

Z doświadczeń zagranicznych

Henri Lôo

Service Hospitalo-Universitaire de Sante Mentale. Therapeutique Centre Hospitalier Sainte Anne: rue Cabanis nr 7, 75674 Paryż Cedex 14, Francja

TIANEPTYNA W LECZENIU ZESPOŁÓW DEPRESYJNYCH U OSÓB NADUŻYWAJĄCYCH LUB UZALEŻNIONYCH OD ALKOHOLU

WSTĘP

Tianeptyna jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym, zbudowanym z pierścienia dibenzotiazepinowego i bocznego łańcucha amino-heptanoinowego. Z farmakologicznego punktu widzenia ma ona działanie przeciwdepresyjne, wykazane w różnych modelach zwierzęcych [2].

Z biochemicznego punktu widzenia, zarówno jednorazowe jak i przewlekłe podawanie tianeptyny prowadzi do zwiększonego wychwytu serotoniny przez receptory synaptyczne zlokalizowane w różnych strukturach ośrodkowego układu nerwowego u szczurów. Należy podkreślić unikalne działanie tianeptyny na wychwyt serotoniny: tianeptyna zwiększa go, podczas gdy klasyczne leki trójpierścieniowe i niektóre leki przeciwdepresyjne drugiej generacji hamują ten proces lub nie mają na niego wpływu. Trzeba także zauważyć, że tianeptyna wywiera korzystne działanie na procesy koncentracji, pamięci i uczenia się, odmiennie niż klasyczne leki przeciwdepresyjne o działaniu antycholinergicznym, które jak np. amitryptylina, upośledzają procesy poznawcze.

BADANIA SKUTECZNOŚCI TIANEPTYNY W LECZENIU DEPRESJI

Kliniczna skuteczność przeciwdepresyjna tianeptyny została potwierdzona w wielu badaniach, w których grupy kontrolne stanowiły osoby przyjmujące: imipraminę, amitryptylinę, nomifensynę bądź placebo.

W wielośrodkowych badaniach porównywano skutecznością tianeptyny (n=64), imipraminy (n=59) i placebo (n=64) w leczeniu dużej depresji lub fazy depresyjnej choroby afektywnej dwubiegunowej [5]. Grupy były zbliżone pod względem częstości występowania rodzajów depresji, nasilenia depresji (mierzonego skalą Montgomery'ego-Åsberg - MADRS)), natomiast średnia wieku osób przyjmujących placebo była nieco niższa, co wynikało z losowego doboru. We wszystkich trzech grupach nasilenie depresji w skali MADRS przekraczało 30 pkt.

Rycina 1 przedstawia zmianę nasilenia depresji mierzonego przy pomocy skali Montgomery'ego-Åsberg u pacjentów leczonych tianeptyną i imipraminą w stosunku do placebo: tianeptyna okazała się mieć skuteczność przeciwdepresyjną zbliżoną do imipraminy, natomiast oba powyższe leki przeciwdepresyjne okazały się znacznie bardziej skuteczne niż placebo począwszy od 14. dnia leczenia.

W innych badaniach porównywano skuteczność tianeptyny i placebo w leczeniu epizodu dużej depresji oraz fazy depresyjnej choroby afektywnej dwubiegunowej [1]

Do grupy badanej i kontrolnej dobrano pacjentów o podobnych parametrach socjodemograficznych oraz pod względem rozpoznania klinicznego. Należy podkreślić wysokie wyniki w skali Montgomery'ego-Åsberg, przekraczające 35 pkt w obydwu grupach, bez znamiennej statystycznie różnicy u pacjentów przed leczeniem. Zmienność wyników testu ocenianych w skali MADRS w populacji leczonej wyraźnie wykazuje znamienne różnicę pomiędzy działaniem tianeptyny i placebo (rycina 2).

