

*Janusz Rybakowski, Beata Załoga, Aleksander Araszkiwicz, Adam Bilikiewicz,
 Zdzisław Bizoń, Włodzimierz Chrzanowski, Jan Horodnicki, Jan Jaracz,
 Andrzej Kiejna, Irena Krupka-Matuszczyk, Halina Marmurowska-Michalowska,
 Jolanta Rabe-Jabłońska, Waldemar Szelenberger, Andrzej Zięba,
 Marcin Kargul, Robert Pachocki*

Ocena skuteczności i tolerancji tianeptyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych – otwarte ogólnopolskie badanie wielośrodkowe

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu,
 Servier Polska,
 Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Bydgoszczy,
 II Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku,
 I i II Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie,
 Klinika Chorób Psychiczych AM w Białymstoku,
 Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Szczecinie,
 Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu,
 I Klinika Psychiatryczna Śląskiej AM w Lublińcu,
 Katedra i Klinika Psychiatrii AM w Lublinie,
 II Klinika Psychiatryczna AM w Łodzi,
 Klinika Psychiatrii Dorosłych Collegium Medicum UJ w Krakowie

Streszczenie

W wielośrodkowym klinicznym badaniu skuteczności i tolerancji tianeptyny, przeprowadzonym w Polsce w latach 1996–1998, wzięło udział 140 lekarzy psychiatrów. Do badania włączono 566 pacjentów (160 mężczyzn i 406 kobiet) z depresją w przebiegu choroby afektywnej, bez cech lekooporności (pierwszy epizod depresji – 205 chorych, depresja nawracająca – 345 chorych, depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej – 16 chorych; rozpoznania wg DSM-IV). Średnie początkowe nasilenie depresji w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAMD) wynosiło u nich 25,8 punktów. 6-tygodniowa ambulatoryjna kuracja tianeptyną przyniosła istotną poprawę (redukcja 50% w HAMD) u 2/3 chorych, a u ponad 40% doprowadziła po tym okresie do remisji klinicznej (liczba punktów 8 lub mniej w HAMD). Średnie końcowe nasilenie depresji u 508 chorych, którzy ukończyli kurację, wynosiło 10,5 punktów. Wśród chorych, którzy ukończyli kurację, istotną poprawę obserwowano częściej u kobiet niż u mężczyzn (73% vs 63%; $p < 0,05$) oraz u chorych z pierwszym epizodem depresji w porównaniu z depresją nawracającą (76% vs 67%; $p < 0,05$).

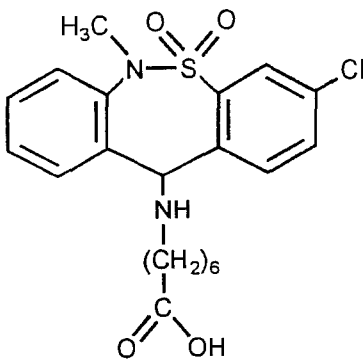
Kryteria poprawy częściej spełniali pacjenci z depresją umiarkowaną lub znaczną w porównaniu z depresją lekką, zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów włączonych (68% vs 56,5%; $p < 0,01$), jak i dla dla pacjentów, którzy ukończyli badanie (75% vs 64,7%; $p < 0,01$). Skuteczność tianeptyny u osób leczonych równocześnie z powodu chorób somatycznych była podobna jak w całej grupie. Kuracji nie ukończyło 58 osób (10,2%), częściej kobiet (12,5%) niż mężczyzn (5%) ($p < 0,01$). Poważne wydarzenia i objawy niepożądane były powodem przerwania kuracji u 11 osób (1,9%). Odsutek chorych, u których występowały objawy uboczne ulegał zmniejszeniu w czasie trwania kuracji z 18% do 9%. Kuracja tianeptyną nie powodowała istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych i parametrach życiowych. Subiektywna ocena tolerancji leku i satysfakcji z leczenia była dobra, a u osób starszych i z chorobami somatycznymi była podobna jak w całej grupie chorych. Autorzy stwierdzają, że w leczeniu ambulatoryjnym osób z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej tianeptyna jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym, doskonale tolerowanym, również przez chorych w starszym wieku i z towarzyszącymi chorobami somatycznymi.

Summary

One hundred and forty psychiatrists took part in the multicenter clinical study of efficacy and tolerability of tianeptine, carried out in Poland in 1996–1998. The study was performed on 566 patients (160 male and 406 female) with depression in the course of affective illness, not treatment-resistant (major depressive disorder, single episode – 205 patients, major depressive disorder, recurrent – 345 patients, bipolar disorder – 16 patients; diagnoses according to DSM-IV). The mean baseline intensity of depression as measured on 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) was 25.8 points. Six-week out-patient treatment with tianeptine brought about a significant improvement (50% or more reduction on HAMD) in 2/3 of patients and more than 40% of patients achieved a clinical remission (8 points or less in HAMD). The mean final score of depression in HAMD in 508 patients who completed the study was 10.5 points. Among patients who completed the study, a significant improvement was more frequently observed in women compared to men (73%, vs 63%; $p < 0.05$) and in patients with first depressive episode compared with recurrent episode (76% vs 67%; $p < 0.05$). The criteria of improvement were more frequently met by patients with moderate or severe depression compared to mild depression, both in those included in the study (68% vs 56.5%; $p < 0.01$) and in patients who completed the study (75% vs 64.7%; $p < 0.01$). The efficacy of tianeptine was similar in patients concomitantly treated for somatic illnesses as in whole group. The treatment was not completed in 58 patients (10.2%), more frequently in women (12.5%) than in men (5%) ($p < 0.01$). In 11 patients (1.9%) the interruption of therapy was due to serious adverse events and side effects. The percentage of patients experiencing any side effects was decreasing in the course of therapy from 18% to 9%. Treatment with tianeptine did not result in any significant laboratory abnormalities nor in changes of vital parameters. Subjective assessment of the tolerability of the drug and of the satisfaction with treatment was good and was similar in older patients and in patients with somatic illnesses as in the whole group. Authors conclude that in the outpatient treatment of depression in the course of affective disorders, tianeptine is an effective antidepressant drug, with excellent tolerability demonstrated also by patients in older age and patients with concomitant somatic illnesses.

