

Jolanta Rajewska, Elżbieta Żelechowska-Ruda, Janusz Rybakowski

Skuteczność i tolerancja fluwoksaminy i tianeptyny u chorych na depresję w starszym wieku

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności terapeutycznej i tolerancji dwóch leków przeciwdepresyjnych nowej generacji o różnych mechanizmach działania u osób z depresją w podeszłym wieku.

Badaniami objęto 60 chorych powyżej 60 roku życia z objawami epizodu dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej, zgodnie z kryteriami DSM-IV, leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu. U 44 chorych występowały ponadto różne choroby somatyczne wymagające leczenia.

30 chorych otrzymywało fluwoksaminę, selektywny inhibitor wychwytu serotoniny, w dawkach 150–300 mg dziennie, a 30 – tianeptynę, lek wzmagający doneuronalny wychwyt serotoniny i regulujący oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, w dawce 37,5 mg/dobę. Leczenie trwało 6 tygodni. Stan kliniczny oceniano za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HAMD) oraz Skali Globalnej Oceny Klinicznej (CGI) – przed leczeniem oraz po 3 i 6 tygodniach farmakoterapii. W tych samych dniach wykonywano ocenę stanu somatycznego i podstawowe badania pracowniane.

Przed rozpoczęciem terapii w obu badanych grupach nasilenie depresji było podobne, średnio 24 punkty w skali HAMD. Po 6 tygodniach terapii fluwoksaminą wyraźną poprawę (redukcja powyżej 50% w skali HAMD) uzyskano u 20 chorych (70%). W grupie leczonych tianeptyną wyraźną poprawę notowano w mniejszym odsetku chorych (15 osób – 50%).

Oba leki były dobrze tolerowane przez chorych. U 9 chorych leczonych fluwoksaminą notowano przejściowe objawy uboczne: nudności, osłabienie i bóle głowy o niewielkim nasileniu, natomiast w grupie leczonych tianeptyną tylko u 4 osób. W obu grupach chorych nie obserwowano istotnych zmian w zakresie podstawowych parametrów hematologicznych, biochemicznych czy wykładników naczyniowo-krażeniowych. Nie obserwowano również negatywnego wpływu leków na współistniejące choroby somatyczne.

Badania nasze potwierdzają doniesienia innych autorów wskazujące na dobrą skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję somatyczną fluwoksaminy i tianeptyny u chorych na depresję w starszym wieku.

Summary

The aim of our work was the estimation of therapeutic efficacy, as well as tolerability of two new generation antidepressants with various mechanisms of pharmacological action in elderly patients with depression.

Sixty patients over 60 who met diagnostic criteria for depression in the course of unipolar or bipolar affective illness according DSM-IV criteria, hospitalised at Department of Adult Psychiatry were included in the study. Forty four patients had also various somatic illnesses (e.g. hypertension, diabetes), requiring separate treatment.

30 patients were treated with fluvoxamine, a selective serotonin reuptake inhibitor in dose 150–300 mg daily and 30 patients received tianeptine, drug which enhances serotonin reuptake and regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis, in dose 37,5 mg daily, for 6 weeks. The evaluation of clinical state was made using the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and Clinical Global Impression (CGI) scale before treatment and after 3 and 6 weeks of therapy. The assessment of somatic status and laboratory tests were done on the same days.

The mean pretreatment HAMD score was similar for both groups, on the average 24 points. After 6 weeks of therapy a marked improvement (50% reduction of HAMD score) was observed in 20 patients (70%) in the fluvoxamine group and in 15 persons (50%) who received tianeptine.

Both drugs were well tolerated by patients. 9 patients who were treated with fluvoxamine reported transient nausea, somnolence and headaches. In the tianeptine group, only 4 patients had similar symptoms 3 weeks of therapy. In both groups any abnormalities in laboratory tests and circulatory system or the worsening of concomitant somatic conditions were not noted.

Our study confirmed reports of other authors concerning the effectiveness and safety of fluvoxamine and tianeptine in elderly patients with depression.

Wstęp

Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym u osób starszych. Przyjmuje się, że występuje u około 20% osób powyżej 65 roku życia (2, 6, 8, 9).