Już w 7. dobie leczenia zaobserwowano znamienne poprawę stanu psychicznego u osób leczonych tianeptyną w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. W następnych tygodniach leczenia (14., 21., 28. i 42. dzień) ta różnica jeszcze bardziej zwiększała się.

BADANIA NAD SKUTECZNOŚCIĄ TIANEPTYNY W LECZENIU ALKOHOLIKÓW Z ZESPOŁAMI DEPRESYJNYMI

Inne badania przeprowadzono u pacjentów z alkoholizmem i zespołami depresyjnymi.

Pierwsze z tych badań polegało na porównaniu skuteczności tianeptyny i amitryptyliny w leczeniu zespołów depresyjnych występujących u osób nadużywających lub uzależnionych od alkoholu [3]. Badano 129 pacjentów z alkoholizmem (spełniających kryteria DSM III nadużywania alkoholu lub uzależnienia od niego), u których w wywiadzie stwierdzano przynajmniej jeden epizod dużej depresji lub dystymii (kryteria wg DSM III). Do badań kwalifikowano jedynie osoby, u których stwierdzano w skali MADRS wyniki przekraczające 20 pkt. Pacjentów leczono przez 4-8 tygodni, przy czym tianeptynę stosowano w dawkach 37,5 mg/dobę, a amitryptylinę - 75 mg/dobę. Stosowano małe dawki amitryptyliny ze względu na często występującą u alkoholików złą tolerancję objawów wynikających z jej działania antycholinergicznego.

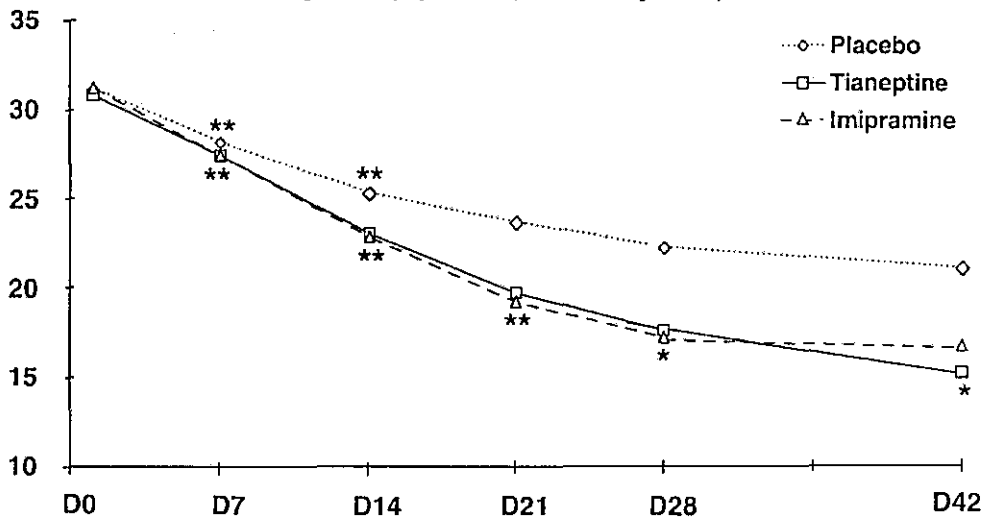
Próba kliniczna miała charakter próby podwójnie ślepej.

W badaniach stosowano następujące skale:

- do oceny nasilenia depresji - MADRS i skala samooceny Hopkinsa,
- do oceny nasilenia lęku - skale lęku wg Hamiltona,

