

Ανασκόπηση Review

Αντιφλεγμονώδη φάρμακα ως ενισχυτικά της αντικαταθλιπτικής αγωγής

Φ. Μπουφίδου, Χ. Νικολάου

*Εργαστήριο Βιοπαθολογίας, Ανοσολογικό Τμήμα, Αιγινήτειο Νοσοκομείο,
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα*

Ψυχιατρική 2016, 27:106–117

Κατά την τελευταία εικοσαετία, έχουν προκύψει πολλά ευρήματα τα οποία συνηγορούν υπέρ της συμμετοχής της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της καταθλιπτικής διαταραχής. Τα δεδομένα αυτά έχουν ήδη οδηγήσει στην πραγματοποίηση κλινικών δοκιμών χορήγησης φαρμάκων που τροποποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση ως ενισχυτικά της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Τα αντιφλεγμονώδη που έχουν ήδη δοκιμαστεί είναι τα Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ) ακετυλοσαλικυλικό οξύ και σελεκοξίμη και ο αναστολέας του Παράγοντα Νέκρωσης Όγκου άλφα (TnF-α) ινφλιξιμάμπη. Τα φάρμακα αυτά έχουν ως κύρια ένδειξη τα νοσήματα που σχετίζονται με το ανοσιακό σύστημα, ωστόσο, επιλέχθηκαν για συγχορήγηση με αντικαταθλιπτικά εξαιτίας ικανού πλήθους τόσο εργαστηριακών ευρημάτων όσο και κλινικών ενδείξεων. Συνολικά επτά σχετικές κλινικές μελέτες έχουν διεξαχθεί με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, καθώς στις έξι από αυτές παρατηρήθηκε σημαντική κλινική βελτίωση των ασθενών που ελάμβαναν το αντιφλεγμονώδες, συνοδευόμενη από ανάλογη βελτίωση των επιδόσεων στις ψυχομετρικές δοκιμασίες. Επιπροσθέτως, οι δείκτες φλεγμονής που προσδιορίζονταν παράλληλα στις τρεις από τις επτά μελέτες, βελτιώθηκαν κατά την πορεία της μελέτης, ενώ στις δύο από αυτές βρέθηκαν να συσχετίζονται θετικά με την κλινική πορεία των ασθενών. Σε τρεις μελέτες υπήρξαν μεθοδολογικά προβλήματα (ανομοιογένεια των υπό μελέτη ομάδων, απουσία ομάδας ελέγχου ασθενών υπό εικονική θεραπεία). Τα αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από το 2006 έως το 2013 σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά. Ανάλογη μελέτη δεν φαίνεται να έχει διεξαχθεί στην Ελλάδα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η πλέον πρόσφατη και μεγαλύτερη κλινική δοκιμή η οποία έδειξε ότι η χορήγηση ενός αναστολέα του TnF-α ωφέλησε τελικά μόνο εκείνους από τους ασθενείς που είχαν αρχικά υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής στο περιφερικό αίμα. Κατά την τελευταία δεκαετία υπάρχει πλούσια ερευνητική δραστηριότητα στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών παραγόντων εξειδικευμένων σε ανοσιακούς στόχους που σχετίζονται με την κατάθλιψη. Οι σχετικές έρευνες έχουν επικεντρωθεί στον εντοπισμό θεραπευτικών στόχων κατά τη διαδρομή μεταβολικών οδών ουσιών που συσχετίζονται με την κατάθλιψη, με ιδιαίτερη έμφαση στη μεταβολική οδό της πρόδρομης ουσίας της σεροτονίνης, τρυπτοφάνης. Οι κλινικές δοκιμές που είναι απαραίτητες προκειμένου να επιβεβαι-

ωθούν όχι μόνο τα υπάρχοντα αλλά και τα νέα ερευνητικά δεδομένα θα ήταν σκόπιμο να εμπεριέχουν στον σχεδιασμό τους τον προσδιορισμό δεικτών φλεγμονής και/είτε μεταβολικής δραστηριότητας ώστε να εντοπισθούν οι ασθενείς εκείνοι που θα είχαν τη μέγιστη ωφέλεια από θεραπείες που στοχεύουν στο ανοσιακό σύστημα αλλά, και να προσδιοριστεί η βέλτιστη δοσολογία χορήγησης του νέου φαρμάκου. Από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αναμένεται να ωφεληθεί ο μεγάλος αριθμός των ασθενών που δεν ανταποκρίνεται στην αντικαταθλιπτική αγωγή, καθώς και να εξαχθούν συμπεράσματα χρήσιμα για τη δημιουργία εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων.

Λέξεις ευρετηρίου: Φλεγμονή, ενίσχυση αντικαταθλιπτικής αγωγής, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, αναστολείς TNF- α , μεταβολισμός τρυπτοφάνης.

Εισαγωγή

Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη αποτελεί ένα μεγάλο πρόβλημα δημόσιας υγείας αφού, όχι μόνο είναι η συχνότερη ψυχική διαταραχή αλλά και η συχνότερη αιτία παγκοσμίως που ένα άτομο υπολείπεται σε όλους τους τομείς.¹ Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, που συχνά είναι αναγκαία,^{2,3} θεωρούνται γενικά αποτελεσματικά, ωστόσο, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών δεν ανταποκρίνεται σε αυτά παρά τη χορήγηση διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων.⁴

Μια πολλά υποσχόμενη εξέλιξη της ιατρικής έρευνας είναι η ανάδειξη της συμμετοχής της φλεγμονώδους διεργασίας στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων. Είναι πλέον σαφές ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης αλλά και ο καρκίνος αναπτύσσονται σε ένα φλεγμονώδες υπόστρωμα.^{5,6} Παράλληλα, υπάρχουν πολλά ερευνητικά δεδομένα που δείχνουν ότι η φλεγμονή συμμετέχει στην παθοφυσιολογία πολλών νευροψυχιατρικών διαταραχών.⁷⁻⁹ Ειδικότερα στην κατάθλιψη, έχουν βρεθεί αυξημένα τόσο στον ορό όσο και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) των ασθενών, τα επίπεδα φλεγμονωδών διαμεσολαβητών όπως κυτοκινών, διαλυτών υποδοχέων κυτοκινών, προσταγλανδινών, πρωτεϊνών οξείας φάσης, χυμοκινών και μορίων προσκόλλησης.¹⁰ Όπως έχει αποδειχθεί, οι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές είναι ικανοί να αλληλεπιδρούν με κάθε παθοφυσιολογικό μηχανισμό που έχει εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης και συγκεκριμένα με τη νευροενδοκρινική λειτουργία, με τον μεταβολισμό των νευρομεταβιβαστών αλλά και τη νευρωνική πλαστικότητα.⁷

Εκτός από τα εργαστηριακά, υπάρχουν και κλινικά δεδομένα που συνδέουν τη φλεγμονή με την κατάθλιψη όπως είναι τα υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας καταθλιπτικής διαταραχής και φλεγμονωδών νοσημάτων^{11,12} συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών,¹³ αλλά και οι εκδηλώσεις καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε περιπτώσεις χορήγησης κυτοκινών για θεραπευτικούς σκοπούς.¹⁴⁻¹⁶ Επιπλέον, η παραγωγή κυτοκινών από τον οργανισμό ως αντίδραση είτε στην πειραματική χορήγηση του λιποπυρροσουλφιδίου S (LPS) είτε στους εμβολιασμούς, προκαλεί επίσης σημεία καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.^{17,18} Παράλληλα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι οι αλλαγές στη συμπεριφορά που έπονταν της ενεργοποίησης του ανοσιακού συστήματος μπορούσαν να ανασταλούν με τη χορήγηση ανταγωνιστών των κυτοκινών και αντιφλεγμονωδών παραγόντων.¹⁹

Συνέπεια των παραπάνω είναι η μεγάλη ανάπτυξη τόσο στην ανεύρεση βιολογικών δεικτών όσο και στην παρασκευή θεραπευτικών ουσιών που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διεργασία. Στο μεταξύ, κάποια από τα ήδη χρησιμοποιούντα ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα έχουν ήδη δοκιμαστεί με επιτυχία ως ενισχυτικά της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε αντίστοιχες κλινικές μελέτες. Από όλη αυτή τη δραστηριότητα προσδοκούμε σημαντικές ωφέλειες για την ιατρική γενικά, αλλά και την ψυχιατρική ειδικότερα.