1. Podstawowe dane o tianeptynie

Tianeptyna, chem. S,S-dwutlenek kwasu 7-[(3-chloro-6,11-dihydro-6-metylo-dibenzo [c,f]-tiazepin-11-ylo)-aminoheptanowego jest substancją o strukturze trójpierścieniowej, pochodną dibenzotiazepiny. Wzór chemiczny tianeptyny przedstawiono na rycinie 1. Od typowych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych tianeptyna różni się pod względem strukturalnym obecnością benzotiazepinowego pierścienia środkowego z atomem azotu i siarki oraz dłuższym łańcuchem bocznym zakończonym grupą karboksylową.



Ryc. 1. Wzór chemiczny tianeptyny

Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o oryginalnych cechach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Okres eliminacji połowy przyjętej dawki tianeptyny (okres półtrwania) jest krótki i wynosi 2–6 h, co oznacza, że lek winien być podawany 3 razy na dobę. Standardową dawką tianeptyny w leczeniu depresji jest dawka 12,5 mg podawana 3 razy dziennie (37,5 mg/dobę). Farmakokinetyka tianeptyny nie zmienia się istotnie u osób w starszym wieku (Salvadori i wsp., 1990).

Szczególnością własnością tianeptyny jest jej odrębność farmakologiczna od praktycznie wszystkich stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych: tianeptyna podawana zarówno jednorazowo, jak i przewlekle powoduje stymulację wychwyty serotoniny przez komórki. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono po podaniu tianeptyny wzmocnienie doneuronalnego wychwyty serotoniny w mózgu szczura (Fattacini i wsp., 1990). Zwiększenie wychwyty serotoniny przez płytki krwi pod wpływem tianeptyny wykazano zarówno w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach (Mocaër i wsp., 1988), jak i w trakcie leczenia chorych na depresję (Chamba i wsp., 1990). Tianeptyna nie wywiera natomiast działania na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy, jak również nie wykazuje bezpośredniego wpływu na receptory serotonergiczne, noradrenergiczne, dopaminergiczne i cholinergiczne (Kato i Weitsch, 1988).

Istotne znaczenie w mechanizmie przeciwdepresyjnego działania tianeptyny może mieć regulujący wpływ tego leku na występującą w depresji dysfunkcję układu odpowiedzi na stres czyli osi: układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza (LPPN). Wykazano, że tianeptyna powoduje osłabienie reakcji osi LPPN na stres, co przejawia się zmniejszeniem sekrecji kortykoliberyny, ACTH i kortykosteroidów (Delbende i wsp., 1991). Podawanie tianeptyny zapobiega również niekorzystnym zmianom w niektórych strukturach OUN (głównie w obrębie hipokampa) wywołanym przez nadmiar krążących glikokortykosteroidów (Watanabe i wsp., 1992).

2. Kontrolowane badania kliniczne skuteczności terapeutycznej tianeptyny w depresji

Najważniejsze kontrolowane badania kliniczne skuteczności terapeutycznej tianeptyny w depresji w przebiegu choroby afektywnej wykonano w latach 1993–1997. Wskazują one, że tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym skutecznym zarówno w krótko-, jak i długoterminowym leczeniu depresji i że jej stosowanie nie jest związane z występowaniem większych objawów ubocznych.

Porównanie skuteczności tianeptyny podawanej w dawce 37,5 mg/dobę przez okres 90 dni z inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny – fluoksetyną, stosowaną w dawce 20 mg/dobę, przeprowadzono w kontrolowanym badaniu u 206 chorych z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej lub dystymii. Obserwowano podobne działanie przeciwdepresyjne i przeciwlękowe obu leków. Dodatkowe stosowanie środków anksjolitycznych było jednak istotnie mniejsze w grupie chorych otrzymujących tianeptynę (Alby i wsp., 1993).

W wieloośrodkowym badaniu europejskim, w grupie 187 chorych z zespołami depresyjnymi w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej, porównywano skuteczność tianeptyny (stosowanej przez 6 tygodni w dawce 37,5 mg/dobę), imipraminy (150 mg/dobę) i placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic skuteczności terapeutycznej między tianeptyną a imipraminą,

natomiast objawy uboczne były istotnie bardziej wyrażone w grupie chorych leczonych imipraminą. Nie wykazano istotnych różnic w nasileniu objawów ubocznych między chorymi otrzymującymi tianeptynę lub placebo (Cassano i wsp., 1996).

Porównanie skuteczności i tolerancji tianeptyny (25–50 mg/dobę, średnio 37,5 mg/dobę) i placebo, stosowanych przez okres 6 tygodni, było przedmiotem wieloośrodkowego badania brazylijsko-francuskiego wykonanego w grupie 126 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej. Efekt przeciwdepresyjny tianeptyny był istotnie większy niż placebo, natomiast objawy uboczne (z wyjątkiem większej częstości bólów głowy u osób leczonych tianeptyną) były podobne w obu porównywanych grupach (Costa e Silva i wsp., 1997).

Wyniki kontrolowanego badania klinicznego dotyczącego skuteczności profilaktycznej tianeptyny w zapobieganiu nawrotom depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej opisali ostatnio Daléry i wsp. (1997). Wśród 185 chorych, u których wystąpiła poprawa kliniczna po 6-tygodniowym leczeniu tianeptyną epizodu depresji, porównywano następnie skuteczność profilaktyczną tianeptyny i placebo podawanych przez okres 16,5 miesiąca. Nawroty depresji były istotnie rzadsze w grupie chorych otrzymujących tianeptynę (16%), w porównaniu z placebo (36%).

3. Polskie badanie wieloośrodkowe

Badania przedrejestracyjne tianeptyny w Polsce wykonano w latach 1993–1995 w trzech klinikach psychiatrycznych akademii medycznych: w Bydgoszczy, Gdańsku i Poznaniu. Wyniki tych badań posłużyły do sformułowania wstępnej opinii, że tianeptyna jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym w depresjach w przebiegu choroby afektywnej o lekkim i średnim nasileniu i że jest bardzo dobrze tolerowana przez leczonych chorych (Rybakowski, 1996).