RYCINA 1

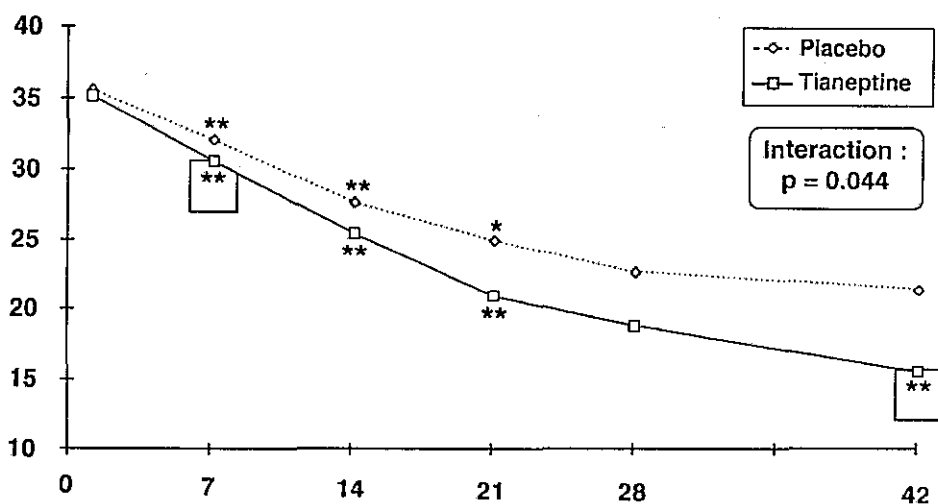
Wyniki w skali MADRS u pacjentów z depresją leczonych tianeptyną, imipraminą i placebo (Staner i wsp. 1994)



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ w porównaniu z poprzednim badaniem

RYCINA 2

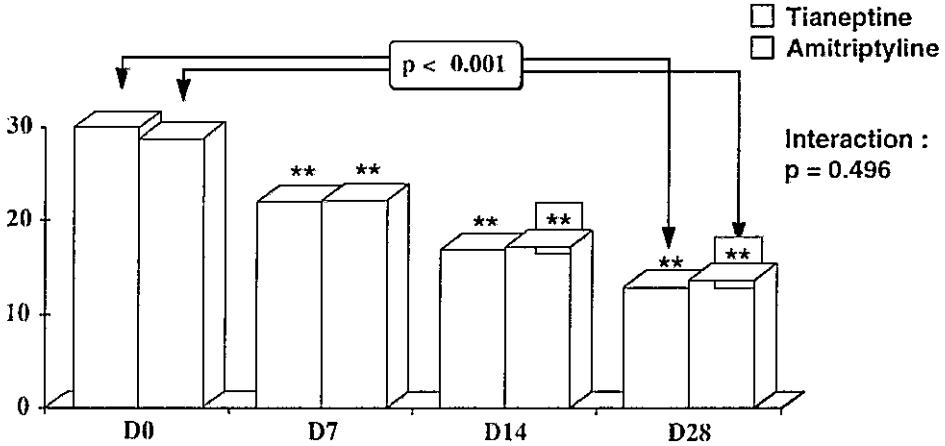
Wyniki w skali MADRS u pacjentów z depresją leczonych tianeptyną i placebo (Costa e Silva i wsp. 1996)



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ w porównaniu z poprzednim badaniem

RYCINA 3

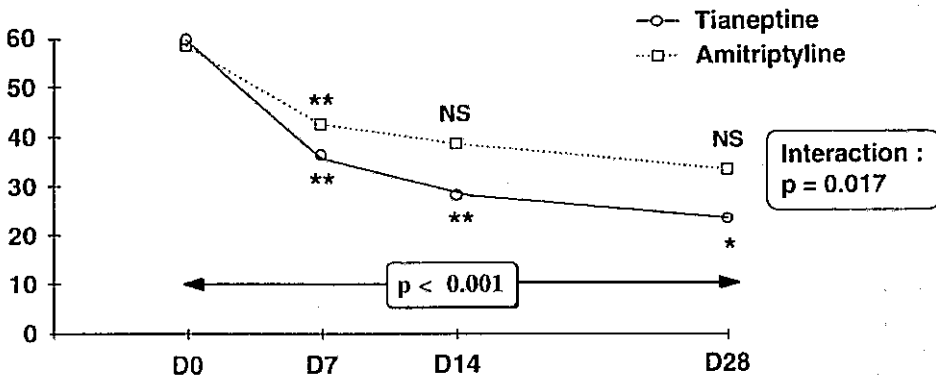
Wyniki leczenia alkoholików z zespołami depresyjnymi za pomocą tianeptyny i amitriptyliny mierzone skalą MADRS (Lôo i wsp. 1988)