Υλικό και μέθοδος

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η παρουσίαση των πρώτων κλινικών δοκιμών συγχορήγησης αντιφλεγμονωδών με αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε πάσχοντες από καταθλιπτική διαταραχή.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναζητήθηκαν άρθρα με τη χρήση λέξεων ευρετηριασμού στη βάση δεδομένων Pubmed και Google scholar. Η χρονική περίοδος που καλύφθηκε ήταν το διάστημα μεταξύ των ετών 2006 και 2013. Οι μελέτες έπρεπε να περιλαμβάνουν πάσχοντες είτε από μείζονα καταθλιπτική είτε από μονοπολική ή διπολική διαταραχή με καταθλιπτική όμως συμπτωματολογία, σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης DSM-IV.

Αποτελέσματα

Από την ανασκόπηση, προέκυψαν επτά μελέτες οι οποίες συνοψίζονται στον πίνακα 1.

Στην Ελλάδα, δεν φαίνεται να έχουν διεξαχθεί ανάλογες μελέτες.

Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χορηγήθηκαν στις ευρεθείσες επτά μελέτες επιλέχθηκαν από τη φαρμάκων των διαθέσιμων φαρμάκων που ήδη χρησιμοποιούνται, είτε ως αντιφλεγμονώδη είτε ως ανοσοτροποποιητικά, για τη θεραπεία νοσημάτων που σχετίζονται με το ανοσιακό σύστημα και οι ιδιότητές τους περιγράφονται εδώ εν συντομία:

Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα που χορηγήθηκαν προς ενίσχυση των αντικαταθλιπτικών

Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη)²⁰ ανήκει στη μεγάλη κατηγορία των Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων (ΜΣΑΦ)²¹ και το θεραπευτικό του αποτέλεσμα οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αναστολή σύνθεσης των προσταγλανδινών, μέσω αναστολής των δύο ισομορφών του ενζύμου κυκλοοξυγονάση (COX). Η κυκλοοξυγονάση-1 (COX-1) είναι μία δομική πρωτεΐνη ενώ η κυκλοοξυγονάση-2 (COX-2) είναι επαγόμενη πρωτεΐνη που παράγεται κυρίως μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα όπως είναι η διέγερση από την ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου-α (TNFα) και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη διεργασία. Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ συνδυάζει σημαντικά πλεονεκτήματα ώστε να αποτελεί το μέτρο σύγκρισης με όλα τα νεότερα ΜΣΑΦ. Κύριο μειονέκτημά του θεωρείται η υψηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως από τον γαστρεντερικό σωλήνα.

Η *σελεκοξίμη*²² ανήκει στις κοξίμπες, οι οποίες είναι εκλεκτικοί αναστολείς της κυκλοοξυγονάσης-2

(COX-2) και εξίσου αποτελεσματικές με τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ. Οι κοξίμπες προκαλούν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό, αλλά θα πρέπει να χορηγούνται μόνο μετά από αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ενώ, ενοχοποιούνται για σπάνιες, αλλά σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Η *ινφλιξimάμμη*²³ ανήκει στους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και δρα αναστέλλοντας τη δράση του TNF-α. Είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που συνδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς τύπους του TNFα. Έχει ως κύριες ενδείξεις τη σοβαρή, ενεργή μορφή ρευματοειδούς αρθρίτιδας και την ανθεκτική αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα. Χορηγείται σε βραδεία έγχυση και μπορεί να έχει σοβαρές παρενέργειες, όπως, λοιμώξεις –ενίοτε θανατηφόρες– φυματίωση, διαταραχές ηπατικής λειτουργίας, αναφυλακτικό shock, νευρολογικά συμβάματα και κακοήθειες.

Κλινικές μελέτες χορήγησης αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην κατάθλιψη (πίνακας 1)

Η πρώτη σχετική μελέτη πραγματοποιήθηκε το 2006 από τους Mendlewicz et al²⁴ και το αντιφλεγμονώδες που επιλέχθηκε προς ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής ήταν το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, κυρίως λόγω των ενθαρρυντικών αποτελεσμάτων από ένα πειραματικό μοντέλο κατάθλιψης σε ζώα όπου η ίδια ουσία είχε συγχωρηγηθεί με φλουοξετίνη. Κατά το τέλος της μελέτης καταγράφηκε ποσοστό ανταπόκρισης 52,4%, επίδοση συγκρίσιμη με τις κλασικές στρατηγικές ενίσχυσης της αντικαταθλιπτικής αγωγής και μάλιστα, παρατηρήθηκε σημαντική κλινική βελτίωση ήδη από την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας. Στα μειονεκτήματα της μελέτης συμπεριλαμβάνεται ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, η ανομοιογένεια του πληθυσμού και κυρίως η απουσία ομάδας ελέγχου υπό εικονική θεραπεία.

Η πρώτη εμπειριστατωμένη σχετική κλινική μελέτη έγινε στη Γερμανία, σχεδόν ταυτόχρονα με την προηγούμενη, από τους Muller et al.²⁵ Οι συγγραφείς αποφάσισαν να τη διενεργήσουν εν μέρει παρακινούμενοι από μία επιτυχημένη μελέτη συγχωρηγμένης σελεκοξίμης με ρισπεριδόνη σε σχιζοφρενείς.²⁶ Στη μελέτη αυτή, επιλέχθηκε ο εκλεκτικός αναστολέας της κυκλοοξυγονάσης 2 σελεκοξίμη ως αντιφλεγ-

Πίνακας 1. Κλινικές μελέτες χορήγησης φαρμάκων με αντιφλεγμονώδη δράση στην κατάθλιψη.

