

*Stanisław Pużyński, Janusz Rybakowski, Paweł Galuszko, Maria Beręsewicz,
Elżbieta Bogdanowicz, Dorota Rosłonec, Maria Chłopocka-Woźniak,
Janusz Jakitowicz, Jan Jaracz, Antoni Kalinowski, Iwona Koszewska,
Jerzy Landowski, Zbigniew Nowicki, Ewa Pilaczyńska, Łukasz Święcicki,
Elżbieta Żelechowska-Ruda*

Sertralina w leczeniu depresji Wyniki badań wieloośrodkowych w Polsce

Klinika Psychiatryczna AM w Bydgoszczy
Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku
Klinika Psychiatryczna AM w Poznaniu
II Klinika Psychiatryczna IPN w Warszawie

Streszczenie

Ocenę kliniczną sertraliny prowadzono w grupie 51 chorych z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-III-R (37 kobiet i 14 mężczyzn), a lekiem porównawczym była imipramina, stosowana u 48 osób (33 kobiet i 15 mężczyzn). Oceniane kuracje trwały 6 tygodni, stosowano dawki sertraliny 50–150 mg w ciągu doby, imipraminy 150–250 mg w ciągu doby.

Sertralina wykazała wyraźny wpływ przeciwdepresyjny u 43% chorych w porównaniu z 61% chorych leczonych imipraminą (różnice nie są istotne statystycznie), przy czym remisję lub bardzo dobrą poprawę uzyskano u 11% leczonych sertralina i 24% – imipraminą.

Działanie sertraliny nie zależało od obrazu i nasilenia depresji, długości nawrotu i wcześniejszego leczenia, jedynie stwierdzono gorszą reakcję u chorych z współistniejącą chorobą somatyczną. Stwierdzono, że porównywane leki nie różnią się wpływem na dynamikę ustępowania objawów depresji, a także, że profil kliniczny porównywanych leków jest zbliżony. Sertralina wykazuje najsilniejszy wpływ na nastrój (wskaźnik popraw 51% – w 42 dniu leczenia, dla imipraminy – 56%), następnie na napęd (wskaźnik popraw 43%, dla imipraminy – 55%), oraz na aktywność złożoną (dla sertraliny – 39%, dla imipraminy – 46%).

U większości osób leczonych sertralina tolerancja leku była dobra (u 57% nie obserwowano objawów ubocznych). Najczęściej obserwowano zaburzenia snu (26% chorych) wymagające u wszystkich dodatkowego leczenia, w dalszej kolejności – nudności (10% chorych), bóle brzucha (4% leczonych), drżenie (4% leczonych). U trzech osób wystąpiło znaczne pogorszenie stanu psychicznego (nasilenie objawów depresji, wystąpienie urojeń, napięcie psychiczne) będące powodem przerwania kuracji. W grupie chorych leczonych imipraminą najczęściej obserwowane objawy niepożądane były związane z cholinolitycznym działaniem leku. Stwierdzono ponadto, że sertralina częściej niż imipramina powoduje spadek masy ciała, a imipramina – zwiększenie masy ciała.

Summary

The clinical efficacy of sertraline was studied in an open trial in 51 patients with Major Depression, according DSM-III-R criteria (37 female, 14 male), using imipramine as a reference drug. Patients were treated with sertraline (50–150 mg/day) or imipramine (150–250 mg/day). The treatment time was 6 weeks.

43% of patients receiving sertraline and 61% receiving imipramine significantly improved (difference is not significant). 11% of patients in sertraline and 24% of patients in imipramine groups recovered or showed a very good improvement respecting depressive signs and symptoms.

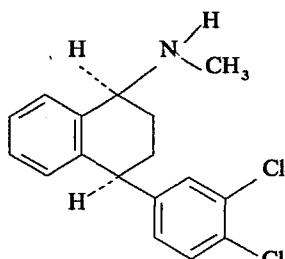
Clinical picture, severity of depression, episode duration, and positive history of antidepressive medication seemed to have no influence to sertraline efficacy, although somatic comorbidity had. There was no observable differences among two drugs in the dynamics of antidepressive action, both showing a similar clinical profile.