W przeszłości leczenie depresji za pomocą trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) w tej grupie chorych stanowiło duży problem z uwagi na liczne objawy uboczne, które występowały w trakcie terapii, a towarzyszące zaburzenia somatyczne (szczególnie krążeniowe) były często przeciwwskazaniem do ich stosowania (3, 7, 9). Aktualnie stosowane leki przeciwdepresyjne nowej generacji są uważane za równie skuteczne jak TLPD, natomiast są lepiej tolerowane przez chorych. Przedstawicielami tej grupy leków są m.in. fluwoksamina i tianeptyna (1, 3, 4, 5, 7, 10).

Mechanizm działania fluwoksaminy jest związany z hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny. Lek w dawkach terapeutycznych nie wywiera istotnego wpływu na wychwyt noradrenaliny ani dopaminy, nie działa też cholinolitycznie. Z tego też powodu w porównaniu z TLPD fluwoksamina jest lepiej tolerowana, rzadziej wywołuje objawy niepożądane, a szczególnie ze strony układu krążenia.

Tianeptyna jest również nowym lekiem przeciwdepresyjnym, ale o innym mechanizmie działania. Powoduje ona zwiększenie doneuronalnego wychwyty serotoniny oraz reguluje czynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności terapeutycznej i tolerancji wymienionych powyżej dwóch leków przeciwdepresyjnych nowej generacji o różnych mechanizmach działania u osób z depresją w podeszłym wieku.

Material i metoda

Badaniami objęto 60 chorych powyżej 60 roku życia z objawami dużej depresji w przebiegu choroby afektywnej jedno- i dwubiegunowej, zgodnie z kryteriami DSM-IV oraz ICD-10, leczonych w Klinice Psychiatrii Dorosłych w Poznaniu.

Do badań kwalifikowani byli pacjenci z nasileniem depresji powyżej 18 w 17-punktowej skali depresji Hamiltona (HAMD).

W grupie leczonej fluwoksaminą było 11 mężczyzn i 19 kobiet, w wieku średnio 70 lat (rozpiętość 60–79 lat), a w grupie, która otrzymywała tianeptynę (7 mężczyzn i 23 kobiety), średnia wieku była niższa i wynosiła 63 lata (rozpiętość 60–69).

W grupie leczonej fluwoksaminą średni czas trwania obecnej fazy był krótszy, a liczba przebytych epizodów depresji mniejsza w porównaniu z grupą leczoną tianeptyną. Liczba chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegowej wynosiła 7 osób w grupie fluwoksaminy i 5 osób w grupie tianeptyny.

U 17 chorych leczonych fluwoksaminą stosowana terapia była pierwszą terapią przeciwdepresyjną w obecnym epizodzie chorobowym, natomiast w grupie tianeptyny dotyczyło to 12 pacjentów.

Nasilenie depresji przed rozpoczęciem leczenia mierzone w skali HAMD w obu badanych grupach było podobne: w grupie fluwoksaminy wynosiło średnio 25 punktów, a w grupie tianeptyny 24 punkty.

Dane dotyczące charakterystyki poszczególnych grup zawarte są w tabeli 1.

W badanej grupie 60 chorych u 44 występowały zaburzenia somatyczne. U chorych leczonych fluwoksaminą 18 osób miało schorzenia układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, niewydolność krążenia, choroba wieńcowa). U 4 osób występowały inne zaburzenia (przerost gruczołu krokowego, łuszczyca, jaskra, gpp). W grupie chorych leczonych tianeptyną schorzenia układu krążenia

Tabela 1. Badana grupa

	Grupa fluwoksaminy	Grupa tianeptyny
Ogółem	30	30
Mężczyźni	11	7
Kobiety	19	23
Wiek (średnia, od – do)	70 (60–77)	63 (60–69)
Czas trwania obecnej fazy (średnia, od – do)	9 tygodni (2–23)	16 tygodni (2–60)
Liczba przebytych epizodów depresji (średnia, od – do)	4 (2–8)	6 (0–33)
Pierwszy epizod depresji (F32)	7	15
Epizod depresji nawracającej (F33)	16	10
Epizod depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegowej (F31)	7	5
Pierwsza/kolejna kuracja przeciwdepresyjna w obecnym epizodzie choroby	17/13	12/18
Nasilenie depresji (HAMD) (średnia, od – do)	25 (19–32)	24 (18–28)

miało 14 osób, 4 osoby cukrzycę, 1 osoba chorobę wrzodową, 1 zapalenie ucha środkowego. Osoby, u których występowały choroby somatyczne, otrzymywały odpowiednie leki krążeniowe, hypotensyjne, przeciwcukrzycowe i inne.

