

UČINKOVITOST IN VARNOST MIRTAZAPINA (MIRZATEN®) V ZDRAVLJENJU VELIKE DEPRESIVNE EPIZODE

Dragan Terzić, Vojko Rebolj***

POVZETEK

Namen raziskave je bil ugotoviti varnost in učinkovitost mirtazapina v zdravljenju bolnikov z veliko depresivno epizodo, pozornost pa je bila namenjena tudi doseganju remisije depresije in učinkovitosti mirtazapina v zdravljenju anksioznosti in v izboljšanju spanja. Raziskava je bila prospektivna, multicentrična in odprta in je trajala osem tednov. Vanjo je bilo vključenih 113 bolnikov (starih od 23 do 88 let), ki so na dan dobivali od 15 do 45 mg mirtazapina. Za spremljanje učinkovitosti so bile uporabljene 17-stopenjska Hamiltonova lestvica za ocenjevanje depresije (HAM-D) in ocenjevalne lestvice celotnega kliničnega vtisa CGI (Clinical Global Impression). Za spremljanje vpliva na anksioznost in spanje sta upoštevana faktorja I (anksioznost) in VI (nespečnost) Hamiltonove lestvice. Povprečni dnevni odmerek mirtazapina ob koncu zdravljenja je bil 35,7 mg. Po sedmih dneh zdravljenja se je odziv pokazal pri 30,4 % bolnikov, ob koncu zdravljenja pa pri 97,1 %. Remisijo je na koncu zdravljenja doseglo 51,5 % bolnikov. Po prvem tednu zdravljenja z mirtazapinom sta se pri bolnikih statistično pomembno zmanjšali anksioznost in nespečnost. Zaradi neželenih učinkov je bilo zdravljenje prekinjeno pri 2,9 % bolnikov. Z raziskavami smo potrdili varnost, izjemno učinkovitost in hiter začetek učinkovanja mirtazapina v zdravljenju depresije, posredno pa tudi njegov ugoden vpliv na spanje in hiter anksiolitični učinek.

UVOD

Triciklični antidepresivi (TCA) so bili po odkritju 1957. leta (1) standard v zdravljenju depresij. Kljub njihovi učinkovitosti pa so zaradi številnih pomanjkljivosti (neželeni učinki, toksičnost pri prevelikem odmerjanju) razvili selektivnejše zaviralce ponovnega privzema serotonina (SSRI), ki so bistveno varnejši, bolniki jih bolje prenašajo, pa tudi njihova uporaba je enostavnejša. SSRI so zato hitro nadomestili TCA, ki so veljali za zdravila prvega izbora v zdravljenju depresij. V klinični praksi in raziskavah pa se je pokazalo, da je učinkovitost SSRI nekoliko slabša od učinkovitosti TCA, še posebej pri hudi obliki depresije. (2, 3) Ključnega pomena za slabšo učinkovitost je najverjetneje ožji biokemični spekter učinka SSRI, torej njihova selektivnost za serotonin. V prid temu govori tudi dejstvo, da je bil sertralin, ki poleg serotonina v manjši meri zavira tudi privzem dopamina, v zdravljenju hude oblike depresije učinkovitejši od drugih

*Prim. Dragan Terzić, dr. med., spec. psihiater, Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana Polje, e-naslov: dragan.terzic@psih-klinika.si

** Vojko Rebolj, dr. med., Krka, d. d., Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, e-naslov: vojko.rebolj@krka.biz

SSRI (2). Cilj razvoja mirtazapina je bil zato doseči večjo biokemično širino in s tem učinkovitost, primerljivo s TCA, ter prenašanje, ki bo primerljivo s prenašanjem SSRI. Klinične raziskave so potrdile, da je učinkovitost mirtazapina vsaj primerljiva s TCA in večja od SSRI, ob tem pa mirtazapin ne povzroča pomembnejših antiholinergičnih in srčno-žilnih neželenih učinkov niti za SSRI tipičnih prebavnih neželenih učinkov in spolnih motenj. (4)

Zaradi omenjenih lastnosti je mirtazapin v zdravljenju depresij zelo pomemben. Bolniki ga prenašajo enako dobro kot SSRI, njegova učinkovitost pa je večja in učinek hitrejši, kar je še posebej ugodno za bolnike s hujšo obliko depresije. Ima drugačen profil neželenih učinkov, zato je primeren tudi ta bolnike, ki zdravljenja s SSRI niso prenašali. Ne povzroča spolnih motenj, zato je primeren za vse spolno aktivne bolnike, zaradi sekundarnih farmakodinamičnih lastnosti pa tudi za izrazito anksiozne ali nespeče bolnike. (4)

Namen te raziskave je bil potrditi učinkovitost in varnost mirtazapina v zdravljenju bolnikov z veliko depresivno epizodo po diagnostičnih merilih Diagnostičnega in statističnega priročnika Ameriškega psihiatričnega združenja, 4. izdaja (DSM IV), ter ugotoviti njegovo učinkovitost v zdravljenju anksioznosti in nespečnosti in v doseganju remisije depresije.

Mirtazapin je bil pod imenom Mirzaten v Sloveniji registriran 2003. leta. Opravljena je bila bioekvivalenčna raziskava, ki je pokazala, da je zdravilo Mirzaten bioekvivalentno zdravilu originatorja.

METODE

Raziskava je bila poregistracijska (IV. faza), prospektivna, multicentrična in odprta. Sodelovalo je 26 psihiatrov iz 17 ustanov oz. preiskovalnih centrov iz 13 različnih krajev po Sloveniji. Potekala je v skladu s helsinško deklaracijo in dobro klinično prakso, odobrila jo je državna etična komisija. Prijavljena je bila pri Agenciji Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke in pri evropski agenciji za zdravila.

Bolniki

V raziskavo so bili vključeni moški in ženske, stari od 18 do 65 let, z veliko depresivno epizodo, diagnosticirano po merilih DSMI IV.

Bolniki so bili zdravljeni ambulantno ali bolnišnično, doseči pa so morali vsaj 18 točk na 17-stopenjski HAM-D, kar ustreza merilom za vsaj zmerno hudo obliko depresije. Bolniki so se morali strinjati z vključitvijo v klinično raziskavo (pisna privolitev bolnika), bolnice v rodni dobi pa so morale uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

V raziskavo niso bili vključeni bolniki z depresivno epizodo, ki je trajala več kot 12 mesecev, bolniki, ki se niso odzvali na najmanj 6-tedensko zdravljenje depresivne epizode z najmanj dvema antidepresivoma v ustreznih odmerkih, bolniki s shizofrenijo ali s trenutnimi drugimi psihotičnimi motnjami ob prvem pregledu ali pa s tovrstnimi

motnjami v anamnezi. Prav tako niso bili vključeni bolniki z motnjo hranjenja, epilepsijo, bolniki, nagnjeni k zasvojenosti ali zlorabi alkohola in mamil, bolniki z znano preobčutljivostjo za mirtazapin, bolniki, ki so sočasno jemali katero od nedovoljenih zdravil, in tisti, ki iz kakršnegakoli razloga niso mogli samostojno odločati o sodelovanju v raziskavi ali izpolnjevati zahtev protokola.