In the sertraline group the best effect was observed respecting depressive mood (improvement rate was 51% in the day 42 vs 56% in the imipramine group), psychomotoric retardation (43% vs 55% respectively), and loss of activity (39% vs 46%).

Tolerability of sertraline was good (there was no adverse events in 57% of patients). Among most often observed adverse events were: sleep problems (26% of patients), and there was a need of appropriate co-medication in all cases, nausea (10%), epigastric troubles (4%), and tremor (4%). The significant psychiatric worsening was observed in three cases (symptoms of depression became most severe, eventually psychotic symptoms and/or tension emerged) leading to drop-out.

Anticholinergic adverse events were the most prominent group of problems in the patients receiving imipramine. Weight loss was often observed in sertraline group vs weight gain in imipramine.

1. Podstawowe dane o preparacie



Sertralina wzór strukturalny

Sertralina, chem.: dichlorofenylotetrahydro-N-metylnaftyłamina jest jednym z pięciu stosowanych już w lecznictwie psychiatrycznym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. Lek ten wykazuje dużą selektywność działania, nie wywiera wpływu na receptory histaminowe ani też nie działa cholinolitycznie. W ustroju jest metabolizowany do czynnej biologicznie – norsertraliny. Okres biologicznego półtrwania sertraliny wynosi ok. 25 h, norsertraliny jest ponad dwukrotnie dłuższy (ok. 65 h), około 97% leku wiąże się z białkami (3, 5, 8, 9, 10, 11).

Badania przeprowadzone w dużych grupach chorych z różnymi postaciami depresji, wskazują na przeciwdepresyjne działanie leku w zespołach wielkiej depresji, w tym typu endogennej. Wskazaniem do stosowania sertraliny są głównie depresje o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (10). Obecnie jest badana przydatność sertraliny w zapobieganiu nawrotom choroby afektywnej jednobiegowej, w terapii uzależnienia od alkoholu, w leczeniu zespołów natręctw, zaburzeń lękowych. Uzyskane dotychczas zachęcające wyniki wymagają potwierdzenia na większym materiale klinicznym w warunkach kontrolowanych.

W porównaniu z TLPD sertralina jest lekiem lepiej tolerowanym. Nie wywiera wyraźniejszego wpływu na narząd krążenia (2, 4). Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych należą: nudności, bóle głowy, wysychanie błon śluzowych jamy ustnej, biegunka, bezsenność, zawroty głowy, drżenie mięśniowe, zmęczenie, niepokój, pobudzenie psychoruchowe, senność (uszeregowano wg częstości występowania w kolejności malejącej) (1, 4, 7, 8, 10, 12). Nie opisano dotychczas śmiertelnych zatrueń sertralina.

Sertralina i jej metabolit ustrojowy – norsertralina są inhibitorami cytochromu CYP2D6, co należy uwzględnić przy łączeniu z niektórymi neuroleptykami oraz TLPD. Należy zachować ostrożność w łączeniu sertraliny z węglanem litu oraz warfaryną.

Zakres stosowanych dawek sertraliny mieści się w przedziale 50–200 mg. Leczenie należy zaczynać od 50 mg dziennie i w zależności od wyników terapii i tolerancji zwiększać o 50 mg tygodniowo.

2. Badania wieloośrodkowe w Polsce

Ocenę kliniczną sertraliny przeprowadzono w latach 1992–1995 na zlecenie firmy Pfizer w związku z procesem rejestracyjnym w Polsce. Była to próba otwarta, stosowano sertralinę (preparat Sertraline) firmy Pfizer w postaci kapsułek po 50 mg. Lekiem porównawczym była imipramina (Imipraminum) firmy Polfa w tabletkach po 25 mg.

Badania prowadzono w Klinice AM w Bydgoszczy (23 osoby leczone sertralina, 20 – imipramina), w Klinice AM w Poznaniu (18 osób leczonych sertralina, 18 – imipramina), w Klinice AM w Gdańsku (6 osób leczonych sertralina, 5 – imipramina) oraz w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (4 osoby leczone sertralina i 5 osób leczonych imipramina). Na zlecenie Komisji Rejestracji Środków Farmaceutycznych i Artykułów Medycznych koordynatorem badań był prof. dr hab. Stanisław Pużyński.