Συγγραφείς	Διάγνωση	Διάρκεια	N	Σχεδιασμός	Ψυχοτρόπα	Αντιφλεγμονώδη	Έκβαση
Mendlewicz et al (2006)	Μονοπολική, καταθλιπτική φάση διπολικής διαταραχής και αντοχή στα SSRIs	4 εβδ.	24	Ανοικτή	SSRIs	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ 160 mg/ημέρα	Σημαντική κλινική βελτίωση
Muller et al (2006)	Μειζών κατάθλιψη	6 εβδ.	40	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo	Ρεβοξετίνη και λοραζεπάμη	Celecoxib 400 mg/ημέρα	Σημαντική κλινική βελτίωση
Akhondzadeh et al (2009)	Μειζών κατάθλιψη	6 εβδ.	40	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo	Φλουοξετίνη	Celecoxib 400 mg/ημέρα	Σημαντική κλινική βελτίωση
Nery et al (2008)	Διπολική διαταραχή καταθλιπτικό ή μεικτό επεισόδιο	6 εβδ.	28	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo	Σταθεροποιητές διάθεσης και αντιψυχωσικά	Celecoxib 400 mg/ημέρα	Σημαντική κλινική βελτίωση στο τέλος της 1ης εβδομάδας, καμία διαφορά στο τέλος
Galecki et al (2009)	Μειζών κατάθλιψη, 1ο επεισόδιο	3 μήνες	77	Ανοικτή	Φλουοξετίνη	Ακετυλοσαλικυλικό οξύ 150 mg/ημέρα	Παρόμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα, εξομάλυνση δεικτών οξειδωτικού στρες
Abbasi et al (2012)	Μειζών κατάθλιψη	6 εβδ.	40	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo	Σερταλίνη	Celecoxib 400 mg/ημέρα	Σημαντική κλινική βελτίωση-θετική συσχέτιση με IL-6 ορού
Raison et al (2013)	Μειζών κατάθλιψη, καταθλιπτική φάση διπολικής διαταραχής και αντοχή στη φαρμακευτική αγωγή	12 εβδ.	60	Διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo	Μη προσδιορισζόμενη αντικαταθλιπτική αγωγή (37 ασθενείς από τους 60)	Ινφλιξιμάμητη 5 mg/kg, 1η, 2η, 6η εβδομάδα	Σημαντική κλινική βελτίωση μόνο στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα hsCRP \geq 5 mg/L

μονώδες μαζί με τον αναστολέα επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης ρεβοξιτίνη, ως αντικαταθλιπτικό. Είχε προηγηθεί τριήμερη περίοδος κάθαρσης (wash-out) κατά την οποία όσοι από τους ασθενείς ελάμβαναν αντικαταθλιπτικά τα διέκοπταν. Τόσο κατά την περίοδο αυτή όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας οι ασθενείς ελάμβαναν επιπροσθέτως τη βενζοδιαζεπίνη λοραζεπάμη. Τα επίπεδα της ρεβοξιτίνης προσδιορίζονταν τακτικά και ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες. Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπήρξαν αρκετές αποχωρήσεις ασθενών κυρίως λόγω ανεπαρκούς θεραπευτικού αποτελέσματος και παρενεργειών των φαρμάκων. Ωστόσο στην ομάδα της σελεκοξίμης τα 10 άτομα που εξαιρέθηκαν έμειναν για περισσότερο καιρό σε θεραπεία σε σχέση με τα 12 άτομα που εξαιρέθηκαν από την ομάδα της ρεβοξιτίνης. Στην ομάδα της σελεκοξίμης δεν παρατηρήθηκαν οι επικίνδυνες παρενέργειες του φαρμάκου από το καρδιαγγειακό αλλά ούτε και οι σχετικά συνηθισμένες παρενέργειες του από το γαστρεντερικό σύστημα. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν σημαντικά καλύτερο στην ομάδα της σελεκοξίμης: η παρατηρηθείσα πτώση της κλίμακας Hamilton ήταν 55% και για εκείνους που παρέμειναν μέχρι τέλους ανερχόταν στο 69% σε σχέση με 33% και 49% αντίστοιχα της ομάδας ελέγχου.

Τρία περίπου χρόνια αργότερα, το 2009, από το Ιράν προήλθε μία παρόμοια σε σχεδιασμό μελέτη από τους Akhondzadeh et al.²⁷ Οι συμμετέχοντες στη μελέτη είχαν μείνει χωρίς καμία θεραπευτική αγωγή τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Ως αντιφλεγμονώδες, επιλέχθηκε και εδώ η σελεκοξίμη ενώ ως αντικαταθλιπτικό ο αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης φλουοξετίνη. Κατά τη διάρκεια της δοκιμής γινόταν ψυχιατρική αξιολόγηση με βάση τις επιδόσεις στις κλίμακες Hamilton, ενώ προσδιορίζονταν εργαστηριακά τα επίπεδα του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου. Η χορήγηση της σελεκοξίμης βελτίωσε το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φλουοξετίνης καθώς η ανταπόκριση σε αυτήν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη όπως και το ποσοστό πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων. Το ποσοστό αποχώρησης από τη δοκιμή ήταν σχετικά χαμηλό, ενώ το αντιφλεγμονώδες φάρμακο ήταν σχετικά καλά ανεκτό και φάνηκε ότι δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική του αντικαταθλιπτικού.

Λίγο νωρίτερα, το 2008, δημοσιεύθηκε από τους Nery et al²⁸ μία ακόμη δοκιμασία συγχρόνησης της σελεκοξίμης, αυτή τη φορά για την αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής, η οποία είχε διεξαχθεί στο Τέξας των ΗΠΑ. Όλοι οι συμμετέχοντες ελάμβαναν επιπλέον, καθόλη τη διάρκεια των έξι εβδομάδων που κράτησε η μελέτη, τη συνηθισμένη τους θεραπευτική αγωγή για την ψυχική νόσο που περιελάμβανε σταθεροποιητές της διάθεσης και αντιψυχωσικά φάρμακα. Στην ομάδα της σελεκοξίμης καταγράφηκαν σημαντικά χαμηλότερες βαθμολογίες στις μετρήσεις της κλίμακας Hamilton κατά το τέλος της πρώτης εβδομάδας, ενώ οι βαθμολογίες που ελάμβαναν οι δύο ομάδες τις επόμενες πέντε εβδομάδες δεν είχαν στατιστική διαφορά. Από τη μελέτη αποχώρησαν πέντε συνολικά ασθενείς και το χορηγηθέν αντιφλεγμονώδες ήταν γενικά καλά ανεκτό. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η προσθήκη της σελεκοξίμης στα θεραπευτικά σχήματα οδήγησε σε επίσπευση των αντικαταθλιπτικών τους αποτελεσμάτων.

Το 2009 δημοσιεύθηκε μία ακόμη παρόμοια μελέτη που είχε πραγματοποιηθεί στην Πολωνία από τους Galecki et al,²⁹ η οποία έφερε ξανά στο προσκήνιο το ακετυλοσαλικυλικό οξύ το οποίο συγχρηγήθηκε με φλουοξετίνη. Έγινε ψυχιατρική παρακολούθηση των ασθενών και προσδιορισμός παραμέτρων σχετιζόμενων με το οξειδωτικό στρες, τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της τρίμηνης θεραπείας. Τελικά, η χορήγηση του αντιφλεγμονώδους είχε ως αποτέλεσμα την εξομάλυνση των δεικτών του οξειδωτικού στρες δεν είχε όμως καμία επίδραση στο θεραπευτικό αποτέλεσμα της φλουοξετίνης. Στα μειονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγονται η ανισομερής κατανομή των δύο ομάδων, η απουσία στοιχείων για το φύλο των συμμετεχόντων όπως και ομάδας ελέγχου υπό εικονική θεραπεία.

