

Bupropiooni augmentatsiooni toime estsitalopraamravi suhtes resistentsetel depressiivsetel patsientidel

Eduard Maron^{1,2}, Triin Eller²,
Veiko Vasar², David J. Nutt³ –

¹Põhja-Eesti Regionaalhaigla,

²TÜ psühhiaatrikliinik,

³Psühhofarmakoloogia Üksus,
Bristoli Ülikool, Ühendkuningriik

Võtmesõnad: bupropioon, augmentatsioon, raviresistentne melanhoolne depressioon

Üha enam on andmeid, et bupropioon on üks efektiivsemaid valikuid augmentatsiooniks neil depressiivsetel patsientidel, kes serotoniini tagasihaarde inhibiitoritele reageerivad osaliselt või mitteküllaldaselt. Käesolevas uuringus jälgiti bupropiooni augmentatsiooni efektiivsust ja talutavust estsitalopraamravile mittereageerinud patsientidel. Seisundi kliinilist raskusastet ja paranemist hinnati kahe nädalase intervalliga, kasutades selleks erinevaid skaalasisid. Patsiendid hindasid sümptomeid ja võimalikke kõrvaltoimeid enesehinnangulistel skaaladel. Sarnaselt eelnevate uuringutega leiti, et bupropiooni augmentatsioon oli üldiselt hästi talutav ja aitas edukalt saada ravivastust enamikul serotoniini tagasihaarde inhibiitori monoterapias suhtes resistentsetel patsientidel. Melanhoolset tüüpi depressioon oli seotud ebapiisava või osalise ravivastusega estsitalopraamile. Tulemused toetasid seisukohta, et bupropioon on esmavaliku antidepressant melanhoolse depressiooni ravis.

Hoolimata edusammudest antidepressantide farmakoterapias ei reageeri kuni 50% esmaravi saanutest ravimile või on ravivastus osaline, see tähendab paranemist vähem kui 60% (1, 2). Kolmandik või enam patsientidest ei saavuta või ei säilita ravivastust (3). STAR*D uuring (4) näitas, et umbes 30% patsientidest saavutas remissiooni pärast kuni 14 nädalat kestnud selektiivse serotoniini tagasihaarde inhibiitori (SSRI) tsitalopraami ravi keskmises annuses 41,8 mg päevas. Ebapiisav ravivastus püsivate sümptomite näol mitte ainult ei häiri patsientide heaolu, vaid suurendab haiguse kordumisriski 3 või enam korda (5). Ebapiisav ravivastus antidepressantidele suurendab ka ravi üldist maksumust ja võib märkimisväärselt halvendada nii patsiendi kui ka ühiskonna üldist sotsiaal-majanduslikku olukorda. Kokkuvõttes on meeleoluhäirete ravis mittepiisav ravitulemus liiga sage ning on vaja uusi käsitusviise.

Antidepressantravile mitteküllaldase efekti korral võib kaaluda mitmeid strateegiaid, sealhulgas kasutatava ravimi väljavahetamist teise antidepressiivse ravimi vastu, samuti augmenteerimist või ravimite kombineerimist (6). Augmentatsioonil või kombineerimisstrateegiatel, s.o uue farmakoloogilise toimeaine või antidepressandi lisamisel, et võimendada esimese antidepressandi toimet ebapiisava või osalise ravivastuse korral, võib olla kindel kliiniline eelis võrreldes teiste valikutega (7). Bupropioon, noradreliini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitor, on

üks laialdasemalt kasutatud augmenteerimis-toimeaineid arstide seas (8). Mitmed avaldatud uuringud näitavad, et bupropiooni augmentatsioon on sageli efektiivne SSRI või serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorite (SNRI) suhtes resistentsete depressioonide korral, samuti leevendab eelnevate antidepressantide teatud kindlaid kõrvaltoimeid, muu hulgas väsimust (9, 10).

Estsitalopraam, tsitalopraami S-enantiomeer, on allosteeriline SSRI, mis seob nii serotoniini transportija primaarse kui ka allosteerilise sidumiskoha, mis võimendab serotoniini tagasihaarde inhibeerimist (11). Kliinilised uuringud ja metaanalüüsid on näidanud, et estsitalopraam on oluliselt parema talutavusega võrreldes konventsionaalsete SSRIdega (12), on vähemalt niisama tõhus kui SNRI-d venlafaksiin (12, 13) või duloksetiin (14) ja üldiselt niisama tõhus kui bupropioon (15). Kuigi avaldatud uuringud kinnitavad, et estsitalopraamile vastab 51–80% ja remissiooni saavutab 47–76% (16–20) depressioonihaigetest, jääb osa patsiente raviresistentseiks või saab ebapiisava ravitulemuse ka pärast pikaajalist ravi. Veelgi enam, on vähe viiteid, mis osutaksid konkreetsetele augmentatsiooninäidustustele estsitalopraamravige mitteküllaldase ravivastuse korral. Hiljuti korraldatud uuring estsitalopraami monoterapia efektiivsusest depressiivsetel patsientidel (21) andis aluse uurida bupropiooni augmentatsiooni tõhusust ja talutavust estsitalopraamravige mittereageerinud patsientidel kontrollitud tingimustes.