3. Charakterystyka leczonych osób

Do badań zakwalifikowano 70 kobiet i 29 mężczyzn spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-III-R. Sertralina otrzymywało 37 kobiet i 14 mężczyzn, imipramina 33 kobiety i 15 mężczyzn. Nasilenie zespołu depresyjnego w obu grupach pacjentów mierzono za pomocą 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona oraz Ogólnej Klinicznej Oceny Stanu Psychicznego (Clinical Global Impression – CGI). Dane dotyczące charakterystyki pacjentów i cech zespołu depresyjnego przedstawiono w tabeli 1.

Do udziału w leczeniu kwalifikowano jedynie tych pacjentów, u których nasilenie depresji w dniu badania kwalifikacyjnego wynosiło co najmniej 18 punktów w Skali Hamiltona. Udziału w badaniu nie mogli brać chorzy, u których po tygodniu podawania placebo ocena ta uległa poprawie o co najmniej 25%.

Kryteria wykluczające z badań: osoby poniżej 18 roku życia, kobiety w ciąży lub mogące zajść w ciążę podczas trwania leczenia, osoby otrzymujące leki psychotropowe, które mogłyby wchodzić w interakcje z badanymi lekami, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów monoaminooksydazy i tryptofanu, osoby z poważnymi schorzeniami, które mogłyby, w opinii lekarza prowadzącego, zakłócić przebieg leczenia, chorzy z nasilonymi myślami samobójczymi, chorzy na padaczkę, osoby nadużywające alkoholu, pacjenci otrzymujący węglan litu, inhibitor MAO, rezerpinę lub alfa-metylodopa

Tabela 1. Wybrane cechy demograficzne i kliniczne chorych leczonych sertralina i imipramina

	Sertralina liczba osób (n = 51)	Imipramina liczba osób (n = 48)
1. Płeć: kobiety mężczyźni	37 14	33 15
2. Wiek (lata)	47,5 ± 11,87 20–60 lat	44,8 ± 13,6 19–70 lat
3. Wiek zachorowania (lata)	39,9 ± 13,00 17–63 lat	37,6 ± 13,4 14–66 lat
4. Długość choroby (lata)	7,6 ± 7,81 0–34 lat	7,2 ± 8,18 0–27 lat
5. Typ choroby: depresja reaktywna choroba afektywna niezróżnicowana choroba afektywna jednobiegunowa choroba afektywna dwubiegunowa	1 14 24 12	– 19 17 12
6. Długość depresji do podjęcia leczenia (tyg.)	14,6 ± 10,81 2–54 tyg.	14,8 ± 11,9 2–50 tyg.
7. Nasilenie zespołu depresyjnego (wg CGI): d. lekka (pkt. 2 i 3) d. umiarkowana (pkt. 4) d. ciężka (pkt. 5, 6 i 7)	12 15 24	10 15 23
8. Nasilenie zespołu depresyjnego (wg 17 pkt. Skali Depresji Hamiltona) – średnia liczba pkt. w dniu „0”	24,8 ± 5,01	24,8 ± 5,32
9. Współistnienie chorób somatycznych: stwierdzono nie stwierdzono	21 30	13 35

(aldomet) w okresie 2 tygodni przed rozpoczęciem badania, leczeni innymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, chorzy leczeni aktualnie jakimkolwiek lekiem przeciwdepresyjnym oraz EW, osoby o znanej nadwrażliwości na leki psychotropowe, chorzy uczestniczący w jakimkolwiek innym badaniu leku w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem próby oraz pacjenci, którzy chcieliby być dawcami krwi w okresie badania lub w ciągu 4 tygodni od jego zakończenia. Do badań nie włączono chorych, u których były przeciwwskazania do leczenia imipraminą oraz otrzymujących leki wpływające na przekąźnictwo serotoninowe (fenfluraminę, buspiron, sumatryptan, ondansetron lub granisetron).