Wieloośrodkowe badanie porejestracyjne skuteczności klinicznej i tolerancji tianeptyny u chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej, leczonych w warunkach ambulatoryjnych zostało zorganizowane i sponsorowane przez firmę Servier i wykonane w naszym kraju w latach 1996–1998. W badaniu tym wzięło udział 140 lekarzy psychiatrów, w większości niepracujących w ośrodkach akademickich. Dwunastu koordynatorów regionalnych, głównie kierowników klinik psychiatrycznych, odpowiedzialnych było za szkolenie i nadzór merytoryczny nad lekarzami prowadzącymi badania na danym terenie. Koordynatorem krajowym badania był prof. dr hab. Janusz Rybakowski, a komisją czuwającą nad bezpieczeństwem przeprowadzenia badania kierował prof. dr hab. Stanisław Pużyński.

Do programu badawczego włączono ogółem 566 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej (160 mężczyzn i 406 kobiet). Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi DSM-IV u 205 chorych rozpoznano pierwszy epizod

depresji, u 345 – depresję nawracającą (choroba afektywna jednobiegunowa), a u 16 – depresję w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Kryterium włączenia do kuracji tianeptyną było ukończenie 18 roku życia, nasilenie depresji w 17-punktowej skali Hamiltona równe lub wyższe od 18 punktów oraz brak istotnych odchyłeń w rutynowych badaniach laboratoryjnych. Kryterium wykluczającym dla zastosowania tianeptyny była depresja lekooporna, określona jako nieskuteczność dwóch kuracji przeciwdepresyjnych w danej fazie chorobowej; kuracja tianeptyną stanowiła zawsze pierwszą lub drugą kurację przeciwdepresyjną w danej fazie chorobowej. Do kuracji tianeptyną nie kwalifikowano również chorych z poważnym zagrożeniem samobójstwem lub z objawami psychiatrycznymi.

Tianeptyna była podawana przez okres 6 tygodni w dawce 37,5 mg/dobę (3 razy dziennie po 12,5 mg).

4. Charakterystyka osób leczonych tianeptyną

Liczebności chorych o wybranych cechach demograficznych i klinicznych dotyczące 566 pacjentów włączonych do programu badawczego tianeptyny przedstawiono w tabeli 1.

Sześćdziesiąt procent badanej populacji chorych mieściło się w przedziale 18–45 roku życia (63,3% mężczyzn i 58,3% kobiet). Stosunkowo mały odsetek badanych dotyczył chorych w starszym wieku: powyżej 60 roku życia było 8,3% badanych (5% mężczyzn i 9,6% kobiet), a powyżej 70 roku życia – 2,1% (0,6% mężczyzn i 2,7% kobiet).

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna osób leczonych tianeptyną

| | Mężczyźni | Kobiety | Razem |
|--|-----------|---------|-------|
| Ogółem włączono | 160 | 406 | 566 |
| Ukończyło kurację | 152 | 356 | 508 |
| Wiek: 8–45 | 101 | 237 | 338 |
| * 45 | 59 | 169 | 228 |
| * 60 | 8 | 39 | 47 |
| * 70 | 1 | 11 | 12 |
| Rozpoznanie: | | | |
| Pierwszy epizod depresji | 53 | 152 | 205 |
| Depresja w przebiegu choroby jednobiegunowej | 101 | 244 | 345 |
| Depresja w przebiegu choroby dwubiegunowej | 6 | 10 | 16 |
| Nasilenie depresji (HAMD) | | | |
| 18–24 | 74 | 202 | 276 |
| 25–30 | 57 | 137 | 194 |
| > 30 | 29 | 67 | 96 |
| Obecność chorób przewlekłych | 13 | 60 | 73 |

W badanej grupie ponad jedna trzecia chorych (36%) leczona była z powodu pierwszego epizodu depresji. U 61% chorych był to kolejny epizod depresji, podczas gdy tylko u 3% objętych leczeniem rozpoznano epizod depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

U niemal połowy pacjentów (46,2% mężczyzn i 49,7% kobiet) początkowe nasilenie depresji przed rozpoczęciem leczenia tianeptyną mieściło się w przedziale depresji lekkiej (18–24 punkty w skali Hamiltona). U ponad 1/3 chorych (35,6% mężczyzn i 33,7% kobiet) nasilenie depresji oceniono jako umiarkowane, a u 17% ogółu chorych jako znaczne (powyżej 30 punktów). Średnie nasilenie depresji w całej grupie chorych wynosiło $25,8 \pm 5,2$ punkta.

Obecność chorób przewlekłych, wymagających obok leczenia przeciwdepresyjnego prowadzenia przewlekłej farmakoterapii, stwierdzono u 13% leczonych chorych, w tym u 8,1% mężczyzn i 14,8% kobiet. Najczęściej chorobami tymi były choroba nadciśnieniowa i cukrzyca.

5. Kryteria oceny wyników leczenia

Podstawowym narzędziem pomiaru nasilenia depresji w przebiegu kuracji tianeptyną była 17-punktowa skala depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HAMD). Przyjęto dwa kryteria oceny skuteczności leczenia tianeptyną:

- 1) Uzyskanie poprawy określone jako zmniejszenie liczby punktów w skali Hamiltona po 6 tygodniach leczenia o 50% i więcej w porównaniu z punktacją stwierdzaną przed rozpoczęciem leczenia.
- 2) Uzyskanie bardzo dobrej poprawy (remisji), rozumiane jako liczba punktów w skali Hamiltona po 6 tygodniach leczenia – 8 lub mniej; ten zakres punktów uważa się za stan bez objawów depresji.

U wszystkich pacjentów poprawę stanu psychicznego oceniano również za pomocą Skali Ogólnej Oceny Stanu Psychicznego (Clinical Global Impression – CGI). Choć ustalono, że ocena za pomocą Skali Depresji Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS) będzie wykonywana fakultatywnie, dla celów szkoleniowych, ocenę taką wykonano u znacznej większości, czyli u 540 badanych chorych. Oceny za pomocą skali HAMD i MADRS dokonywano przed leczeniem oraz po 7, 14, 28 i 42 dniach leczenia tianeptyną.

Oceny za pomocą skali CGI oraz rejestracji objawów ubocznych wykonywano po 7, 14, 28 i 42 dniach leczenia tianeptyną.

