

Skuteczność i tolerancja tianeptyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych u pacjentów uzależnionych od alkoholu. Wieloośrodkowe badanie kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby z użyciem fluwoksaminy

A double-blind controlled study of the efficacy and acceptability of tianeptine in comparison with fluvoxamine in the treatment of depressed alcoholic patients

Bogusław Habrat¹, Beata Ząłoga²

¹ Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień IPiN w Warszawie
Kierownik: dr n. med. B. Habrat

² Dział Naukowy Servier Polska Sp. z o.o. w Warszawie*
Dyrektor: lek. med. R. Pachocki

Summary

Aim. The main objective of the study was the evaluation of therapeutic efficacy of tianeptine (T) (37.5 mg/day) in comparison with fluvoxamine (F) (100 mg/day) in depressed patients with alcohol dependence or harmful use who had abstained from alcohol, in a 6-week treatment period. The secondary objectives were the assessment of the acceptability of both drugs and analysis of the alcohol craving behaviour regarding both treatments.

Method. Outpatients who met ICD-10 criteria for depression and alcohol dependence or harmful use were randomised to a double-blind 6-week comparative trial. Responders (50% or more reduction in baseline HDRS) were proposed to continue the same treatment up to 90 days. The antidepressant efficacy was assessed with the use of the HDRS (main criterion). Other scales used in the study were HARS, CGI and OCDS. Tolerance was evaluated by monitoring of adverse events.

Results. A total of 298 (150 in T group and 148 in F group) were randomized. Both drugs showed good efficacy in the treatment of depressive symptoms. In Full Analysis Set (FAS) mean HDRS score significantly decreased in both groups from 22.2 at baseline to 10.6 at end-point in T group and from 21.8 to 11.4 in F group. There was no statistical difference between groups. The number of patients found to be responders at end-point was 72.1% in the T group and 67.1% in the F group. There was significant improvement in both treatment groups in HARS and CGI. Also analysis of alcohol craving by the OCDS scale showed significant improvement in both groups. No significant difference between treatment groups regarding those scales was noted. In a 6-week treatment period, statistically significantly more patients continued the study in the T group. Tolerability of both drugs was good. 16.7% of the patients experienced at least one adverse event in the T group and 20.3% in the F group.

* Badanie zarejestrowane przez Servier Polska w Centralnej Ewidencji Badań Klinicznych pod nr 089/2000

Conclusion. Tianeptine and fluvoxamine are effective and safe in the treatment of depression in the group of patients with alcohol dependence.

Słowa klucze: depresja, alkoholizm, tianeptyna

Key words: depression, alcoholism, tianeptine

Wstęp

Większość standardów farmakoterapii zaburzeń nastroju dotyczy „czystych” stanów depresyjnych i pomija, bądź traktuje marginalnie, leczenie współwystępujących zaburzeń depresyjnych i nadużywanie czy też uzależnienie od alkoholu [1, 2]. Współwystępowanie tych dwóch stanów jest jednak częste i raportuje się, że u pacjentów uzależnionych lub nadużywających alkoholu zespoły depresyjne występują często, bo w 30–70% przypadków [3]. I chociaż u części pacjentów objawy depresji ustępują samoistnie w ciągu dwóch tygodni od zaprzestania picia alkoholu, jednak u niektórych chorych (wg różnych danych ok. 6–37%) objawy depresji utrzymują się dłużej [4, 5, 6], co powszechnie jest interpretowane jako wskazania do farmakoterapii. Także w grupie osób z zaburzeniami nastroju nadużywanie lub uzależnienie od alkoholu występuje 1,5–2 razy częściej niż w populacji ogólnej [3].

Dość powszechnie uważa się, że lekami z wyboru w przypadku współwystępujących zaburzeń depresyjnych i alkoholizmu są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). W kilku metaanalizach wykazano ich skuteczność w leczeniu zaburzeń depresyjnych współwystępujących z alkoholizmem [3, 7, 8, 9, 10]. Podkreśla się ich przewagę nad trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, polegającą m.in. na: powodowaniu mniejszej liczby objawów niepożądanych i lepszej ich akceptacji przez osoby pijące; niewchodzeniu w niekorzystne interakcje z alkoholem, mniejszym zagrożeniu życia w przypadku przedawkowania oraz pewnym wpływie na zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu.

Tianeptyna – lek przeciwdepresyjny o podobnym do SSRI profilu klinicznym, jest mniej zbadana. O ile jej działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe oraz bardzo dobra tolerancja są dobrze udokumentowane [9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21], to prace nad wpływem tianeptyny na obniżony nastrój u osób ze współwystępującym uzależnieniem, bądź nadużywaniem alkoholu, są nieliczne.

Przeciwdepresyjna skuteczność tianeptyny u pacjentów uzależnionych od alkoholu została wykazana w trzech badaniach [22, 23, 24]. Dodatkowo, istnieją przesłanki, że tianeptyna może zmniejszać spożycie alkoholu u osób uzależnionych [18, 23, 25, 26, 27], a także poprawiać funkcje poznawcze upośledzone przewlekłym piciem alkoholu [28].

Powyższe skłoniło nas do podjęcia badań na dużej grupie chorych, metodą podwójnie ślepej próby, z lekiem kontrolnym o podobnym profilu klinicznym – fluwoksaminą, która w czasie opracowywania koncepcji programu była przedmiotem stosunkowo dużej liczby badań w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36].

Cele badania

Głównym celem badania była ocena terapeutycznej skuteczności oraz tolerancji tianeptyny w porównaniu z fluwoksaminą u zachowujących abstynencję pacjentów uzależnionych od alkoholu bądź pijących szkodliwie, ze współwystępującą depresją.

Metody

Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z fluwoksaminą jako lekiem kontrolnym, w 23 ośrodkach w Polsce. Badacze i współbadacze zostali intensywnie przeszkoleni w zakresie metodologii badań. Badanie zostało zaakceptowane przez lokalne komitety bioetyczne.

Dobór pacjentów

Do badania włączono mężczyzn i kobiety w wieku 18–65 lat, z zespołami depresyjnymi (F31.3x, F31.4x, F32.x, F33.x) zgodnie z Badawczymi Kryteriami Diagnostycznymi ICD-10 [37], wymagającymi leczenia (minimum 16 pkt w 17-itemowej skali depresji Hamiltona), u których stwierdzono uzależnienie od alkoholu lub szkodliwe picie (F10.1 lub F10.2) i którzy utrzymywali abstynencję przez co najmniej 2 tygodnie. Badanie przeprowadzono w warunkach leczenia ambulatoryjnego.

Przyjęto szereg typowych kryteriów wykluczających, wśród nich były m.in. stany i choroby psychiczne oraz somatyczne, które:

- mogłyby być zagrożeniem w przypadku leczenia (np. myśli i tendencje samobójcze, psychotyczne formy depresji, ciąża),
- wymagają terapii albo były leczone w niedawnej przeszłości lekami, które mogłyby wchodzić w interakcje z lekami badanymi lub utrudniać ich ocenę,
- uniemożliwiają lub utrudniają podjęcie świadomej zgody na udział w badaniach.

Do badań nie włączono także osób, u których wcześniej występowała oporność na leczenie tianeptyną lub fluwoksaminą, albo wykazujących nadwrażliwość na jeden z tych leków, a także chorych, u których stwierdzono lekooporność podczas trwania obecnego epizodu depresji.

Stosowane leczenie

Pacjenci zakwalifikowani do badań zostali w sposób losowy przydzieleni do grup: leczonych tianeptyną (Coaxil firmy Servier) w dobowej dawce 37,5 mg lub leczonych fluwoksaminą (Floxyfral firmy Duphar) w dobowej dawce 100 mg. Chorzy otrzymywali kapsułki spreparowane w taki sposób, aby nie mogli rozpoznać stosowanego leku. Mieli je przyjmować trzy razy dziennie o wyznaczonej porze (8.00, 12.00 i 20.00), przy czym leczeni tianeptyną otrzymywali ją w 3 podzielonych dawkach, a osoby leczone fluwoksaminą dostawały po 50 mg leku rano i w południe, a kapsułka wieczorna zawierała placebo.