MEETODID

VALIM

Uuringurühm koosnes Tartu Ülikooli Kliinikumi psühhiaatrikliiniku 135 ambulatoorsest depressioonipatsiendist (keskmine vanus $31,1 \pm 11,6$ aastat; 66,1% naisi). Diagnoosi täpsustamisel ja selle vastavuse hindamisel depressiooni DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition*) kriteeriumitele kasutati rah-

vusvahelist neuropsühhiaatrilist miniintervjuud (MINI 5.0.0). Uuringusse kaasati vähemalt mõõduka depressiooniga patsiendid, kelle koguskoor Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamiskaalal (MADRS) oli 22 või enam ning kaasuva häirena oli lubatud mittedomineeriv ärevushäire, välja arvatud obsessiiv-kompulsiivne häire, posttraumaatiline stresshäire või paanikahäire.

Uuringust jäeti veel kõrvale patsiendid, kellel depressiooniga seostus või oli kaasuvaks bipolaarne meeleoluhäire, söömishäire, vaimne alaareng, pervasiivne arenguhäire, alkoholi- või narkosõltuvuse tunnused viimase 12 kuu jooksul enne uuringu esmavisiiti.

Lisaks kuulusid väljaarvamiskriteeriumide hulka ägedad infektsioonid, neuroloogilised ja ebastabiilsed üldhaigused, rasedus ja rinnaga toitmine, varasem ülitundlikkus estsitalopraami suhtes ning varasem estsitalopraamile või teistele SSRIdele mittereageerimine. Uuringuprotokolli oli eelnevalt heaks kiitnud Tartu Ülikooli inimuuringute eetikakomitee ning kõik osalenud patsiendid allkirjastasid kirjaliku informeeritud nõusolekuvormi.

RAVI JA KLIINILINE HINDAMINE

Ravisime patsiente 12 nädala jooksul 10–20 mg estsitalopraamiga päevas. Uuringu ajal olid teised ravimid, muu hulgas põletikuvastased, keelatud, välja arvatud kontratseptiivid ja zolpideem ning zopikloon unetuse korral. Seisundi raskusastet ja ravivastust hindasime üle 2 nädala, kasutades MADRSi ja kliinilise üldmulje skaalat (CGI). Seisundi raskusastme sekundaarse skaalana oli kasutusel Hamiltoni depressiooni hindamise skaala (HRSD-17). Lisaks hindasid patsiendid igal visiidil ise depressiivseid sümptomeid Becki depressiooniküsimustiku (BDI) abil ja võimalikke ravimi kõrvaltoimeid Toronto kõrvaltoimete skaalal (TSES). Kõigil patsientidel oli esimese 4 nädala jooksul estsitalopraami annus 10 mg päevas. Patsiendid, kelle MADRS skoor selle ajaga alanes vähemalt 50% algskoorist, jätkasid sama

annusega uuringu lõpuni. Patsiendid, kelle MADRS skoor 4. ravinädala lõpuks vähenes alla 50% algskoorist või kellel depressiivsed sümptomid mis tahes viisiidil olid ägenenud, jätkasid annusega 20 mg päevas. 12. ravinädala lõpuks jaotasime patsiendid vastavalt MADRS ja HRSD-17 skoorile ravile reageerinuiks, kui mõlema skaala koguskoor oli vähenenud vähemalt 50% ja CGI paranemisskoor oli 2 või vähem. Paranenuteks hindasime need patsiendid, kelle MADRS skoor uuringu lõpus oli alla 12 ja HRSD-17 skoor alla 8. Patsiendid, kes neile kriteeriumitele ei vastanud, klassifitseerisime vastavalt ravile mittevastanuteks ja mitteparanenuteks. Depressiivsete sümptomite raskusastet ja kliinilist paranemist hindas üks psühhiaater. Igal viisiidil dokumenteerisime ka ravimite võtmise regulaarsuse.