Το 2012, πάλι από το Ιράν προήλθε μία παρόμοια σε σχεδιασμό με την προγενέστερη, δοκιμή από τους Abbasi et al.³⁰ Σε αυτή συμμετείχαν 40 πάσχοντες από Μείζονα Κατάθλιψη οι οποίοι είχαν μείνει χωρίς αντικαταθλιπτική αγωγή τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν τη ένταξή τους στη μελέτη. Ως αντιφλεγμονώδες, επιλέχθηκε ξανά η σελεκοξίμη ενώ αυτή τη φορά ως αντικαταθλιπτικό ο αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, σετραλίνη. Στην αρχή και στο τέλος της δοκιμής προσδιορίστηκαν στον ορό των ασθενών τα επίπεδα της ιντερλευκί-

νης 6 (IL-6). Η χορήγηση της σελεκοξίμπης βελτίωσε το θεραπευτικό αποτέλεσμα της σεραλίνης καθώς η ανταπόκριση σε αυτήν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη όπως και το ποσοστό πλήρους ύφεσης των συμπτωμάτων. Το ποσοστό αποχώρησης από τη δοκιμή ήταν χαμηλό και η σελεκοξίμπη αποδείχθηκε καλά ανεκτή από τους ασθενείς. Όσον αφορά στα επίπεδα της IL-6 παρατηρήθηκε σημαντική πτώση κατά τη διάρκεια της μελέτης τόσο στην ομάδα της σελεκοξίμπης, όσο και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και μάλιστα υπήρξε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της κυτοκίνης και των ψυχομετρικών επιδόσεων.

Η πιο πρόσφατη δοκιμή του είδους δημοσιεύθηκε το 2013 και πραγματοποιήθηκε στην Ατλάντα των ΗΠΑ από τους Raison et al.³¹ Η τελευταία αυτή μελέτη ήταν και η πιο μεγάλη καθώς σε αυτή συμμετείχαν 60 πάσχοντες από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με μέτρια αντοχή στη θεραπεία, από τους οποίους οι 54 παρέμειναν μέχρι το τέλος. Από αυτούς οι 37 βρίσκονταν ήδη υπό αντικαταθλιπτική αγωγή την οποία συνέχισαν να λαμβάνουν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ οι υπόλοιποι 23 είχαν υπάρξει ελεύθεροι φαρμάκων τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν από την δοκιμή και συνέχισαν έτσι μέχρι αυτή να ολοκληρωθεί. Οι συγγραφείς επέλεξαν να χορηγήσουν ένα δραστικότερο φάρμακο, συγκεκριμένα το ανοσοκατασταλτικό ινφλιξιμάμπη, αναστολέα του TNFα. Λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της ινφλιξιμάμπης από τη μελέτη εξαιρέθηκαν άτομα πάσχοντα από αυτοάνοσα νοσήματα και μυκητιασικές λοιμώξεις καθώς και άτομα με ιστορικό φυματίωσης, καρκίνου, υποτροπιάζοντων λοιμώξεων και φορέων των ιών της ηπατίτιδας Β, C και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας HIV. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ομοιογενείς ως προς το φύλο και τα αρχικά επίπεδα της πρωτεΐνης οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνης, προσδιορισμένης με ανοσονεφελομετρική μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (high sensitive C-Reaction Protein: hsCRP). Ως διαχωριστικό όριο για τις δύο ομάδες τέθηκε η συγκέντρωση hsCRP 2 mg/L. Η τελευταία προϋπόθεση τέθηκε προκειμένου να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στην ένταση της υποκείμενης φλεγμονής. Κατά την έναρξη της δοκιμής καθώς και κατά τη δεύτερη και έκτη εβδομάδα αυτής, οι ασθενείς προσέρχονταν

στο Νοσοκομείο, όπου στους μισούς από αυτούς, χορηγείτο ενδοφλεβίως ινφλιξιμάμπη σε δοσολογία 5 mg/kg, ίση με τη ενδεικνυόμενη για τις φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου. Στους υπόλοιπους ασθενείς χορηγείτο κατά τον ίδιο τρόπο placebo. Τα επίπεδα της hsCRP, του Tnf-α και των διαλυτών υποδοχέων του I και II (sTNFaR-I, II) προσδιορίζονταν σε τακτά χρονικά διαστήματα έως και τη δωδεκάτη εβδομάδα από την έναρξη της δοκιμής. Μετά την ολοκλήρωση της δοκιμής, παρατηρήθηκαν τα εξής: το θεραπευτικό αποτέλεσμα ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες, ωστόσο οι ασθενείς που έλαβαν την ινφλιξιμάμπη, ενώ συγχρόνως είχαν αρχικά επίπεδα hsCRP > 5 mg/L είχαν σημαντικά καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα (62% επιτυχής θεραπεία) σε σχέση με εκείνους που έλαβαν μεν την ινφλιξιμάμπη αλλά είχαν αρχικά επίπεδα hsCRP < 5 mg/L (33% επιτυχής θεραπεία). Αντίθετα, οι αλλαγές στην κλίμακα Hamilton ήταν ευνοϊκότερες στους ασθενείς που έλαβαν placebo, δηλαδή δεν έλαβαν ινφλιξιμάμπη, και είχαν αρχικά επίπεδα hsCRP < 5 mg/L σε σχέση με τους ασθενείς με αντίστοιχες τιμές hsCRP, που όμως έλαβαν ινφλιξιμάμπη. Τα αρχικά επίπεδα του Tnf-α και των διαλυτών υποδοχέων του ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που έλαβαν ινφλιξιμάμπη και ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία, σε σχέση με εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν, ενώ η πτώση της hsCRP ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην πρώτη ομάδα σε σχέση με εκείνη των ασθενών που ανταποκρίθηκαν μεν στη θεραπεία χωρίς όμως να λάβουν ινφλιξιμάμπη. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η καταγραφή των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που έδειξαν να βελτιώνονται με την ινφλιξιμάμπη: η ανηδονία, η ψυχοκινητική επιβράδυνση, η καταθλιπτική διάθεση, το άγχος και ο αυτοκτονικός ιδεασμός περιλαμβάνονται σε αυτά. Οι συγγραφείς σχολιάζουν ότι αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι αυτά τα συμπτώματα αντιστοιχούν σε περιοχές του εγκεφάλου που αποτελούν στόχο για τις φλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως είναι τα βασικά γάγγλια, τα οπίσθια τμήματα της υπό το γόνο του μεσολοβίου περιοχής και τα πρόσθια τμήματα της υπερμεσολοβίας έλικας και σημειώνουν τα πιθανά οφέλη που μπορεί να προκύψουν από ουσίες που παρεμποδίζουν τη δράση των κυτοκινών όπως η ινφλιξιμάμπη, στον περιορισμό του αυτοκτονικού ιδεασμού. Επίσης, επισημαίνεται η αναγκαιότητα χορήγησης αντιφλεγμονωδών παραγόντων με μεγάλη προσο-

χή, ιδίως σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φλεγμονής όπου το θεραπευτικό αποτέλεσμα μπορεί να μετριαστεί, όπως παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ινφλιξιμάμπη και είχαν hsCRP < 5 mg/L. Οι συγγραφείς επισημαίνουν επίσης ότι υπάρχει η πιθανότητα η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της ινφλιξιμάμπης επί φλεγμονώδους υποστρώματος (hsCRP > 5 mg/L) να οφείλεται στη λόγω φλεγμονής «χαλάρωση» του αιματεγκεφαλικού φραγμού και κατά συνέπεια τη διευκόλυνση της διόδου του φαρμάκου στον εγκέφαλο.

Συζήτηση

Οι κλινικές δοκιμές συγχρόνησης φαρμάκων τα οποία τροποποιούν τη φλεγμονώδη αντίδραση με φάρμακα αντικαταθλιπτικά για την αντιμετώπιση της καταθλιπτικής διαταραχής έχουν ξεκινήσει και τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά.