Po 4–7-dniowym okresie przerwy (wash-out) chorzy otrzymywali przez 6 tygodni leki przeciwdepresyjne:

- 30 osób – fluwoksaminę w dawkach 150–300 mg/dobę
- 30 osób – tianeptynę, w dawce 37,5 mg/dobę.

Poza lekami przeciwdepresyjnymi chorzy otrzymywali inne leki wskazane w leczeniu zaburzeń somatycznych.

Stan kliniczny oceniano za pomocą skali depresji Hamiltona (HAMD) oraz Skali Globalnej Oceny Klinicznej (CGI) przed rozpoczęciem leczenia oraz po 3 i 6 tygodniach farmakoterapii. W tych samych dniach wykonywano ocenę stanu somatycznego i podstawowe badania pracowniane.

Stan oceniano jako wyraźną poprawę, jeżeli nastąpiło zmniejszenie liczby punktów w skali Hamiltona o 50% lub więcej w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia. Jako ustąpienie objawów depresji przyjmowano liczbę punktów w skali Hamiltona 7 lub mniej.

Metody statystyczne

Porównania uzyskanych wyników dla dwóch leków dokonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Do oceny dynamiki leczenia zastosowano metodę wieloczynnikowej analizy wariancji dla zmiennych zależnych, a ocenę istotności statystycznej przeprowadzono stosując test Newman-Keuls.

Wyniki i omówienie

Nasilenie depresji przed rozpoczęciem leczenia oraz w jego przebiegu mierzone skalą depresji Hamiltona przedstawia tabela 2.

Tabela 2. Dynamika zmian obrazu klinicznego w oparciu o skalę depresji Hamiltona (wartości średnie)

Lek	HAMD		
	„0”	3 tydzień	6 tydzień
Fluwoksamina (n=30)	25	15*	7*
Tianeptyna (n=30)	24	19*	14*

* $p < 0,005$

Po 3 tygodniach terapii obserwowaliśmy istotną poprawę stanu klinicznego – w grupie fluwoksaminy spadek do średniej liczby 15 punktów, a w grupie tianeptyny spadek do 19 punktów w skali HAMD. Po kolejnych 3 tygodniach

terapii notowaliśmy dalszą poprawę stanu klinicznego, ale istotną tylko w grupie leczonej fluwoksaminą (do średnio 7 punktów w skali Hamiltona). W ocenie zmian obrazu klinicznego po 6 tygodniach terapii w obu grupach nastąpiła istotna poprawa stanu psychicznego badanych chorych.

Tabela 3 przedstawia dynamikę zmian w skali globalnej oceny nasilenia depresji (CGI). Po trzech tygodniach leczenia w obu grupach obserwowaliśmy istotne zmniejszenie nasilenia depresji – większe w grupie fluwoksaminy. Po 6 tygodniach leczenia nasilenie depresji w obu grupach w porównaniu z okresem przed terapią było istotnie mniejsze.

Tabela 3. Dynamika zmian nasilenia depresji w badanych grupach

Lek	CGI		
	„0”	3 tydzień	6 tydzień
Fluwoksamina (n=30)	4	2,5*	2*
Tianeptyna (n=30)	3,5	2,5*	2,3*

* $p < 0,005$

Tabela 4. Ogólna ocena efektu terapeutycznego fluwoksaminy i tianeptyny

Wynik terapii	Fluwoksamina (n=30)		Tianeptyna (n=30)	
	3 tydzień	6 tydzień	3 tydzień	6 tydzień
Całkowite ustąpienie depresji	5	15	1	5
Wyraźna poprawa	8	5	5	10
Nieznaczna poprawa	12	6	13	6
Stan bez zmian, pogorszenie	5	4	11	9

W tabeli 4 przedstawiliśmy szczegółowo wyniki terapii fluwoksaminą i tianeptyną.

