodów hipomanii, stwierdzono, że liczba wcześniejszych terapii lekami z grupy SSRI nie była istotnie powiązana z obecną odpowiedzią na leczenie fluoksetyną (OR = 0,73; 95% CI = 0,43–1,11; B = -0,32; SE = 0,31; $z = -1,48$; $p = 0,48$) lub remisją (OR = 0,78; 95% CI = 0,50–1,18; B = -0,24; SE = 0,21; $z = 1,18$; $p = 0,24$).

Wcześniejsze leczenie trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi lub innymi lekami przeciwdepresyjnymi nie było powiązane z odpowiedzią na leczenie lub remisją w leczeniu fluoksetyną ($p > 0,87$). Z kolei liczba wcześniejszych terapii inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny/noradrenaliny (SNRI) łączyła się z ryzykiem znacznie zmniejszonej odpowiedzi na leczenie fluoksetyną (OR = 0,33; 95% CI = 0,07–0,88;

$B = -1,12$; $SE = 0,51$; $z = -2,21$; $p = 0,03$) oraz mniejszym prawdopodobieństwem remisji ($OR = 0,35$; $95\% CI = 0,08-0,94$; $B = -1,06$; $SE = 0,51$; $z = -2,09$; $p = 0,04$). U większości pacjentów nieleczonych wcześniej lekami z grupy SNRI wystąpiła odpowiedź na leczenie (70%) lub remisja (64%). Natomiast u pacjentów, u których wcześniej stosowano SNRI, rzadziej występowała odpowiedź na fluoksetynę (40%, $\chi^2(1) = 8,98$; $p = 0,003$) lub remisja w leczeniu tym lekiem (40%, $\chi^2(1) = 7,11$; $p = 0,008$).

Dyskusja

Wyniki niniejszego badania potwierdzają, że zwiększona tolerancja farmakodynamiczna związana ze stopniową utratą skuteczności leków przeciwdepresyjnych może pojawić się wraz ze wzrostem liczby terapii lekami przeciwdepresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej u pacjentów z uprzednio zdiagnozowaną chorobą afektywną jednobiegunową lub chorobą afektywną dwubiegunową typu II wcześniej podatną na leczenie [2–10]. Zjawisko to, choć kontrowersyjne, może w znacznym stopniu odpowiadać za niską skuteczność leków przeciwdepresyjnych po wielokrotnych terapiach lekami przeciwdepresyjnymi podczas nawracających epizodów depresyjnych, a także może przyczyniać się do zwiększenia częstości występowania depresji lekoopornej [27, s. 170]. Chociaż podjęto skoordynowane wysiłki w celu opracowania nowych leków przeciwdepresyjnych o nowych mechanizmach działania, które mogą być bardziej skuteczne niż leki obecnie dostępne, obietnica uzyskania większej skuteczności z użyciem tych środków nie została zrealizowana, a rozpowszechnienie uporczywej depresji wydaje się wzrastać [27, s. 148–171].

Obniżona odpowiedź na leczenie oraz obniżone wskaźniki remisji związane z wielokrotnym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych zaobserwowane w niniejszym badaniu są zbieżne z wcześniejszymi wynikami badań przeprowadzonych przez naszą grupę, wykazującymi stopniową utratę skuteczności po wielokrotnym stosowaniu leków przeciwdepresyjnych [2–7]. Chociaż niektórzy badacze sugerują, że zjawisko to może być skutkiem większej liczby wcześniejszych epizodów depresji, większego nasilenia objawów, dłuższego czasu trwania choroby lub czasu trwania epizodu (między innymi), obecne i dotychczasowe analizy przeprowadzone przez naszą grupę nie wykazały statystycznie istotnego lub klinicznie znaczącego powiązania pomiędzy jakąkolwiek wyjściową kliniczną lub demograficzną zmienną a odpowiedzią na leczenie, poza powiązaniem z liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi [2–7]. Dlatego też zjawisko zwiększonej tolerancji farmakodynamicznej wydaje się statystycznie powiązane tylko z liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi [2–7].

