

Łukasz Świącicki

II Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Zastosowania terapeutyczne mianseryny

The therapeutic use of mianserin

Abstract

The article presents data on the therapeutic uses of mianserin. Mianserin has been used successfully for many years to treat depression, but it seems that its potential could be better exploited. A case report was also provided regarding a patient with psychogenic pain and depression who was successfully treated with mianserin.

Psychiatria 2020; 17, 3: 162–165

Key words: mianserin, depression, pharmacotherapy

Wstęp

Ustalenie tego, od kiedy mianseryna jest dostępna na rynku, nie jest proste, ale już w latach 70. XX wieku publikowano prace badawcze, na przykład porównujące skuteczność profilaktyczną mianseryny ze skutecznością węglanu litu (!) [1], co wyraźnie wskazuje, że lek ten musiał posiadać swoją renomę, choć we wspomnianym badaniu wypadł gorzej od węglanu litu. Warto dodać, że badanie obserwacyjne trwało rok, a więc była to naprawdę poważna ocena. W badanej grupie znaleźli się, przynajmniej w opinii autorów, jedynie pacjenci z chorobą afektywną jednobiegunową, a chodziło o profilaktykę depresji.

Mimo tylu lat obecności na rynku mianseryna jest lekiem nadal bardzo chętnie stosowanym w terapii depresji. Jedną z przyczyn tej popularności jest interesujący profil działania klinicznego, opisany niemal ćwierć wieku temu w ten sposób przez Pużyńskiego: „działanie mianseryny w depresji przypomina wpływ amitryptyliny (działanie przeciwdepresyjne i sedatywne), u części osób wykazuje wpływ odhamowujący (stymulujący)” [2]. Tę szczególną właściwość mianseryny, nigdy chyba systematycznie niebadaną, ale znaną dobrze lekarzom praktykom, tłumaczy Pużyński złożonym mechanizmem działania mianseryny, która równocześnie:

- zwiększa uwalnianie noradrenaliny poprzez blokowanie ośrodkowych receptorów synaptycznych alfa2 oraz hamuje jej wychwyty zwrotny;

- hamuje wychwyty zwrotne serotoniny (poprzez dwa czynne metabolity: demetylomianserynę i 8-hydroksymianserynę [2]).

Inne leki posiadające zbliżony mechanizm działania (np. wenlafaksyna) rzeczywiście mogą działać zarówno sedująco, jak i pobudzająco w zależności od zastosowanej dawki czy też indywidualnej charakterystyki pacjenta. Celem tego omówienia jest wskazanie możliwych zastosowań klinicznych mianseryny (także poza ściśle pojętą psychiatrią). Przedstawiono również opis przypadku pacjenta z objawami depresji z towarzyszącymi zaburzeniami snu prawdopodobnie powstałymi w związku z przewlekłymi dolegliwościami bólowymi.

Leczenie depresji przy użyciu mianseryny

W klasycznym, cytowanym już podręczniku Kostowskiego i Pużyńskiego [2] zwrócono uwagę, na potencjalne właściwości przeciwdepresyjne mianseryny, dlatego że lek ten powoduje „podobny wpływ na zapis EEG jak trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne”. Z zapisu tego można by wnosić, że mianseryna od początku była syntetyzowana z myślą o leczeniu depresji — nie jest to wcale tak oczywiste dla innych leków przeciwdepresyjnych — na przykład imipramina miała być początkowo lekiem przeciwmaniakalnym (!) lub leczącym schizofrenię. Trudno się dziwić, że już na początku lat 80. XX wieku pojawiły się dość liczne prace oceniające skuteczność mianseryny w leczeniu depresji. Jednym z klasycznych badań było to z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, porównujące skuteczność mianseryny (w dawce 60–120 mg/d.) i trazodonu (w dawce 100–200 mg/d.) [3]. Badanie trwało 6 tygodni, wzięto

Adres do korespondencji:

Łukasz Świącicki
Instytut Psychiatrii i Neurologii
Jana III Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: swiecick@ipin.edu.pl

w nim udział 125 chorych z depresją (64 przyjmowało mianserynę). Wyniki badania wykazały, że oba leki są skuteczne w terapii depresji, a ich skuteczność jest porównywalna.