BUPROPIOONI AUGMENTATSIOON

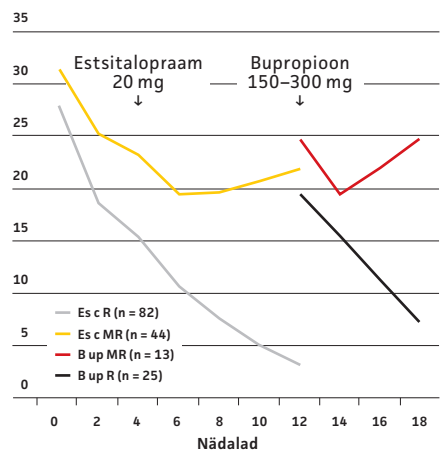
41 patsienti neist, kes monoterapiale estsitalopraamiga ei reageerinud, jätkasid kombineeritud raviga 20 mg estsitalopraami ja 150–300 mg bupropiooni (Wellbutrin SR) päevas veel 6 nädala jooksul. Kaasuvast ravist olid lubatud vaid kontratseptiivid ning zolpideem ja zopikloon unetuse korral. Kliinilist raskusastet ja paranemist jälgisime samade skaalade abil 2nädalase intervalliga. Bupropiooni algannus oli kõigil patsientidel 150 mg päevas ning annust suurendati juhul, kui järgnevatel viisiidil ei olnud ravivastus veel piisav. Augmentatsiooniperioodi lõpuks jagasime patsiendid ravile reageerinuteks ja mittereageerinuteks ning paranenuteks ja mitteparanenuteks eespool kirjeldatud meetodi järgi.

ANDMEANALÜÜS

Andmeanalüüsiks kasutasime tarkvarasüsteemi STATISTICA versiooni 7.1 (StatSoft, Inc., 2006, www.statsoft.com). Demograafiliste ja kliiniliste andmete rühmadevaheliseks võrdluseks rakendasime sõltuvalt andmete iseloomust Studenti t-testi või hii-ruut (χ^2) testi. Olulisusläveks (α) pidasime 95% (ehk p-väärtus = 0,05).

TULEMUSED

Estsitalopraamravi 12. nädala lõpuks reageeris ravile 82 patsienti (60,7%), 79 neist (58,5%) oli saavutanud remissiooni ehk paranenud. 44 patsienti (32,6%) reageeris ravile osaliselt ning 9 patsienti (6,7%) oli uuringu katkestanud ebapiisava ravivastuse või tekkinud kõrvaltoimete tõttu. 85 patsienti vajas estsitalopraami raviannuse suurendamist 20 mg-ni päevas, neist 41 patsienti reageeris siis ravile. Kuna enamik ravile reageerinuist täitis ühtlasi ka remissioonikriteeriumid, siis rühmadevahelises võrdluses kasutasime ravile reageerinute (RR) ja mittereageerinute (RMR) rühmi. Joonis näitab MADRSi keskmisi skooore RR ja RMR vahel estsitalopraami monoterapiia ajal. Need rühmad ei erinenud üksteisest sooliselt, küll esines erinevusi mõningate demograafiliste ja kliiniliste näitajate osas (vt tabel 1). Täpsemalt, RMR-patsientidel oli esmane haigestumine varasemas eas, esines enam melanhoolseid sümptomeid, nende seas oli vähem ravinaiivseid patsiente, enam komorbiidsust ärevushäiretega kui



Märkus: Estsitalopraami monoterapiia 82-st ravile reageerinud patsiendist sai 41 raviannuses 20 mg, 25-st bupropiooni augmentatsioonile reageerinud patsiendist sai 14 bupropiooni annuses 300 mg päevas.

Joonis. Muutused MADRSi keskmistes skoorides ravile reageerinud (R) ja mittereageerinud (MR) patsientidel estsitalopraami monoterapiia ja bupropiooni augmentatsioonil korral.

Tabel 1. Estsitalopraamravile reageerinud ja mittereageerinud patsientide demograafilised ja kliinilised andmed