Η επιλογή των αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που προς συγχρόνηση με αντικαταθλιπτικά έγινε με βάση τα παρακάτω δεδομένα:

Η επιλογή των ΜΣΑΦ υποστηρίζεται από ένα πλήθος ερευνητικών δεδομένων που συγκλίνουν προς το συμπέρασμα ότι η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών θα μπορούσε να αποτελέσει μία αντιφλεγμονώδη θεραπευτική προσέγγιση της καταθλιπτικής διαταραχής. Τα επίπεδα της προσταγλανδίνης E2 (PGE2) έχουν βρεθεί αυξημένα τόσο στον ορό και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό³² όσο και στο σάλιο καταθλιπτικών ασθενών.³³ Επίσης, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη σε σχέση με των υγιών μαρτύρων παραγωγή προσταγλανδινών από τα λεμφοκύτταρα των καταθλιπτικών ασθενών,³⁴ ενώ πολλά αντικαταθλιπτικά αναστέλλουν τη σύνθεσή τους.³⁵ Οι προσταγλανδίνες αποτελούν κεντρικούς μεσολαβητές της φλεγμονώδους αντίδρασης εν μέρει λόγω των αγγειοδραστικών τους ιδιοτήτων ενώ παράλληλα επάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και TNFα, ουσιών που έχουν επανειλημμένα βρεθεί αυξημένες στην κατάθλιψη³⁶⁻³⁸ καθώς επίσης και την έκφραση της COX-2. Η PGE2 μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της σεροτονίνης μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου 2, 3-διοξυγενάση της ινδολεαμίνης (IDO) και καταβολισμού της πρόδρομης ουσίας της, της τρυπτοφάνης (βλ. παρακάτω), αλλά και τη διέγερση του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ).³⁴

Ιδιαίτερως, υπέρ της επιλογής ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2 για συγχρόνηση με αντικαταθλιπτική αγωγή ήταν και τα ευρήματα μιας μεγάλης κλινικής μελέτης όπου συμμετείχαν 2.228 πάσχοντες από οστεοαρθρίτιδα: η χορηγηθείσα κοξίμπη (ροφεκοξίμπη) εκτός από αναλγητικά και αντιφλεγμονώδη είχε και αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα.³⁹ Ωστόσο, ομάδα ερευνητών του χώρου έχει διαφωνήσει με τη χορήγηση αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2 στην κατάθλιψη⁴⁰ και προτείνει τη χορήγηση κατά κύριο λόγο αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-1, φέρνοντας στο προσκήνιο ένα από τα παλαιότερα αντιφλεγμονώδη σκευάσματα, την ασπιρίνη.⁴¹ Η απάντηση στην παραπάνω διαφωνία ίσως έρθει από τα αποτελέσματα μιας μεγάλης κλινικής μελέτης συγχρόνησης της κοξίμπης σιμικοξίμπη με σερετραλίνη (ClinicalTrials.gov: NCT00510822) τα οποία αναμένονται με ενδιαφέρον.

Παρόμοια με τα ΜΣΑΦ, η χορήγηση αναστολέων του TNFα στην καταθλιπτική διαταραχή μπορεί να στηριχθεί επίσης τόσο σε έναν σημαντικό αριθμό εργαστηριακών ευρημάτων όσο και σε κλινικές μελέτες όπως των Tyring et al⁴² στην οποία συμμετείχαν 618 πάσχοντες από ψωρίαση, όπου οι αντικαταθλιπτικές ιδιότητες της ετερνασέπτης καταγράφηκαν σαν ένα είδος «παρενεργειών». Υψηλά επίπεδα TNFα έχουν βρεθεί επανειλημμένα σε καταθλιπτικούς ασθενείς,⁴³ ενώ και ο TNFα όπως και η PGE2 μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της σεροτονίνης μέσω ενεργοποίησης του IDO αλλά και να διεγείρει του ΥΥΕ άξονα.⁴⁴ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν σχετικά πρόσφατες μελέτες που δείχνουν ότι ο TNFα φαίνεται ότι μπορεί να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) δρώντας αντίστροφα από αυτούς, ενεργοποιώντας δηλαδή τους μεταφορείς της σεροτονίνης και αυξάνοντας έτσι την επαναπρόσληψή της.⁴⁵

Στα μεθοδολογικά προβλήματα των μελετών που ανασκοπήθηκαν συμπεριλαμβάνονται τα εξής: (α) ο αριθμός των μελετών είναι σχετικά μικρός, με αποτέλεσμα το φάσμα αλλά και η δοσολογία των χορηγούμενων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων να είναι περιορισμένα (β) αφορούν σχετικά μικρές σε αριθμό συμμετεχόντων μελέτες, ενώ (γ) σε κάποιες περιπτώσεις απουσιάζει ομάδα ελέγχου υπό εικονική θεραπεία. Συνολικά, ωστόσο, τα συμπεράσματα

που προκύπτουν είναι ενθαρρυντικά και θα δικαιολογούσαν τη διεξαγωγή ανάλογων μελετών και στη χώρα μας.

Οι νέες προοπτικές στη θεραπευτική της κατάθλιψης μέσω εξομάλυνσης της φλεγμονώδους απάντησης

Κάτω από το πρίσμα των νέων δεδομένων περι συμμετοχής της φλεγμονώδους διεργασίας σε όλους σχεδόν τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που έχουν εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης, έχουν αρχίσει να διαφαίνονται νέες προοπτικές στη θεραπευτική προσέγγιση της διαταραχής αλλά και των ψυχιατρικών νοσημάτων γενικότερα.⁴⁶

Από τη στιγμή που τα φλεγμονώδη σήματα φτάσουν στον εγκέφαλο, είναι δυνατόν να προκληθεί διαταραχή στη σύνθεση, την απελευθέρωση και την επαναπρόσληψη νευροδιαβιβαστών όπως της σεροτονίνης, της νορεπινεφρίνης και της ντοπαμίνης.⁴⁷⁻⁴⁹ Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι οι παραγόμενες κυτοκίνες μπορούν να προκαλέσουν ελάττωση της νευροτροφικής υποστήριξης, αναστολή της νευρογένεσης, και παράλληλα, αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των αστροκυττάρων και των ολιγοδενδροκυττάρων.^{50,51} Τέλος, η από παλιά καταδειχθείσα επίδραση των κυτοκινών στη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ⁵² έχει επιβεβαιωθεί με νεότερα δεδομένα σχετικά με την ιδιότητά τους να αναστέλλουν τους υποδοχείς των γλυκοκορτικοστεροειδών.⁵³

Οι οδοί μέσω των οποίων το ανοσιακό σύστημα επιδρά σε όλους τους παραπάνω μηχανισμούς, έχουν αποτελέσει το αντικείμενο πλήθους μελετών, οι οποίες, κατά την τελευταία δεκαετία, έχουν επικεντρωθεί στη μεταβολική οδό της κυνουρενίνης η οποία θα μπορούσε να αποτελεί και τον συνδετικό κρίκο μεταξύ των τριών βασικών υποθέσεων για την αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης. Η μεταβολική οδός της κυνουρενίνης⁵⁴ ξεκινά με την ενεργοποίηση του IDO ως αποτέλεσμα της αυξημένης συγκέντρωσης προϊόντων φλεγμονής. Το ενεργοποιημένο IDO μετατρέπει το αμινοξύ τρυπτοφάνη δηλαδή, την πρόδρομη ουσία για τον σχηματισμό σεροτονίνης, αρχικά σε κυνουρενίνη και στη συνέχεια σε ένα πλήθος μεταβολιτών. Στα μικρογλοιακά κύτταρα του εγκεφάλου, από τον μεταβολισμό της κυνουρενίνης παράγεται το κινολινικό οξύ (QUIN) το οποίο δρα ως αγωνιστής των N-μεθυλ-D-ασπαρτικών γλουταματεργικών