Podobne wyniki uzyskali Bucknall i wsp. [4], którzy również porównywali trazodon z mianseryną, uznając oba leki za skuteczne i względnie bezpieczne u chorych z obciążeniami ze strony układu krążenia.

Mniej więcej z tego samego okresu pochodzi badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo mianseryny i doksepiny [5]. Należy pamiętać, że w pierwszej połowie lat 80. XX wieku doksepin, obecnie traktowany raczej jako lek niszowy, był „złotym standardem leczenia” lęku u chorych na depresję, mianserynę traktowano natomiast jako „wschodzącą gwiazdę”, dlatego takie ustawienie porównania było jak najbardziej uzasadnione. W badaniu uczestniczyło 60 chorych z depresją oraz towarzyszącymi zaburzeniami lękowymi, leczonych w warunkach ambulatoryjnych przez okres 28 dni. Wyniki badania wykazały podobną skuteczność obu leków, ale wyraźnie lepszą tolerancję w przypadku mianseryny. Autorzy zwrócili nawet uwagę, że w grupie pacjentów o mniejszym nasileniu choroby mianseryna była lekiem istotnie skuteczniejszym ze względu na wyraźnie większą częstość przerywania kuracji przez osoby leczone doksepiną (jest to często obserwowany efekt — osoby z większym nasileniem choroby zazwyczaj lepiej tolerują działania niepożądane stosowanego leku). Opublikowano wiele innych doniesień zgodnie wskazujących na dobrą skuteczność i tolerancję mianseryny w terapii chorych z depresją. W czasie kiedy rozpoczynałem pracę na psychiatrii (połowa lat 80. XX wieku) mianseryna była „złotym standardem” w leczeniu chorych na depresję z problemami sercowo-naczyniowymi.

Stosowanie mianseryny w leczeniu depresji lekoopornej

Opublikowany w 2019 roku systematyczny przegląd Cochrane [6], obejmujący dziesięć badań kontrolowanych z randomizacją wymienia jedno, w którym jako leku dodanego do dotychczas prowadzonej terapii użyto mianseryny. Augmentacja tego typu okazała się skuteczna i względnie bezpieczna. Jakość dowodu wynikającego z tego badania oceniono jako „umiarkowaną”. Autorzy tego badania ocenili augmentację mianseryną jako względnie skuteczniejszą niż augmentację mirtazapiną. Niewiele artykułów przytacza konkretne dowody na rzecz skuteczności dodawania mianseryny do dotychczasowej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym w celu przezwyciężenia lekooporności. W opublikowanym w 2009 roku artykule przeglądowym Papakostas [7] wspomina, że dodanie mirtazapiny lub mianseryny do leku z grupy se-

lektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) lub selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*) to obecnie „najbardziej zalecana strategia postępowania w terapii depresji lekoopornej”, jednak nie przytacza źródeł, na których oparł swoje przekonanie. Podobną opinię można znaleźć w pracy francuskich autorów z 2016 roku [8].