Tunnus	Ravile reageerinud patsiendid (n = 82)	Ravile mitte-reageerinud patsiendid (n = 44)	Statistikud			
			χ^2	t	df	p
Naisi (%)	52 (63,4)	31 (70,5)	0,6			0,43
Vanus	31,9 ± 10,3	30,8 ± 12,3		0,53	102,12	0,602
Eelnenud episoodide arv	3,9 ± 4,4	6,1 ± 7,3		1,72	56,70	0,091
Vanus esmasel haigestumisel	23,4 ± 10,8	18,7 ± 8,6		-2,62	106,22	0,010
Käesoleva episoodi kestus (kuud)	12,4 ± 16,3	13,7 ± 14,3		0,45	95,47	0,663
Melanhoolsed sümptomid (%)	52 (63,4)	38 (86,4)	7,4			0,007
Ravinäivsed (%)	45 (54,9)	16 (36,4)	3,9			0,048
Kaasuv ärevushäire (%)	36 (43,9)	28 (63,6)	4,5			0,035
MADRS enne ravi algust	27,3 ± 4,6	30,4 ± 5,7		3,08	72,93	0,003
MADRS pärast ravi	2,5 ± 3,1	21,7 ± 6,0		19,79	55,80	< 0,000
BDI enne ravi algust	27,8 ± 7,9	36,2 ± 9,1		5,21	78,03	< 0,000
BDI pärast ravi	4,0 ± 4,6	24,5 ± 10,1		12,81	53,03	< 0,000

MADRS – Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamiskaala, BDI – Becki depressiooniküsimustik

RR-rühmas. Ravi eel olid RMR-patsientide MADRS ja BDI skoorid oluliselt suuremad kui RR-patsientidel, samas ei erinenud rühmad eelnenud episoodide arvu või käesoleva episoodi kestuse poolest.

Patsientide täidetud TSESi järgi olid kõige sagedasemad (sageli või iga päev) ja/või intensiivsemad (tugevalt või äärmiselt häiriv) kõrvaltoimed 2 esimese ravinädala jooksul: rahutus (sagedus 34,4%; intensiivsus 28,0%), päevane uimasus (sagedus 32,8%; intensiivsus 36,8%), suurenenud unevajadus (sagedus 32,0%; intensiivsus 16,8%), nõrkus või jõuetus (sagedus 29,6%; intensiivsus 28,8%) ning närvilisus (sagedus 28,0%; intensiivsus 25,6%).

Teiseks analüüsisime kõrvaltoimeid neil patsientidel, kes 4. ravinädalaks ei olnud reageerinud ravile 10 mg estsitalopraamiga 2 nädalat hiljem, s.o pärast raviannuse kahekordistamist. Kõige sagedasemad (sageli või iga päev) ja/või intensiivsemad (tugevalt või äärmiselt häiriv) kõrvaltoimed kahe nädala jooksul pärast raviannuse suurendamist 20 mg-ni olid järgmised: päevane uimasus (sagedus 19,3%; intensiivsus 17,7%), suurenenud unevajadus (sagedus 19,3%; intensiivsus 10,9%), higistamine (sagedus 16,8%; intensiivsus 16,0%), rahutus (sagedus 16,8%; intensiivsus 11,8%), närvilisus (sagedus 16,8%; intensiivsus 10,9%), peavalu (sage-

dus 14,3%; intensiivsus 10,1%) ja nõrkus või jõuetus (sagedus 13,5%; intensiivsus 16,8%). Põhinedes TSESi andmetele, esines RMR-patsientide estsitalopraamravi ajal erinevaid kõrvaltoimeid oluliselt sagedamini ja intensiivsemalt võrreldes RR-patsientidega. Täpsemalt kaebasid RMR-patsiendid kahe esimese ravinädala jooksul, kui raviannus oli 10 mg estsitalopraami päevas, enam närvilisust, rahutust, nõrkust või jõuetust, lühenenud und ja higistamist (kõik p < 0,05) kui RR-patsiendid. Patsientidel, kelle raviannus pärast 4. ravinädalat suurenes 20 mg-ni päevas, esines kahe järgneva nädala jooksul enam ja intensiivsemalt närvilisust, rahutust, kõhuvalu, nõrkust või jõuetust, päevast uimasust ning meestel erektilist düsfunktsiooni RMR-rühmas võrreldes RR-rühmaga (kõik p < 0,05).

Bupropiooni augmentatsioon vähendas oluliselt depressiivseid sümptomeid MADRSil estsitalopraamile mittereageerinud patsientidel (vt tabel 2 ja jn). Augmentatsiooniperioodi lõpuks reageeris ravile 25 patsienti 41-st (61,0%), neist 22 (53,7%) täitis remisioonikriteeriumid. 13 patsienti (31,7%) ei reageerinud ka kombineeritud ravile ning 3 patsienti (7,3%) oli uuringu katkestanud kõrvaltoimete või raviefekti puudumise tõttu. Bupropiooniannuse suurendamist vajas 24 patsienti, neist 14 reageeris ravile. Aug-

Tabel 2. Depressiivsete sümptomite raskus eri skaalade järgi bupropiooni augmentatsioonile reageerinud ja mittereageerinud patsientidel