Wszystkich pacjentów proszono również o subiektywną ocenę tolerancji tianeptyny oraz satysfakcji z leczenia przy użyciu czterostopniowej skali ocen – od bardzo dobrej do niedostatecznej.

Badania laboratoryjne wykonywano przed rozpoczęciem leczenia tianeptyną oraz po 6 tygodniach kuracji.

6. Wyniki leczenia

6.1. Kuracje nieukończone

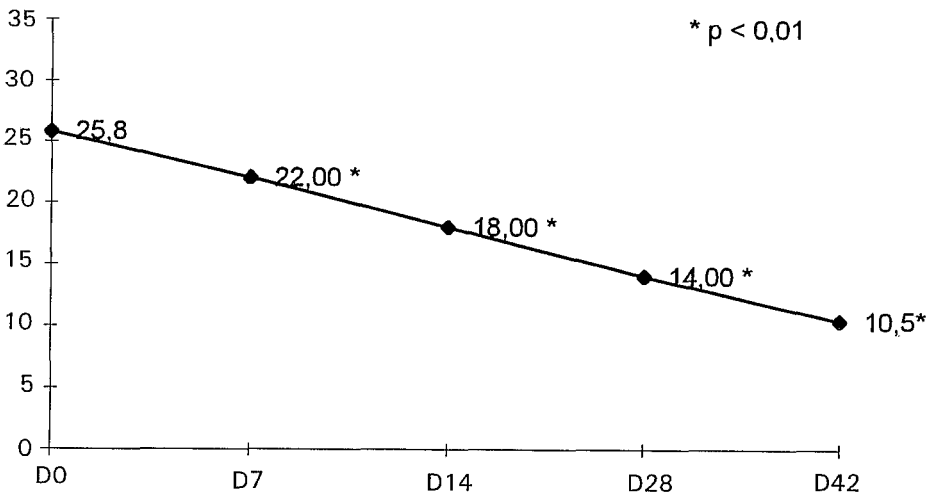
Spośród 566 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania, kuracji tianeptyną nie ukończyło 58 chorych (10,2%). Jedna osoba została wyłączona podczas pierwszej wizyty, 14 chorych – po 7 dniach, 15 chorych – po 14 dniach i 28 chorych – po 28 dniach terapii. Wśród pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia tianeptyną, istotnie większy odsetek stanowiły kobiety (50 osób – 12,5%), w porównaniu z mężczyznami (8 osób – 5%), $\chi^2 = 6,68$; $p < 0,01$.

U 11 chorych (1,9% włączonych) przyczyną przerwania kuracji były poważne wydarzenia lub objawy niepożądane. U 24 chorych (4,2% włączonych do badania) kuracja została przerwana z powodu braku jej skuteczności. U 12 pacjentów nastąpiło wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu z przyczyn niezwiązanych ze stosowanym leczeniem (np. wyjazd), u 6 chorych z powodu nie zgłaszania się na wizyty kontrolne bez podania przyczyny, a u 3 chorych z powodu niedostatecznej współpracy w regularności przyjmowania leków. U 2 chorych badanie przerwano z powodu śmierci badacza.

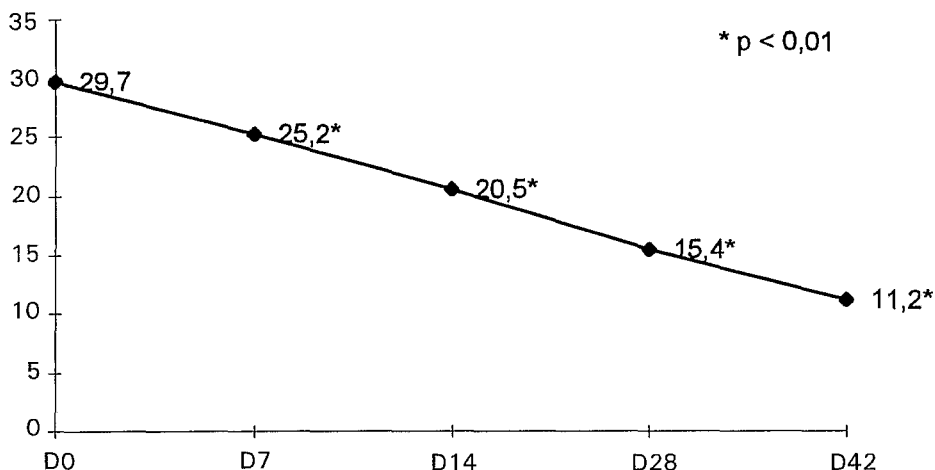
6.2. Ogólna ocena wyników leczenia

Na rycinie 2 i 3 przedstawiono średnie punkcje w skali HAMD i MADRS w całej badanej grupie.

W 42 dniu leczenia tianeptyną podobną redukcję, w porównaniu z początkowym nasileniem depresji, można było zaobserwować za pomocą pomiaru przy użyciu obu skal: skala HAMD – średnia punktacja początkowa 25,8; końcowa 10,5; redukcja o 60%; skala MADRS – średnia punktacja początkowa 29,7; końcowa 11,2; redukcja o 62,3%. Istotne zmniejszenie nasilenia



Ryc. 2. Średnia suma punktów w skali HAMD w przebiegu kuracji tianeptyną



Ryc. 3. Średnia suma punktów w skali MADRS w przebiegu kuracji tianeptyną

depresji w trakcie kuracji tianeptyną zarejestrowano na obu skalach już w 7 dniu leczenia, a następnie stan kliniczny ulegał dalszej poprawie.

Ocena za pomocą skali CGI ujawniła po 6 tygodniach leczenia tianeptyną bardzo wyraźną poprawę w porównaniu ze stanem początkowym u 45% badanych, wyraźną poprawę u dalszych 33%, niewielką poprawę u 13%, brak zmian u 6%, minimalne pogorszenie u 2% i wyraźne pogorszenie u 1% leczonych chorych.

Stosując pierwsze kryterium poprawy klinicznej (redukcja o 50% i więcej punktów w skali HAMD), okazało się, że po 42 dniach leczenia tianeptyną spełniło je 357 chorych, co stanowi 63,1% z ogólnej liczby 566 pacjentów włączonych do badania, a 70,2% z liczby 508 chorych, którzy ukończyli badanie.