Iz raziskave so bili izključeni bolniki, ki so se začeli zdraviti z zdravilom, ki bi lahko vplivalo na rezultate zdravljenja, ali z drugimi oblikami zdravljenja (elektrokonvulzivna terapija, psihoterapija). Izključeni so bili tudi bolniki, ki so v tednu dni zdravljenja izpustili dva ali več odmerkov mirtazapina, in tisti, pri katerih so se pojavili zelo neželeni učinki. Bolniki so bili izključeni tudi v primeru neustrezne učinkovitosti zdravljenja, zaradi katere je bila potrebna sprememba zdravljenja, ki je bila v neskladju s protokolom. Bolniki so lahko kadar koli samovoljno prekinili sodelovanje v klinični raziskavi.

Zdravljenje

Prvi in drugi dan zdravljenja so bolniki prejeli po 15 mg mirtazapina na dan, od tretjega dneva naprej pa so jim dajali po 30 mg. Na začetku drugega tedna zdravljenja so preiskovalci glede na klinični odgovor in neželene učinke lahko povečali odmerek na 45 mg mirtazapina na dan, kar je bil tudi največji dovoljeni odmerek v raziskavi. Možno je bilo tudi kasnejše prilagajanje odmerka (od 15 do 45 mg mirtazapina na dan), ki je bilo odvisno od učinkovitosti in neželenih učinkov.

Po začetnem obisku (ob vključitvi v raziskavo in na začetku zdravljenja) so bili kontrolni obiski po 7, 14, 28, 42 in 56 dneh zdravljenja.

V ustreznem intervalu (glede na farmakokinetiko posameznega zdravila) je bilo treba pred začetkom zdravljenja z mirtazapinom prekiniti zdravljenje s fluoksetinom, z benzodiazepini (razen s kratkotrajno delujočimi), z zaviralci MAO ali z drugimi psihotropnimi zdravili ter z elektrokonvulzivno terapijo (3 mesece pred začetkom) in s psihoterapevtsko obravnavo (vsaj 4 tedne pred začetkom).

Med klinično raziskavo ni bilo dovoljeno zdravljenje z drugimi psihotropnimi zdravili, tudi z antihistaminiki. Izjemoma je bila pri nespečnosti dovoljena uporaba zolpidema, največ 20 mg na dan, pri anksioznosti pa srednjedolgo delujočega benzodiazepina alprazolama, največ do 1,5 mg na dan, vendar ne več kot 3-krat na teden in ne na dan kontrolnega obiska.

Preiskovalci so na začetnem in zadnjem obisku opravili meritve krvnega tlaka, pulza, telesne višine in mase.

Spremljanje učinkovitosti

Preiskovalci so psihično stanje bolnika ocenjevali s standardnima ocenjevalnima lestvicama HAM-D in CGI; slednja ocenjuje celotni klinični vtis o jakosti depresije (CGI-severity) in spremembi bolnikovega stanja (CGI-improvement).

Odgovor na zdravljenje je bil definiran kot vsaj 50-odstotno izboljšanje glede na začetek

zdravljenja po lestvici HAM-D ali pa kot rezultat 1 (izrazito izboljšanje) ali 2 (srednje izboljšanje) po lestvici CGI-i.

Remisija depresije je bila definirana kot rezultat, manjši ali enak 7 po lestvici HAM-D. Učinkovitost mirtazapina proti nespečnosti je bila ocenjena na podlagi faktorja VI lestvice HAM-D, tj. vsota postavk 4 (zgodnja nespečnost), 5 (srednja nespečnost) in 6 (pozna nespečnost). Učinkovitost mirtazapina pri anksioznosti je bila ocenjena na podlagi faktorja I lestvice HAM-D, tj. vsota postavk 10 (psihična anksioznost), 11 (somatska anksioznost), 12 (gastrointestinalni simptomi), 13 (splošni somatski simptomi), 15 (hipohondrija) in 17 (uvid). Omenjena faktorja sta bila tudi v preteklih raziskavah pogosto uporabljena kot merili za zmanjšanje nespečnosti oz. izboljšanje spanja ter zmanjšanje anksioznosti (5, 6).

Po koncu klinične raziskave so preiskovalci in bolniki podali še splošno subjektivno končno oceno zdravljenja, ki so jo ovrednotili kot odlično, dobro ali nezadovoljivo. Poleg tega so preiskovalci ob koncu zdravljenja na podlagi lastne presoje ocenili bolnikovo stanje (kot »ni bolan«, »je mejno bolan«, »je blago bolan«, »je zmerno bolan« ali »je hudo bolan«).

Spremljanje varnosti in prenašanja

Spremljanje neželenih učinkov je potekalo na osnovi samoiniciativnega poročanja bolnikov, ki ga je preiskovalec lahko spodbudil s posrednim vprašanjem, npr. »Ali se na kakršen koli način počutite drugače kot na začetku zdravljenja?« Preiskovalci bolnikov niso neposredno spraševali o posameznih neželenih učinkih.

Preiskovalci so ocenjevali jakost neželenega učinka (blag, zmeren ali hud), njegovo trajanje (enkratno, občasno, stalno) in možno vzročno povezanost zdravljenja z mirtazapinom ter ukrepe, vezane na pojav neželenega učinka.

Statistična analiza

V statistični analizi raziskave sta bili uporabljeni dve metodi: predznačeni test, ki je podoben Wilcoxonovemu testu predznačenih rangov (le-ta je neparametrični analog parnemu t-testu), vendar upošteva samo smer (predznak) posameznih razlik, ne pa njihove velikosti, in parni t-test.

Za računski del statistične analize je bil uporabljen program Microsoft Excel 2003.

REZULTATI

Bolniki

V raziskavo je bilo vključenih 113 bolnikov. Dva bolnika sta bila iz statistične analize izključena zaradi kršenja protokola, pri devetih pa so raziskavo prekinili zaradi nesodelovanja ali drugih vzrokov (z izjemo prekinitve zaradi neželenih učinkov). Tako sta bila v analizo varnosti zdravljenja vključena 102 bolnika. Pri 30 bolnikih so bili

kontrolni pregledi opravljani v nepravilnih časovnih razmikih, pri treh pa je bila zaradi neželenih učinkov in neučinkovitosti raziskava predčasno prekinjena. Zato je bilo v analizo po protokolu o učinkovitosti mirtazapina vključenih 69 bolnikov.