Na przykład w jednym z badań [5] zbadano 276 podatnych na leczenie pacjentów z depresją jednobiegunową, którzy otrzymywali sertralinę w dawce 150–200 mg na dobę przez 8 tygodni, a pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie zostali losowo przydzieleni do kontynuacji leczenia sertralina i atomoksetyną ($n = 72$) lub sertralina i placebo ($n = 74$) przez 8 dodatkowych tygodni. Regresja logistyczna ujawniła ujemne powiązanie między liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a reakcją na początkowe leczenie sertralina ($p = 0,0035$), wskazując na zmniejszenie

szansy na odpowiedź na leczenie sertralina przy każdym kolejnym wzroście liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi o 19,9%. Nie dowiedziono z kolei związku pomiędzy liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a odpowiedzią na leczenie sertralina z placebo lub sertralina z atomoksetyna.

W innym badaniu pacjentów z jedno- lub dwubiegunową depresją lekooporną wykazano jeszcze większy wpływ tolerancji (związanej z utratą skuteczności leków przeciwdepresyjnych) [3]. Analizowaliśmy w nim szanse odpowiedzi na leczenie i remisji w leczeniu inhibitorem monoaminoooksydazy (MAOI) u 59 pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na leczenie w wypadku aż 15 wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi w obecnym epizodzie depresyjnym. Ujawniliśmy istotną ujemną korelację pomiędzy liczbą wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi a szansą na odpowiedź na leczenie z użyciem MAOI, która zmniejszała się o 32% przy każdym wzroście liczby wcześniejszych ekspozycji na leki przeciwdepresyjne. Z kolei nie dowiedziono istotnego związku między wiekiem, płcią, czasem trwania choroby, długością epizodu lub dawką MAOI a prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem MAOI [3]. Wyniki te są zgodne z obserwacjami z ostatnich etapów leczenia w badaniu STAR*D, wykazującymi drastyczne zmniejszenie szans na odpowiedź na leczenie i uzyskanie remisji w coraz bardziej agresywnych terapiach lekami przeciwdepresyjnymi (w tym terapii MAOI) [9, 11].

Wreszcie badanie Leykina i wsp. [6], w którym porównano terapię poznawczą z terapią paroksetyna lub tabletkami placebo, wykazało, że zwiększona tolerancja wskutek wielokrotnego stosowania leków przeciwdepresyjnych była ograniczona do paroksetyny per se i nie wpłynęła na odpowiedź na terapię poznawczą. To odkrycie sugeruje, że psychoterapia może wywierać działanie terapeutyczne za pośrednictwem mechanizmu innego niż leki przeciwdepresyjne oraz że być może wcześniejsze stosowanie leków przeciwdepresyjnych indukuje tolerancję opozycyjną specyficzną dla farmakoterapii, ale nie dla psychoterapii.

Przyczyna zwiększonej tolerancji farmakodynamicznej po wielokrotnych terapiach lekami przeciwdepresyjnymi nie jest znana. Zwiększona tolerancja farmakodynamiczna na leki przeciwdepresyjne może wynikać z różnic w predyspozycjach genetycznych do braku odpowiedzi na pewne klasy leków [28–30], chociaż nie zostało to powszechnie stwierdzone [31–33]. Możliwe jest również, że wzrost tolerancji farmakodynamicznej może wynikać z tolerancji opozycyjnej, w której trwałe stosowanie terapii lekami przeciwdepresyjnymi przewyższa to, które jest wymagane do „normalizacji” wrażliwości receptorów monoaminowych potrzebnej do skorygowania ostrego epizodu depresyjnego [15, 17, 34, 35]. W tym modelu uporczywe podawanie leków przeciwdepresyjnych powoduje nadwrażliwość receptorów monoaminowych, która nie tylko umożliwia nawroty depresji, ale także zmniejsza odpowiedź na leki przeciwdepresyjne przy ponownym ich stosowaniu [15, 17].