Narzędzia badawcze

W celach diagnostycznych stosowano kryteria badawcze ICD-10 [45].

Podstawowe narzędzie do oceny nasilenia depresji stanowiła 17-itemowa skala depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HDRS) [38], a do oceny nasilenia lęku skala lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale – HARS) [39].

Stan psychiczny pacjentów oceniano również za pomocą Skali Ogólnej Oceny Stanu Psychicznego (Clinical Global Impression – CGI) [40] oraz Skali Alkoholowych Namiętności Antona (Obsessive Compulsive Drinking Scale – OCDS) [41]. Do oceny tolerancji leczenia, oprócz odnotowywania wszystkich zdarzeń niepożądanych, stosowano Skalę Oceny Objawów Ubocznych UKU (UKU Side Effects Rating Scale) [42].

Metody oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Podstawowej oceny skuteczności dokonywano w okresie pierwszych 6 tygodni leczenia, a u części pacjentów, u których stwierdzono 50-procentową poprawę w 42. dniu leczenia, okres obserwacji wynosił do 90 dni.

Chorych badano na początku badania (dzień 1; D1) oraz w dniach: 7. (D7), 14. (D14), 28. (D28), 42. (D42), 60. (D60) i 90. (D90).

Główne kryterium oceny skuteczności stanowiła całkowita liczba punktów w skali HDRS w chwili zakończenia udziału w badaniu i liczba osób reagujących na leczenie poprawą (zmniejszenie liczby punktów w skali HDRS o 50% po 42 dniach leczenia). Poza tym oceniano: całkowitą liczbę punktów w skalach: HARS, CGI, OCDS w momencie zakończenia udziału w badaniu oraz zmiany w czasie leczenia (oceny z poszczególnych wizyt), a także czas do wystąpienia znaczącej klinicznie poprawy stanu psychicznego (zmniejszenie liczby punktów o co najmniej 50% w skali HDRS). Porównywano pomiędzy grupami liczby chorych, którzy przedwcześnie zakończyli udział w badaniu. Analizowano również czas udziału w badaniu (definiowany jako okres pomiędzy pierwszym zastosowaniem badanego leku a dniem zakończenia udziału w badaniu lub ostatniej wizyty, jeżeli brakowało danych o momencie zakończenia leczenia).

Bezpieczeństwo leczenia oceniano odnotowując wszystkie działania niepożądane oraz poprzez ocenę za pomocą skali UKU.

Dodatkowo porównano wyniki uzyskane w obu grupach, uwzględniając płeć, wcześniejszy przebieg depresji (pierwszy lub kolejny epizod depresji) i chronologiczną relację między wystąpieniem zaburzeń depresyjnych i spowodowanych alkoholem.

Metody statystyczne

Analizie skuteczności poddano grupy: FAS (Full Analysis Set) – obejmującej wszystkich pacjentów, u których dostępny był przynajmniej jeden pomiar głównego kryterium oceny skuteczności (HDRS) podczas leczenia i PPS (Per Protocol Set) – zawierającej wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu zgodnie z protokołem badania.

Analizie tolerancji poddano grupę wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (Randomised Set – RS).

Wyjściowa charakterystyka badanych grup została przedstawiona za pomocą metod statystyki opisowej. Porównanie poszczególnych analizowanych kryteriów pomiędzy grupami leczonymi tianeptyną i fluwoksaminą zostało przeprowadzone odpowiednio za pomocą testów t-Studenta, Manna-Whitneya oraz χ^2 . Do analizy głównego kryterium

w podgrupach wyodrębnionych ze względu na płeć, rozpoznanie, etc. wykorzystano analizę kowariancji, w celu uwzględnienia wyjściowej wartości HDRS. Dla wszystkich testów statystycznych przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie analizowano przy użyciu metody Kaplana-Meiera.

Porównania grup pod względem czasu utrzymywania się w badaniu dokonano za pomocą testu Log-Rank.

Ponieważ u nielicznych pacjentów brakowało pojedynczych ocen w niektórych dniach leczenia, analizę prowadzono na podstawie liczby chorych, w przypadku których dostępne były dane dla poszczególnych zmiennych.

Przebieg badań

Do badania włączono 298 chorych i w sposób losowy przydzielono do grupy otrzymującej tianeptynę (150 osób) lub fluwoksaminę (148 osób). Wyjściowo obie grupy nie różniły się pod względem badanych parametrów klinicznych i demograficznych. Wśród badanych było 69 (23,2%) kobiet i 229 (76,8%) mężczyzn. Ich średni wiek wynosił 42,4 lat (od 20 do 64). Przeważali pacjenci z rozpoznaniem epizodu depresyjnego F32 (148 osób stanowiących 49,7% badanej grupy, 71 osób, tj. 47,3% leczonych tianeptyną oraz 77 osób, tj. 52% leczonych fluwoksaminą) oraz osoby z nawracającymi zaburzeniami depresyjnymi F33 (148 osób stanowiących 49,7% grupy, 78 osób, tj. 52% leczonych tianeptyną i 70 osób, tj. 47,3% leczonych fluwoksaminą). Wśród włączonych pacjentów znalazły się tylko dwie osoby z chorobą afektywną dwubiegunową (po jednej w każdej grupie).

Szczegółowy rozkład rozpoznań (z uwzględnieniem jednocyfrowego kodowania po kropce wg klasyfikacji ICD-10 [37]) przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Pacjenci w badanych grupach wg rozpoznań afektywnych

Rozpoznanie		TIANEPTYNA						FLUWOKSAMINA					
		M		K		Razem		M		K		Razem	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Epizod depresyjny (F 32)	Razem	57	50,4	14	37,8	71	47,3	61	52,6	16	50,0	77	52,0
	F 32.0	16	14,2	6	16,2	22	14,7	24	20,7	5	15,6	29	19,6
	F 32.1	39	34,5	8	21,6	47	31,3	36	31,0	11	34,4	47	31,8
	F 32.2	1	0,9			1	0,7	1	0,9			1	0,7
	F 32.9	1	0,9			1	0,7						
Zaburzenia depresyjne nawracające (F 33)	Razem	55	48,7	23	62,2	78	52,0	54	46,6	16	50,0	70	47,3
	F 33.0	14	12,4	6	16,2	20	13,3	16	13,8	2	6,3	18	12,2
	F 33.1	36	31,9	16	43,2	52	34,7	36	31,0	12	37,5	48	32,4
	F 33.2	5	4,4	1	2,7	6	4,0	2	1,7	2	6,3	4	2,7
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (F 31)	Razem	1	0,9			1	0,7	1	0,9			1	0,7
	F 31.3	1	0,9			1	0,7	1	0,9			1	0,7
Razem		113	100,0	37	100,0	150	100,0	116	100,0	32	100,0	148	100,0

Na początku badania obie grupy nie różniły się znamienne pod względem średniego nasilenia depresji, mierzonego skalą HDRS ($22,2 \pm 4,8$ pkt w grupie otrzymujących tianeptynę i $21,8 \pm 4,2$ pkt w grupie leczonych fluwoksaminą).

W badanej grupie przeważali pacjenci z rozpoznaniem uzależnienia od alkoholu (F10.2), którzy stanowili 89,3% grupy. U pozostałych 10,7% osób rozpoznano szkodliwe picie alkoholu (F10.1). Rozkład rozpoznań był podobny (różnice niezamienne) w obu grupach lekowych (tabela 2).