V dodatno analizo smo vključili tudi vse bolnike, pri katerih so bili kontrolni pregledi opravljani v (po protokolu) ustreznem časovnem intervalu glede na začetek zdravljenja. Tako sta bila v analizo prvega kontrolnega obiska po sedmih dneh zdravljenja vključena 102 bolnika, v analizo zadnjega kontrolnega obiska po 56 dneh zdravljenja pa je bilo vključenih 98 bolnikov.

Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 47 let (\pm 12 let). Večina (70 %) je bilo žensk. Pri 40 % bolnikov je šlo za prvi pojav depresije, 23 % bolnikov je imelo pred trenutno epizodo depresije že eno epizodo, 10 % bolnikov dve epizodi, 27 % pa tri depresivne epizode ali več.

Ob vključitvi v raziskavo je trenutna depresivna epizoda pri 16 % bolnikov trajala dva do tri tedne, pri 29 % tri do štiri tedne, pri 16 % en do dva meseca in pri 39 % bolnikov celo več kot tri mesece.

Pred vključitvijo se je skoraj polovica bolnikov (48 %) že zdravila z drugim antidepresivom, najpogosteje s fluoksetinom (14,5 %), citalopramom (10,1 %) in paroksetinom (8,7 %). Bolniki so se zaradi trenutne epizode depresije pred vključitvijo v raziskavo zdravili tudi z escitalopramom, moklobemidom, venlafaksinom, sertralinom in drugimi antidepresivi ter z anksiolitiki in antipsihotiki. Najpogostejši vzrok zamenjave zadnjega antidepresiva z mirtazapinom je bila neučinkovitost, med drugimi vzroki pa so bili tudi prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov in nezadostno, le delno izboljšanje depresije.

Odmerki mirtazapina

Preiskovalci so po enem tednu fiksnega odmerjanja po protokolu lahko prilagajali odmerke, in sicer med 15 mg in 45 mg na dan glede na bolnikov odziv na zdravljenje in neželene učinke. Ob koncu zdravljenja je bil povprečni odmerek mirtazapina 35,7 mg na dan. 41 % bolnikov se je ob koncu raziskave zdravilo z dnevnim odmerkom 45 mg, 56 % bolnikov s 30 mg in 3 % bolnikov s 15 mg mirtazapina na dan.

Sočasno zdravljenje

Med raziskavo je 49 % bolnikov jemalo druga zdravila, najpogosteje alprazolam (24,6 %) in zolpidem (14,5 %), posamezni bolniki pa so jemali analgetike, antihipertenzive, antirevmatike in druga zdravila. Po začetku zdravljenja z mirtazapinom so alprazolam ukinili pri 35 % bolnikov (izmed tistih, ki so se ob začetku zdravili z alprazolamom), pri 11 % pa so odmerek alprazolama zmanjšali. Podobno so ukinili zdravljenje z zolpidemom pri 40 % bolnikov (4 od 10).

Laboratorijski testi in druge preiskave

Povprečne vrednosti diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka ter pulza se pred raziskavo in ob njenem zaključku niso statistično ali klinično pomembno razlikovale.

Povprečna telesna masa se je med raziskavo povečala za 2,8 kg ($p < 0,001$). Indeks telesne mase (ITM) se je povečal za 1 (s 25,7 na 26,7; $p < 0,001$).

Učinkovitost

Pri bolnikih, vključenih v analizo po protokolu, je bil povprečni rezultat lestvice HAM-D ob vključitvi 27,6, kar pomeni, da je šlo v povprečju za zelo hudo obliko depresije. Že po enem tednu zdravljenja se je povprečni rezultat zmanjšal za 5,3 točke (za 19,2 %), na 22,3, kar je statistično pomembna razlika ($p < 0,001$). Do konca zdravljenja se je povprečni rezultat zmanjšal na 8 točk oz. za 71 % ($p < 0,001$ v primerjavi s pregledom ob vključitvi) (diagram 1).

Dodatna analiza širše skupine bolnikov ($N = 102$) je rezultate potrdila. Povprečno število točk po HAM-D je bilo na začetku raziskave 26,7, po prvem pregledu 21,5 (zmanjšanje za 16,8 %) in po zadnjem pregledu 7,5 (zmanjšanje za 71,9 %).

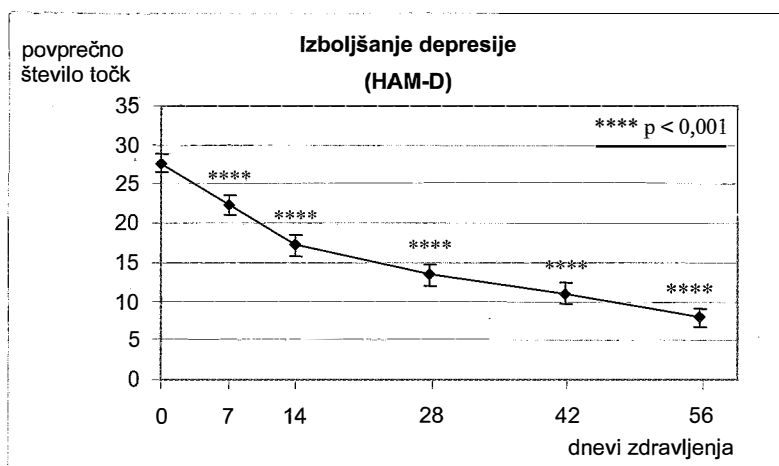


Diagram 1: Izboljšanje depresije po HAM-D. Bolniki po protokolu, $N = 69$.

Ob vključitvi v raziskavo je bilo 57 % bolnikov po lestvici CGI-s ocenjenih kot »hudo bolan« ali »zelo hudo bolan«. Na koncu je bilo tako ocenjenih bolnikov le še 1 %, 65 % bolnikov pa je bilo ocenjenih kot »ni bolan« ali »mejno bolan« (diagram 2). Povprečni rezultat po CGI-s je bil ob vključitvi 5,6, do konca raziskave pa se je zmanjšal na 2,1 ($p < 0,001$).