υποδοχέων (NMDA-R), αυξάνει την απελευθέρωση γλουταμινικού οξέος και επάγει το οξειδωτικό στρες, προκαλώντας τελικά νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις. Έχει προταθεί επίσης ότι η υπερδιέγερση των NMDA υποδοχέων που προκαλεί το QUIN και η συνεπακόλουθη ατροφία του ιπποκάμπου μπορούν να συμβάλουν στην απορρύθμιση του άξονα ΥΥΕ.⁵⁵ Αντίθετα στα αστροκύτταρα, ο παραγόμενος μεταβολίτης της κυνουρενίνης, το κυνουρενικό οξύ (KYNA), έχει δράση ανταγωνιστή των NMDA-υποδοχέων και επομένως αναστέλλει την απελευθέρωση τόσο του γλουταμινικού οξέος όσο και της ντοπαμίνης και τελικά δρα νευροπροστατευτικά. Η αναλογία νευροτοξικών/νευροπροστατευτικών παραγόντων που παράγονται κατά μήκος της μεταβολικής οδού της κυνουρενίνης καθώς και η αναλογία της τρυπτοφάνης που θα καταβληστεί σε κυνουρενίνη, εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του IDO καθώς και μιας πλειάδας ενζύμων, εκείνων κυρίως που έχουν σαν υπόστρωμα την κυνουρενίνη. Εντός του ΚΝΣ, σε περίπτωση φλεγμονής, όπως συμβαίνει στην κατάθλιψη, οι συντιθέμενοι φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές (IFN-γ, TNFα, PGE2 κ.ά.) έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τα ένζυμα της συγκεκριμένης μεταβολικής οδού και δυνητικά να επάγουν τη σύνθεση των νευροτοξικών σε βάρος των νευροπροστατευτικών μεταβολιτών καθώς και την ελάττωση της διαθέσιμης προς σχηματισμό σεροτονίνης, τρυπτοφάνης. Έχει προταθεί ότι οι νευροτοξικοί μεταβολίτες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε απόπτωση αστροκύτταρα και νευρώνες, κατάσταση που θα αποδυνάμωνε το γλοιονευρωνικό δίκτυο, θα οδηγούσε σε ελάττωση της σύνθεσης νευροτροφικών παραγόντων και σε ευπάθεια του συστήματος στο στρες και στις συνεπακόλουθες ψυχιατρικές διαταραχές.⁵⁶

Ο μεταβολισμός της τρυπτοφάνης και η μεταβολική οδός της κυνουρενίνης που περιγράφηκαν παραπάνω αποτελούν ένα άκρως ενδιαφέρον πεδίο συνάντησης και αλληλεπίδρασης του ανοσιακού με το νευροχημικό σύστημα με ολοένα και περισσότερους διαφαινόμενους θεραπευτικούς στόχους. Ένας προφανής θεραπευτικός στόχος είναι η αναστολή του IDO. Πράγματι, ο ανταγωνιστής του IDO 1-μεθυλική τρυπτοφάνη (1-MT) έχει ήδη δοκιμαστεί για αυτόν τον σκοπό με επιτυχία σε πειραματόζωα⁵⁷ ενώ ελέγχεται η δράση του σε καρκινοπαθείς (ClinicalTrials.gov: NCT00617422, NCT01302821). Παράλληλα ετοι-

μάζονται αναστολές και άλλων ενζύμων των οποίων η δράση συνεπάγεται την παραγωγή νευροτοξικών παραγόντων όπως το κινολινικό οξύ,⁵⁸ ωστόσο η χορήγησή τους θα πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή καθώς, θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπολειτουργία των NMDA υποδοχέων, σε αυξημένη παραγωγή κυνουρενικού οξέος και πιθανόν σε νοητική δυσλειτουργία ακόμα και σε ψυχωτικές εκδηλώσεις.⁵⁹ Έναν ακόμη θεραπευτικό στόχο θα αποτελούσε η αναστολή φλεγμονωδών διαμεσολαβητών που συμμετέχουν στη μεταβολική αυτή οδό μέσω χορήγησης ουσιών που αναστέλλουν τη σύνθεση ή τη δράση τους διαφορετικών από εκείνους που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες που περιγράφηκαν.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περίπτωση ενός νέου υποψήφιου θεραπευτικού παράγοντα για την καταθλιπτική διαταραχή προερχόμενου από τον χώρο των αντιβιοτικών, της μινोकυκλίνης. Η μινोकυκλίνη (minocycline), ως τετρακυκλίνη⁶⁰ δεύτερης γενιάς είναι αντιμικροβιακό ευρέος φάσματος εναντίον Gram θετικών και Gram αρνητικών μικροοργανισμών. Δρα αναστέλλοντας την κυτταρική ανάπτυξη και συγκεκριμένα τη μετάφραση, καθώς προσδένεται στην υποομάδα 30S του ριβοσώματος, αποτρέποντας τη σύνδεση του tRNA στο σύμπλεγμα mRNA-ριβοσώματος,⁶¹ ενώ η λιπόφιλη φύση της την καθιστά ικανή να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φτάνει στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ερευνητικές μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και *in vitro* μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι η μινोकυκλίνη, εκτός από τις αντιμικροβιακές, διαθέτει και ένα πλήθος άλλων αξιοσημείωτων ιδιοτήτων⁶² και συγκεκριμένα αντιφλεγμονωδών η χορήγησή της σε περιπτώσεις ήπιας ρευματοειδούς αρθρίτιδας προτείνεται από την Αμερικανική Εταιρεία Ρευματολογίας⁶³ αντι-αποπτωτικών, αντι-γλουταμινεργικών αλλά και μονοαμινεργικών δράσεων. Αποτέλεσμα αυτών των πολλαπλών δράσεων είναι πιθανόν οι νευροπροστατευτικές της ιδιότητες οι οποίες έχουν επιβεβαιωθεί νευροαπεικονιστικά⁶⁴ αλλά ενδεχομένως και οι αντικαταθλιπτικές της ιδιότητες που επανειλημμένα έχουν διαπιστωθεί σε πειραματόζωα.⁶² Έχει προταθεί ότι οι ιδιότητες της μινोकυκλίνης έχουν ως αποτέλεσμα την εξομάλυνση της ανισορροπίας που επιφέρουν οι φλεγμονώδεις παράγοντες δρώντας στη μεταβολική οδό της κυνουρενίνης και την αποκατάσταση της αναλογίας

των νευροτοξικών προς τους νευροπροστατευτικούς παράγοντες που εκλύονται κατά τη διαδρομή αυτής της οδού.⁶² Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μίας πρώτης κλινικής μελέτης χορήγησης της μινोकυκλίνης σε νοσηλευόμενους ασθενείς λόγω ψυχωτικής κατάθλιψης έχουν ήδη δημοσιευθεί⁶⁵ ενώ βρίσκονται σε εξέλιξη ευρύτερες μελέτες.⁶⁶