Skaalad	Ravile reageerinud patsiendid (n = 25)	Ravile mitte-reageerinud patsiendid (n = 44)	Statistikud		
			t	df	p
MADRS enne augmentatsiooni	19,4 ± 5,3	24,8 ± 6,4	2,756	36	0,01
MADRS augmentatsiooni lõpus	7,2 ± 4,0	24,9 ± 5,6	11,234	36	< 0,000
BDI enne augmentatsiooni	21,5 ± 7,7	26,3 ± 9,1	1,730	36	0,17
BDI augmentatsiooni lõpus	12,2 ± 7,0	28,2 ± 11,8	5,278	36	0,0002

MADRS – Montgomery-Åsbergi depressiooni hindamiskaala, BDI – Becki depressiooniküsimustik

mentatsioonravile reageerinud ja mittereageerinud patsiendid ei erinenud teineteisest demograafiliste andmete poolest.

Tabelis 2 on toodud depressiooni raskustaste MADRSi ja BDI skaala kohaselt RR ja RMR rühmas augmentatsioonravi ajal. Kõige sagedasemad (sageli või iga päev) ja/või intensiivsemad (tugevalt või äärmiselt häiriv) kõrvaltoimed kahel esimesel augmentatsioonravi nädalal olid järgmised: nõrkus või jõuetus (sagedus 33,3%; intensiivsus 38,5%), päevane unisus (sagedus 35,9%; intensiivsus 28,2%), suurenenud unevajadus (sagedus 30,8%; intensiivsus 28,2%) ja higistamine (sagedus 18,0%; intensiivsus 28,2%). RMR-patsientidel esines võrreldes RR-patsientidega selles ravietapis enam vaid lihastõmbulisi ($p < 0,01$), teiste kõrvaltoimete osas RMR ja RR rühma vahel TSESi alusel erinevusi esile ei tulnud.

ARUTELU

Käesolev uuring näitas nagu eelnevadki uuringud, et depressiivsetel patsientidel on estsitalopraamravi tõhus ja hästi talutav. Hea ravitulemuse sai 10–20 mg raviannuse korral vähemalt 60% patsientidest, kellest enamik saavutas remissiooni. Sarnaselt teiste uuringutega katkestasid vaid vähesed patsiendid uuringu ravimi kõrvaltoimete tõttu. On märkimisväärne, et pooled ravile reageerinutest vajasid annust 20 mg. Hiljutine kaksikpime platseeboga kontrollitud uuring näitas, et 55% depressiivsetest haigetest vastas 10 mg estsitalopraamravile 8 nädala jooksul (16), samas sai meie uuringus 30% patsientidest selle annusega hea ravivastuse

4. ravinädala lõpuks, võimalikud erinevused on tingitud ehk ka erinevatest uuringurühmadest.

Üks kolmandik meie patsientidest reageeris ravile ebapiisavalt või osaliselt isegi pärast annuse suurendamist 20 mg-ni. Leidusime, et mitmed kliinilised karakteristikud eristasid RR- ja RMR-patsiente. Täpsemalt, RMR-patsientidel olid algskoorid MADRSi ja BDI alusel suuremad, depressioon algas varasemas eas, sagedamini kaasus ärevushäire ning esines enam melanhoolset tüüpi depressiooni kui RR-patsientidel. RMR-patsientide hulgas oli vähem ravinaiivseid isikuid, kuid eelnevate episoodide arvus ja käesoleva episoodi kestuses erinevusi ei olnud. Meie uuring on heas vastavuses eelnenud uuringutega, mis näitavad, et depressiooni raskus ennustab halvemat ravivastust antidepressantidele, teiste hulgas SSRIdele ja venlafaksiinile (22–24).

Samuti on eelnevate uuringutega kooskõlas meie tulemus, et bupropiooni augmentatsioon aitab saavutada ravivastust enamikul estsitalopraami monoterapiale mittereageerinud patsientidest. Praeguseks publitseeritud tulemuste põhjal annab bupropiooni augmentatsioon tulemuse 40–83%-l patsientidest avatud uuringuis ja retrospektiivsetes ülevaadetes (9). Olulist depressiivsete sümptomite vähenemist on kirjeldatud väikese uuringurühma andmeil, mille järgi ei saanud uuritavad täielikku remissiooni ei duloksetiini ega bupropiooniga, kuid jätkasid ravi 4 nädala jooksul nende 2 antidepressandi kombinatsiooniga (25). Trivedi koos kolleegidega (26) näitas STAR*D