* $p < 0,01$ w porównaniu z poprzednim badaniem

RYCINA 4

Wyniki leczenia alkoholików z zespołami depresyjnymi za pomocą tianeptyny i amitriptyliny mierzone skalą samooceny Hopkinsa (Lôo i wsp. 1988)



* $p < 0,05$

** $p < 0,01$ w porównaniu z poprzednim badaniem

NS = różnica nieznamienne statystycznie

Tianeptyna w leczeniu zespołów depresyjnych u osób nadużywających lub uzależnionych...

– CHES-82

Oceniano również różne parametry biochemiczne.

Wyniki porównania amitryptyliny z tianeptyną w skali Montgomery'ego-Åsberg przedstawia rycina 3.

Nie stwierdzono różnic w działaniu tianeptyny i amitryptyliny, oba leki wykazywały znamienne skutecznosc od 7. doby stosowania, a największą obserwowano w 14. i 28. dobie.

Globalne wyniki skali Hopkinsa przedstawiono na rycinie 4.

Zarówno tianeptyna jak i imipramina okazały się skuteczne w leczeniu objawów depresyjnych, których nasilenie mierzono skalą samooceny Hopkinsa. W 14. i 28. dobie leczenia można zauważyć nawet niewielką przewagę tianeptyny, co prawdopodobnie można tłumaczyć jej lepszą tolerancją. Podobnie oceniając jedynie nasilenie depresji skalą Hopkinsa, większą poprawę stwierdzono pod wpływem tianeptyny (rycina 5).

Powyższe badania potwierdzają, że niepożądane działanie antycholinergiczne i sedatywne częściej występuje podczas stosowania amitryptyliny niż tianeptyny.

W badaniach parametrów biologicznych stwierdzono normalizację nieprawidłowych wartości GGT i transaminaz, związaną z utrzymywaniem abstynencji. Nie stwierdzono niekorzystnych zmian badanych parametrów biochemicznych. Należy także podkreślić nasilenie się objawów związanych z hipotonią ortostatyczną pod wpływem amitryptyliny, czego nie stwierdzono przy stosowaniu tianeptyny.

Na podstawie całokształtu wyników można wnioskować, że tianeptyna jest lepiej tolerowana przez pacjentów niż amitryptylina.

Podsumowując: powyższe badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że w leczeniu alkoholików z objawami depresji tianeptyna jest podobnie skuteczna jak amitryptylina, przy czym tolerancja tianeptyny jest lepsza.

Inne badanie dotyczyło efektów długoterminowego leczenia alkoholików z depresją [4].

W próbie otwartej leczono 277 pacjentów z alkoholizmem (47% nadużywających alkoholu i 53% uzależnionych od alkoholu). U połowy z nich stwierdzano dystymię a u połowy fazę depresyjną w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (kryteria DSM III). Minimalne nasilenie depresji mierzone skalą Montgomery'ego i Åsberg musiało przekraczać 25 pkt. U 50% pacjentów wcześniej stosowane leczenie przeciwdepresyjne nie było skuteczne. Tianeptynę stosowano w dawkach dobowych 37,5 mg/d. Pełną roczną kurację przeszło 130 osób.