Po 3 tygodniach terapii całkowite ustąpienie objawów depresji obserwowaliśmy u 5 pacjentów leczonych fluwoksaminą i tylko u 1 pacjenta leczonego tianeptyną. Wyraźna poprawa występowała u 8 pacjentów w grupie fluwoksaminy i 5 w grupie tianeptyny. Nieznaczna poprawa (mniej niż 50% redukcji w skali Hamiltona) w obu grupach była podobna (12 i 13 pacjentów), natomiast w grupie tianeptyny obserwowano większą liczbę pacjentów, u których wynik leczenia był niekorzystny (11 osób) w porównaniu z fluwoksaminą (5 osób). Po 6 tygodniach leczenia dobry efekt terapeutyczny istotny statystycznie (całkowite ustąpienie depresji, znaczna poprawa) obserwowano w obu badanych grupach. U pacjentów leczonych fluwoksaminą efekt ten był wyraźniejszy (20 osób – 70%) w porównaniu do leczonych tianeptyną (15 osób – 50%). W grupie leczonych fluwoksaminą aż 15 osób uzyskało całkowitą remisję, natomiast w grupie leczonych tianeptyną – 5 osób. Brak efektu leczenia obserwowano u 9 pacjentów (30%) leczonych tianeptyną, a w przypadku fluwoksaminy u 4 osób (13,3%).

Tabela 5. Ocena globalnej poprawy w trakcie terapii w badanych grupach chorych

Lek	CGI	
	3 tydzień	6 tydzień
Fluwoksamina (n=30)	1,5*	1,0*
Tianeptyna (n=30)	1,9*	1,8*

* p < 0,005

Tabela 6. Objawy uboczne w trakcie farmakoterapii

	Fluwoksamina (n=30)	Tianeptyna (n=30)
Bez objawów ubocznych	20	26
Objawy uboczne:	9	4
nudności	4	2
senność	1	–
ból głowy przemijające	2	–
subiektywne poczucie osłabienia	2	2

Kolejna 5 tabela prezentuje różnice w zakresie globalnej poprawy dla obu badanych leków w trakcie terapii. Po trzech tygodniach leczenia nie było istotnej różnicy w skuteczności leczenia. Natomiast istotną różnicę na korzyść fluwoksaminy obserwowaliśmy po 6 tygodniach leczenia.

Fluwoksamina i tianeptyna były lekami dobrze tolerowanymi przez chorych. Wszyscy pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do badań terapię ukończyli (tabela 6).

U 9 osób leczonych fluwoksaminą obserwowaliśmy przejściowe objawy uboczne. Były to nudności u 4 osób, subiektywne uczucie osłabienia – u 2 osób, senność – u 1 osoby i przemijające bóle głowy – u 2 osób. W trakcie terapii tianeptyną jedynie u 4 osób obserwowaliśmy przejściowe objawy uboczne, były one mniej nasilone niż w grupie fluwoksaminy (nudności – 2 osoby, osłabienie – 2 osoby).

Stosowane przez nas leki przeciwdepresyjne, fluwoksamina i tianeptyna, nie miały niekorzystnego wpływu na istniejące u pacjentów schorzenia somatyczne. Nie było też potrzeby zmiany dawek stosowanych leków internistycznych. W obu grupach chorych notowaliśmy niewielkie zmiany masy ciała. W grupie leczonej tianeptyną u 4 osób w pierwszych 3 tygodniach występował niewielki przyrost masy ciała o 2–3 kg, a u 4 osób niewielki spadek w tych samych granicach. U osób leczonych fluwoksaminą zmiany masy ciała były również niewielkie i utrzymywały się w granicach ± 1 –2 kg w ciągu 6 tygodni terapii.

Nie obserwowaliśmy również istotnych odchyień w badaniach pracownianych. W badanej grupie chorych notowaliśmy przed rozpoczęciem terapii

podwyższone poziomy cholesterolu, trójglicerydów (u 9 osób) oraz podwyższone poziomy cukru u 2 osób. Zmiany te były związane z towarzyszącymi chorobami somatycznymi (choroby układu krążenia, cukrzyca). Po 6 tygodniach terapii fluwoksaminą i tianeptyną wyniki badań biochemicznych nie pogorszyły się. Nie obserwowaliśmy też zmian wyników laboratoryjnych w trakcie trwania leczenia.