Kryterium uzyskania remisji (8 i mniej punktów w skali Hamiltona) po 42 dniach leczenia tianeptyną spełniło 244 pacjentów, co stanowi 43,1% wszystkich chorych włączonych do badania, a 48,1% pacjentów, którzy ukończyli badanie.

6.3. Wpływ tianeptyny na niektóre objawy i cechy depresji

W tabeli 2 przedstawiono wpływ leczenia tianeptyną na wybrane objawy i cechy depresji na podstawie wyników punktacji w skali depresji Hamiltona. Przyjęto, że punkty 1, 2, 3 skali HAMD służą do oceny depresji jako objawu, punkty 4, 5, 6 do oceny zaburzeń snu, punkt 7 do oceny aktywności złożonej, punkt 8 do oceny zahamowania, punkty 9 i 10 do oceny nasilenia lęku, punkty 11, 12, 13, 15 do oceny nasilenia objawów somatycznych, a punkt 14 do oceny dysfunkcji seksualnych.

Jak wynika z tabeli, kuracja tianeptyną wywierała zrównoważony wpływ terapeutyczny na poszczególne objawy i cechy depresji, a wskaźniki poprawy wahały się w granicach 48–65%.

Tabela 2. Wpływ leczenia tianeptyną na niektóre objawy i cechy depresji

| Podskala | Itemy HAMD | Średnie nasilenie | | Wskaźnik poprawy |
|----------------------|----------------|-------------------|----------|---------------------|
| | | Dzień 0 | Dzień 42 | |
| Depresja | 1, 2, 3 | 5,48 | 1,89 | 65% |
| Sen | 4, 5, 6 | 4,78 | 1,90 | 60% |
| Aktywność złożona | 7 | 2,57 | 1,19 | 54% |
| Zahamowanie | 8 | 1,45 | 0,58 | 60% |
| Lęk | 9, 10 | 3,51 | 1,54 | 56% |
| Objawy somatyczne | 11, 12, 13, 15 | 5,29 | 2,46 | 53% |
| Dysfunkcje seksualne | 14 | 1,24 | 0,64 | 48% |

6.4. Kontynuacja leczenia tianeptyną

Po 6 tygodniach stosowania tianeptyny, kontynuację leczenia w celu utrwalenia dotychczasowego korzystnego wyniku terapii zalecono u 309 chorych, co stanowi 62% spośród grupy pacjentów, którzy ukończyli program badawczy.

7. Związek poprawy klinicznej i remisji uzyskanej w przebiegu leczenia tianeptyną z czynnikami demograficznymi i klinicznymi

7.1. Płeć

Związek między poprawą kliniczną i remisją objawów depresji uzyskanych w przebiegu kuracji tianeptyną a płcią i wiekiem leczonych chorych ilustruje tabela 3.

Wśród osób, które ukończyły 6-tygodniową kurację tianeptyną, istotnie lepsze rezultaty obserwowano u kobiet, niż u mężczyzn w zakresie redukcji o 50% w skali Hamiltona ($\chi^2 = 6,23$; $p = 0,012$). W zakresie uzyskania remisji wynik był na granicy istotności ($\chi^2 = 3,77$; $p = 0,052$).

Tabela 3. Poprawa kliniczna i remisja uzyskana u chorych leczonych tianeptyną w grupie mężczyzn i kobiet

| Wskaźnik | Mężczyźni | Kobiety |
|--------------------------|-----------|-------------------|
| Redukcja $\geq 50\%$ | | |
| N | 95 | 262 |
| % włączonych | 59,3 | 64,3 |
| % ukończonych | 62,5 | 73,3 ¹ |
| Remisja ($8 \geq$ HAMD) | | |
| N | 63 | 181 |
| % włączonych | 39,4 | 44,6 |
| % ukończonych | 41,4 | 50,8 ² |

Różnica między odpowiednimi grupami istotna (test χ^2):

¹ $p < 0,05$; ² $p = 0,052$

7.2. Rozpoznanie

Związek między poprawą kliniczną i remisją objawów depresji uzyskanych w przebiegu kuracji tianeptyną a rozpoznaniem klinicznym ilustruje tabela 4.

Tabela 4. Związek między poprawą kliniczną i remisją uzyskaną w przebiegu leczenia tianeptyną a rozpoznaniem

| Wskaźnik | Depresja pojedynczy epizod | Depresja nawracająca | Choroba afektywna dwubiegunowa |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|
| Redukcja $\geq 50\%$ | | | |
| N | 143 | 206 | 8 |
| % włączonych | 69,8 | 59,7* | 50,0 |
| % ukończonych | 76,1 | 67,4* | 57,1 |
| Remisja ($8 > =$ HAMD) | | | |
| N | 95 | 146 | 4 |
| % włączonych | 46,3 | 42,3 | 25,0 |
| % ukończonych | 50,5 | 47,7 | 28,6 |

* Różnica między pierwszym epizodem depresji a depresją nawracającą istotna, $p < 0,05$

Istotnie lepsze wyniki w zakresie poprawy stanu klinicznego ocenianej na podstawie redukcji o 50% w skali HAMD uzyskano u chorych z pierwszym epizodem depresji w porównaniu z pacjentami, u których wystąpił kolejny nawrót choroby. Różnica ta dotyczyła zarówno wszystkich chorych włączonych do badania ($\chi^2 = 5,23$; $p = 0,022$), jak i pacjentów, którzy ukończyli kurację tianeptyną ($\chi^2 = 4,29$; $p = 0,038$). Różnic między tymi grupami diagnostycznymi nie stwierdzono w zakresie częstości remisji.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej trudno porównywać wyniki badania tych chorych i osób z chorobą afektywną jednobiegunową. Różnice widoczne w tabeli 4 nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej ani w odniesieniu do poprawy ani też remisji.

7.3. Nasilenie depresji

Związek poprawy klinicznej i remisji w przebiegu kuracji tianeptyną z początkowym nasileniem depresji przedstawiono w tabeli 5.