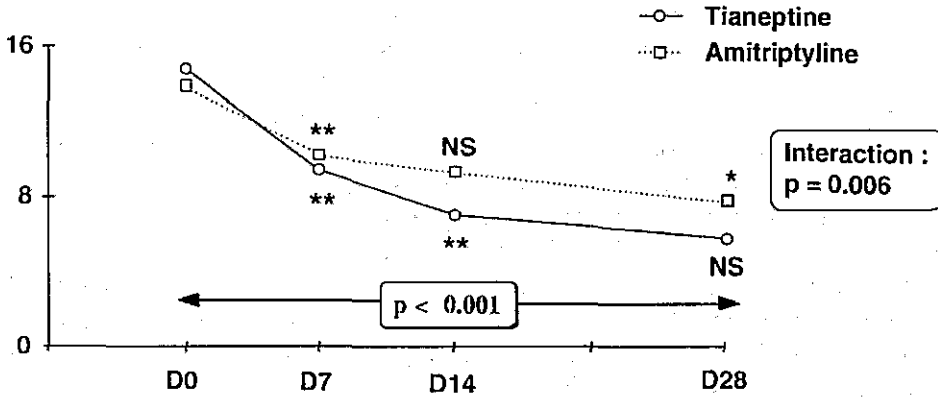
Wyniki opracowano w oparciu o wyniki uzyskane w skalach:

- skalę oceniającą depresję Montgomery'ego i Åsberg (MADRS),
- skalę lęku Hamiltona,
- skalę oceniającą całościowo stan kliniczny (Clinical Global Impression - CGI),
- skalę samooceny Hopkinsa HSCL.

Dopuszczono możliwość podawania w razie wskazań leków anksjolitycznych. W trakcie badania u części pacjentów można było stopniowo ograniczyć leczenie skojarzone lekami przeciwdepresyjnymi z anksjolitycznymi i nasennymi. Początkowo u 75% pacjentów występowała potrzeba dodawania leków anksjolitycznych do podstawowej kuracji. Po roku leczenia połączenie takie stosowano tylko u 59% pacjen-

RYCINA 5

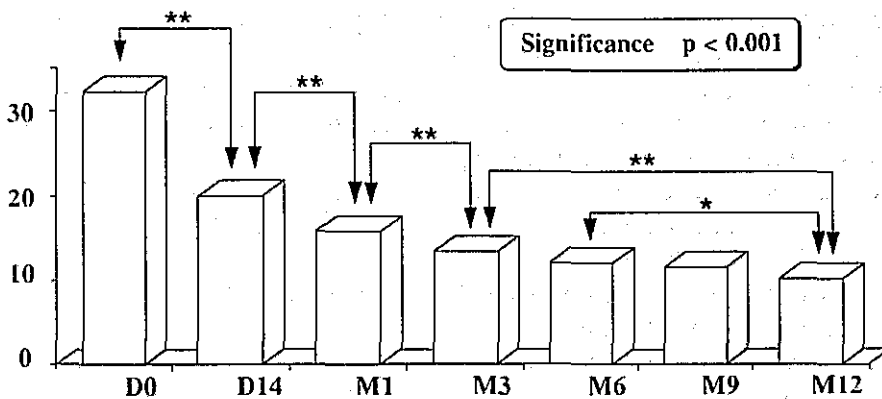
Poprawa nastroju w wyniku leczenia alkoholików z zespołami depresyjnymi za pomocą tianeptyny i amitriptyliny mierzone nasileniem objawu: depresja w skali samooceny Hopkinsa (L6o i wsp. 1988)



* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ w por6wnaniu z poprzednim badaniem
NS = r6znica nieznamienne statystycznie