Większość badanych (30 leczonych sertralina i 35 leczonych imipraminą) oceniano jako zdrowych somatycznie. Współistnienie chorób somatycznych stwierdzono u 18 pacjentów leczonych sertralina i 11 leczonych imipraminą, w tym: nadciśnienie tętnicze u 5 chorych leczonych sertralina i 4 otrzymujących

imipraminę, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka u 3 osób leczonych sertralina i 1 leczonej imipraminą, chorobę wieńcową rozpoznano u 4 osób leczonych sertralina i 3 imipraminą. Ponadto u 1 osoby leczonej imipraminą stwierdzono kamice moczową, u jednej – wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a jedna pacjentka przeżyła histerektomię i mastektomię z powodu choroby nowotworowej. W grupie osób leczonych sertralina u 1 pacjenta rozpoznano chorobę wrzodową, u jednego – cukrzycę i u jednego – wole guzowate w okresie eutyreozy. Trzech pacjentów z grupy leczonej sertralina miało w przeszłości wykonywane zabiegi operacyjne (usunięcie nerki, operacje wola tarczycy oraz gruczołaka stercza).

Wszyscy pacjenci byli leczeni w warunkach szpitalnych. Przez 7 dni przed rozpoczęciem właściwego badania otrzymywali placebo w kapsułkach, w tym czasie nie podawano leków psychotropowych, za wyjątkiem temazepamu i/lub wodzianu chloralu (u chorych z niepokojem i/lub zaburzeniami snu). Te same leki można było także podawać podczas trwania badania. W grupie chorych leczonych imipraminą podawano także inne anksjolityki (p. Dodatkowe leki psychotropowe). W grupie chorych leczonych imipraminą w II Klinice Psychiatrycznej IPN w Warszawie (5 osób) nie stosowano placebo – rozpoczynano od razu aktywne leczenie. Kuracja była planowana na 6 tygodni. Dane o osobach leczonych, przebiegu choroby oraz kuracji zamieszczono w dostarczonej przez firmę Pfizer dokumentacji „Case report form”.

Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

4. Przebieg leczenia i kryteria oceny wyników

Sertralina stosowana w dwóch, a imipraminę w trzech dawkach, po jedzeniu. Wyjściowa dawka sertraliny wynosiła 50 mg. Pacjenci otrzymywali tę dawkę w okresie pierwszych 14 dni leczenia. W tym samym okresie chorzy leczeni imipraminą otrzymywali lek w dawce 150 mg na dobę. Po 14 dniach leczenia lekarz mógł (w zależności od stanu chorego) podwyższyć dawkę sertraliny do 100 mg na dobę lub imipraminy do 200 mg lub też pozostać przy dotychczasowym dawkowaniu. Po 28 dniach leczenia dawka sertraliny mogła być, w zależności od potrzeby, podwyższona do 150 mg, a dawka imipraminy – do 250 mg. Lekarz mógł także zmniejszyć dawkę leku, jeśli została zwiększona po 14 dniach leczenia. Dane dotyczące wielkości stosowanych dawek, długości kuracji oraz stosowanych równocześnie leków psychotropowych zestawiono w tabeli 2.

Większość chorych leczonych sertralina, jak też imipraminą otrzymywała dodatkowe leki psychotropowe z powodu zaburzeń snu, niepokoju, lęku, napięcia wewnętrznego. W grupie leczonych sertralina otrzymywało je 47 osób (92,2%) (u 46 był to temazepam, 12 pacjentów otrzymywało również wodzian chloralu, jeden zaś – wyłącznie wodzian chloralu). W grupie leczonych imipraminą dodatkowe leki psychotropowe podawano 42 osobom (87,5%) (u 39 osób był to temazepam, w tym 5 otrzymywało równocześnie wodzian chloralu, 3 – wyłącznie wodzian chloralu).

Tabela 2. Przebieg leczenia sertralina i imipramina

	Sertralina liczba osób (n=51)	Imipramina liczba osób (n=48)
1. Max dobową dawkę leku:		
50 mg sertraliny/150 mg imipraminy	3	17
100 mg sertraliny/200 mg imipraminy	11	20
150 mg sertraliny/250 mg imipraminy	37	11
2. Długość kuracji:		
42 dni (ocena ukończona)	46	41
mniej niż 6 tygodni	5	7
9–14 dni	–	3
15–28 dni	1	2
29–42 dni	4	2
3. Liczba osób, u których stosowano równocześnie inne leki:		
leki uspokajające:	51	48
temazepam	46	39
chloral hydrat	8	13
inne	–	6
leki internistyczne	34	25