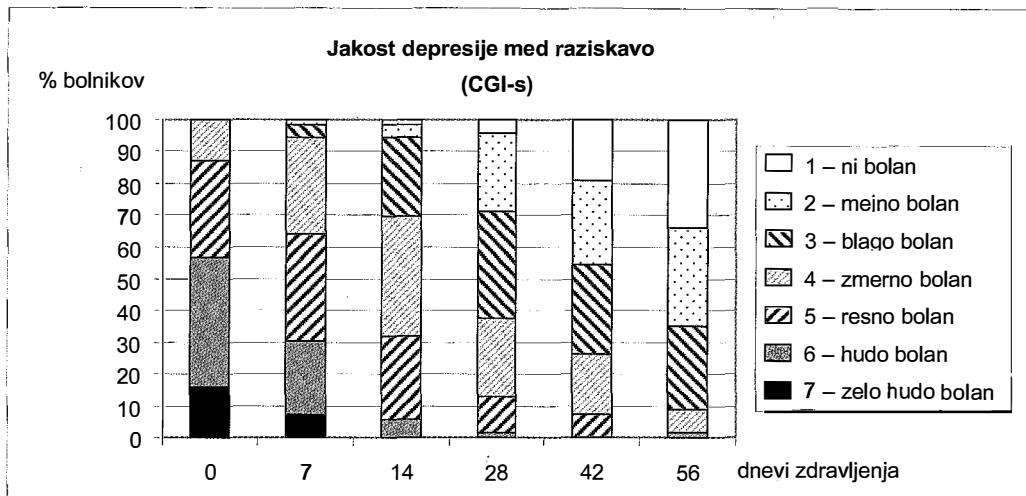


Diagram 2: Porazdelitev bolnikov glede na jakost depresije (po CGI-s). Bolniki po protokolu, N = 69.

Po enem tednu zdravljenja so preiskovalci po lestvici CGI-i počutje pri 29 % bolnikov ocenili kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«, ob koncu raziskave je bilo takih bolnikov že 90 % (diagram 3).

Podobni so tudi rezultati dodatne analize večjega vzorca bolnikov: povprečni rezultat CGI-s je bil ob vključitvi 5,4, ob koncu raziskave pa 2,1. Po enem tednu zdravljenja je bilo počutje pri 31 % bolnikov ocenjeno kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«, ob koncu je bilo takih 89 %.

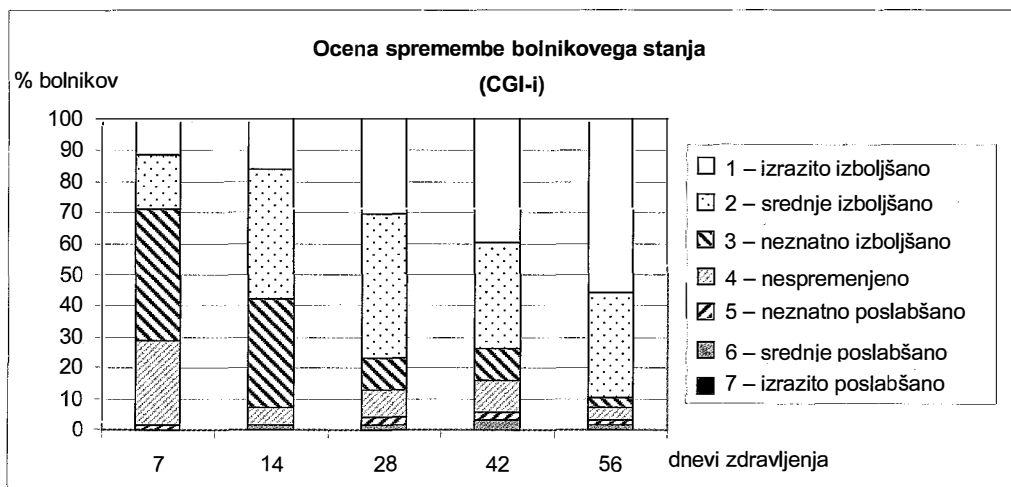


Diagram 3: Porazdelitev bolnikov glede na spremembo bolnikovega stanja (CGI-i). Bolniki po protokolu, N = 69.

Po sedmih dneh zdravljenja se je 30,4 % bolnikov odzvalo na zdravljenje glede na merila, določena v protokolu (vsaj 50-odstotno izboljšanje po HAM-D glede na začetek zdravljenja in/ali rezultat 1 ali 2 po CGI-i). Po dveh tednih je bilo takih bolnikov 58 %, ob koncu zdravljenja pa že 97,1 %. Remisijo depresije (HAM-D ≤ 7) je do konca zdravljenja dosegla več kot polovica (51,5 %) bolnikov (diagram 4).

Podobni so bili rezultati dodatne analize: po enem tednu zdravljenja se je nanj odzvalo 31,4 % bolnikov, ob koncu raziskave pa 96,9 %. Remisijo je ob koncu raziskave doseglo 57,1 % bolnikov.

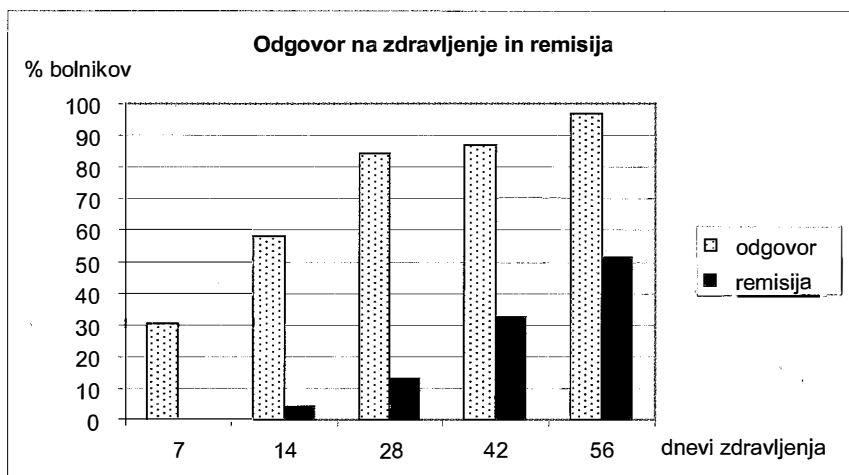


Diagram 4: Odstotek bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, in odstotek bolnikov z remisijo. Bolniki po protokolu, N = 69.

V analizi po protokolu je bil povprečni rezultat faktorja I lestvice HAM-D (anksioznost/somatizacija) ob vključitvi 9. Po enem tednu zdravljenja se je rezultat zmanjšal na 7,8, kar je statistično pomembna razlika ($p < 0,001$), do konca zdravljenja pa na 3,2 ($p < 0,001$ v primerjavi s pregledom ob vključitvi; diagram 5). Do največjega izboljšanja anksioznosti je prišlo v prvih dveh tednih zdravljenja z mirtazapinom. Faktor I lestvice HAM-D se je med celotno raziskavo zmanjšal za 64,4 %, od tega za polovico v prvih dveh tednih in za polovico v preostalih šestih tednih raziskave.

Dodatna analiza je rezultate potrdila: povprečni rezultat faktorja I lestvice HAM-D ob vključitvi je bil 8,8, pri prvem pregledu 7,4 in pri zadnjem 3,1.