Model tolerancji opozycyjnej zakłada, że powtarzane i/lub przedłużone stosowanie leków przeciwdepresyjnych albo w wypadku obecnego epizodu depresyjnego, albo w różnym czasie w przebiegu choroby afektywnej, może inicjować i podtrzymywać jeden lub więcej procesów biochemicznych i/lub fizjologicznych, które są przeciwnie do początkowego, pożądanego, intensywnego działania leków przeciwde-

presyjnych przez przedłużone i nadmierne zmiany w obrębie receptora lub zmiany wewnątrzkomórkowe [15, 17]. Niektórzy badacze sugerują na przykład, że model ten może odpowiadać za stopniową utratę skuteczności leków przeciwdepresyjnych podczas długotrwałego leczenia przeciwdepresyjnego, stopniową utratę skuteczności leków przeciwdepresyjnych po wielokrotnym ich stosowaniu, jak również zwiększenie podatności na nawroty depresji, epizody afektywne z szybką zmianą faz i wzrost liczby zdarzeń niepożądanych związanych z lekami i przedłużony zespół dyskontynuacji leków przeciwdepresyjnych (patrz [15, 17]).

Inni autorzy wskazują, że nieodpowiednie dawki leków przeciwdepresyjnych, nieodpowiednie stężenia leku w osoczu lub niewykonanie zaleceń mogą skutkować zmniejszoną skutecznością leków przeciwdepresyjnych [15, 36]. Warunki te nie wyjaśniają wszakże obserwowanego wzrostu tolerancji farmakodynamicznej w wypadku wielu epizodów depresyjnych oddzielonych miesiącami lub latami. Jednym z wyjaśnień tego zjawiska jest to, że leki przeciwdepresyjne specyficznie zmieniają normalną fizjologiczną adaptację receptora w sposób ciągły lub powtarzalny w czasie, co objawia się utratą skuteczności wcześniej skutecznej terapii lub stopniową utratą tej skuteczności w czasie [15, 17].

Podczas interpretacji bieżących wyników należy wziąć pod uwagę kilka zastrzeżeń. Na przykład zauważono, że stopniowa utrata skuteczności podczas wielokrotnych terapii lekami przeciwdepresyjnymi w czasie może różnić się od utraty skuteczności występującej podczas kontynuacji leczenia u pacjentów, którzy już zareagowali na terapię przeciwdepresyjną. Niniejsze badanie ma charakter *post hoc* i zostało opracowane na podstawie danych pochodzących z randomizowanego badania klinicznego. Badanie nie było przeprowadzone specjalnie w celu przetestowania hipotezy o związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem leków przeciwdepresyjnych a obecną odpowiedzią na leczenie fluoksetyną. Możliwe jest, że heterogeniczność choroby lub różnice osobnicze w odpowiedzi na różne klasy leków przeciwdepresyjnych mogły mieć wpływ na odpowiedź na fluoksetynę oraz tempo remisji. Możliwe jest również, że pacjenci ze słabą odpowiedzią na fluoksetynę biorący udział w niniejszym badaniu przeszli, przez przypadek, więcej terapii lekami przeciwdepresyjnymi (w porównaniu z osobami reagującymi na leczenie fluoksetyną lub pacjentami, u których stwierdzono remisję), a nasze odkrycie stanowi statystyczny artefakt. Na przykład niektórzy pacjenci mogli wykazywać słabą odpowiedź na fluoksetynę z powodów innych niż tolerancja farmakodynamiczna (np. ograniczenia dawkowania, niewystarczające poziomy fluoksetyny w osoczu lub niewystarczające dostosowywanie się do zaleceń). Chociaż informacje na temat liczby wcześniejszych terapii lekami przeciwdepresyjnymi nie ograniczały się do obecnego epizodu depresyjnego, niezależna weryfikacja wcześniejszego leczenia i przestrzegania zaleceń oraz zakres odpowiedzi na leczenie lekami przeciwdepresyjnymi były często ograniczone i nie zawsze mogły być niezależnie zweryfikowane.