Przed rozpoczęciem podawania placebo oraz w dniu „0”, 7, 14, 28 i 42 aktywnego leczenia oceniano nasilenie depresji za pomocą Skali Depresji Hamiltona oraz Ogólnej Oceny Klinicznej Stanu Psychicznego (CGI). Oceniano także stopień poprawy za pomocą odpowiedniej wersji CGI, w której: 1 – oznacza bardzo znaczną poprawę, 2 – znaczną poprawę, 3 – nieznaczną poprawę, 4 – stan bez zmian, 5 – pogorszenie, 6 – znaczne pogorszenie, 7 – bardzo znaczne pogorszenie. W tych samych dniach dokumentowano występowanie objawów niepożądanych oraz ważono pacjentów.

Za ostateczny wynik leczenia przyjęto ocenę stanu klinicznego w dniu zakończenia badania. Posługując się Skalą Depresji Hamiltona przeprowadzono ocenę stanu klinicznego i skuteczności leczenia w kolejnych dniach badania, obliczono średnią punktów oraz wskaźnik poprawy (różnica pomiędzy wynikiem uzyskanym w dniu „0” a dniem badania wyrażona w odsetkach) dla całej grupy oraz dla poszczególnych pacjentów.

5. Wyniki leczenia

5.1. Kuracje nieukończone

Przed upływem 42 dni kurację przerwało 5 pacjentów (9%) leczonych sertralina. Przyczyną przerwania kuracji było: u 2 osób – pogorszenie stanu psychicznego, u 1 osoby – brak skuteczności leku, u 1 – brak współpracy ze strony pacjenta, w jednym przypadku przyczyną uznania kuracji za ukończoną

było nieprzestrzeganie protokołu badania przez lekarza prowadzącego. W grupie pacjentów leczonych imipraminą przyczyną przerwania kuracji było: u 2 osób brak współpracy ze strony pacjentów (przy czym u jednego obserwowano bardzo dobrą poprawę stanu psychicznego, pacjent doszedł jednak do wniosku, że dalsze leczenie jest niepotrzebne i je przerwał), u 2 osób – brak skuteczności leku, u 1 osoby – występowanie poważnych objawów ubocznych w 20 dniu leczenia (niedrożność jelit), u 1 osoby stwierdzono pogorszenie stanu psychicznego, wreszcie w jednym przypadku kurację przerwano ze względu na nieprzestrzeganie protokołu badania przez lekarza prowadzącego. Przyczyny i dzień przerwania kuracji podano w tabeli 3.

Tabela 3. Przyczyny przedwczesnego przerwania kuracji

Przyczyna	Sertralina liczba osób = 5	Imipramina liczba osób = 7
1. Pogorszenie stanu psychicznego	1 osoba – w 14 dniu leczenia 1 osoba – w 29 dniu leczenia	1 osoba – w 10 dniu leczenia
2. Brak skuteczności leku	1 osoba – w 29 dniu leczenia	1 osoba – w 9 dniu leczenia 1 osoba – w 13 dniu leczenia
3. Wystąpienie poważnych objawów ubocznych	–	1 osoba – w 20 dniu leczenia
4. Brak współpracy z pacjentem	1 osoba – w 29 dniu leczenia	1 osoba – w 15 dniu leczenia 1 osoba – w 39 dniu leczenia
5. Nieprzestrzeganie protokołu badania	1 osoba – w 29 dniu leczenia	1 osoba – w 29 dniu leczenia

5.2. Ogólna ocena wyników leczenia

W ocenie wyników leczenia posługiwano się skalą CGI oraz oceną odsetka redukcji liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona, do oceny zaburzeń snu używano Skali Leed. Punkty oznaczone symbolami od 4 do 7 w skali CGI oceniano łącznie jako brak poprawy lub pogorszenie, jako pogorszenie uznano też zmianę fazy depresyjnej w maniakalną. Wyniki przedstawiono w tabeli 4. W grupie 46 chorych, którzy ukończyli 6-tygodniową kurację sertralina istotną poprawę uzyskano u 28 osób (61%). Wśród 41 osób, które ukończyły 6-tygodniową kurację imipraminą istotną poprawę obserwowano u 28 chorych (69%). Brak poprawy lub pogorszenie stwierdzono u 18 osób (39%) leczonych sertralina oraz u 13 otrzymujących imipraminę (21%). Różnice skuteczności pomiędzy obiema grupami nie są znamienne statystycznie.