Kryterium poprawy klinicznej, określane jako redukcja początkowej punktacji w skali HAMD o 50% i więcej po 6 tygodniach kuracji tianeptyną, spełniało więcej chorych wykazujących początkowe nasilenie depresji równe lub wyższe od 25 punktów w porównaniu z pacjentami z punktacją niższą. Dotyczyło to zarówno chorych włączonych do badań ($\chi^2 = 6,70$; $p = 0,01$), jak i pacjentów, którzy ukończyli kurację ($\chi^2 = 12,20$; $p < 0,001$). Nie stwierdzono takich różnic w zakresie uzyskania remisji, a dane przedstawione w tabeli wskazują na tendencję w kierunku odwrotnym. Okazało się, że w grupie z lekkim nasileniem depresji wśród chorych, u których wystąpiła poprawa kliniczna, oceniana wymienionym kryterium, doszło do uzyskania remisji aż

Tabela 5. Związek między poprawą kliniczną i remisją uzyskaną w przebiegu leczenia tianeptyną a początkowym nasileniem depresji

| Wskaźnik | Depresja lekka (18–24 p) | Depresja umiarkowana (25–30 p) | Depresja znaczna (> 30 p) |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| Redukcja $\geq 50\%$ HAMD | | | |
| N | 156 | 132 | 69 |
| % włączonych | 56,5* | 68,0 | 71,9 |
| % ukończonych | 64,7* | 75,0 | 75,8 |
| Remisja ($8 \geq$ HAMD) | | | |
| N | 127 | 84 | 33 |
| % włączonych | 46,0 | 43,3 | 34,4 |
| % ukończonych | 52,7 | 47,7 | 36,3 |

* Różnica między pacjentami z depresją lekką a pacjentami z depresją o większym nasileniu istotna, $p < 0,01$

u 81%, podczas gdy w grupie z depresją umiarkowaną – u 64%, a z depresją znaczną – tylko u 48%. Tak więc po uzyskaniu poprawy klinicznej, do remisji częściej dochodziło u osób, u których początkowa punktacja w skali HAMD była niższa od 25 punktów (różnica z pozostałymi chorymi istotna statystycznie: $\chi^2 = 11,70$; $p < 0,001$).

7.4. Obecność chorób somatycznych

Wśród chorych leczonych z powodu chorób somatycznych redukcję objawów depresji o 50% uzyskano u 43 osób, co stanowi 58% grupy włączonej do badań i 69,4% grupy, która ukończyła badanie. Kryterium remisji spełniło 25 osób, co stanowi 34% grupy osób z chorobami somatycznymi włączonych do badań i 40,3% tej populacji, która ukończyła badanie. Różnice w odniesieniu do osób bez chorób somatycznych nie były istotne statystycznie.

8. Tolerancja leku

8.1. Poważne objawy niepożądane lub wydarzenia niepożądane będące przyczyną przerwania kuracji tianeptyną

Poważne objawy lub wydarzenia niepożądane wymagające przerwania kuracji tianeptyną wystąpiły u 11 chorych. Jeden pacjent popełnił samobójstwo w 7 dniu leczenia po otrzymaniu niepomysłnych informacji dotyczących jego życia zawodowego. U trzech chorych (0,55% spośród włączonych do badań z pierwszym epizodem depresji lub chorobą afektywną jednobiegunową) wystąpiły objawy hipomaniakalne lub maniakalne. U dwóch chorych nastąpiło znaczne pogorszenie stanu psychicznego: nasilenie niepokoju, dyskomfortu psychicznego, zaburzeń snu. U 5 chorych wystąpiło pogorszenie stanu somatycznego, w tym: u dwóch pojawiły się objawy z przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, u dwóch objawy ze strony układu krążenia: zaburzenia rytmu serca,

obrzęki, zaostrzenie objawów choroby wieńcowej, u jednej osoby przyczyną odstawienia tianeptyny była wysypka skórna na dłoniach.

8.2. Objawy niepożądane nie będące przyczyną przerwania kuracji

Dane liczbowe o pacjentach, u których występowały określone objawy niepożądane w przebiegu kuracji tianeptyną przedstawia tabela 6.

Tabela 6. Liczba, rodzaj i odsetek chorych, u których występowały objawy niepożądane w przebiegu kuracji tianeptyną

| Objaw | Liczba chorych | Odsetek |
|------------------------|----------------|---------|
| niepokój | 34 | 6,0 |
| bóle głowy | 26 | 4,6 |
| suchość w ustach | 24 | 4,2 |
| nudności | 24 | 4,2 |
| senność | 19 | 3,3 |
| drżenie mięśniowe | 14 | 2,5 |
| bóle brzucha | 14 | 2,5 |
| bezsenna | 11 | 1,9 |
| zawroty głowy | 11 | 1,9 |
| kołatanie serca | 9 | 1,6 |
| zaparcia | 8 | 1,4 |
| męczliwość | 7 | 1,2 |
| bóle mięśni lub stawów | 4 | 0,7 |
| biegunki | 3 | 0,5 |
| utrata łaknienia | 3 | 0,5 |
| utrudnienie oddychania | 2 | 0,4 |

Jak wynika z tabeli, najczęstszymi objawami niepożądanymi kuracji tianeptyną (występującymi u co najmniej 2% leczonych chorych) były: niepokój, bóle głowy, suchość w ustach, nudności, senność, drżenie mięśni i bóle brzucha. Odsetek chorych, u których występowały objawy uboczne, ulegał zmniejszaniu w czasie trwania kuracji tianeptyną. Podczas gdy w pierwszym tygodniu leczenia objawy niepożądane zgłaszało 18% chorych uczestniczących w badaniu, w drugim tygodniu odsetek ten wynosił 15%, w okresie między 14 a 28 dniem leczenia – 12%, a między 28 a 42 dniem – 9%.

8.3. Tętno, ciśnienie, masa ciała

Średnie wartości tętna, ciśnienia oraz masy ciała przed i po 6-tygodniowej kuracji tianeptyną w badanej grupie chorych przedstawiono w tabeli 7. Badane parametry nie uległy istotnej zmianie w przebiegu leczenia tianeptyną.