Tabela 2

Pacjenci w badanych grupach wg rozpoznań zaburzeń spowodowanych alkoholem

Rozpoznanie wg ICD-10	TIANEPTYNA						FLUWOKSAMINA					
	K		M		Razem		K		M		Razem	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
F 10.1 (szkodliwe picie alkoholu)	6	16,2	12	10,6	18	12,0	5	15,6	9	7,8	14	9,5
F 10.2 (uzależnienie od alkoholu)	31	83,8	101	89,4	132	88,0	27	84,4	107	92,2	134	90,5
Razem	37	100,0	113	100,0	150	100,0	32	100,0	116	100,0	148	100,0

Spośród 298 chorych włączonych do badania z analizy skuteczności wykluczono 12 osób bez dokumentacji choćby jednej oceny skali HDRS podczas leczenia. Pozostałych 286 chorych (146 w grupie leczonej tianeptyną i 140 w grupie leczonej fluwoksaminą) włączono do grupy FAS.

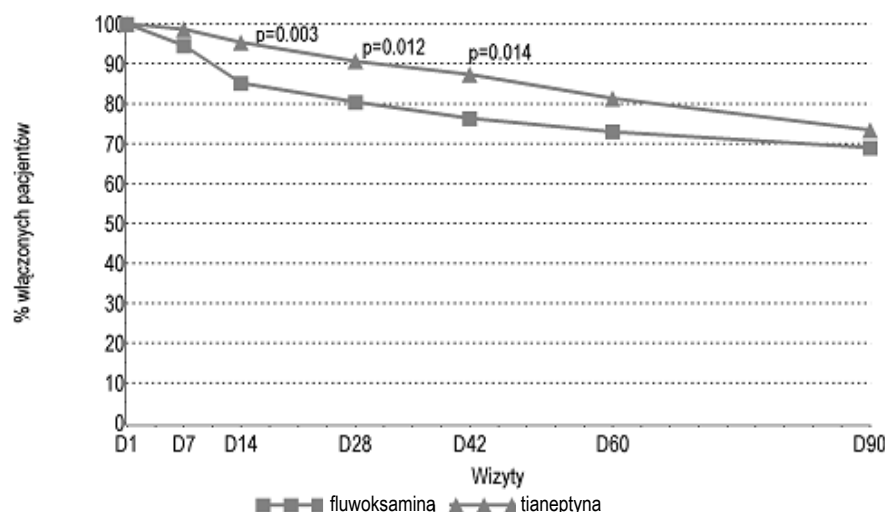
Grupa uczestniczących w badaniu zgodnie z protokołem badania (Per Protocol Set – PPS) obejmowała 226 chorych (123 w grupie leczonej tianeptyną i 103 w grupie leczonej fluwoksaminą). Wyłączono z niej chorych, którzy zakończyli udział w badaniu przed D42 i dla których nie odnotowano oceny skali HDRS podczas wizyty D42, oraz chorych, u których występowały znaczne odchylenia od protokołu badania.

Stu sześćdziesięciu pacjentów (87 leczonych tianeptyną i 73 leczonych fluwoksaminą), którzy zareagowali na leczenie poprawą i dla których obserwacja była kontynuowana zgodnie z protokołem badania przynajmniej do D60, włączono do grupy PPS2 (Per Protocol Set 2).

Wyniki

1. Pozostawanie w leczeniu

W grupie leczonej tianeptyną obserwowano większe odsetki utrzymujących się w leczeniu. Szczególnie wyraźnie było to widać na początku terapii, kiedy różnice osiągnęły znamienność statystyczną (po 2 tygodniach $p = 0,003$, po 4 tygodniach $p = 0,012$ i po 6 tygodniach $p = 0,014$) (rys. 1). Różnicę potwierdza również wynik testu Log-Rank dla faktycznego czasu udziału w 6-tygodniowym badaniu ($p = 0,010$).



Rys. 1. Pozostawanie w terapii w zależności od rodzaju leczenia

W pozostałych punktach kontrolnych, mimo że różnice nie osiągały znamienności statystycznej, w liczbach bezwzględnych utrzymywały się na korzyść tianeptyny.

Średni czas pozostawania pod 90-dniową obserwacją był zbliżony w obu grupach i wynosił w grupie leczonych tianeptyną $78,7 \pm 26,7$ dni, a w grupie otrzymujących fluwoksaminę $72,2 \pm 35,0$ dni (różnica nieistotna statystycznie, test Log-Rank $p = 0,583$).

Główne przyczyny przerwania badania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3

Przyczyny przerwania badania w czasie 90-dniowej obserwacji

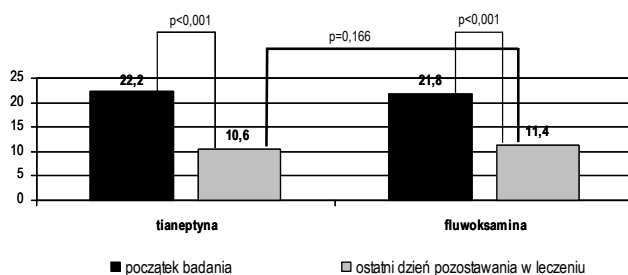
Przyczyna przerwania	TIANEPTYNA	FLUWOKSAMINA
Utrata kontaktu z badanym	16	15
Znaczne odstępstwo od protokołu badań	5	9
Decyzja badacza z innych przyczyn	8	8
Ciężkie zdarzenie niepożądane	1	3
Przyczyny niezwiązane z leczeniem	5	4
Inne	5	8
RAZEM	40	46

2. Skuteczność w czasie 6-tygodniowego okresu leczenia

2.1. Nasilenie depresji

2.1.1. Średnie nasilenie depresji

W obu grupach FAS średnia liczba punktów w skali HDRS zmniejszyła się znamienne statystycznie. W grupie otrzymującej tianeptynę z początkowych $22,2 \pm 4,9$ pkt



Rys. 2. Średnia liczba punktów w skali HDRS w pierwszym i ostatnim dniu leczenia w grupie FAS

Tabela 4

Średnie nasilenie depresji w skali HDRS w pierwszym i ostatnim dniu pozostawiania w leczeniu (w grupie FAS) w zależności od płci i chronologii wystąpienia zaburzeń

	TIANEPTYNA				FLUWOKSAMINA				Różnica efektów leczenia TIA vs FLW	
		Początek leczenia	Ostatni dzień leczenia	Poprawa w grupie		Początek leczenia	Ostatni dzień leczenia	Poprawa w grupie	E (SE)	p (ANCOVA)
	n	Średnia ± SD	Średnia ± SD	Średnia (SE) p (t-Studenta)	n	Średnia ± SD	Średnia ± SD	Średnia (SE) p (t-Studenta)		
Razem	146	22,2 ± 4,9	10,6 ± 7,6	11,60 (0,56) <0,001	140	21,8 ± 4,2	11,4 ± 7,5	10,38 (0,59) <0,001	1,11 (0,80)	0,166
Mężczyźni	109	22,4 ± 4,6	10,5 ± 6,1	11,94 (0,49) <0,001	113	21,5 ± 4,1	10,9 ± 7,1	10,64 (0,62) <0,001	1,07 (0,79)	0,176
Kobiety	37	21,5 ± 5,6	10,9 ± 11,0	10,59 (1,67) <0,001	27	23,0 ± 4,8	13,7 ± 8,4	9,30 (1,65) <0,001	1,85 (2,41)	0,446
Depresje „pierwotne”	12	23,8 ± 7,0	12,9 ± 13,9	10,83 (4,32) 0,029	9	24,4 ± 5,9	15,1 ± 8,8	9,33 (2,08) 0,002	1,86 (5,26)	0,728
Depresje „wtórne” do alkoholizmu	127	22,0 ± 4,6	10,4 ± 6,8	11,65 (0,50) <0,001	124	21,4 ± 4,0	11,1 ± 7,2	10,34 (0,61) <0,001	1,17 (0,78)	0,137
Depresje równocześnie z alkoholizmem	7	22,7 ± 6,2	10,6 ± 8,3	12,14 (1,39) <0,001	7	25,1 ± 3,8	12,7 ± 9,4	12,43 (4,42) 0,031	0,74 (4,84)	0,881
F 31	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
F 32	68	21,4 ± 4,4	9,7 ± 4,9	11,71 (0,54) <0,001	72	20,4 ± 2,7	9,2 ± 5,1	11,19 (0,54) <0,001	0,18 (0,75)	0,807
F 33	77	22,8 ± 5,1	11,3 ± 9,3	11,45 (0,95) <0,001	67	23,2 ± 5,0	13,7 ± 8,8	9,51 (1,09) <0,001	2,09 (1,41)	0,142

E – oszacowanie różnicy pomiędzy skorygowanymi średnimi w grupach
SE – błąd standardowy

do $10,6 \pm 7,6$ pkt na końcu badania, a w grupie stosującej fluwoksaminę z $21,8 \pm 4,2$ do $11,4 \pm 7,5$. Między grupami leczonymi tianeptyną, fluwoksaminą nie stwierdzono różnic znamiennej statystycznie (rys. 2).