Podczas gdy nasza obecna analiza utraty skuteczności fluoksetyny nie była oparta na prospektywnym projekcie badania, w badaniu STAR*D wykorzystano powtarzalny schemat leczenia i zaobserwowano podobne stopniowe zmniejszanie odpowiedzi na leczenie oraz szybkości remisji w kolejnych terapiach lekami przeciwdepresyjnymi [8–11]. Obserwacje te potwierdzają wyniki wykazane przez naszą grupę [2–7] i innych

autorów [12, 14], sugerując obecność stopniowej utraty skuteczności w przebiegu choroby, która może wystąpić na skutek wielokrotnego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Najprawdopodobniej to zjawisko jest wynikiem zwiększonej tolerancji farmakodynamicznej powodowanej przez obniżenie wrażliwości receptora monoaminowego na skutek wielokrotnej ekspozycji na leki przeciwdepresyjne.

Podsumowując, możemy stwierdzić, że należy oszacować prawdopodobieństwo zwiększenia tolerancji na leki przeciwdepresyjne związane ze zmniejszeniem ich skuteczności u osób z przewlekłymi i nawracającymi postaciami zaburzeń afektywnych przez uzyskanie szczegółowej historii leczenia. Obecne wyniki podkreślają znaczenie identyfikacji osób najbardziej wrażliwych na leki przeciwdepresyjne, dla których mogą być pomocne alternatywne sposoby leczenia (tj. leki normotymiczne lub psychoterapia).

Przyszłe prace w obszarze farmakoterapii powinny również być ukierunkowane na identyfikowanie domniemanych leków antydepresyjnych z niskim prawdopodobieństwem wytworzenia tolerancji.

Konflikt interesów: Doktor Amsterdam nie jest członkiem rady doradczej ani rzecznikiem żadnej organizacji sponsorowanej przez przemysł farmaceutyczny i nie czerpie korzyści finansowych ze współpracy z żadną firmą farmaceutyczną lub medyczną. Doktor Lorenzo-Luaces nie jest członkiem rady doradczej ani rzecznikiem żadnej organizacji sponsorowanej przez przemysł farmaceutyczny i nie czerpie korzyści finansowych ze współpracy z żadną firmą farmaceutyczną lub medyczną.

Finansowanie: Powyższe badanie zostało sfinansowane z grantu NIMH MH060353. Dodatkową pomoc w przygotowaniu niniejszego artykułu zapewnił The Jack Warsaw Fund for Research in Biological Psychiatry of the University of Pennsylvania Medical Center. Na portalu clinicaltrials.gov badanie otrzymało identyfikator NCT00044616.

Wkład pracy autorów: Jay D. Amsterdam opracował i przeprowadził pierwotne badanie, z którego pochodzą dane zawarte w niniejszym artykule. Napisał i edytował pierwszą i kolejną wersję niniejszego artykułu. Lorenzo Lorenzo-Luaces opracował plan niniejszej analizy oraz przeprowadził analizy statystyczne, a także współtworzył i edytował pierwszą i kolejną wersję artykułu.

Przetłumaczyła K. Cyranka

Piśmiennictwo

1. Lieb J, Balter A. *Antidepressant tachyphylaxis*. Medical Hypotheses 1984; 15(3): 279–291.
2. Amsterdam JD, Maislin G, Potter L. *Fluoxetine efficacy in treatment resistant depression*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 1994; 18(2): 243–261.
3. Amsterdam JD, Shults J. *MAOI efficacy and safety in advanced stage treatment-resistant depression – A retrospective study*. J. Affect. Disord. 2005; 89(1–3): 183–188.
4. Amsterdam JD, Shults J. *Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with bipolar II major depressive episode?* J. Affect. Disord. 2009; 115(1–2): 234–240.
5. Amsterdam JD, Williams D, Michelson D, Adler LA, Dunner DL i wsp. *Tachyphylaxis after repeated antidepressant drug exposure in patients with recurrent major depressive disorder*. Neuropsychobiology 2009; 59(4): 227–233.