uuringus suuremas depressiivsete patsientide rühmas, et pikendatud vabanemisega (SR) bupropioon (kuni 400 mg päevas) vähendas oluliselt depressiivseid sümptomeid täiskasvanulid depressioonihaigetel, kes ei saavutanud remissiooni tsitalopraamraviga keskmise lõppannusega 55 mg päevas 12 ravinädala jooksul. Täpsemalt saavutas remissiooni, toetudes HRSD-17 skaalale, 29,7% patsientidest ning 39% patsientidest, kui aluseks võeti 16 väitega enesehinnanguline depressiivsete sümptomite kiirskaala (QIDS-SR-16). Selles uuringus katkestas 279 patsiendist 12,5% kombineeritud ravitalumatuse tõttu, samas vaid 3,6%-l tekkisid tõsised kõrvaltoimed. Autorid kinnitavad, et see augmentatsiooniskeem on kindla näidustusega, kuna vähendab oluliselt sümptomite arvu ja raskust, samas on sel ravil vähe kõrvaltoimeid. Oluline on ka see, et remissiooni tasemed nii HRSD-17 kui ka QIDS-SR-16 alusel on oluliselt kõrgemad augmentatsiooni korral kui eraldi uuringus näidatud ravimi vahetuse korral tsitalopraamilt bupropioon SRile (27). Selles uuringus näidati, et augmentatsiooni korral saavutas remissiooni bupropioon SRi lisamisel (maksimaalselt 400 mg päevas) 21,3% patsientidest HRSD-17 ja 25,5% QIDS-SR-16 järgi.

See tulemus toetab varasemaid andmeid, et kombineeritud ravi on tõhusam kui antidepressandi vahetus teise antidepressandiklassi ravimi vastu. Täpsemalt, Lam kolleegidega (28) võrdles tsitalopraami ja bupropioon SRi kombinatsiooni ($n = 32$) tsitalopraami või bupropioon SRi väljavahetamisega teineteise vastu ($n = 29$) raviresistentsetel täiskasvanutel, kes 6nädalasele monoterapiale ei reageerinud. Tulemuseks oli kombineeritud ravi eelis monoterapia muutmise ees nii depressiivsete sümptomite vähenemise, ravivastuse andnud patsientide osakaalus (56% vs 38%) kui ka remissiooni saavutamises (28% vs 7%; $p < 0,05$). Kombineeritud ravi oli hästi talutav, rühmad ei erinenud kõrvaltoimete sageduselt ning kummaski rühmas ei esinenud kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamisi (28).

Üks meie töö huvitav leid on see, et melanhoolia ennustab halvemat ravivastust. Samas leidsime, et nõrkus ja jõuetus olid sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mis samuti ennustasid halvemat ravivastust estsitalopraami monoterapiale, kuid mitte bupropiooni augmentatsioonile. On üha enam tõendeid, et depressiooni melanhoolised sümptomid nagu rõõmu- ja huvitunde puudus, energia- ja väsimus ei allu hästi serotonergilistele antidepressantidele ning võivad pigem taanduda noradrenergiliste ja dopaminergiliste antidepressantide toimel (29). Enamgi veel, on näidatud, et bupropioon parandab oluliselt selliseid sümptomeid nagu energia- ja huvipuudus ning rõõmutus patsientidel, kel ravi eel olid need sümptomid peamised. Näiteks Jefferson koos kolleegidega (30) näitas bupropioon SRi paremust platsebo ees, et vähendada energia- ja huvipuuduse ning rõõmutuse skoori. Hiljutine metaanalüüs, mis võttis kokku 6 topelt-pimedat juhuslikustatud kliinilist uuringut, näitas, et bupropioon leevendab SSRIdest paremini depressiivsete patsientide unisust ja väsimust. Veel enam, bupropiooniga paranenuil oli vähem residuaalset hüpersomniat või jõuetust kui SSRIdel paranenutel (31). Ka käesolev uurimust toetab seisukohta, et bupropioon on näidustatud melanhoolse depressiooni raviks (29, 31).