Άλλες προοπτικές έμμεσου χειρισμού της μεταβολικής οδού της κυνουρενίνης και εξισορρόπησης της φλεγμονώδους διεργασίας θα ήταν π.χ., η χορήγηση ω3 λιπαρών οξέων τα οποία όπως φαίνεται διαθέτουν όχι μόνο αντιφλεγμονώδεις⁶⁷ αλλά και νευροπροστατευτικές ιδιότητες,⁶⁸ η χορήγηση αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως ιντερλευκίνης-10 (IL-10), πιθανώς, η καταστολή των μικρογλοιακών κυττάρων, ο περιορισμός της νευροτοξικότητας ή ακόμα και η ενίσχυση της νευροτροφικής υποστήριξης.⁶⁹ Τέλος, αξίζει να αναφερθούν και κάποιες μη παρεμβατικές-εναλλακτικές πρακτικές που φαίνεται ότι βελτιώνουν την καταθλιπτική συμπτωματολογία μέσω περιορισμού της φλεγμονώδους απόκρισης και συγκεκριμένα η άσκηση⁷⁰ και ο διαλογισμός.⁷¹

Συμπεράσματα

Είναι πιθανό, κατά τα επόμενα χρόνια στα θεραπευτικά σχήματα της κατάθλιψης να συμπεριλαμβάνονται αντιφλεγμονώδεις παράγοντες επιλεγμένοι από τους ήδη υπάρχοντες είτε νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες, εξειδικευμένοι σε ανοσιακούς στόχους που σχετίζονται με τη νόσο, οι οποίοι, θα έχουν εντωμεταξύ παρασκευαστεί. Προκειμένου να φτάσουμε σε αυτό το σημείο, είναι αναγκαίες πολλές ακόμα κλινικές μελέτες. Ο σχεδιασμός των σχετικών μελετών όπως άλλωστε και οποιαδήποτε εφαρμογή στρατηγικής ανοσοπαρέμβασης στην κατάθλιψη προϋποθέτει επίγνωση των πολύ συχνά επικίνδυνων για την υγεία των ασθενών παρενεργειών αλλά και των επιπλοκών που μπορεί να προκύψουν από την προσπάθεια τροποποίησης πολύ ευαίσθητων ισορροπιών που αφορούν στο ανοσιακό σύστημα και κατ' επέκταση στην ομοίωση του ανθρώπινου οργανισμού.

Με βάση την προϋπάρχουσα εμπειρία, η χορήγηση των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων θα ήταν σκόπιμο να γίνεται σε δοσολογίες ανάλογες με τον βαθμό φλεγμονής προσδιοριζόμενο από τα επίπε-

δα του κατάλληλου δείκτη ο οποίος πιθανόν, να χρησίμευε και σαν αντικειμενικός δείκτης της κλινικής πορείας του κάθε ασθενούς. Σαν τέτοιοι δείκτες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν η hsCRP, η IL-6

και ο TNF-α ως οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες φλεγμονής στην κατάθλιψη και πιθανόν κάποιοι μεταβολίτες ουσιών οι οποίες συμμετέχουν στη νευροχημεία της κατάθλιψης.

Anti-Inflammatory medication as adjunctive antidepressive treatment

F. Boufidou, C. Nikolaou

*Laboratory of Biopathology, Eginition Hospital,
National University of Athens Medical School, Athens, Greece*

Psychiatriki 2016, 27:106–117

Mounting data of evidence that have emerged during the last twenty years, point towards the existence of an inflammatory mechanism underlying the pathophysiology of depressive disorder. These data have inspired a number of clinical studies characterized by the administration of inflammatory response altering medication in addition to conventional medication in depressive disorder patients. The drugs were either Non Steroid Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) or Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) inhibitors and were selected among those that are already in use for various diseases related to the immune system. The choice of these specific immunomodulatory agents for the co-administration with conventional antidepressive medication was based on a number of laboratory data and clinical evidence. A total of seven relevant clinical trials have been conducted, all of them with promising results that have been published between 2006 and 2013. However, only four out of them were eligibly designed regarding the homogeneity of the study groups, randomization, double-blinding and placebo controlling. These three studies showed clinical advantages of the adjunctive medication as estimated by significant drops in Hamilton scores. Of interest are the findings of the most recent and largest clinical trial of the TNF-α antagonist infliximab which show that treatment with anti-inflammatory agents may be beneficial only in depressive patients with raised levels of baseline inflammatory markers. A limitation of the studies was that, since no guidelines currently exist for anti-inflammatory agents and depression, adjunctive medication could have been under or overdosed. Other limitations were the follow-up period that was rather small and the number of the participants that was also small. Recently, a lot of progress has been made in identifying therapeutic targets along metabolic pathways in the brain relevant to depression, which could be manipulated by immune mediators. In fact, tryptophan –the precursor of serotonin–metabolism appears as an important field of cross reactions between immune and neurochemical mediators and, elucidating it might contribute in new therapeutic strategies. Future clinical trials, eligibly designed, should include the use of biomarkers that reflect inflammatory status or/and metabolic activity in order to identify patients who may be uniquely responsive to immune-targeted therapies. These biomarkers could also serve to objectively monitor therapeutic responses and to determine the appropriate, for each patient, dosage of the new medicine. It is possible that relevant findings can benefit the great population of depression disorder patients that fail to achieve remission and also contribute in the personalization of the treatment of depression.

Key words: Inflammation, adjunctive antidepressive medication, anti-inflammatory agents, TNF-α inhibitors, tryptophan metabolism.

Βιβλιογραφία

- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851–858
- Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF, Pilonis PA, Hurley K et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54:1009–1015
- Pampallona S, Bollini P, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Combined pharmacotherapy and psychological treatment for depression: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61:714–719
- Rush AJ. STAR*D. What have we learned? *Am J Psychiatry* 2007, 164:739–752
- Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem Pharmacol* 2006, 72:1605–1621
- Ridker PM. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: Implications for longevity. *Nutr Rev* 2007, 65:S253–S259
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009, 65:732–741
- Καραουλάνης ΣΕ, Αγγελόπουλος ΝΒ. Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην κατάθλιψη. *Psychiatriki* 2010, 21:17–30
- Drexhage RC, Weigelt K, van Beveren N, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA et al. Immune and neuroimmune alterations in mood disorders and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2011, 101:169–201
- Zorilla EP, Luborsky I, McKay JR, Rosenthal R, Houldin A, Tax A. The relationship of depression and stressors to immunological assays: A meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001, 15:199–226
- Bruce TO. Comorbid depression in rheumatoid arthritis: Pathophysiology and clinical implications. *Curr Psychiatry Rep* 2008, 10:258–264
- Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2006, 24:507–519
- Halaris A. Inflammation, Heart Disease, and Depression. *Curr Psychiatry Rep* 2013, 15:400
- Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002, 26:643–652
- Musselman DL, Lawson DH, Gummnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon-alpha. *N Engl J Med* 2001, 344:961–966
- Sciepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005, 29:201–217
- Reichenberg A, Yirmiya R, Shuld A, Kraus T, Haack M, Morag A. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:445–452
- Brydon L, Harrison NA, Walker C, Steptoe A, Critchley HD. Peripheral inflammation is associated with altered substantia nigra activity and psychomotor slowing in humans. *Biol Psychiatry* 2008, 63:1022–1029
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9:46–56
- Κεφάλαιο:10.02.01.01 Ακετυλοσαλικυλικό οξύ (Acetylosalicylic acid), Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
- Κεφάλαιο:10.02 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
- Κεφάλαιο:10.02.06.02 Σελεκοξίμπη (Celecoxib), Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
- Κεφάλαιο:10.05. Φάρμακα επηρεάζοντα την εξέλιξη ορισμένων ρευματικών παθήσεων, Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
- Mendlewicz J, Kriwin P, Oswald P, Souery D, Alboni S, Brunello N. Shortened onset of action of antidepressants in major depression using acetylsalicylic acid augmentation: a pilot open-label study. *International Clinical Psychopharmacology* 2006, 21:227–231
- Muller N, Schwarz MJ, Dehning S, Douhe A, Cerovecki A, Goldstein-Muller B, Spellmann I et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine. *Mol Psychiat* 2006, 11:680–684
- Muller N, Riedel M, Schepach C, Brandstatter B, Sokkullu S, Krampe K. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002, 159:1029–1034
- Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, Nasehi AA, Ghoreishi A, Salehi B et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with Major Depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depression and Anxiety* 2009, 26:607–611
- Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN et al. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive or mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008, 23:87–94
- Galecki P, Szemran J, Bienkiewicz M, Zboralski K, Galecka E. Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetosalicylic acid therapy in depressive patients. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009, 24:277–286
- Abbasi SH, Hosseini F, Modabbernia A, Ashrafi M, Akhondzadeh. Effect of celecoxib add-on treatment on symptoms and serum IL-6 concentrations in patients with major depressive disorder: Randomized double-blind placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2012, 141:308–314
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, Haroon E et al. A randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression. The role of Baseline Inflammatory Biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013, 70:31–41
- Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A et al. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry Res* 1986, 17:41–47
- Ohishi K, Ueno R, Nishino S, Sakai T, Hayaishi O. Increased level of salivary prostaglandins in patients with major depression. *Biol Psychiat* 1988, 23:326–334
- Song C, Leonard BE. Fundamentals of Psychoneuroimmunology. 2006, Wiley, Chichester
- Yaron I, Shirazi I, Jundovich R, Levartovsky D, Caspi D, Yaron M. Fluoxetine and amitriptylin inhibit nitric oxide, prostaglandin E, and hyaluronic acid production in human synovial cells and synovial tissue cultures. *Arthritis Rheum* 1999, 42:2561–2568
- Lanquillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000, 22:370–379