Oceniając końcowe wyniki kuracji za pomocą Skali Depresji Hamiltona stwierdzono redukcję liczby punktów powyżej 50% oceny wyjściowej u 20 chorych (43%) leczonych sertralina i u 25 leczonych imipraminą (61%). U 5 osób (11%) leczonych sertralina i 10 otrzymujących imipraminę (24%)

Tabela 4. Ocena skuteczności sertraliny i imipraminy po 42 dniach leczenia

Kryterium oceny	Sertralina liczba osób = 46	Imipramina liczba osób = 41	Analiza stat.
Wg CGI:			
Bardzo znaczna poprawa	11 (24%)	13 (32%)	
Znaczna poprawa	17 (37%)	15 (37%)	
Razem (dobrze reagujący na leczenie)	28 (61%)	28 (68%)	
Nieznaczna poprawa	11 (24%)	5 (12%)	
Bez zmiany, pogorszenie, zmiana fazy	7 (15%)	8 (20%)	
Razem (nie reagujący na leczenie)	18 (39%)	13 (32%)	nz
Wg Skali Depresji Hamiltona:			
Redukcja punktów poniżej 50%	26 (57%)	16 (39%)	
Redukcja punktów powyżej 50%	20 (43%)	25 (61%)	
w tym powyżej 75%	5 (11%)	10 (24%)	nz

redukcja liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona przekroczyła 75%. Różnica skuteczności leczenia oceniana za pomocą wskaźnika redukcji liczby punktów Skali Hamiltona nie jest znamienna statystycznie.

5.3. Ocena niektórych czynników demograficznych i klinicznych, które mogą wpływać na wyniki leczenia

Wyniki stosowania sertraliny i imipraminy w zależności od płci, wieku, długości i typu choroby przedstawiono w tabeli 5 i 7. Tabela 6 i 8 zawiera analizę zależności wyników leczenia od obrazu i przebiegu aktualnej fazy depresyjnej (nasilenie depresji, długość fazy depresyjnej do chwili rozpoczęcia leczenia,

Tabela 5. Wyniki stosowania sertraliny w zależności od cech demograficznych i przebiegu choroby afektywnej

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na lek n=28	Nie reagujący na lek n=18
A. Płeć: kobiety	21	13
mężczyźni	7	5
B. Wiek: <45 lat	9	10
≥45 lat	19	8
C. Długość choroby: <5 lat	13	9
≥5 lat	15	9
D. Typ choroby: CHAN	9	4
CHAJ	13	10
CHAD	6	3
d. reaktywna	–	1

Tabela 6. Wyniki stosowania sertraliny w zależności od cech klinicznych depresji i stosowanego leczenia

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na lek n = 28	Nie reagujący na lek n = 18
A. Nasilenie depresji:		
d. lekka	7	5
d. umiarkowana	11	3
d. ciężka	10	10
B. Długość depresji do podjęcia leczenia:		
≤ 3 miesiące	19	8
> 3 miesiące	9	10
C. Wcześniejsze leczenie:		
stosowano	17	13
nie stosowano	11	5
D. Współistnienie chorób somatycznych:	a	a
stwierdzono	7	11
nie stwierdzono	21	7
E. Max dawka sertraliny:		
50 mg	2	–
100 mg	7	1
150 mg	19	17
F. Kojarzenie z benzodiazepinami:		
tak	26	16
nie	2	2

a: $\chi^2=4,578$; $p=0,032$

Tabela 7. Wyniki stosowania imipraminy w zależności od cech demograficznych i przebiegu choroby afektywnej

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na lek n = 28	Nie reagujący na lek n = 13
A. Płeć: kobiety	19	8
mężczyźni	9	5
B. Wiek: < 45 lat	11	10
≥ 45 lat	17	3
C. Długość choroby: < 5 lat	14	8
≥ 5 lat	14	5
D. Typ choroby: CHAN	11	5
CHAJ	9	6
CHAD	8	2
d. reaktywna	–	–

Tabela 8. Wyniki stosowania imipraminy w zależności od cech klinicznych depresji i stosowanego leczenia