8.4. Badania laboratoryjne

Wyniki badań laboratoryjnych po kuracji tianeptyną u wszystkich chorych utrzymywały się w granicach normy lub nieznacznie od niej odbiegały, bez istotnego znaczenia klinicznego. W jednym przypadku (u pacjenta z cukrzycą

Tabela 7. Tętno, ciśnienie tętnicze krwi oraz masa ciała przed i po 6-tygodniowej kuracji tianeptyną (wartości średnie \pm S.D.)

| Parametr | Przed kuracją | Po kuracji |
|-------------------------------|---------------|--------------|
| Tętno (liczba/min.) | 79 \pm 9 | 78 \pm 8 |
| Ciśnienie skurczowe (mm Hg) | 127 \pm 16 | 125 \pm 14 |
| Ciśnienie rozkurczowe (mm Hg) | 81 \pm 10 | 80 \pm 10 |
| Masa ciała (kg) | 68 \pm 13 | 68 \pm 13 |

typu II) stwierdzono podwyższenie stężenia glukozy do 7,99 mmol/l (norma do 6,4 mmol/l), a w jednym – wzrost odsetka granulocytów zasadochłonnych do 3% (norma 0–1%).

9. Subiektywna ocena tolerancji leczenia i satysfakcji z leczenia tianeptyną dokonana przez pacjentów

Dane dotyczące oceny subiektywnej tolerancji leczenia tianeptyną uzyskano od 554 chorych, a dane dotyczące subiektywnej oceny satysfakcji z leczenia – od 552 chorych. Wyniki przedstawiono tabeli 8, w której dane dotyczące całej grupy porównano z dwiema szczególnymi subpopulacjami leczonych, a mianowicie – z chorymi w wieku powyżej 60 lat oraz chorymi leczonymi z powodu chorób somatycznych.

Tabela 8. Subiektywna ocena tolerancji leczenia tianeptyną oraz subiektywna ocena satysfakcji z leczenia. Porównanie odsetków dla całej grupy z grupą chorych powyżej 60 lat oraz grupą chorych leczonych z powodu chorób somatycznych

| Badana grupa | Ocena | | | |
|------------------------|--------------|-------|-------------|----------------|
| | bardzo dobra | dobra | dostateczna | niedostateczna |
| Tolerancja leczenia | | | | |
| Cała grupa | 66% | 27% | 6% | 1% |
| Chorzy > 60 lat | 63% | 26% | 11% | 0% |
| Chorzy somatyczni | 61% | 26% | 11% | 1% |
| Satysfakcja z leczenia | | | | |
| Cała grupa | 11% | 53% | 23% | 13% |
| Chorzy > 60 lat | 0% | 51% | 33% | 16% |
| Chorzy somatycznie | 6% | 45% | 33% | 16% |

Jak wynika z tabeli, u co najmniej 60% chorych tolerancja leczenia tianeptyną była bardzo dobra (nie pojawiały się u nich żadne objawy niepożądane). Dalsza 1/4 osób leczonych oceniała tolerancję leczenia jako zadowalającą. W grupie osób powyżej 60 roku życia oraz w grupie leczonych z powodu chorób somatycznych odsetki te były podobne, jak w całej grupie.

Satysfakcja z leczenia tianeptyną przez około połowę leczonych chorych oceniona została jako dobra, a przez dalszą 1/3 jako dostateczna. Podobnie jak w odniesieniu do tolerancji leczenia, odsetki ocen dotyczących satysfakcji z leczenia w grupie osób powyżej 60 roku życia oraz grupie leczonych z powodu chorób somatycznych były podobne jak w całej populacji chorych leczonych tianeptyną.

10. Wnioski

1. Sześciotygodniowa ambulatoryjna kuracja tianeptyną chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej nie wykazującej cech lekooporności przyniosła istotną poprawę (określoną jako redukcja o 50% początkowego nasilenia depresji mierzonego skalą Hamiltona) u 2/3 chorych. U ponad 40% leczonych chorych uzyskano stan bardzo dobrej poprawy określony jako remisja objawów depresji (liczba punktów 8 lub mniej w skali Hamiltona).
2. Lepsze wyniki leczenia tianeptyną uzyskano u kobiet w porównaniu z mężczyznami oraz u osób z pierwszym epizodem depresji w porównaniu z pacjentami z kolejnymi epizodami.
3. Podobna skuteczność tianeptyny dotyczyła osób leczonych równocześnie z powodu chorób somatycznych.
4. Kuracji nie ukończyło 58 osób (10,2%), częściej kobiety niż mężczyźni, a poważne wydarzenia i objawy niepożądane były powodem przerwania kuracji u 11 osób (1,9%).
5. Do najczęstszych objawów niepożądanych występujących u >2% osób leczonych należały: niepokój, bóle głowy, suchość w ustach, nudności, senność, drżenie mięśni i bóle brzucha. Odsetek chorych z objawami ubocznymi ulegał zmniejszeniu w czasie trwania kuracji.
6. Kuracja tianeptyną nie powodowała istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych i parametrach życiowych (tętno, ciśnienie, masa ciała).
7. Subiektywna ocena tolerancji leku i satysfakcji z leczenia była dobra, a u osób starszych i z chorobami somatycznymi była podobna jak w całej grupie chorych.
8. W leczeniu ambulatoryjnym osób z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej tianeptyna jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym, bardzo dobrze tolerowanym przez osoby również w starszym wieku i z chorobami somatycznymi.

Piśmiennictwo

1. Alby J.M., Ferreri M., Cabane J., de Bodinat C., Dagens V.: Efficacité de la tianeptine (Stablon) dans le traitement des dépressions majeures et des dysthymies, avec plaintes somatiques. Etude comparée versus fluoxétine (Prozac). *Ann. Psychiatr.* 1993, 8, 136-144.