6. Leykin Y, Amsterdam JD, DeRubeis RJ, Gallop R, Shelton RC, Hollon SD. *Progressive resistance to a selective serotonin reuptake inhibitor but not to cognitive therapy in the treatment of major depression*. J. Consult. Clin. Psychol. 2007; 75(2): 267–276.
7. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ. *Step-wise loss of antidepressant effectiveness with repeated antidepressant trials in bipolar II depression*. Bipolar Disord. 2016; 18(7): 563–570.
8. Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Alpert JE i wsp. *A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: A STAR*D report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(7): 1161–1172.
9. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR i wsp. *Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: A STAR*D report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(9): 1531–1541.
10. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D i wsp. *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(1): 28–40.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(11): 1905–1917.
12. Posternak MA, Zimmerman M. *Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66(6): 705–707.
13. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br. J. Psychiatry 2001; 178: 234–241.
14. Zimmerman M, Thongy T. *How often do SSRIs and other new-generation antidepressants lose their effect during continuation treatment?* J. Clin. Psychiatry 2007; 68(8): 1271–1276.
15. Fava GA, Offidani E. *The mechanisms of tolerance in antidepressant action*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2011; 35(7): 1593–1602.
16. Pollock B, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M i wsp. *Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression*. Neuropsychopharmacology 2000; 23(5): 587–590.
17. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, Gardner CO, Neale MC. *Blue again: Perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression*. Front. Psychol. 2011; 2: 159.
18. Amsterdam JD, Shults J. *Efficacy and mood conversion rate of short-term fluoxetine monotherapy of bipolar II major depressive episode*. J. Clin. Psychopharmacol. 2010; 30(3): 306–311.
19. Amsterdam JD, Shults J. *Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: A randomized, double-blind, placebo-substitution study*. Am. J. Psychiatry 2010; 167(7): 792–800.
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition with Psychotic Screen (SCID-I/P W/PSY SCREEN)*. Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; 2001.
21. Williams JBW. *A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale*. Arch. Gen. Psychiatry 1988; 45(8): 742–747.
22. Baber N. *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH)*. Br. J. Clin. Pharmacol. 1994; 37(5): 401–404.
23. Nierenberg AA, Keck P, Samson J, Rothschild A, Schatzberg A. *Methodological considerations for the study of treatment-resistant depression*. Amsterdam JD, red. *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology. Volume 2. Refractory Depression*. New York, NY: Raven; 1991:1–12.

24. Nierenberg AA, Amsterdam JD. *Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches*. J. Clin. Psychiatry 1990; 51(Suppl.): 39–47.
25. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. *A rating scale for mania: Reliability, validity and sensitivity*. Br. J. Psychiatry 1978; 133: 429–435.
26. R Core Team. (2017). R: A language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2016.
27. Whitaker R. *Anatomy of an epidemic: Magic bullets, psychiatric drugs, and the astonishing rise of mental illness in America*. New York: Broadway Books; 2015.
28. Jacobs N, Kenis G, Peeters F, Derom C, Vlietinck R, van Os J. *Stress-related negative affectivity and genetically altered serotonin transporter function*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63(9): 989–996.
29. Neumeister A, Hu X-Z, Luckenbaugh DA, Schwarz M, Nugent AC i wsp. *Differential effects of 5-HTTLPR genotypes on the behavioral and neural responses to tryptophan depletion in patients with major depression and controls*. Arch. Gen. Psychiatry 2006; 63(9): 978–986.
30. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Bella DD, Perez J, Catalano M. *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine*. Mol. Psychiatry 1998; 3(6): 508–511.
31. Kim DK, Lim S-W, Lee S, Sohn SE, Kim S i wsp. *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response*. Neuroreport. 2000; 11(1): 215–219.
32. Murphy GM, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. *Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2004; 61(11): 1163.
33. Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M i wsp. *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2002; 26(2): 383–386.
34. Fava GA, Cosci F, Offidani E, Guidi J. *Behavioral toxicity revisited*. J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(6): 550–553.
35. Fava GA. *Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression?* J. Clin. Psychiatry 2003; 64(2): 123–133.
36. Katz G. *Tachyphylaxis/tolerance to antidepressants in treatment of dysthymia: Results of a retrospective naturalistic chart review study*. Psychiatry Clin. Neurosci. 2011; 65(5): 499–504.

Adres: Jay D. Amsterdam
Depression Research Unit
Department of Psychiatry
University of Pennsylvania Perelman School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania USA
jamsterd@pennmedicine.upenn.edu

Otrzymano: 10.07.2018

Zrecenzowano: 7.09.2018

Otrzymano po poprawie: 12.09.2018

Przyjęto do druku: 14.10.2018