Jedną z nielicznych prac badawczych dotyczących tego zagadnienia jest znacznie starsza, ponieważ została opublikowana w roku 1999. Maes i wsp. [9] porównywali skuteczność mianseryny dodanej do fluoksetyny lub pindololu dodanego do fluoksetyny w porównaniu ze skutecznością fluoksetyny stosowanej w monoterapii. Z treści artykułu nie wynika co prawda wprost, że u badanych rozpoznawano depresję lekooporną, ale bez wątplenia dotychczasowe reakcja na leki była w tej grupie niezadowolająca (w tytule artykułu autorzy wspominają, że „część pacjentów była oporna na leczenie”. Być może młodszych czytelników zdziwi dobór beta-adrenolityka (pindololu) jako leku porównawczego dla przeciwdepresyjnej mianseryny, ale w drugiej połowie lat 90. panowało dość powszechne przekonanie o skuteczności łączenia pindololu i leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI.. Działanie pindololu miało polegać na desensytyzacji presynaptycznych receptorów serotoninergicznych. Wyniki późniejszych badań wykazały, że działanie takie rzeczywiście zachodzi, ale wymaga zastosowania dawek pindololu znacznie przekraczających granice bezpieczeństwa i nigdy w praktyce niestosowanych. Autor niniejszego opracowania we współpracy z prof. Pużyńskim również przyczynił się do popularyzacji tego zagadnienia [10] — choć uzyskane wyniki wykazały wątpliwą przydatność pindololu. Wracając do badania Maes i wsp. — autorzy porównywali skuteczność terapii łączonej fluoksetyną i mianseryną oraz fluoksetyną i pindolem z monoterapią fluoksetyną w grupie 31 pacjentów z depresją. Wyniki badania wykazały, że terapia skojarzona jest istotnie skuteczniejsza niż monoterapia (60% pacjentów zareagowało na leczenie terapią skojarzoną v. 9% reakcji na monoterapię), ale tylko w przypadku dodania do leczenia mianseryny reakcja na leczenie była także wyraźnie szybsza.

Co ciekawe, w piśmiennictwie można także znaleźć opis serii kazuistycznej wskazujący na zwiększenie skuteczności leczenia schizofrenii odpornej na leczenie poprzez dodanie do kuracji mianseryny [11]. Autorzy opisali grupę 12 chorych na schizofrenię hospitalizowanych przez ponad 10 lat, którym do podstawowej kuracji haloperidolem dołączono leczenie mianseryną. Obserwowano istotne zmniejszenie „korowych” objawów schizofrenii

oraz wyraźne zmniejszenie nasilenia lęku w badanej grupie chorych.

Przeciwbólowe i przeciwświądowe działanie mianseryny. Wyniki badań prowadzonych na hodowlach komórkowych wskazują na silne działanie przeciwzapalne mianseryny, niezależne od wpływu na receptor 5-HT [12], poprzez hamowanie aktywności endosomalnych receptorów makrofagów oraz hamowanie produkcji cytokin. Doświadczenia kliniczne rzeczywiście potwierdzają silne przeciwświądowe i przeciwbólowe właściwości mianseryny [13], niezależne od przeciwdepresyjnego działania leku.

Wpływ leczenia mianseryną na apetyt i masę ciała

Mianseryna z pewnością korzystnie wpływa na apetyt, ten efekt — określany jako oreksygenny — może być traktowany, w zależności od sytuacji klinicznej, jako pozytywny lub jako poważne działanie niepożądane — i rzeczywiście tak bywa. W badaniach na nicieniach [14] zaobserwowano ciekawą prawidłowość — robaki otrzymujące mianserynę, u których równocześnie stosowano ograniczenia kaloryczne, żyły mniej więcej o 30% dłużej od swoich tych nieotrzymujących leku. Jeśli jednak nicieniom pozwalano jeść tyle, ile chciały, pobierały zbyt duże w stosunku do swojego zapotrzebowania porcje pokarmu i w rezultacie znacznie zwiększały masę swego ciała i ginęły szybciej. Z pewnością wyników tego typu badań nie można prosto przenosić na populację ludzką, jednak niewątpliwie dają one do myślenia. Sama poprawa apetytu nie jest problemem, natomiast na pewno istotnym problemem medycznym jest przejadanie się i nadmierna masa ciała (nadwaga/otyłość).

Opis przypadku

Pacjent, 67-letni mężczyzna, chory na nadciśnienie tętnicze, samotny. Dwa lata wcześniej amputacja prawej stopy i części podudzia z powodu nowotworu. Od tej pory utrzymują się silne swędzenia i bóle fantomowe w obrębie amputowanej części kończyny. Dolegliwości nasilają się w godzinach nocnych, znacznie utrudniają sen, są przyczyną bardzo dużego dyskomfortu.