RYCINA 6

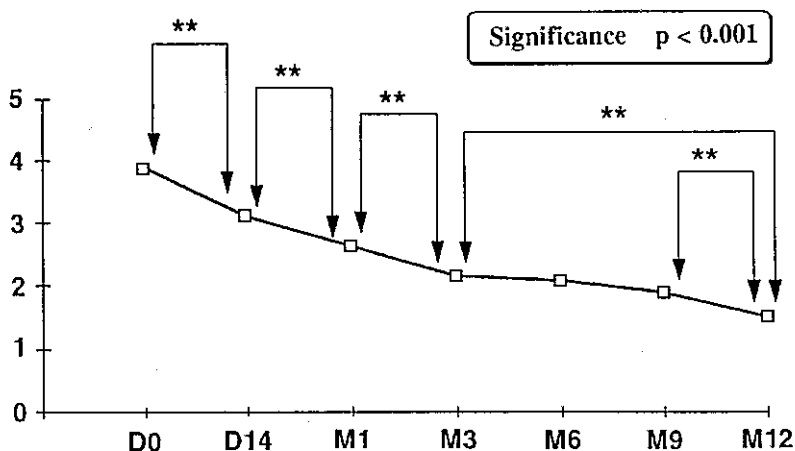
Wyniki długoterminowego (1 rok) leczenia alkoholików z zespołami depresyjnymi za pomocą tianeptyny i amitriptyliny mierzone skalą MADRS (Malka i wsp. 1992)



* $p < 0,05$
** $p < 0,01$

RYCINA 7

Wyniki długoterminowego (1 rok) leczenia alkoholików z zespołami depresyjnymi za pomocą tianeptyny i amitryptyliny mierzone skalą Clinical Global Impression (Małka i wsp. 1992)



** $p < 0,01$

tów. Leki nasenne dołączano początkowo do leczenia w 46% przypadków, następnie konieczność ich stosowania zmniejszyła się do 36%. Nie uległa natomiast zmianie konieczność równoległego podawania neuroleptyków (u 11% pacjentów), co jest zrozumiałe, jeśli weźmie się pod uwagę, że neuroleptyki podaje się pacjentom z uzależnieniem od alkoholu oraz zaburzeniami psychotycznymi. Podobnie, jeśli chodzi o leczenie zaburzeń somatycznych: stosowano je początkowo u 42% osób, pod koniec badania wymagało go jedynie 34% pacjentów. Było to do przewidzenia, biorąc pod uwagę pozytywny wpływ utrzymywania abstynencji przez osoby badane.

Wśród 147 osób, które nie dokończyły zakładanej na rok kuracji, najczęstszymi przyczynami przerwania leczenia były: pełny powrót do zdrowia i decyzja pacjentów o przerywaniu leczenia z tego powodu (10%), nawrót picia alkoholu (8%), niedostateczna skuteczność leczenia (4%), kilka przyczyn na raz (3%) i tylko 0,4% przerwania kuracji z powodu wystąpienia objawów niepożądanych. Poza tym od 10% osób nie udało się zebrać katamnezy, a 16% osób przerwało leczenie z innego powodu.

Wyniki leczenia oceniane za pomocą skali Montgomery'ego i Äsberg przedstawia rycina 6.

W ciągu 1 roku przebadano 128 pacjentów. Można zauważyć poprawę pomiędzy dniami 0 i 14. oraz dniem 14. i 1. miesiącem, jednak warta podkreślenia jest poprawa widoczna pomiędzy miesiącem 3. i 12. oraz 6. i 12.

Oceniając pozycję 1 skali CGI (ciężkość choroby) można zaobserwować podobną poprawę (rycina 7).

Stan pacjentów poprawiał się począwszy od 14. dnia, poprawa ta dalej postępowała i była widoczna pomiędzy miesiącami 3. i 12., a nawet 9. i 12.

Tolerancja tianeptyny w czasie długiego, bo rocznego leczenia okazała się bardzo dobra, gdyż tylko 1 osoba (0,4%) przerwała leczenie z powodu objawów niepożądanych (napięcie, podniecenie). Nie obserwowano zmian wagi ciała, wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i częstość uderzeń serca, ani na stan neurologiczny. W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono podwyższenia ani poziomu bilirubiny w surowicy ani aktywności transaminaz. Natomiast w wyniku zachowania abstynencji znamienne obniżały się wartości GGT w kolejnych miesiącach: 1., 6. i 12.