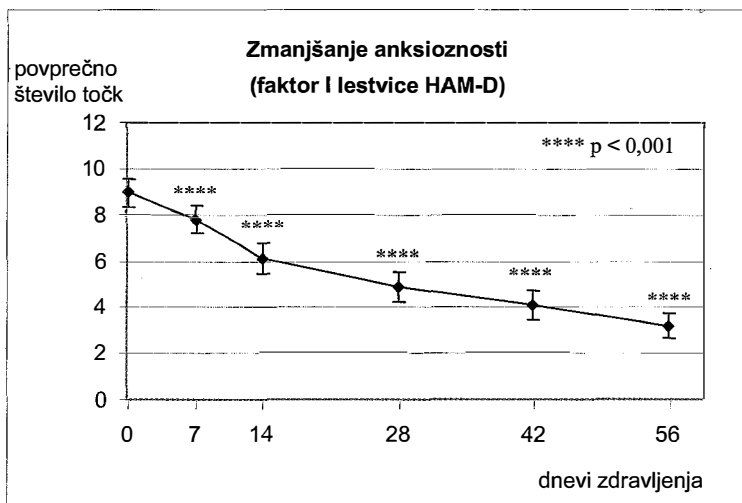


Diagram 5: Zmanjšanje anksioznosti (faktor I lestvice HAM-D – anksioznost/somatizacija). Bolniki po protokolu, N = 69.

Povprečno število točk faktorja I lestvice HAM-D (nespečnost) je bilo v analizi po protokolu pred zdravljenjem 3,6. Po enem tednu se je število točk zmanjšalo na 2,2 ($p < 0,001$), do konca raziskave pa na 0,6 točke ($p < 0,001$; diagram 6). Še izraziteje kot pri anksioznosti se je spanje najbolj izboljšalo v prvem in drugem tednu raziskave. Med začetkom in koncem raziskave se je število točk faktorja VI lestvice HAM-D zmanjšalo za 83,3 %. Že skoraj polovica izboljšanja (46,6 %) se je pokazala v prvem tednu zdravljenja, dodatnih 26,7 % v drugem in v zadnjih šestih tednih še preostalih 26,7 % (diagram 7).

Tudi dodatna analiza se po rezultatih ni bistveno razlikovala. Povprečno število točk faktorja VI lestvice HAM-D ob vključitvi je bilo 3,7, pri prvem pregledu 2,2 in pri zadnjem 0,6.

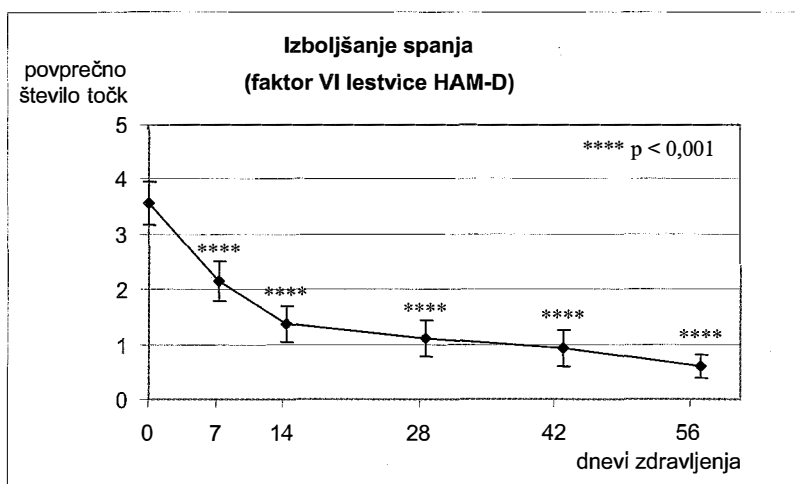


Diagram 6: Izboljšanje spanja (faktor VI lestvice HAM-D – nespečnost). Bolniki po protokolu, N = 69.

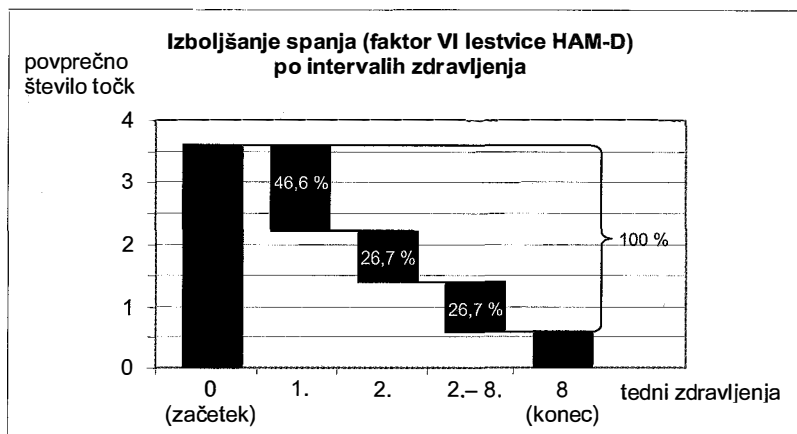


Diagram 7: Izboljšanje spanja (faktor VI lestvice HAM-D – nespečnost) po intervalih: v 1. tednu, v 2. tednu in v zadnjih 6 tednih zdravljenja. Skupno izboljšanje za 3,1 točke

Varnost

V analizo varnosti zdravljenja sta bila vključena 102 bolnika.

Pri treh bolnikih (2,9 %) so zdravljenje prekinili zaradi neželenih učinkov. Vzroki prekinitvev so bili huda vrtoglavica in zaspanost pri enem bolniku (po sedmih dneh zdravljenja), huda omotica, tremor in inapetenca pri drugem bolniku (prav tako po sedmih dneh zdravljenja) in pri tretjem bolniku hude bolečine v nogah, ki so se pojavile po 49 dneh zdravljenja.

Kadar koli v času raziskave se je vsaj en neželeni učinek pojavil pri 40 bolnikih (39,2 %). Najpogosteje so se neželeni učinki pojavljali v prvem tednu zdravljenja (pri 23,5 % bolnikov), pri vsakem naslednjem pregledu je bil odstotek manjši. Pri zadnjem pregledu je imelo vsaj en neželeni učinek še 14,1 % bolnikov (diagram 8).

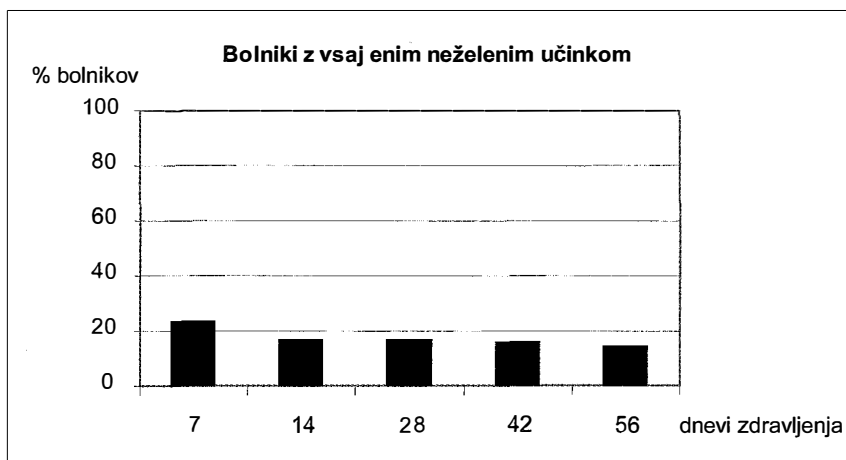


Diagram 8: Bolniki z vsaj enim neželenim učinkom. Vsi bolniki (N = 102).

