Wyniki

Trzy grupy pacjentów leczonych poszczególnymi lekami przeciwdepresyjnymi charakteryzowały się podobnym nasileniem objawów depresji ocenianych za pomocą skali Hamiltona. Wyniki przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Nasilenie objawów depresji w skali Hamiltona (wartości średnie)

Grupa	Dni leczenia				
	0	7	14	28	K
Imipramina (n = 30)	34,0	30,6	20,2	12,0	6,0
Doksepina (n = 30)	28,0	25,0	19,4	11,2	6,4
Mianseryna (n = 30)	33,0	30,2	19,0	12,2	5,8

chi^2 – nieistotne różnice nasilenia depresji w poszczególnych grupach lekowych

Przeprowadzono analizę zapisu ekg w poszczególnych dniach leczenia. Liczbę pacjentów ze zmianami ekg przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Liczba pacjentów ze zmianami ekg w trakcie kuracji imipraminą, doksepiną i mianseryną

Grupa	Dzień leczenia			
	0	7	14	28
Imipramina (n = 30)	2 (7%)	16 (53%)	20 (67%)	11 (37%)
Doksepina (n = 30)	3 (10%)	12 (40%)	16 (53%)	10 (33%)
Mianseryna (n = 30)	4 (13%)	4 (13%)	3 (10%)	2 (6%)

Jak wynika z tabeli liczba pacjentów ze zmianami ekg, szczególnie po 7 i 14 dniu leczenia imipraminą i doksepiną zdecydowanie wzrastała. Nie obserwowano natomiast występowania nowych zmian ekg u pacjentów leczonych mianseryną.

Zmiany w zakresie poszczególnych odcinków zapisu ekg prezentuje tabela 3. W porównaniu z zapisami wykonanymi przed i po zakończeniu leczenia obserwowano istotne statystycznie zmiany zapisu ekg polegające na wydłużeniu odcinków PQ oraz QTc i zmianach załamka T u chorych leczonych imipraminą i doksepiną. Zmiany te występowały szczególnie wyraźnie po 7 i 14 dniu leczenia. W trakcie leczenia mianseryną nie obserwowano żadnych istotnych odchyleń w zapisie ekg.

Tabela 3. Zmiany ekg w czasie kuracji imipraminą, doksepiną i mianseryną (wartości średnie)

	PQ (sek)	QTc (sek)	Załamek T_{II} (mm)	Załamek T_{VS} (mm)
Dzień 0				
Imipramina	0,168	0,391	2,03	4,73
Doksepina	0,165	0,380	2,23	4,02
Mianseryna	0,156	0,368	1,93	4,82
Dzień 7				
Imipramina	0,175*	0,406*	1,76*	4,36*
Doksepina	0,170	0,410*	1,96*	3,60**
Mianseryna	0,156	0,368	1,93	4,82
Dzień 14				
Imipramina	0,187**	0,434**	1,57**	4,02**
Doksepina	0,175*	0,410*	1,78**	3,40**
Mianseryna	0,157	0,368	1,94	4,83
Dzień 28				
Imipramina	0,178*	0,413*	1,82*	4,42*
Doksepina	0,168	0,400	1,96*	3,80*
Mianseryna	0,158	0,367	1,97	4,84

Różnice w stosunku do dnia 0
* $p < 0,05$ (Test Friedmana)
** $p < 0,01$ (Test Friedmana)

Badano także zmiany częstości tętna, ciśnienia krwi oraz wykonano próbę ortostatyczną w kolejnych dniach badań. Wyniki badań przedstawia tabela 4.

Obserwowano przyspieszenie częstości tętna u większości chorych leczonych imipraminą 21 (70%), ponad połowy leczonych doksepiną 16 (53%) i tylko u 2 (7%) osób leczonych mianseryną w 7 dniu leczenia. Zmiany ciśnienia krwi, zarówno podwyższenie, jak i obniżenie w stosunku do normy wiekowej, obserwowano u 19 (63%) pacjentów leczonych imipraminą, u 18 (60%) leczonych doksepiną oraz u 3 (10%) chorych leczonych mianseryną.

W przypadku leczenia mianseryną tylko u 1 chorego obserwowano patologiczną reakcję ortostatyczną. Wyraźnie częstsza była liczba pacjentów z patologiczną reakcją ortostatyczną leczonych imipraminą 17 (57%) i doksepiną 11 (37%).