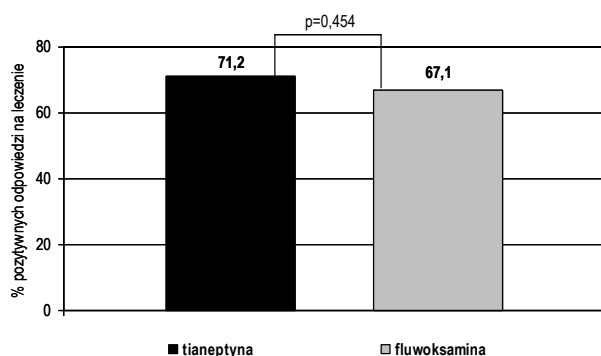
Nie stwierdzono również różnic istotnych statystycznie w poprawie objawowej między grupami lekowymi i z uwzględnieniem czynnika płci. Podobnie, w obu grupach lekowych poprawa nastroju była niezależna od rozpoznania epizodu depresyjnego lub zaburzeń depresyjnych nawracających.

Uwzględniając podział ze względu na chronologię wystąpienia zaburzeń stwierdzono istotną statystycznie poprawę we wszystkich podgrupach depresji leczonych tianeptyną. Szczególnie jest to widoczne w najliczniejszej podgrupie z depresjami pojawiającymi się po pewnym czasie od nadużywania alkoholu ($p < 0,001$). Mniejsze, ale również istotne statystycznie różnice wystąpiły w podgrupach: depresji „pierwotnej” ($p < 0,026$) i depresjach pojawiających się równocześnie z nasilonym pićm alkoholu ($p < 0,016$).

Podobne wyniki odnotowano w grupie leczonej fluwoksaminą (depresje „wtórne”: $p < 0,001$, depresje „pierwotne”: $p < 0,012$). I w tych przypadkach nie stwierdzono różnic w zmniejszeniu nasilenia depresji między leczonymi tianeptyną a leczonymi fluwoksaminą.

2.1.2 Znaczące klinicznie poprawy w zakresie objawów depresyjnych

W tej samej grupie (FAS) znacząca klinicznie poprawa (tj. redukcja liczby punktów w skali HDRS o co najmniej o 50%) w ostatnim dniu leczenia wystąpiła u 104 (72,1%)



Rys. 3. Wystąpienie znaczącej klinicznej poprawy (zmniejszenie punktacji w skali HDRS o co najmniej 50%) w grupie FAS

chorych w grupie leczonych tianeptyną i 94 (67,1%) chorych w grupie przyjmującej fluwoksaminę. Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie (rys. 3). Zbliżone wyniki uzyskano analizując grupę PPS.

Średni czas uzyskania znaczącej klinicznej poprawy (min. 50% redukcja punktacji HDRS), oceniany metodą Kaplana i Meiera wynosił 34,9 dni w grupie otrzymującej tianeptynę i 35,2 dni w grupie leczonych fluwoksaminą (różnica nieistotna statystycznie: test Log-Rank $p = 0,600$).

2.1.3. Dynamika ustępowania objawów depresyjnych

Statystycznie istotną ($p < 0,001$) poprawę w nasileniu objawów depresyjnych obserwowano już po pierwszym tygodniu leczenia w obu grupach: leczonych tianeptyną i leczonych fluwoksaminą. Następnie obserwowano systematyczne, stopniowe zmniejszenia nasilenia depresji. W tabeli 5 przedstawiono średnie liczby punktów w skali HDRS uzyskane podczas poszczególnych wizyt w grupach PPS i PPS2.

Tabela 5

Średnie nasilenie objawów depresyjnych (skala HDRS) w grupach leczonych tianeptyną i fluwoksaminą z podziałem na mężczyzn (M) i kobiety (K) stwierdzone podczas kolejnych wizyt (grupa PPS i PPS2)

Dzień leczenia	n	Średnia liczba punktów w skali HDRS \pm SD						TIA vs FLW p (ANCOVA)		
		TIANEPTYNA			FLUWOKSAMINA			M	K	Razem
		M	K	Razem	M	K	Razem			
		n = 89	n = 34	n = 123	n = 86	n = 17	n = 103			
D1	123	22,15 $\pm 4,08$	20,68 $\pm 5,04$	21,74 $\pm 4,40$	20,90 $\pm 3,57$	22,00 $\pm 3,45$	21,08 $\pm 3,56$			
D7	123	19,24 $\pm 5,01$	17,97 $\pm 5,39$	18,89 $\pm 5,13$	18,66 $\pm 3,90$	19,82 $\pm 3,43$	18,85 $\pm 3,83$	0,541	0,411	0,317
D14	123	16,33 $\pm 5,25$	14,29 $\pm 5,22$	15,76 $\pm 5,30$	15,31 $\pm 4,25$	17,76 $\pm 4,53$	15,72 $\pm 4,37$	0,680	0,042*	0,586
D28	123	12,72 $\pm 4,86$	10,50 $\pm 4,69$	12,11 $\pm 4,90$	11,97 $\pm 4,52$	14,35 $\pm 5,17$	12,36 $\pm 4,69$	0,883	0,018*	0,334
D42	123	9,35 $\pm 4,60$	9,24 $\pm 8,57$	9,32 $\pm 5,93$	8,86 $\pm 4,70$	10,18 $\pm 4,20$	9,08 $\pm 4,63$	0,757	0,771	0,931
D60	87	6,56 $\pm 4,13$	4,35 $\pm 3,01$	6,06 $\pm 4,00$	5,75 $\pm 3,57$	6,20 $\pm 4,18$	5,81 $\pm 3,63$	0,740	0,466	0,901
D90	80	5,48 $\pm 3,86$	4,22 $\pm 30,6$	5,20 $\pm 3,71$	5,00 $\pm 3,45$	5,56 $\pm 4,42$	5,07 $\pm 3,56$	0,983	0,796	0,778

* istotna statystycznie różnica pomiędzy leczonymi tianeptyną i fluwoksaminą w grupie kobiet

Na żadnym z badań kontrolnych (dni leczenia: 7., 14., 28. i 42.) nie zanotowano znamienych statystycznie różnic między całym grupami leczonymi tianeptyną a fluwoksaminą w zakresie nasilenia depresji.

Dotyczyło to szczególnie mężczyzn, ponieważ wśród kobiet przez cały czas leczenia utrzymywała się tendencja do mniejszych wartości nasilenia depresji w grupie leczonych tianeptyną, a w 14. i 28. dniu leczenia różnice osiągnęły nawet znamienność statystyczną (odpowiednio: $p = 0,042$ i $p = 0,018$).

2.1.4 Analiza normalizowania się wyników w podskalach HDRS

W analizowanych podskalach HDRS stwierdzono, podobne jak w odniesieniu do całej skali, normalizowanie się wyników i brak różnic w działaniu tianeptyny i fluwoksaminy.