Neželeni učinek	Bolniki, pri katerih se je pojavil neželeni učinek	
	Število	%
povečana telesna teža	9	8,8
povečan apetit	7	6,9
omotičnost	7	6,9
zaspanost	6	5,9
vrtočlavica	6	5,9
suha usta	4	3,9
glavobol	4	3,9
otekanje nog	4	3,9
potenje	4	3,9
zamegljen vid	3	2,9
bolečine v nogah	2	2
bruhanje	2	2
slabost	2	2
nespečnost	2	2
utrujenost	2	2
gastralgija, daljše spanje zjutraj, mravljinčenje v rokah, zaspanost čez dan, dvojni vid, epileptični napad, inapetenca, izpadanje las, izpuščaj po obrazu, jutranja utrujenost, kožne senzacije, motnje vida, palpitanje, pozabljivost, tesnoba, tremor	po 1	po 1

Tabela 1: Neželeni učinki v raziskavi. Vsi bolniki (N = 102).

Najpogostejši neželeni učinki so bili: povečana telesna teža (9 oz. 8,8 % bolnikov), omotičnost, povečan apetit (7 oz. 6,9 % bolnikov), zaspanost, suha usta, vrtočlavica, glavobol, otekanje nog, potenje in zamegljen vid (po 3 do 6 bolnikov). Pri posameznih bolnikih so se pojavljali še bolečine v nogah, bruhanje, daljše spanje zjutraj, gastralgija, slabost, nespečnost, utrujenost, mravljinčenje v rokah, dnevna zaspanost, dvojni vid, epileptični napad, inapetenca, izpadanje las, izpuščaj po obrazu, jutranja utrujenost, kožne senzacije, motnje vida, palpitanje, pozabljivost, pretirano znojenje, sediranost, tesnoba in tremor (tabela 1).

Pri 74,8 % neželenih učinkov so preiskovalci ocenili povezavo z zdravljenjem kot »možno«, pri ostalih kot »verjetno« (22,9 %) ali »ni povezave« (2,3 %). 40,8 % neželenih učinkov je bilo ocenjenih kot »blag«, 49,2 % kot »zmeren« in 10 % kot »hud«. Pri 10 bolnikih so zaradi neželenih učinkov zmanjšali odmerek mirtazapina, pri 3 so zdravljenje prekinili, pri ostalih (87,2 %) pa so zdravljenje nadaljevali brez sprememb.

Splošna končna ocena zdravljenja

Ob koncu raziskave so preiskovalci pri 58 % bolnikov ocenili zdravljenje z mirtazapinom kot »odlično«, pri 40,6 % kot »dobro« in pri 1,4 % kot »nezadovoljivo«. Zdravljenje so ocenjevali tudi bolniki: 47,8 % jih je zdravljenje ocenilo kot »odlično«, prav toliko kot »dobro«, 4,3 % pa kot »nezadovoljivo«.

Preiskovalci so ob zaključku raziskave 34,8 % bolnikov ocenili kot »ni bolan«, 58 % kot »mejno bolan« ali »blago bolan«, 5,8 % kot »zmerno bolan« in 1,4 % kot »hudo bolan« (diagram 9).

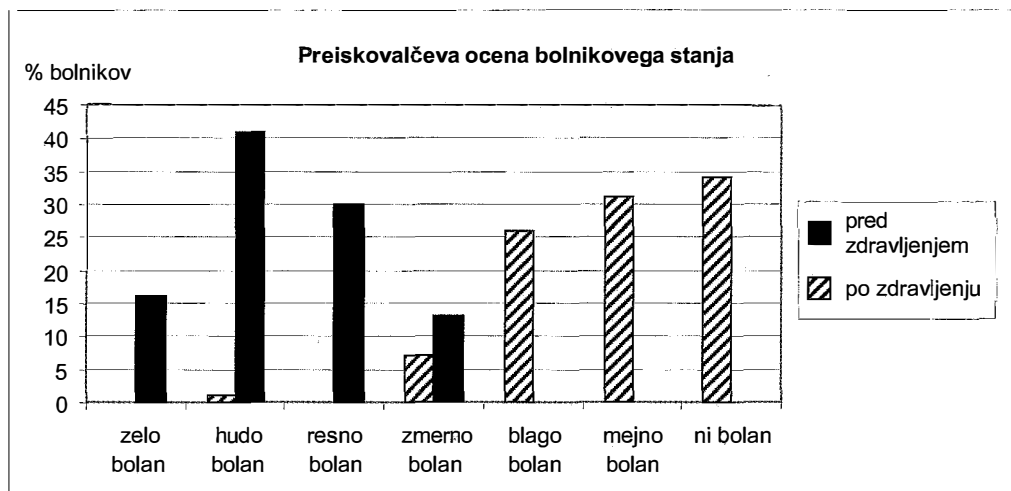


Diagram 9: Preiskovalčeva ocena bolnikovega stanja pred zdravljenjem in po njem.

RAZPRAVA

V tej raziskavi smo potrdili učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije. Lahko domnevamo, da so imeli vključeni bolniki hujšo obliko depresije od povprečja populacije. Povprečno število točk na lestvici HAM-D ob vključitvi je bilo namreč 27,6; to je rezultat, ki je že ustrezal merilu za hudo depresijo v nekaterih raziskavah (HAM-D > 25) (7), skoraj pa je dosegel tudi že merilo za hudo depresijo, to je manj ali enako 28 po HAM-D (8). Poleg tega se je skoraj polovica bolnikov v času trenutne epizode depresije že neuspešno zdravila z drugim antidepresivom. Najpogostejši vzrok zamenjave tega antidepresiva z mirtazapinom je bila prav njegova neučinkovitost ali premajhna učinkovitost.

Mirtazapin je pomembno zmanjšal depresivno simptomatiko. To zmanjšanje je bilo statistično pomembno na vseh kontrolnih pregledih raziskave. Izboljšanje depresije na vseh pregledih pa ni bilo le statistično, ampak tudi klinično pomembno. Razlika dveh točk na lestvici HAM-D je bila v preteklih raziskavah ocenjena kot klinično pomembna (9), v tej raziskavi pa je razlika med bolnikovim počutjem/bolezenskim stanjem na začetku zdravljenja z mirtazapinom in ob koncu raziskave znašala 19,6 točke (zmanjšanje za 71 %).