Meie andmeid analüüsidis tuli arvestada mitmeid aspekte. Ravisime patsientide viisil, mida võimaldas uuringu avatud ülesehitus, seega ei välista see platsebo-reaktsiooni. Lisaks oli uurimust kavandatud koos farmakogeneetiliste analüüsidega ning võimalike nihete vähendamiseks hindas depressiivseid sümptomeid ning ravivastust igal visiidil üks ja sama psühhiaater (T. Eller). Lisaks arstipoolsele hindamisele täitsid patsiendid ka enesehinnangulise BDI. Me arvame, et nii mono- kui ka kombineeritud ravifaasi kestus oli ravivastuse hindamiseks piisav. Ometi oleks pikem jälgimisperiodid vajalik, et hinnata bupropiooni augmentatsiooniefekti püsivust. Kuigi uuritavate rühm, kes bupropiooni

augmentatsioonis osales, oli suhteliselt väike, õnnestus meil siiski näidata sellise ravistrateegia efektiivsust estsitalopraami resistentsetel patsientidel. Augmentatsiooniperioodi lõpuks reageeris ravile 61% patsientidest ning 53,7% oli saavutanud remissiooni. Koondades mõlemad ravifaasid, reageeris ravile 79,3% ning remissiooni saavutas 74,8% patsientidest, mis kinnitab, et see ravistrateegia on tõhus enamikul depressiooniahaigetest. Oluline on, et mõlemas ravifaasis oli vähe kõrvaltoimete tõttu katkestajaid, mis näitab, et mõlemad ravimid olid hästi talutavad.

Estsitalopraam metaboliseeritakse tsütokroom P450 isoensüümide CYP450 3A4 (35%), 2C19 (37%) ja 2D6 (28%) poolt S-demetüültsitalopraamiks (32), kusjuures mõlemad ühendid inhibeerivad vaid nõrgalt CYP2D6 isoensüümi (33). Teisest küljest on peamine bupropiooni hüdroksübupropiooniks metaboliseeriv CYP450 ensüüm CYP2B6, kusjuures teistel CYP isoensüümidel, muu hulgas CYP2D6-l, on vähene roll (34–36). Kuigi nii bupropioon kui ka hüdroksübupropioon on nõrgad CYP2D6 inhibiitorid *in vitro* ja näib, et farmakokiinetilised koosmõjud estsitalopraami ja bupropiooni vahel on vähesed, vajab nende kombineerimine siiski tähelepanu. Arvestades bupropiooni potentsiaalset krambiohtu, peab märkima, et bupropiooni augmentatsioonile mittereageerinud patsientidel esines sagedamini ja/või intensiivsemalt lihas-

tõmbusi kui ravile reageerinud patsientidel. See osutab vajadusele jälgida bupropiooni manustamise ajal hoolikalt kõrvaltoimeid. Sellegipoolest, meie uuringu jooksul patsientidel krambijuhtumeid ei esinenud.

Kokkuvõttes võib öelda, et on tungiv vajadus leida uusi depressiooni ravistrateegiaid, mille korral ravivastus oleks parem. Sarnaselt eelnevate uuringutega leidsime, et bupropiooni augmentatsioon on üks selline strateegia, mis on üldiselt hästi talutav ning võib parandada ravivastust enamikul SSRI monoterapia suhtes resistentsetel patsientidel. Leidsime ka, et depressiooni melanhoolsed sümptomid seostuvad estsitalopraamravi ebapiisava või osalise tulemusega ning see võib olla lahendatav bupropiooni augmentatsiooniga abil. Meie tulemused toetavad arusaama, et ravi fokuseerimine depressiooni juhtivatele sümptomitele suurendab ravile reageerinute ja remissiooni saavutanud patsientide hulka. Seega toetavad meie uuringu tulemused bupropiooni augmentatsiooni kui esmavaliku ravi melanhoolset tüüpi depressiooniahaigete puhul.

Uuringut on rahastanud Eesti Teadusfond (grant 7034, E. Maron) ning Haridus- ja Teadusministeerium (sihtfinantseeritav grant SF0180125s08, V. Vasar). Täname uuringuõdesid Birgit Aumenetet, Merle Taevikut ja Ketlin Veevältit osaluse eest. D. J. Nutt ja E. Maron osalesid Lundbecki ja GlaxoSmithKline konsultantidena, saades neilt grandid ning honorari.

eduard.maron@kliinikum.ee

KIRJANDUS

1. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62:10–7.
2. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179–200.
3. Fawcett J, Barkin RL. Efficacy issues with antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58:32–9.
4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163:28–40.
5. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995;25:1171–80.
6. Keller MB. Issues in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:5–12.
7. Trivedi MH. Using treatment algorithms to bring patients to remission. *J Clin Psychiatry* 2003;64:8–13.
8. Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, et al. Strategies for managing depression refractory to selective serotonin reuptake inhibitor treatment: a survey of clinicians. *Can J Psychiatry* 2000;45:476–81.
9. Zisook S, Rush AJ, Haight BR, et al. Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;59:203–10.
10. Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, et al. A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004;6:159–66.
11. Sánchez C, Bøgesø KP, Ebert B, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:163–76.

12. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122–31.
13. Llorca PM, Fernandez JL. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: clinical efficacy, tolerability and cost-effectiveness vs. venlafaxine extended-release formulation. *Int J Clin Pract* 2007;61:702–10.
14. Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1605–14.
15. Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, et al. Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1907–12.
16. Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:95–102.
17. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002;63:331–6.
18. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:211–7.
19. Moore N, Verdoux H, Fantino B. Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:131–7.
20. Colonna L, Andersen HF, Reines EH. A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1659–68.
21. Maron E, Tammiste A, Kallassalu K, et al. Serotonin transporter promoter polymorphism does not influence treatment response to escitalopram in depression, but is probably associated with side effects and clinical phenotype. (unpublished)
22. Vanderkooy JD, Kennedy SH, Bagby RM. Antidepressant side effects in depression patients treated in a naturalistic setting: a study of bupropion, moclobemide, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *Can J Psychiatry* 2002;47:174–80.
23. Marie-Mitchell A, Leuchter AF, Chou CP, et al. Predictors of improved mood over time in clinical trials for major depression. *Psychiatry Res* 2004;127:73–84.
24. Agid O, Lerer B. Algorithm-based treatment of major depression in an outpatient clinic: clinical correlates of response to a specific serotonin reuptake inhibitor and to triiodothyronine augmentation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:41–9.
25. Papakostas GI, Worthington JJ 3rd, Iosifescu DV, et al. The combination of duloxetine and bupropion for treatment-resistant major depressive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23:178–81.
26. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1243–52.
27. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231–42.
28. Lam RW, Hossie H, Solomons K, et al. Citalopram and bupropion-SR: combining versus switching in patients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:337–40.
29. Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, et al. The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure. *J Psychopharmacol* 2007;21:461–71.
30. Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, et al. Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:865–73.
31. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, et al. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biol Psychiatry* 2006;60:1350–5.
32. Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin Pharmacokinet* 2007;46:281–90.
33. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1102–9.
34. Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, et al. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1222–30.
35. Hesse LM, Venkatakrishnan K, Court MH, et al. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab Dispos* 2000;28:1176–83.
36. Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1249–65.

SUMMARY

Effect of bupropion augmentation on escitalopram treatment in patients with resistant depression

BACKGROUND. Increasing evidence shows that bupropion, a norepinephrine and dopamine reuptake inhibitor, is one of the most widely chosen and effective augmenting agent for depressive patients with insufficient or partial response to serotonin re-uptake inhibitors. In this study we evaluated the efficacy and tolerability of bupropion augmentation in non-responders

to escitalopram monotherapy in order to better understand practical steps to improve treatment resistant depression.

METHODS. The study sample consisted of 135 outpatients with Major Depressive Disorder (mean age 31.1 ± 11.6 years, 66.1% female) treated with escitalopram 10–20 mg/day for 12 weeks using an open label naturalistic

design. After 12 weeks non-responders to escitalopram monotherapy were taking a combination of 20 mg of escitalopram and 150–300 mg of bupropion (Wellbutrin SR) for additional 6 weeks. Clinical severity and treatment response were assessed bi-weekly using the Montgomery-Asberg's Depression Rating Scale, the Hamilton Depression Scale and the Clinical Global Impression Scale. The patients were also asked to evaluate depressive symptoms and possible side effects using self-rating scales.

RESULTS. At the end of week 12 of treatment with escitalopram, 82 patients (60.7%) were defined as responders and 79 of them (58.5%) achieved remission. Forty-four patients (32.6%) showed insufficient or partial response to treatment and 9 patients (6.7%) discontinued escitalopram treatment due to lack of efficacy or adverse effects. Non-responders to escitalopram monotherapy had significantly higher prevalence of melancholic type of depression than responders (86.4% vs 63.4%, respectively,

$p = 0.007$) and had experienced more adverse events including weakness and fatigue during this stage of the trial. Among the non-responders to escitalopram, 41 patients had received bupropion augmentation. At the end of the augmentation period, 25 (61.0%) patients were defined as responders and 22 of them (53.7%) achieved remission, whereas 13 patients (31.7%) showed insufficient or partial response to combined treatment and 3 patients (7.3%) discontinued this trial due to adverse effects or lack of efficacy.

CONCLUSIONS. In agreement with previous studies, we found that bupropion augmentation is generally well tolerated and may successfully facilitate treatment response in a majority of non-responders to monotherapy with serotonin re-uptake inhibitors. We found that the melancholic features of depression were associated with insufficient or partial response to escitalopram. Our results provide additional support to the advantage of bupropion in treatment of melancholic depression.