2.2. Dodatkowe miary efektywności leczenia

Odnotowano wyraźną poprawę zarówno w grupie leczonej tianeptyną, jak i fluwoksaminą w skali Oceny Lęku Hamiltona (HARS) oraz w skali CGI. Odnotowano również korzystny wpływ obu leków na nasilenie natręctw alkoholowych mierzonych skalą Antona (OCDS) (tabela 6).

We wszystkich badanych skalach: CGI, HARS i OCDS nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (tabela 6).

Tabela 6

Porównanie średnich punktacji w skalach: CGI, HARS i OCDS w pierwszym i ostatnim dniu leczenia w grupie FAS u leczonych tianeptyną lub fluwoksaminą

Skala	Badany lek	Średnia liczba punktów w poszczególnych skalach ± SD		Poprawa w grupie	Różnica efektów leczenia p (TIA vs FLW)
		Początek leczenia	Ostatni dzień leczenia	Średnia (SE) p	
CGI Nasilenie choroby	TIANEPTYNA	3,77 ± 0,59	2,62 ± 0,94	1,15 (0,08) <0,001 ^a	0,388 ^b
	FLUWOKSAMINA	3,76 ± 0,70	2,74 ± 1,01	1,02 (0,08) <0,001 ^a	
CGI Ogólna poprawa	TIANEPTYNA	n.d.	2,11 ± 1,05	n.d.	0,263 ^b
	FLUWOKSAMINA	n.d.	2,34 ± 1,32	n.d.	
CGI Indeks terapeutyczny	TIANEPTYNA	n.d.	2,48 ± 1,09	n.d.	0,193 ^b
	FLUWOKSAMINA	n.d.	2,30 ± 1,12	n.d.	
HARS	TIANEPTYNA	19,2 ± 6,2	9,5 ± 6,6	9,68 (0,53) <0,001 ^c	0,577 ^c
	FLUWOKSAMINA	19,5 ± 6,9	10,0 ± 8,4	9,46 (0,78) <0,001 ^c	
OCDS	TIANEPTYNA	18,2 ± 7,3	10,7 ± 7,7	7,44 (0,68) <0,001 ^c	0,829 ^c
	FLUWOKSAMINA	18,1 ± 7,7	10,5 ± 7,3	7,53 (0,66) <0,001 ^c	

n.d. – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe; SE – błąd standardowy;

^a test Wilcoxon; ^b test Manna-Whitney; ^c test Studenta

Wpływ leczenia na parametry związane z piciem alkoholu (m.in. bardziej szczegółowa analiza wyników w skali OCDS będzie przedmiotem oddzielnej publikacji).

2.3. Nasilenie lęku

W Skali Lęku Hamiltona (HARS) w grupie FAS obie podgrupy wyjściowo miały zbliżone średnie punktacje (tianeptyna 19,3 ± 6,2 pkt, fluwoksamina 19,3 ± 6,8 pkt). W ostatnim dniu leczenia (ale nie później niż w dniu 42.), zarówno w podgrupie leczo-

nej tianeptyną, jak i lezonej fluwoksaminą, doszło do znamiennej poprawy odnośnie średniej nasilenia lęku w obu przypadkach ($p < 0,001$), u kobiet i mężczyzn. Nie stwierdzono znamiennych różnic w skuteczności między tianeptyną a fluwoksaminą.

Uwzględniając podział według płci, epizod depresyjny i zaburzenia depresyjne nawracające, depresje „pierwotne”, „wtórne” i występujące w tym samym czasie, co wzmożone picie alkoholu, również nie stwierdzono znamiennych różnic w skuteczności przeciwłękowej obu leków.

Zbliżone wyniki uzyskano biorąc pod uwagę tylko pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu zgodnie z jego protokołem i którzy ukończyli co najmniej 42 dni leczenia (PPS).

3. Bezpieczeństwo leczenia

Bezpieczeństwo leczenia analizowano na grupie 298 chorych (Randomised Set).

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane było relacjonowane przez pacjentów lub obserwowane przez badacza u 25 osób (16,7%) z grupy lezonej tianeptyną i u 30 osób (20,3%) z grupy otrzymujących fluwoksaminę (różnica nieznamienna statystycznie: $p = 0,507$).

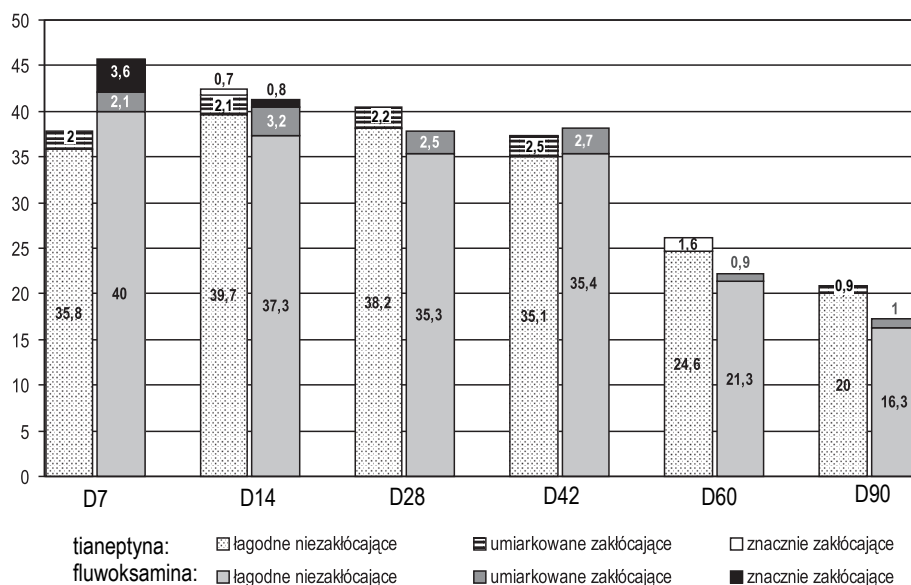
Nie stwierdzono, by jakieś zdarzenia niepożądane występowały szczególnie często. W grupie tianeptyny do objawów niepożądanych, które wystąpiły przynajmniej u 2% pacjentów należały: zaburzenia snu (4%), niepokój (3,3%), bóle głowy (2%), nudności (2%), świąd (2%). W grupie fluwoksaminy u więcej niż 2% pacjentów wystąpiły: nudności (4,1%), zaburzenia snu (4,1%), bóle głowy (3,4%), niepokój (2,7%), biegunka (2,7%). Przy grupowaniu objawów według układów narządów i funkcji jedyna różnica dotyczyła objawów ze strony przewodu pokarmowego, które na początku leczenia (do D28) rzadziej występowały u leczonych tianeptyną ($p = 0,048$).

Tylko część pojawiających się zdarzeń niepożądanych prowadzący badanie wiązali ze stosowanym leczeniem (13 chorych – 8,7% leczonych tianeptyną i u 17 chorych – 11,5% leczonych fluwoksaminą; różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie; $p = 0,418$).

Ciężkie zdarzenia niepożądane, związane lub niezwiązane z leczeniem, wystąpiły u 5 osób. U jednej osoby w grupie lezonej tianeptyną i u czterech osób w grupie lezonej fluwoksaminą. W grupie otrzymującej tianeptynę pacjenta hospitalizowano z powodu wystąpienia myśli samobójczych. Wśród leczonych fluwoksaminą u czterech osób wystąpiła konieczność hospitalizacji: u jednej z nich wystąpiły ilościowe zaburzenia świadomości po nieuzgodnionym zażyciu 200 mg klozapiny, u drugiej stwierdzono halucynozę alkoholową, u trzeciej osoby wystąpiło zaostrzenie choroby wieńcowej, a w czwartym przypadku stwierdzono zatrucie 1000 mg promazyny w wyniku reakcji dysforycznej (u tej ostatniej osoby po interwencji toksykologicznej kontynuowano leczenie).