Klinični pomen izboljšanja depresije v tej raziskavi potrjujejo tudi drugi načini merjenja. V primerjavi z začetkom zdravljenja je bilo bolezensko stanje ob koncu raziskave kar pri 90 % bolnikov ocenjeno kot izrazito ali srednje izboljšano (po lestvici CGI-i). Tako je bilo ob koncu raziskave stanje pri več kot 65 % bolnikov po lestvici CGI-s ocenjeno kot »ni bolan« ali »mejno bolan«.

Običajno in pogosto uporabljeno merilo uspešnosti zdravljenja z antidepresivom je odgovor na zdravljenje, definiran z rezultatom, ki ga pokaže primerjava lestvic in ga dobimo s primerjavo rezultatov lestvic HAM-D in/ali CGI-i. V tej raziskavi je bil odstotek bolnikov, ki so se ugodno odzvali na zdravljenje z mirtazapinom, izredno visok, ob koncu raziskave je znašal kar 97,1 %. Pri sodobnem zdravljenju depresije pa le njeno izboljšanje ni več ustrezen cilj zdravljenja. Pomembna sta remisija oz. popolna odsotnost simptomov depresije in pa okrevanje. V naši raziskavi so bila za remisijo postavljena dokaj stroga merila – rezultat 7 ali manj po HAM-D. V nekaterih dosedanjih raziskavah je za remisijo zadoščal že rezultat, manjši od 8 po HAM-D (10). Povprečno končno število točk po HAM-D je bilo v tej raziskavi 8, več kot polovica bolnikov (51,5 %) pa je dosegla remisijo (po strožjih merilih) po osmih tednih zdravljenja.

Namen raziskave pa ni bil le ugotoviti, kakšna je splošna učinkovitost mirtazapina v zdravljenju depresije. Pri številnih bolnikih z depresijo se namreč depresivnim simptomom pridružijo tudi simptomi anksioznosti. Podatki kažejo, da je pri teh bolnikih nevarnost za samomor večja, poleg tega pa jih težje uspešno zdravimo. (11) Med raziskavo je mirtazapin izboljšal simptome anksioznosti za 64,4 % (merjeno kot faktor I lestvice HAM-D).

Druga in zelo pomembna težava bolnikov z depresijo je moteno spanje. Težave s spanjem ima do 90 % bolnikov z depresijo (12) in prav izboljšanje spanja pomembno prispeva k boljšemu sodelovanju bolnikov pri zdravljenju (13). Vendar nekateri antidepresivi na začetku zdravljenja težave s spanjem še dodatno poslabšajo. (14) Pri mirtazapinu tega zaradi blokade receptorja 5-HT₂ ne pričakujemo. Z dosedanjimi raziskavami so dokazali, da mirtazapin podaljša čas in kontinuiteto spanja ter ugodno vpliva na nekatere druge parametre spanja. (14) V tej raziskavi je bil vpliv mirtazapina na spanje merjen posredno, s pomočjo faktorja VI lestvice HAM-D. Rezultati so še prepričljivejši kot pri izboljšanju anksioznosti. Ob koncu raziskave je namreč mirtazapin zmanjšal povprečni rezultat faktorja VI lestvice HAM-D kar za 83,3 %. Rezultat je še toliko pomembnejši, ker motnje spanja niso bile eno izmed vključitvenih meril pri tej raziskavi, torej lahko domnevamo, da niso bile izrazitejše kot pri splošni populaciji depresivnih bolnikov.

Posredni dokaz o učinkovitem delovanju mirtazapina na anksioznost in njegovem ugodnem vplivu na spanje je tudi podatek, da se je število bolnikov, ki so pred mirtazapinom jemali anksiolitik in/ali uspavalo, med raziskavo zmanjšalo. 35 % bolnikov, ki so ob vključitvi jemali alprazolam, in 11 % bolnikov, ki so jemali zolpidem, je med raziskavo prenehalo jemati ta dodatna zdravila. Podobno so opažali v drugih raziskavah; npr. v raziskavi pri starejših bolnikih so opažali, da bolniki, zdravljeni z mirtazapinom, manj pogosto prejema dodatne anksiolitike ali hipnotike (15).

Pomembna prednost mirtazapina, ki so jo izpostavili v dosedanjih raziskavah, je hitrost delovanja. Mirtazapin je že po enem tednu izboljšal depresijo v večji meri kot placebo (14). To je v skladu z najnovjšimi ugotovitvami o učinkovanju antidepresivov (15). Naša raziskava sicer ni bila kontrolirana s placebom, prav tako ni bila primarno namenjena ocenjevanju hitrosti delovanja mirtazapina, kljub temu pa potrjuje nekatere ugotovitve prej omenjenih raziskav. Statistično pomembno izboljšanje depresije (merjeno s HAM-D) je bilo doseženo že po prvem tednu zdravljenja z mirtazapinom. Ponovno je treba poudariti klinični pomen sprememb. Število točk po HAM-D se je po enem tednu zmanjšalo za več kot 5, počutje kar 29 % bolnikov je bilo v tem času po CGI-i ocenjeno kot »izrazito izboljšanje« ali »srednje izboljšanje«. Podoben podatek nam da odstotek bolnikov, pri katerih se je učinek zdravljenja z mirtazapinom pokazal že po enem tednu. Takih je bilo po enem tednu že skoraj tretjina (30,4 %). Prav odgovor na zdravljenje je pogosto uporabljeno merilo za začetek delovanja antidepresiva. (16)

Ugotovljeno podpirata tudi analizi obeh faktorjev lestvice HAM-D, torej učinkovitost glede anksioznosti in izboljšanja spanja. Polovica izboljšanja anksioznosti se je pokazala v prvih dveh tednih raziskave. Pri izboljšanju spanja je bil hiter učinek še izrazitejši: skoraj polovica izboljšanja (46,6 %) se je pokazala že v prvem tednu zdravljenja, izboljšanje v prvih dveh tednih skupaj pa je znašalo 73,3 %. Tudi pretekle raziskave so dokazovale, da je izboljšanje spanja z mirtazapinom največje prav na začetku, v prvih dneh zdravljenja (17).

Povprečni odmerek mirtazapina v tej raziskavi (35,7 mg na dan) je podoben odmerkom v dosedanjih raziskavah z mirtazapinom. Čeprav raziskave dokazujejo, da je zdravljenje z mirtazapinom varno začeti že s 30-miligramskim odmerkom (to je odmerek, ki najpogosteje zadostuje tudi v nadaljevalnem zdravljenju) (18), smo se v tej raziskavi odločili za nekoliko počasnejše titriranje odmerka, saj tako zahteva uradno registrirano odmerjanje v Povzetku glavnih značilnosti zdravila Mirzaten. Kljub temu so bolniki že od tretjega dneva raziskave prejemali običajno učinkovit odmerek mirtazapina, to je 30 mg na dan.