Stan psychiczny

Pacjent w dobrym kontakcie, w pełni prawidłowo zorientowany, skoncentrowany na dolegliwościach związanych z amputowaną kończyną. W ocenie pacjenta dolegliwości są „nie do wytrzymania”, pacjent „rozważałby popełnienie samobójstwa, gdyby wiedział, że dolegliwości nie znikną”. Nastrój pacjenta istotnie i przewlekłe obniżony, z wyraźną domieszką drażliwości, zniecierpliwienia związanego z mało skutecznym lecze-

niem. Pacjent deklaruje brak wiary w dalsze działania medyczne, choć był gotów się takim działaniom poddać (nie widząc innego wyjścia).

Dotychczasowe postępowanie

Pacjent był pod opieką poradni leczenia bólu, przyjmował niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także opioidowe leki przeciwbólowe — bez większego efektu. Na sen pacjent przyjmował lorazepam, niekiedy zopiklon — był dość zadowolony z tych leków, ponieważ dzięki nim był w ogóle w stanie spać, ale niepokoił się tym, że „coraz słabiej odczuwa działanie tych leków”. Próba leczenia klomipraminą zakończona niepowodzeniem, ponieważ pacjent nie był w stanie tolerować działań niepożądanych — silne zawroty głowy, znaczna suchota w ustach, „ogólne bardzo dziwne samopoczucie”.

Leczenie

Zalecono przyjmowanie mianseryny w dawce początkowej 10 mg/dobę, odstawienie benzodiazepin. Po kilku dniach zauważalna poprawa snu, niewielkie zmniejszenie dolegliwości bólowych, ale pacjent był dobrze nastawiony do nowej kuracji, bo po raz pierwszy od dawna odczuł „w ogóle jakąkolwiek różnicę”. Dawkę mianseryny zwiększono do 30 mg/dobę, uzyskując wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych. Po kolejnym zwiększeniu dawki do 60 mg/dobę pacjent relacjonował jedynie minimalne dolegliwości, nie utrudniające funkcjonowania. Tolerancja leku była bardzo dobra. Pacjent relacjonował nieco większy apetyt, ale był z tego zadowolony, ponieważ do tej pory cierpiał na brak apetytu. Kurację kontynuowano w kolejnych miesiącach. Próba zmniejszenia dawki powodowała nawrót dolegliwości bólowych.

Podsumowanie

Mianseryna, lek przeciwdepresyjny dostępny na rynku od kilkudziesięciu lat, jest nadal wartościowym elementem receptariusza nie tylko lekarza psychiatry, ale także każdego lekarza ogólnego. Poza zastosowaniem jako klasyczny lek przeciwdepresyjny w monoterapii, może być też stosowana w wielu innych sytuacjach:

- jako element kuracji złożonej w przypadku leczenia osób z depresją lekooporną (połączenie z lekami SSRI lub SNRI),
- jako element kuracji złożonej w przypadku potrzeby zwiększenia działania nasennego,
- jako jeden z elementów kuracji zaburzeń depresyjno-lękowych,
- jako lek o działaniu zwiększającym apetyt,
- jako metoda terapii bólu psychogennego,
- jako jeden z elementów kuracji zaburzeń depresyjno-lękowych,

— jako lek wydłużający życie — ale tylko w terapii nienicieni.

Mianseryna jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym. Najczęściej relacjonowanym działaniem niepożądanym jest znaczne wzmożenie apetytu

i towarzyszący mu wzrost masy ciała. Trzeba uprzedzić pacjenta o takim ryzyku, ponieważ wczesne przeciwdziałanie zwykle pozwala na uniknięcie nieprzyjemnych skutków — łatwiej jest nie przytyć niż schudnąć!