Analiza częstości występowania objawów niepożądanych w skali UKU, pogrupowanych według układów anatomicznych i funkcjonalnych nie wykazała różnic między grupami leczonych tianeptyną lub fluwoksaminą.

Najczęściej objawy niepożądane pojawiały się w pierwszych dwóch tygodniach leczenia, w późniejszym czasie odnotowywano ich już mniej (rys. 4).



Rys. 4. Ogólna ocena w skali UKU wpływu objawów niepożądanych na codzienne funkcjonowanie pacjenta

Zarówno według ocen lekarzy, jak i ocen pacjentów, większość zgłaszanych i obserwowanych objawów miała nasilenie łagodne, niezakłócające normalnego funkcjonowania, mała część objawów miała nasilenie umiarkowane, zakłócające funkcjonowanie, a tylko na początku leczenia (D7) w grupie ponad 3,6% leczonych fluwoksaminą objawy niepożądane osiągały nasilenie znaczne, poważnie utrudniające codzienne funkcjonowanie i występowały w ocenie lekarzy częściej niż u leczonych tianeptyną ($p = 0,041$).

Przed rozpoczęciem leczenia wyniki badań laboratoryjnych (hematologicznych i biochemicznych) były nieprawidłowe u 7,3% pacjentów leczonych tianeptyną i 9,5% leczonych fluwoksaminą. W większości dotyczyło to nieprawidłowych wartości parametrów wątrobowych i związane było z przewlekłym pićm alkoholu. U pojedynczych pacjentów stwierdzano parametry świadczące o toczących się, zlokalizowanych procesach zapalnych. U jednego pacjenta stwierdzano utrzymujące się zwiększone wartości OB, które wiązano z leczeniem dny moczanowej. W czasie badania nie stwierdzono pojawiania się niepokojących nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych poza utrzymywaniem się lub okresowym zwiększaniem wartości parametrów wątrobowych, które wiązano z niedotrzymywaniem abstynencji.

Omówienie

Niniejsze badania są pierwszymi, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo tianeptyny u osób z zespołami depresyjnymi współwystępującymi z nadużywaniem lub

uzależnieniem od alkoholu, w sposób zgodny z wymogami współczesnej metodologii (m.in. duże grupy z randomizowanym doбором, lek kontrolny o porównywalnym profilu działania, metoda podwójnie ślepej próby). Dotychczasowe publikacje na ten temat dotyczyły badań, w których bądź nie porównywano tianeptyny z innymi lekami [18, 23, 24, 27], bądź porównywano ją z lekami przeciwdepresyjnymi o innych niż SSRI właściwościach i w rzadko stosowanych, małych dawkach [22]. Dotychczas w badaniach nad efektywnością i bezpieczeństwem tianeptyny w leczeniu depresji współwystępujących z alkoholizmem nie porównywano jej z lekami o zbliżonym klinicznym profilu działania i zbliżonej tolerancji, choć w leczeniu innych zespołów depresyjnych grupy kontrolne stanowiły osoby leczone różnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) [11, 15, 16, 17, 19].

W badanych grupach znalazły się niemal wyłącznie osoby z jednobiegunową formą depresji (epizod depresyjny lub nawracające zaburzenie depresyjne) i zaledwie po jednej osobie z chorobą afektywną dwubiegunową. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że osoby z chorobą afektywną dwubiegunową częściej są hospitalizowane z powodu zaostrzenia choroby oraz najczęściej są leczone lekami normotymizującymi (węglan litu, karbamazepina, walproiniany), co stanowiło kryterium wykluczające z badania. Wyniki analizowano uwzględniając tych pojedynczych pacjentów, a dodatkowe analizy statystyczne wykazały, że wykluczenie tych pacjentów nie miało wpływu na wyniki.

Wyniki naszego badania nad depresjami współwystępującymi z nadużywaniem lub uzależnieniem od alkoholu potwierdziły obserwacje innych badaczy, które wykazały, że wpływ tianeptyny na objawy depresyjne jest podobny do wpływu leków z grupy SSRI w innych depresjach [11, 15, 16, 22, 19].

Przy doborze leków dla osób z depresjami i alkoholizmem istotne są właściwości przeciwłękowe. W szeregu badań wykazano silną składową przeciwłękową tianeptyny [12, 14, 16, 43], w tym także u osób z depresją i alkoholizmem [17, 24]. W prezentowanym badaniu potwierdzona została skuteczność przeciwłękowa tianeptyny.

W niniejszych badaniach potwierdzono wcześniejsze dane o bardzo dobrym tolerowaniu tianeptyny zarówno przez pacjentów z różnymi zespołami depresyjnymi [13, 14, 22, 43], jak i osób ze współwystępującym alkoholizmem [17, 18, 23, 24, 25, 26, 35]. Dotyczyło to zarówno zgłaszanych lub obserwowanych objawów, jak i badań laboratoryjnych [13, 24]. Stwierdzenie w czasie naszych badań pięciu poważnych zdarzeń niepożądanych (jedno w grupie leczonych tianeptyną i cztery – fluwoksaminą) nie wydaje się mieć związku z właściwościami farmakologicznymi tianeptyny i fluwoksaminy. Większość objawów niepożądanych obserwowanych w czasie leczenia obu lekami była słabo nasilona i najczęściej mijała bez leczenia. Nie zaobserwowano różnic występowania objawów ubocznych między leczonymi tianeptyną i lekiem kontrolnym, z wyjątkiem objawów ze strony przewodu pokarmowego, częściej pojawiających się u leczonych fluwoksaminą. Jest to zgodne z obserwacjami Kranzlera i wsp. [35, 36], którzy raportowali częste i nasilone objawy gastryczne u alkoholików leczonych tym lekiem.

Dobre tolerowanie i bezpieczeństwo stosowania tianeptyny u osób z uzależnieniem od alkoholu może wynikać z braku znaczącego wpływu przewlekłego picia, w tym marskości wątroby, na metabolizm tianeptyny [44].

Wnioski

1. Tianeptyna jest lekiem o podobnej do fluwoksaminy skuteczności w terapii zespołów depresyjnych występujących u osób nadużywających alkoholu lub uzależnionych od niego.
2. Tolerancja tianeptyny przez osoby nadużywające alkoholu lub uzależnione od niego jest dobra.
3. Tianeptyna może być opcją leczenia zaburzeń depresyjnych występujących u osób z problemami zdrowotnymi spowodowanymi alkoholem.

Эффективность и толерантность тиапептина при лечении депрессивных нарушений у пациентов, зависимых от алкоголя

Содержание

Задание. Проба оценки эффективности тиапептина (Т) – 37,5 мг/сутки в сравнение с флуоксамином (Ф) – 100 мг/сутки у пациентов с депрессией и сопутствующей зависимостью, или вредным питьем алкоголя. Дополнительным заданием работы была оценка толерантности обоих препаратов, а также их влияния на способ употребления спиртного напитка.

Метод. Пациенты, исполняющие критерии ICD-10 для депрессии и зависимости, или вредного употребления алкоголя, были включены в шестинедельное исследование контролируемого метода двойной слепой пробы. Лица, у которых наступило значительное клиническое улучшение (50% или более редукции в шкале HDRS) могли продолжать лечение в течение 90 дней. Антидепрессивная эффективность оценивалась по шкале HDRS (основной критерий), а кроме того, в исследовании применены шкалы HARS, CGI, OCDS. Толерантность оценивалась мониторингом ненужных событий.