Z uwagi na towarzyszące schorzenia somatyczne – choroby układu krążenia – u 12 osób przed rozpoczęciem terapii występowały zmiany w zapisie ekg, głównie zmiany niedokrwienne serca. Stosowanie fluwoksaminy i tianeptyny nie miało niekorzystnego wpływu na zapis ekg u chorych. Nie pogarszały one zmian w ekg, jakie obserwowano przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego, nie obserwowano również nowych zmian.

W trakcie leczenia fluwoksaminą u 4 osób wystąpiło zwolnienie czynności serca (nieistotne statystycznie). Tianeptyna nie wpływała na zmiany częstości tętna. Również oba leki nie wpływały na zmiany ciśnienia krwi i występowanie patologicznych reakcji ortostatycznych. Natomiast w obu grupach chorych obserwowano wahania ciśnienia krwi przy zmianie pozycji ciała w zakresie ± 10 mm Hg.

Wyniki naszych badań potwierdzają doniesienia innych autorów wskazujące na dobrą skuteczność kliniczną i dobrą tolerancję somatyczną obu leków. Ocena efektu terapeutycznego fluwoksaminy była podobna do wyników obserwowanych w pracach dotyczących chorych z depresją powyżej 65 roku życia (1, 7). Również dobry efekt terapeutyczny i tolerancja tianeptyny u chorych w podeszłym wieku z depresją była podobna, jak w pracach klinicznych autorów francuskich (2, 4).

Wnioski

1. Po 6 tygodniach leczenia osób starszych z dużą depresją zarówno fluwoksamina, jak i tianeptyna powodowały istotną poprawę kliniczną.
2. Odsetek pacjentów z dobrym efektem terapeutycznym leczonych fluwoksaminą był nieco wyższy w porównaniu do leczonych tianeptyną.
3. Oba leki były dobrze tolerowane przez pacjentów – tianeptyna wywoływała mniej przejściowych objawów ubocznych niż fluwoksamina.
4. Fluwoksamina i tianeptyna nie powodowały istotnych zmian ekg, ciśnienia krwi i tętna również u osób z współistniejącymi chorobami układu krążenia.
5. W czasie leczenia fluwoksaminą i tianeptyną osób starszych z dużą depresją nie obserwowano istotnych zmian w badaniach laboratoryjnych.

Piśmiennictwo

1. Ashford J.J.: Fluvoxamine in elderly depressed patients. *Biol. Psychiatry*, 1991, 29, 632S.
2. Brion S., Audrain S., de Bodinat C.: Major depressive episodes in subjects over 70 years of age. *Press Med.*, 1996, 25, 461–468.

3. Cassano G.B., Heinze G., Loo H., Mendlewicz J., Paes de Sousa M.: A double-blind comparison of tianeptine, imipramine and placebo in the treatment of major depressive episodes. *Eur. Psychiatry*, 1996, 11, 254–259.
4. Chapuy P., Cuny G., Delomier K., Galley P., Michel J.P., Pareaud M., Marey C.: La depression du sujet age intérêt de la tianeptine chez 140 patients traites pendant 1 an. *Presse Med.*, 1991, 21, 1844–1852.
5. Delbende C., Mocaër E., Rettori M.C., Kamoun A., Vaudry H.: Effects of the antidepressant tianeptine on the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur. Psychiatry*, 1993, 8, 549–554.
6. Mann A.H., Blanchard M., Waterreus A.: Depression in older people. Some criteria for effective treatment. *L'Encephale*, 1993, XIX, 445–450.
7. Rahman M.K., Akhtar M.J., Savla N.C., Sharma R.R., Kellett J.M., Ashford J.J.: A double-blind, randomised comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients. *BJCP*, Winter, 1991, 45, 4, 255–258.
8. Reynolds C.F., Liebowitz B.D., Schneider L.S.: Diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacol. Bull.*, 1993, 29, 83–85.
9. Small G.V.: Recognition and treatment of depression in the elderly. *J. Clin. Psychiatry*, 1991, 52, 11–12.
10. Tebbs V.M., Martin A.J.: Affective disorders in the elderly: 1000 patient GP trial on new drug. *Geriatric Medicine*, 1987, 17, 10.