37. Hestad KA, Tonseth S, Stoen CD, Ueland T, Aukrust P. Raised plasma levels of tumor necrosis factor alpha in patients with depression: normalization after electroconvulsive therapy. *J ECT* 2003, 19:183–188
38. Muller N, Schwarz MJ. Role of the cytokine network in major psychoses. *Advances in Molecular and Cell Biology* 2004, 31:999–1031
39. Collantes-Esteves E, Fernandez-Perrez C. Improved self-control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr Med Res Opin* 2003, 19:402–410
40. Maes M. Targeting cyclooxygenase-2 in depression is not a viable therapeutic approach and may even aggravate the pathophysiology underpinning depression. *Metab Brain Dis* 2012, 27:405–413
41. Berk M, Dean O, Drexhage H, McNeil JJ, Moylan S, O'Neil A et al. Aspirin: a review of its neurobiological properties and therapeutic potential for mental illness. *BMC Med* 2013, 11:74
42. Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006, 367:29–35
43. Dowlati Y, Hermann N, Swardfager W, Liu h, Sham I, Reim EK et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010, 67:446–457
44. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. The role of IFN-gamma and TNF-alpha responsive regulatory elements in the synergistic induction of indoleamine deoxygenase. *J Interferon Cytokine Res* 2005, 25:20–30
45. Zhu CB, Blakeley RD, Hewlett WA. The proinflammatory cytokines 1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:2121–2131
46. Berthold-Losleben M, Heitmann S, Himmerich H. Anti-inflammatory drugs in Psychiatry. *Inflammation & Allergy-Drug Targets* 2009, 8:266–276
47. Miller AH. Mechanisms of cytokine induced behavioral changes: Psychoneuroimmunology at the translational interface. *Brain Behav Immunity*, 2008
48. Anisman H, Merali Z, Hayley S. Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: Comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. *Prof Neurobiol* 2008, 85:1-74
49. Felger JC, Alagbe O, Hu F, Mook D, Freeman AA, Sanchez MM. Effects of interferon-alpha on rhesus monkeys: A non-human primate model of cytokine-induced depression. *Biol Psychiatry* 2007, 62:1324–1333
50. Goshen I, Kreisel T, Ounallah-Saad H, Renbaum P, Zalzstein Y, Ben-Hur T. A dual role of interleukin-1 on hippocampal dependent memory processes. *Psychoneuroendocrinology* 2007, 32:1106–1115
51. Li J, Ramenaden ER, Peng J, Koito H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Tumor necrosis factor alpha mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *J Neurosci* 2008, 28:5321–5330
52. Basedovsky HO, del Rey A. Immune-neuroendocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996, 17:64–102
53. Pace TW, Hu F, Miller AH. Cytokine effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. *Brain Behav Immun* 2007, 21:9–19
54. Myint AM, Schwarz MJ, Muller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. *J Neural Transm* 2012, 119: 245–251
55. Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon- α -induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004, 29:11–17
56. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypotheses* 2003, 61:519–525
57. O'Connor JC, Lawson MA, Andre C, Moreau M, Lestage J, Castanon N. Lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviour is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase activation in mice. *Mol Psychiatry* 2008, 14:511–522
58. Stone TW. Kynurenine acid antagonists and kynurenine pathway inhibitors. *Expert Opin Investigating Drugs* 2001, 10:633–645
59. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory Biomarkers and Depression. *Neurotox Res* 2011, 19:308–318
60. Κεφάλαιο 05.01.10 Τετρακυκλίνες (Tetracycline), Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
61. Κεφάλαιο: 05.01.10.02 Μινocυκλίνη (Minocycline), Εθνικό συνταγολόγιο ΕΟΦ, www.galinos.gr
62. Soczynska JK, Mansur RB, Brietzke E, Swardfager W, Kennedy SH, Woldeyohannes O et al. Novel therapeutic targets in depression: Minocycline as a candidate treatment. *Behavioural Brain Research* 2012, 235:302–317
63. Soczynska O'Dell JR, Blakely KW, Mallek JA, Eckhoff PJ, Lefk RD, Wees SJ. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis: a two-year double-blind comparison of minocycline and hydroxychloroquine. *Arthritis and Rheumatism* 2001, 44: 2235–2241
64. Soczynska Hashimoto K, Tsukada H, Nishiyama S, Fukumoto D, Kakiuchi T, Iyo M. Protective effects of minocycline on the reduction of dopamine transporters in the striatum after administration of metamphetamine: a positron emission tomography study in conscious monkeys. *Biol Psychiatry* 2007, 61:577–581
65. Miyaoka T, Wake R, Furuya M, Liaury K, Ieda M, Kawakami K et al. Minocycline as adjunctive therapy for patients with unipolar psychotic depression: An open-label study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2012, 37:222–226
66. Savitz J. Minocycline and aspirin in the treatment of bipolar depression: a protocol for a proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 clinical trial. *BMJ Open* 2012
67. Zhang W, Hu X, Yang W, Gao Y, Chen J. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal Hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions. *Stroke* 2010, 41:2341–2347
68. Lauritzen I, Blondeau N, Heurteaux C, Widmann C, Romey G, Lasdunki M. Polyunsaturated fatty acids are potent neuroprotectors. *EMBO J* 2000, 19:1784–1793
69. Dodd S, Maes M, Anderson G, Dean OM, Moylan S, Berk M. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2013, 42:135–145
70. Rethorst CD, Toups MS, Greer TL, Nakonezny PA, Carmody TJ, Grannemann BD et al. Pro-inflammatory cytokines as predictors of antidepressive effects of exercise in Major Depressive Disorder. *Mol Psychiatry* 2013, 18:1119–1124
71. Pace TW, Negi LT, Adame DD, Cole SP, Sivi TI, Brown TD. Effect of compassion meditation on neuroendocrine, innate immune and behavioural responses to psychosocial stress. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:87–98