Результаты. Включено 298 пациентов (150 в группе Т и 148 в группе Ф). Оба лекарства были эффективны при лечении депрессивных симптомов. В полной проанализированной группе (FAS) средние результаты шкалы HARS подверглись значительной редукции (с 22,2 до 10,6 пунктов в последнем дне лечения в группе Т и с 21,8 до 11,4 в группе Ф). Не отмечено существенной разницы между группами Т и Ф. Значительное клиническое улучшение отмечено у 72,1% пациентов в группе Т и у 67,1% в группе Ф. Существенное клиническое улучшение наступило в обеих группах в шкале HARS и CG-I, а также в шкале OCDS, оценивающей влияние на способ питья алкоголя. В выше указанных шкалах также не отмечено существенных различий между группами Т и Ф. При шестинедельном периоде лечения значительно большее число пациентов продолжало свое участие в исследовании группы Т. Оба лекарства были хорошо переносимы пациентами. Не менее чем одно ненужное событие появилось у 16,7% пациентов в группе Т и у 20,3% пациентов в группе Ф.

Выводы. Тиапептин и флуоксамин являются эффективными и хорошо переносимыми лекарствами при лечении депрессии в группе пациентов, зависимых от алкоголя.

Wirksamkeit und Toleranz von Tianeptin in der Behandlung der depressiven Störungen bei alkoholabhängigen Patienten. Mehrzentrale Studie, die mit Hilfe einer doppelten Blindprobe mit Fluvoxamin kontrolliert wurde

Zusammenfassung

Ziel. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Tianeptin (T) (37,5mg/Tag) im Vergleich mit Fluvoxamin (F) (100 mg/Tag) bei Patienten mit der Depression und mitauftretender Abhängigkeit vom Alkohol oder schädlichem Alkoholtrinken. Das zusätzliche Ziel der Studie war die Beurteilung der Toleranz beider Medikamente und die Beurteilung ihres Einflusses auf das Trinkmuster.

Methode. Die Patienten, die die ICD - 10 Kriterien für Depression und Abhängigkeiten oder schädliches Alkoholtrinken erfüllten, wurden in eine 6 Wochen dauernde Studie eingeschlossen, die mit

der Methode der doppelten Blindprobe kontrolliert wurde. Die Personen, bei denen eine signifikante klinische Besserung auftrat (50% oder mehr, Reduktion in der HDRS - Skala), konnten die Behandlung 90 Tage lang fortsetzen. Die antidepressive Wirkung wurde mit Hilfe der HDRS - Skala beurteilt (Hauptkriterium). Außerdem wurden bei der Studie die HARS, CGI und OCDS Skalen angewandt.

Ergebnisse. Im Allgemeinen wurden 298 Patienten eingeschlossen (150 in der T-Gruppe und 148 in der F-Gruppe). Die beiden Medikamente zeigten eine gute Wirksamkeit in der Behandlung der Depressionssymptome. In der vollen, analysierten Gruppe (FAS) erreichten die mittleren Ergebnisse der HDRS Skala eine bedeutende Reduktion (von 22,2 auf 10,6 Items am letzten Behandlungstag in der T-Gruppe und von 21,8 auf 11,4 in der F-Gruppe). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bemerkt. Eine bedeutende klinische Besserung trat in den beiden Gruppen in der HARS und CGI Skala, auch in der OCDS Skala, die das Trinkmuster beurteilt. In den obigen Skalen wurden auch keine bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen bemerkt. In der 6 Wochen lang andauernden Behandlung setzte eine signifikant höhere Zahl der Patienten die Teilnahme an der Studie in der T-Gruppe fort. Die beiden Medikamente wurden gut vertragen. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis meldeten 16,7% der Patienten in der T-Gruppe an und 20,3% der Patienten in der F-Gruppe.

Schlussfolgerungen. Tianeptin und Fluvoxamin sind wirksame und sichere Arzneimittel bei der Behandlung der Depression in der Gruppe der alkoholabhängigen Patienten.

L'étude de l'efficacité et de la tolérance de la tianeptine chez les patients alcooliques. Résultats d'une étude contrôlée en double aveugle versus fluvoxamine

Résumé

Objectif. Durant la période de 6 semaines évaluer l'efficacité thérapeutique de la tianeptine(T), dose de 37,5 mg/jour, par rapport à celle de la fluvoxamine (F), dose de 100 mg/ jour chez les patients au cours d'un épisode dépressif coexistant avec la dépendance alcoolique ou une surconsommation d'alcool. L'objectif secondaire – comparer la tolérance de ces deux médicaments et leur effet sur la dépendance alcoolique.

Méthode. Les patients, diagnostiqués d'après les critères ICD-10, sont divisés en deux groupes et ils sont examinés durant 6 semaines en double aveugle. Après cette période les patients chez lesquelles on note la réponse à cette thérapie (diminution du score initial HDRS d'au moins 50%) peuvent poursuivre leur traitement encore pendant 90 jours. L'efficacité de la thérapie est évaluée à l'aide de plusieurs échelles : HDRS (critère principal), HARS, CGI, OCDS. La tolérance est aussi analysée en éliminant les événements indésirables.

Résultats. On examine 298 patients (150 du groupe T et 148 patients du groupe F). Les deux médicaments démontrent une bonne efficacité thérapeutique dans le traitement des symptômes dépressifs. Dans la population FAS (Full Analysis Set), le score moyen de l'échelle HDRS a diminué de façon significative dans les deux groupes (de 22,2 à 10,6 à la fin de la thérapie – groupe T et de 21,8 à 11,4 – groupe F). Il n'y a pas de différence statistique entre les deux groupes. L'amélioration – 72,1 % dans le groupe T, 67,1% dans le groupe F, les scores moyens des échelles HARS, CGI, OCDS diminuent aussi, on ne note pas de grande différence dans les deux groupes analysés. Après cette période de 6 semaines, le nombre de patients continuant l'examen dans le groupe T augmente. Ces deux médicaments sont bien tolérés. Un événement indésirable est observé chez 16,7% du groupe T, 20,3% – du groupe F.

Conclusion. La tianeptine et la fluvoxamine sont efficaces et bien tolérées dans le traitement de la dépression chez les patients alcooliques.

Piśmiennictwo

1. Lingford-Hughes AR, Welch S, Nutt DJ. *Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology.* J. Psychopharmacol. 2004; 18: 293–335.