- Cassano G.B., Heinze G., Lôo, Mendlewicz J., Paes de Sousa M., on behalf of the Study Group: A double blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur. Psychiatry* 1996, 11, 254–259.
- Chamba G., Lemoine P., Flachaire E., Ferry N., Quincy C., Sassard J., Ferber C., Mocaër E., Kamoun A., Renaud B.: Increased serotonin platelet uptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol. Psychiatry* 1991, 30, 609–617.
- Costa e Silva J.A., Ruschel S.I., Caetano D., Rocha F.L., da Silva Lippi J.R., Arruda S., Ozun M.: Placebo-controlled study of tianeptine in major depressive episodes. *Neuropsychobiology* 1997, 35, 24–29.
- Daléry J., Dagens-Lafont V., de Bodinat C.: Intérêt de la tianeptine dans le traitement des dépressions majeures unipolaires récurrentes. Etude versus placebo sur 16 mois et demi de traitement. *L'Encéphale* 1997, 23, 56–64.
- Delbende C., Contesse V., Mocaër E., Kamoun A., Vaudry H.: The novel antidepressant, tianeptine, reduces stress-evoked stimulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur. J. Pharmacol.* 1991, 202, 391–396.
- Fattacini C.M., Bolanos-Jimenez F., Gozlan H., Hamon M.: Tianeptine stimulates uptake of 5-hydroxytryptamine in vivo in the rat brain. *Neuropharmacology* 1990, 29, 1–8.
- Kato G., Weitsch A.F.: Neurochemical profile of tianeptine, a new antidepressant drug. *Clin. Neuropharmacol.* 1988, 11, suppl.2, S43–S50.
- Mocaër E., Rettori M.C., Kamoun A.: Pharmacological antidepressive effect and tianeptine-induced 5-HT uptake increase. *Clin. Neuropharmacol.* 1988, 11, suppl. 2, S32–S42.
- Rybakowski J.: Polskie badania nad tianeptyną. *Łęk i Depresja* 1996, 1, suppl., 63–69.
- Salvadori C., Ward C., Defrance R., Hopkins R.: The pharmacokinetics of the antidepressant tianeptine and its main metabolite in healthy humans – influence of alcohol co-administration. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1990, 4, 115–125.
- Watanabe Y., Gould E., Daniels D.C., Cameron H., McEwen B.S.: Tianeptine attenuates stress-induced morphological changes in the hippocampus. *Eur. J. Pharmacol.* 1992, 222, 157–162.

ZAŁĄCZNIK

LISTA BADACZY UCZESTNICZĄCYCH W BADANIU

Ewa Angiel-Rukszto, Aleksander Araszkievicz, Anatol Bagiński, Roman Bagniewski, Andrzej Baranowski, Piotr Baranowski, Elżbieta Bartnik-Pachowicz, Violetta Bąk, Jan Aleksander Beszlej, Leszek Bідzan, Ewa Bizoń, Anna Blankiewicz, Antoni Brański, Roman Brzeziński, Janusz Bukowski, Krystyna Bukowska, Katarzyna Buryan-Marosz, Maciej Bzowy, Emilia Chojecka-Dinić, Maryla Cielecka, Romana Ciesielska, Henryk Cieszko, Zbigniew Cieślik, Jerzy Ciupek, Anna Czarnecka, Andrzej Czernikiewicz, Barbara Dąbrowska, Mirosław Dąbrowski, Iwona Dębowska, Jacek Drojewski, Dominika Dudek, Grażyna Dzierżek, Danuta Fazan, Antoni Florkowski, Jerzy Furman, Danuta Gadomska, Jacek Gajewski, Włodzisław Giziński, Halina Goławska, Janina Gruca, Wojciech Grudka, Andrzej Hanc, Marta Haubricht-Kochelt, Janusz Heitzman, Halina Jacewicz-Kramarz, Krystyna Jałyńska-Kwiatkowska, Alina Jamrowska, Janusz Janczewski, Aleksander Jesionowski, Romuald Jeznach, Jan Kaczmarkiewicz, Anna Kalinowska, Robert Kamiński, Elżbieta Kania, Ireneusz Kańczukowski, Zdzisław Kapelski, Izabela Kaćka, Waldemar Kiełczewski, Konrad Kiernowski, Jolanta Klemens, Elżbieta Kobrzyńska, Elżbieta Kołaczekiewicz, Bogusław Konieczko, Ewa Koprianiuk, Dorota Korzybska, Urszula Kosińska-Opielak, Krystyna Kosler-Adamczyk, Filip Kościuszko, Maria Kowalska, Teresa Kowalska, Irena Kowerczyk-Kaduk, Jan Koziół, Irena Krupka-Matuszczyk, Marek Krysztofik, Maria Krzemięń, Ewa Krzemińska-Antoniak, Ewa Kwapięń-Dras, Ewa Lamparska, Joanna Lewicka-Banciu, Elżbieta Lipnicka, Bartosz Łoza, Ryszard Maciejewski, Magdalena Manikowska, Danuta Markowicz-Deja, Lucyna

Masłowska-Szczęsny, Krzysztof Michalczewski, Bogdan Michalski, Arkadiusz Misiaczyński, Danuta Molenda, Piotr Morawski, Agata Moroń, Marcin Olajossy, Agata Ostapowicz, Wiesław Pachowicz, Piotr Pankiewicz, Leszek Pawłowski, Bożena Piaścik-Zambrowska, Ewa Pilaczyńska, Rafał Pniewski, Andrzej Polewka, Anna Potoczek, Bolesław Prochyra, Krzysztof Przybysz, Barbara Putrzeńska, Barbara Rutkiewicz, Stanisław Rzeczycki, Barbara Sęp-Kowalikowa, Tomasz Skrzypek, Jacek Solarz, Małgorzata Stach, Teresa Steffen-Kusz, Małgorzata Suder, Marek Szafranski, Andrzej Szakowski, Alicja Szewczyk, Anna Szłapa-Zalewska, Sławomir Szubert, Pelagia Świątek-Nkollo, Katarzyna Tomeczek, Wanda Trembla, Iwona Trzaska-Dąbrowska, Grażyna Usar-Czerwiec, Leszek Wandzel, Andrzej Wasieczko, Henryk Welcz, Hanna Wilczak-Szadkowska, Teresa Winiarska, Grażyna Wiśniewska, Anna Wójcicka, Stanisław Wójcik, Janina Wróblewska-Martinek, Krystyna Wróblewska-Pietrusza, Alicja Wysocka, Dorota Wystańska, Danuta Zambrowska, Iwona Załanowska-Wysocka, Jadwiga Zaręba-Chylińska, Izabella Zarzycka-Hodża, Wojciech Ziemkowski, Piotr Znamirowski