Bolniki so mirtazapin dobro prenašali. Pojavili so se najpogostejši zanj značilni neželeni učinki (19, 20, 21). Vsaj en neželeni učinek se je pojavil pri 40 bolnikih (39,2 %), vendar so le trije bolniki (2,9 %) zaradi tega prekinili zdravljenje. Neželeni učinki so bili relativno blagi, saj je 87,2 % bolnikov, ki so imeli neželene učinke, zdravljenje lahko nadaljevalo brez prilagajanja odmerkov mirtazapina. Najpogosteje so se pojavljali povečanje telesne mase, povečan apetit in zaspanost, ki so ob zdravljenju z mirtazapinom pričakovani neželeni učinki. Povprečna telesna masa bolnikov se je v naši raziskavi povečala za 2,8 kg. Tudi v drugih raziskavah so v začetnem obdobju zdravljenja opazili povečanje telesne mase, ki je bilo večje kot pri placebo, vendar manjše kot pri TCA (22). V dolgotrajnejših raziskavah se je pokazalo, da je povečanje telesne mase večje kot pri placebo le v prvih 8 do 12 tednih zdravljenja, v nadaljevanju pa je primerljivo s povečanjem pri bolnikih, ki dobivajo placebo (23). Serotoninergični neželeni učinki, značilni za SSRI (skupaj z venlafaksinom), so se pri zdravljenju z mirtazapinom pojavljali le pri posameznih bolnikih, kar je glede na farmakološke značilnosti mirtazapina tudi pričakovano.

Kot pri številnih drugih antidepresivih je tudi za mirtazapin značilno, da se neželeni učinki pojavljajo predvsem na začetku zdravljenja, kasneje pa se njihova pogostost zmanjšuje. V tej raziskavi se je število bolnikov z vsaj enim neželenim učinkom zmanjšalo z 39,2 % pri prvem pregledu na 14,1 % na koncu raziskave.

V raziskavi smo želeli ugotoviti, kakšno je splošno zadovoljstvo bolnikov in tudi preiskovalcev pri zdravljenju z mirtazapinom. Ocenjevanje je bilo popolnoma subjektivno, tako na podlagi učinkovitosti kot tudi neželenih učinkov. Rezultati so potrdili splošno zadovoljstvo tako preiskovalcev kot bolnikov, ki so zdravljenje v veliki večini ocenili kot dobro ali odlično.

Najpomembnejša pomanjkljivost te raziskave je bila vsekakor odsotnost kontrole s placebom. S placebom kontrolirane raziskave pri tako hudi depresiji ne veljajo več za etične, saj je ugoden učinek zdravljenja nedvomno že dokazan. To pa ne zmanjšuje pomena rezultatov za vsakdanjo klinično prakso, saj so dokazane ugodne značilnosti mirtazapina res izrazite. Namen raziskave prav tako ni bil spremljati nekatere specifične učinke mirtazapina (npr. vpliv na spanje, hitrost nastopa učinka), kljub temu pa tudi o tovrstnih lastnostih lahko sklepamo posredno.

ZAKLJUČEK

Mirtazapin je antidepresiv prve vrste, ki je zaradi edinstvenega farmakološkega profila primeren za zdravljenje vseh vrst depresij, še posebej pa za zdravljenje izrazito anksioznih bolnikov in bolnikov z motnjami spanja. Odlično prenašanje ga postavlja pred druge antidepresive s t. i. dvojnimi učinkovanjem.

Prospektivna odprta multicentrična raziskava z mirtazapinom je potrdila njegovo veliko učinkovitost v zdravljenju depresije, posredno pa tudi ugoden vpliv na spanje in anksiolitični učinek. V raziskavi, ki sicer ni bila pripravljena z namenom, da bi ugotavljali hitrost učinkovanja mirtazapina, se je pokazalo, da proti pričakovanju zdravilo že po enem tednu zdravljenja pomembno izboljša depresijo, anksioznost in spanje; pričakovati je bilo namreč nekoliko počasnejši začetek učinkovanja (24). Zelo majhen odstotek bolnikov, ki so raziskavo prekinili zaradi neželenih učinkov, pa govori o dobrem prenašanju mirtazapina. Zato tudi ni presenetljiva zelo ugodna splošna ocena zdravljenja z mirtazapinom, ki so jo podali tako preiskovalci kot tudi bolniki.

LITERATURA

1. Healy D. The origin of antidepressants. In: Freeman H ed. A century of psychiatry. London: Mosby-Wolf medical communication 1999: 169–72.
2. Amsterdam JD. Selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in severe and melancholic depression. J Psychopharmacol 1998; 12(Suppl B): S99–S111.
3. Kent JM. SNRIs, NaSSAs, and NARIs: new agents for the treatment of depression. Lancet 2000; 355: 911–18.

4. Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(4): 631–41.
5. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB in sod. Open-label study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(8): 737–46.
6. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GR. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 541–50.
7. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L in sod. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patient with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–31.
8. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(1):45–50.
9. Thase ME. Methodology to measure onset of action. *J Clin Psychiatry* 2001; 61(15): 18–22.
10. Van Hensbeek I, Van Oers H, Schutte AJ. Early onset of action of mirtazapine versus other new-generation antidepressants for patients in remission. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12(3): S186.
11. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(8): 35–40.
12. Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(17): 28–31.
13. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A Qualitative Review of the Literature. *Drugs* 2005; 65(7): 927–47.
14. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4): 25–35.
15. Mitchell AJ. Two week delay in onset of action of antidepressants: new evidence. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 105–6.
16. Rojo JE, Gilbert K, Cobo J, Rodriguez-Cano E, Vellejo J. Onset of antidepressant action: a pharmacological question? *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2005; 20: 425–33.
17. Baker RA, Schutte AJ. Onset of antidepressant efficacy in depressed patients treated with mirtazapine fast dissolving tablets versus sertraline. Poster presented at American Psychiatric Association 156th Annual Meeting, May 17 - 22, 2003, San Francisco, USA.
18. Radhakishun FS in sod. Mirtazapine effects on patients' alertness and sleep as recorded by interactive telecommunication during treatment with different dosing regimens. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 531–7.
19. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SAW. The pharmacovigilance of mirtazapine: results of a prescription event monitoring study on 13.554 patients in England. *J Psychopharmacol* 2003; 17(1): 121–6.
20. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(4): 37–45.

21. Fava M, Dunner DL, Greist JH in sod. Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: an open-label trial. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 123–7.
22. Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clinic J Med* 2003; 70(7): 614–23.
23. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–8.
24. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 306–12.