Tabela 4. Liczba pacjentów ze zmianami częstości tętna, ciśnienia krwi oraz patologicznymi reakcjami ortostatycznymi w trakcie kuracji imipraminą, doksepiną i mianseryną

Lek	Przyspieszenie częstości tętna > 90 u/min				Zmiany ciśnienia krwi				Patologiczna reakcja ortostatyczna			
	0	7	14	28	0	7	14	28	0	7	14	28
Imipramina (n = 30)	4	21	18	11	0	19	16	8	2	17	13	6
Doksepina (n = 30)	3	16	13	8	0	18	15	7	3	11	8	4
Mianseryna (n = 30)	0	2	2	1	0	3	2	1	0	1	1	0

0, 7, 14, 28 – dni kuracji

W 14 dniu leczenia obserwowano zmiany częstości tętna, ciśnienia krwi oraz patologiczne reakcje ortostatyczne o nasileniu podobnym jak w 7 dniu. Natomiast w 28 dniu badania objawy te ulegały normalizacji.

Omówienie

Uzyskane wyniki pozwalają stwierdzić, że badane leki charakteryzowały się podobną skutecznością działania przeciwdepresyjnego w zespołach depresyjnych występujących po 60 roku życia, przy czym doksepinę stosowano u pacjentów o nieco mniejszym wyjściowym nasileniu depresji. Analiza działania badanych leków na układ krążenia osób powyżej 60 roku życia wykazała, że zarówno imipramina, jak i doksepina powodują, szczególnie w 7 i 14 dniu leczenia, szereg niekorzystnych zmian, tak w zakresie częstości tętna i ciśnienia krwi, jak i w zapisie krzywej elektrokardiograficznej. Zmiany te świadczą zarówno o cholinolitycznym działaniu powyższych leków, a także o ich bezpośrednim kardiotoksycznym wpływie na mięsień sercowy. Badania nasze potwierdzają doniesienia innych autorów, którzy wykazali istnienie podobnych zmian po stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (1, 2, 4, 5, 9).

W przypadku grupy pacjentów leczonych mianseryną nie obserwowano istotnych zmian w zakresie częstości tętna, ciśnienia krwi i wyników próby ortostatycznej. Potwierdza to doniesienia o braku istotnego działania cholinolitycznego tego leku, także u osób starszych (3, 6, 7, 8). Brak zmian w zakresie krzywej ekg po zastosowaniu mianseryny, nawet w początkowej fazie jej działania, wskazuje również na to, że jest ona lekiem pozbawionym ryzyka działania kardiotoksycznego i może być bezpiecznie stosowana u osób w podeszłym wieku.

Wnioski

1. Kliniczny efekt przeciwdepresyjny imipraminy, doksepiny i mianseryny był podobny, lecz miały one różny wpływ na układ krążenia.

2. W czasie leczenia imipraminą obserwowano istotne zmiany ciśnienia krwi, czynności serca i patologiczne reakcje ortostatyczne. Podobne zmiany powodowała doksepina.
3. Istotne statystycznie zmiany ekg (wydłużenia czasu przewodzenia przedsionkowo-komorowego i skurczu elektrycznego serca oraz spłaszczenie załamków T) występowały w trakcie kuracji imipraminą. Podobne zmiany, lecz o mniejszym nasileniu powodowała doksepina.
4. W czasie leczenia mianseryną nie obserwowano istotnych zmian ekg i ciśnienia krwi, jak również patologicznych reakcji ortostatycznych. Mianseryna była dobrze tolerowana przez pacjentów z depresją w wieku starszym.

Piśmiennictwo

1. Burgess C.D., Turner P., Wadsworth J.: Cardiovascular responses to mianserin hydrochloride: a comparison with tricyclic antidepressant drugs. Br. J. Clin. Pharmacol. 1978, 5S: 21S-25S
2. Eklund K., Dunbar G.C., Pinder R.M., Steffensen K.: Mianserin and imipramine in the treatment of elderly patients. Acta Psychiatr. Scand. 1985, 72 Suppl. 320: 54-59
3. Khan M.C., Bennie E.H., Stulemeyer S.M., Ravens M.A.: Mianserin and doxepin in the treatment of outpatient depression with anxiety. Br. J. Pharmacol. 1983, 15 Suppl 2: 213S-218S
4. Mielke D.: Adverse reactions of thymoleptics w: Depression red. D.M. Gallant, G.M. Simpson, Spectrum Publ. Inc. N. York 1976, 273-290
5. Montgomery S.A., Roy D., Wynn-Sillson S., Robinson C., Montgomery D.B.: Plasma levels and clinical response with imipramine in a study comparing efficacy with mianserin and nomifensine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1983, 15 Suppl. 2: 205S-211S
6. Möller M., Thayssen P., Kragh-Sörënsen P.: Mianserin: cardiovascular effects in elderly patients. Psychopharmacology 1983, 80, 174-177
7. Pużyński S.: Depresja i zaburzenia afektywne, PZWL, Warszawa, 1996
8. Rajewska J.: Badania układu krążenia u chorych na depresję w czasie leczenia lekami przeciwdepresyjnymi. Psychiatr. Pol., 1985, 19, 4, 271-284
9. Review of the cardiovascular effects of heterocyclic antidepressants. J. of Clin. Psychiatry. 1993, 54, 16-22.