2. Litten FZ, Allen JP. *Pharmacologic treatment of alcoholics with collateral depression: issues and future directions*. Psychopharmacol. Bull. 1998; 34: 107–110.
3. Habrat B. *Powiązania etiopatogenetyczne między chorobami afektywnymi a alkoholizmem oraz wynikające z tego konsekwencje diagnostyczne i terapeutyczne*. Lęk i Depresja. 1996; 1 (supl.): 38–53.
4. Brown SA, Schuckit MA. *Changes in depression among abstinent alcoholics*. J. St. Alcohol. 1988; 49: 412–417.
5. Davidson KM. *Diagnosis of depression in alcohol dependence: changes in prevalence with drinking status*. Brit. J. Psychiatry. 1995; 166: 199–204.
6. Penick EC, Powell BJ, Liskow BI, Jackson JO, Nickel EJ. *The stability of coexisting psychiatric syndromes in alcoholic men after one year*. J. St. Alcohol. 1988; 49: 395–405.
7. Nunes E, Levin F. *Treatment of depression in patients with alcohol or other drug dependence: a meta-analysis*. JAMA. 2004; 291: 1887–1896.
8. Pettinati HM. *The use of selective serotonin reuptake inhibitors in treating alcoholic subtypes*. J. Clin. Psychiatry. 2001; 62 (supl. 20): 26–31.
9. Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD. *Comorbid alcoholism and depression: treatment issues*. J. Clin. Psychiatry. 2001; 62 (supl. 20): 32–41.
10. Wetterlink T. *Diagnostik und Behandlungsansätze depressiver Störungen bei Alkoholabhängigen*. Fortschr. Neurol. Psychiat. 1999; 67: 131–141.
11. Bonnyaud-Fernandez F, Dagens V. *Antidepressants differ in efficacy against somatic complaints: tianeptine vs amitriptyline, fluoxetine, and maprotiline*. Ann. Psychiatrie. 1996; 11: 56–62.
12. Dalery J, Dagens-Lafont V, De Bodinat C. *Efficacy of tianeptine vs. placebo in the long-term treatment (16.5 months) of unipolar major recurrent depression*. Encephale. 1997; 23: 56–64.
13. Delalleau B, Dulcire C, Le Moine P, Kamoun A. *Analysis of the side effects of tianeptine*. Clin. Neuropsychopharmacology. 1988; 11 (supl. 2.): 83–89.
14. Guelfi JD, Dulcire C, Le Moine P, Tafani A. *Clinical safety and efficacy of tianeptine in 1,858 depressed patients treated in general practice*. Neuropsychobiology. 1992; 25: 140–148.
15. Kasper S, Olie JP. *A meta-analysis of randomized controlled trials of tianeptine versus SSRI in the short-term treatment of depression*. Eur. Psychiatry. 2002; 17 (supl. 3): 331–340.
16. Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, Gutierrez JLA, Bitter I, Lader M, Waintraub L. *Tianeptine and paroxetine in major depressive disorder, with a special focus on the anxious component in depression: an international, 6-week double-blind study*. Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2001; 16: 219–227.
17. Lôo H, Saiz-Ruiz J, Costa e Silva JA, Ansseau M, Herrington R, Vaz-Serra, Dilling H, De Risio S. *Efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine*. J. Affect. Dis. 1999; 56: 109–118.
18. Malka R, Lôo H, Ganry H, Souche A, Marey C, Kamoun A. *Acceptabilité clinique et paraclinique de la tianeptine prescrite au long cours chez des patients déprimés et alcooliques*. Alcoologie. 1995; 17: 33–40.
19. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A, Murck H, Ising M, Yassourdis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F. *Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression*. J. Clin. Psychopharmacology. 2003; 23: 155–168.
20. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. *Tianeptine. A review of its use in depressive disorders*. CNS Drugs. 2001; 15: 231–259.
21. Waintraub L, Septien L, Azoulay P. *Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus placebo*. CNS Drugs. 2002; 16: 65–75.
22. Lôo H, Malka R, Defrance R, Barrucand D, Benard JY, Niox-Rivière H, Raab A, Sarda A, Vachonfrance G, Kamoun A. *Tianeptine and amitriptyline. Controlled double-blind trial in depressed alcoholic patients*. Pharmacopsychiatry. 1988; 19: 79–85.

23. Malka R, L o H, Ganry 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.
24. Marey C, Ganry H, Delalleau B, Kamoun A. *Effets thérapeutiques de la tianeptine chez patients déprimés et anxieux avec ou sans alcoolisme associé*. La Presse Med. 1991; 20: 1828–1836.
25. Favre JD, Guelfi-Sozzi C, Delalleau B, L o H. *Tianeptine and alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology. 1997; 7: 347–351.
26. Favre JD, L o H, Marey C, Delalleau B. *Long-term efficacy of tianeptine on alcoholic relapses in non-depressed alcoholic patients. Preliminary results*. Eur. Psychiatry. 1993; 8 (supl. 2): 125–129.
27. Niederhofer H, Staffen W, Mair A. *Tianeptine may be a useful adjunct in the treatment of alcohol dependence of adolescents*. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003; 27: 136–136.
28. Beracochea D, Deslandes A, Jaffard R. *Comparison de effets de la tianeptine et de la paroxetine sur les f cits mnésiques induits par la consommation prolongée d'alcool chez la souris*. Encephale. 1994; 10: 13–16.
29. Angelone SM, Bellini L, Di Bella D, Catalano M. *Effects of fluvoxamine and citalopram in maintaining abstinence in a sample of Italian detoxified alcoholics*. Alcohol Alcohol. 1998; 33: 151–156.
30. Archambault J-C, Doiuge R. *Efficacité de la fluvoxamine: (Floxyfral ) chez des maladies alcooliques, alcoolo-d pendants, hospitaliz s en vue d'un sevrage*. Psychol. M d. 1988; 20: 259–270.
31. Bille A, Breneg rd C, Meller SE, Andersen J. *Alcohol craving treated with fluvoxamine*. Europ. Neuropsychopharm. 1991; 1: 450–450.
32. Block BA, Holland RL, Ades J. *Recidivist alcoholics: a double blind, placebo-controlled study of fluvoxamine*. Neuropsychopharm. 1994; 10, No3, part 2: 104–104.
33. Chick J, Aschauer H, Hornik K. *Efficacy of fluvoxamine in preventing relapse in alcohol dependence: a one-year, double-blind, placebo-controlled multicentre study with analysis by typology*. Drug Alcohol Dependence. 2004; 74: 61–70.
34. Habrat B. *Fluwoksamina jako lek zapobiegaj cy nawrotom picia u os b uzale nionych (doniesienie wst pne)*. Alkoholizm i Narkomania. 1994; 2 (16): 151–161.
35. Kranzler HR, Del Boca F, Korner P, Brown J. *Fluvoxamine is poorly tolerated by alcoholics*. W: Naranjo CA, Sellers EM. red. *Novel pharmacological interventions for alcoholism*. New York: Springer. 1992, 304–306.
36. Kranzler HR, Del Boca F, Korner P, Brown J. *Adverse effects limit the usefulness of fluvoxamine for the treatment of alcoholism*. J. Subst. Abuse Treatment. 1993; 10: 283–287.
37. World Health Organization: *ICD-10. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO; 1993.
38. Hamilton M. *A rating scale for depression*. J. Neurol. Neurosurgery. 1960; 23: 56–62.
39. Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Brit. J. Med. Psychol. 1959; 32: 55–59.
40. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Washington DC. Department of Health, Education, and Welfare. 1976, 218–222.
41. Anton RF, Moak DH, Latham PK. *The Obsessive Compulsive Drinking Scale. A new method of assessing outcome in alcoholism treatment studies*. Arch. Gen. Psychiatry. 1996; 53: 225–231.
42. *Scandinavian Society of Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations (UKU): The UKU side effects rating scale. Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics*, October 1986.
43. Chapuy P, Cuny G, Delomier Y, Galley P, Michel JP, Pareaud M, Marey C. *One year open study of tianeptine in 140 elderly patients with depression*. Presse Med. 1991; 20: 1844–1852.

44. Royer RJ, Royer-Morrot F, Paille F, Barrucand D, Schmitt J, DeFrance R, Salvadori C. *Tianeptine and its main metabolite pharmacokinetics in chronic alcoholism and cirrhosis*. Clin. Pharmacokinetics. 1999; 16: 186–191.

PODZIĘKOWANIA DLA ZESPOŁU BADAWCZEGO W SKŁADZIE :

Jacek Aleksiej, Jolanta Charewicz, Maria Ciunowicz, Marek Drechsler, Jolanta Ferszka, Mirosława Fijała, Jerzy Furman, Maciej Gołąb, Paweł Grynda, Ewa Juszcak, Ryszard Kocur, Wojciech Kołodziej, Zofia Kołtowska, Jacek Koprowicz, Jadwiga Krawczyk, Jan Latała, Małgorzata Lewicka, Dariusz Malicki, Lech Marczuk, Tomasz Matłowski, Jacek Olesiński, Renata Ostrowska, Bożena Piaścik-Zambrowska, Rafał Pniewski, Marek Przybyszewski, Maria Radziwoń, Jerzy Samochowiec, Michał Skalski, Adam Snopek, Katarzyna Staroń, Krystyna Tarczyńska, Iwona Trzaska-Dąbrowska, Joanna Waniek, Grzegorz Wasiński, Janusz Wołoszyn, Wojciech Ziemkowski.

Otrzymano: 14.07.2005

Zrecenzowano: 22.08.2005

Przyjęto do druku: 7.01.2006

Adres: Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień

Instytut Psychiatrii i Neurologii

02-957 Warszawa, al. Sobieskiego 9