Podsumowując wyniki tego długoterminowego badania można stwierdzić, że tianeptyna pozwala na skuteczne leczenie stanów depresyjnych u alkoholików. Poprawa wystąpiła już po 14. dniach. Tylko jedna osoba przerwała leczenie z powodu objawów niepożądanych, a 47% pacjentów objętych badaniem kontynuowało leczenie przez rok. Jest to istotne, biorąc pod uwagę trudności w monitorowaniu tej grupy pacjentów jak i ich niechęć do długotrwałego leczenia. Wreszcie trzeba podkreślić bardzo dobrą tolerancję leku, zarówno subiektywną, jak i mierzoną parametrami czynności wątroby oraz niewystępowaniem niepożądanych objawów neurologicznych.

PROFIL TERAPEUTYCZNY TIANEPTYNY

Tianeptyna ma działanie „odhamowujące” mniejsze niż imipramina. Wywiera również działanie anksjolityczne zbliżone do działania amitryptyliny. Nie jest jednak typowym lekiem sedatywnym: nie ma właściwości ani uspokajających, ani nasennych, w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym, a w zaburzeniach snu jest ona mniej skuteczna od amitryptyliny. W badaniach długoterminowych w kilku przypadkach obserwowano nasilenie niepokoju oraz rozdrażnienie, co przemawia przeciwko działaniu uspokajającemu. Wydaje się słuszne umiejscowić tianeptynę w pozycji pośredniej między preparatami o działaniu sedatywnym i pobudzającym obok imipraminy, klomipraminy oraz selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny.

Henri Lôo

Tianeptine in the treatment of depressive syndromes in alcohol abusers or alcoholics

Summary

The „disinhibiting” effect of tianeptine is less marked than that of imipramine. Tianeptine has also anxiolytic action similar to that of amitriptyline. However, it is not a typical sedative preparation since it has neither tranquilizing, nor somniferous properties, in contradistinction to other antidepressants of sedative action. In sleep

Tianeptyna w leczeniu zespołów depresyjnych u osób nadużywających lub uzależnionych...

disorders tianeptine is less effective than amitriptyline. In a long-term follow up study in several cases exacerbation of anxiety and irritability was noted, which indicates a lack of tranquilizing properties of the drug. It seems that Tianeptine can be justifiably considered as an intermediary between sedatives and stimulants, next to imipramine, clomipramine and selective inhibitors of serotonin reuptake.

Key words: tianeptine\alcoholism\depression

PIŚMIENNICTWO

1. Costa e Silva J.A., Ruschel S.I., Caetano D., Rocha F.L., Da Silva Lippi J.R., Arruda S., *Efficacy of tianeptine in the treatment of major depression (single or recurrent episode) and bipolar disorders, depressed. A double-blind study: tianeptine versus placebo.* Neuro-psychobiology (w druku).
2. Kelly J.P., Leonard B.: *The effect of tianeptine and sertraline in three animal models of depression.* Neuropharmacology. 1994, 33, 1011-1016.
3. Lôo H., Malka R., Defrance R., Barracand D., Benard J.Y., Niox-Riviere H., Raab A., Sarda A., Vachonfrance G., Kamoun A.: *Tianeptine and amitriptyline: controlled double blind trial in depressed alcoholic patients.* Neuropsychobiology, 1988, 19, 79-85.
4. Malka R., Lôo H., Garry H., Souche A., Marey C., Kamoun A.: *Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal.* Brit. J. Psychiatry, 1992, 160, supl. 15, 66-71.
5. Staner L., Bertolina A., Cassano G.B., de Wilde J., Ferreira L., Kasas A., Mendlewicz J., Mertens C., Paes de Sousa M., Sarteschi P., Van Ha, Lôo H.: *European multicentre study of tianeptine versus imipramine and placebo in the treatment of major depression and depressed bipolar disorder.* Europ. Psychiatry, 1994, 9, supl.1, 140s-140s.