Streszczenie

W artykule przedstawiono dane dotyczące terapeutycznych zastosowań mianseryny. Mianseryna jest lekiem od wielu lat stosowanym z powodzeniem do leczenia depresji, jednak wydaje się, że jej potencjał mógłby być lepiej wykorzystany. Przedstawiono także opis kazuistyczny dotyczący pacjenta z bólami psychogennymi i depresją leczoną z powodzeniem mianseryną.

Psychiatria 2020; 17, 3: 162–165

Słowa kluczowe: mianseryna, depresja, farmakoterapia

Piśmiennictwo:

- Coppen A, Ghose K, Rao R, et al. Mianserin and lithium in the prophylaxis of depression. *Br J Psychiatry*. 1978; 133: 206–210, doi: [10.1192/bjp.133.3.206](https://doi.org/10.1192/bjp.133.3.206), indexed in Pubmed: [359081](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359081/).
- Kotowski W, Pużyński S. *Psychofarmakologia kliniczna i doświadczalna*. PZWL, Warszawa 1996.
- Beaumont G, Gringras M, Ankier SI. Trazodone and mianserin in general practice. *Psychopathology*. 1984; 17 Suppl 2: 24–29, doi: [10.1159/000284089](https://doi.org/10.1159/000284089), indexed in Pubmed: [6371875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6371875/).
- Bucknall C, Brooks D, Curry PV, et al. Mianserin and trazodone for cardiac patients with depression. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988; 33(6): 565–569, doi: [10.1007/BF00542488](https://doi.org/10.1007/BF00542488), indexed in Pubmed: [3284752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3284752/).
- Khan MC, Bennie EH, Stulemeijer SM, et al. Mianserin and doxepin in the treatment of outpatient depression with anxiety. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 15 Suppl 2: 213S–218S, doi: [10.1111/j.1365-2125.1983.tb05868.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb05868.x), indexed in Pubmed: [6824555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824555/).
- Davies P, Ijaz S, Williams CJ, et al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 12: CD010557, doi: [10.1002/14651858.CD010557.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2), indexed in Pubmed: [31846068](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31846068/).
- Papakostas GI. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 Suppl 6: 16–25, doi: [10.4088/JCP.8133su1c.03](https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.03), indexed in Pubmed: [19922740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19922740/).
- Molierie F, Bubrowszky M, Haesebaert F, et al. Depression resistance: les strategies de changement et d'association de medicaments antidepressifs. *Press Med*. 2016; 45(3): 329–337.
- Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, et al. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19(2): 177–182, doi: [10.1097/00004714-199904000-00014](https://doi.org/10.1097/00004714-199904000-00014), indexed in Pubmed: [10211920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10211920/).
- Świącicki Ł, Pużyński S. Skojarzone leczenie depresji lekami przeciwdepresyjnymi i pindololem — otwarte badanie skuteczności 14-dniowej terapii. *Farmakoterapia Psych Neurol*. 2001; 3: 285–290.
- Grinshpoon A., Valevski A., Moskowitz M., Weizman A.: Beneficial effect of the addition of the 5-HT 2A/2C and alpha2 antagonist mianserin to ongoing haloperidol treatment in drug-resistant chronically hospitalised schizophrenic patients. *Eur Psychiatry*. 2000. 15. 6. 388-390.
- Sacre S, Jaxa-Chamiec A, Low CMR, et al. Structural Modification of the Antidepressant Mianserin Suggests That Its Anti-inflammatory Activity May Be Independent of 5-Hydroxytryptamine Receptors. *Front Immunol*. 2019; 10: 1167, doi: [10.3389/fimmu.2019.01167](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01167), indexed in Pubmed: [31244825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31244825/).
- Belinskaia DA, Belinskaia MA, Barygin OI, et al. Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019; 12(2), doi: [10.3390/ph12020099](https://doi.org/10.3390/ph12020099), indexed in Pubmed: [31238561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238561/).
- Zarse K, Ristow M. Antidepressants of the serotonin-antagonist type increase body fat and decrease lifespan of adult *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*. 2008; 3(12): e4062, doi: [10.1371/journal.pone.0004062](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004062), indexed in Pubmed: [19112515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19112515/).