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na lek n = 28	Nie reagujący na lek n = 13
A. Nasilenie depresji: d. lekka d. umiarkowana d. ciężka	6 11 11	3 2 8
B. Długość depresji do podjęcia leczenia: ≤ 3 miesiące > 3 miesiące	17 11	5 8
C. Wcześniejsze leczenie: stosowano nie stosowano	16 12	9 4
D. Współistnienie chorób somatycznych: stwierdzono nie stwierdzono	5 23	5 8
E. Max dawka imipraminy: 150 mg 200 mg 250 mg	11 12 5	1 6 6
F. Kojarzenie z benzodiazepinami: tak nie	24 4	12 1

poprzednie leczenie, współistnienie chorób somatycznych, maksymalna dawka leku, kojarzenie leku z innymi lekami psychotropowymi). Stwierdzono jedynie, że gorsza odpowiedź na leki przeciwdepresyjne wiąże się ze współistnieniem chorób somatycznych. Z zestawień, w których porównywano pacjentów z dob-

Tabela 9. Porównanie wyników stosowania sertraliny i imipraminy w zależności od cech demograficznych i przebiegu choroby afektywnej

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na sertralinę n = 28	Dobrze reagujący na imipraminę n = 28
A. Płeć: kobiety mężczyźni	21 7	19 9
B. Wiek: < 45 lat ≥ 45 lat	9 19	11 7
C. Długość choroby: < 5 lat ≥ 5 lat	13 15	14 14
D. Typ choroby: CHAN CHAJ CHAD d. reaktywna	9 13 6 –	11 9 8 –

Tabela 10. Porównanie wyników stosowania sertraliny i imipraminy w zależności od cech klinicznych depresji i stosowanego leczenia

Cecha	Efekt terapeutyczny	
	Dobrze reagujący na sertralinę n = 28	Dobrze reagujący na imipraminę n = 28
A. Nasilenie depresji: d. lekka	7	6
d. umiarkowana	11	11
d. ciężka	10	11
B. Długość depresji do podjęcia leczenia:		
≤ 3 miesiące	19	17
> 3 miesiące	9	11
C. Wcześniejsze leczenie: stosowano	17	16
nie stosowano	11	12
D. Współistnienie chorób somatycznych:		
stwierdzono	7	5
nie stwierdzono	21	23
E. Max dawka leku:	b	b
50 mg sertraliny/150 mg imipraminy	2	11
100 mg sertraliny/200 mg imipraminy	7	12
150 mg sertraliny/250 mg imipraminy	19	5
F. Kojarzenie z benzodiazepinami: tak	26	24
nie	2	4

b: $\chi^2=15,713$; $p < 0,001$

ra reakcją na sertralinę i imipraminę (tabela 9 i 10) wynika, że lepsze wyniki leczenia sertralina uzyskała u chorych otrzymujących największą dawkę leku (150 mg). W grupie osób leczonych imipraminą obserwowano przeciwną tendencję – u pacjentów otrzymujących największą dawkę (250 mg) rzadziej obserwowano dobrą reakcję ($p < 0,001$). Żadna z pozostałych cech klinicznych nie różnicowała osób z dobrym i niepomyślnym wynikiem kuracji.

5.4. Dynamika zmian stanu klinicznego w toku kuracji sertralina i imipraminą

W tabelach 11 i 12 przedstawiono dynamikę ustępowania objawów depresji ocenianych Skalą Depresji Hamiltona. Na rycinach 1 i 2 przedstawiono średnią liczbę punktów w poszczególnych dniach leczenia sertralina i imipraminą. W obu grupach obserwuje się postępującą poprawę stanu psychicznego. W grupie chorych leczonych sertralina istotną poprawę obserwuje się w 42 dniu leczenia. Wskaźnik poprawy w 28 dniu leczenia wynosi 24,6%, a w dniu 42–40,7% (różnica znamionna statystycznie; test t-Studenta $p=0.012$). W grupie chorych leczonych imipraminą istotną poprawę obserwuje się już po 7 dniach leczenia (test t-Studenta $p=0.01$). Po 4 tygodniach wskaźnik poprawy osiąga 32,7%, a po 6 tygodniach – 46,8% (różnica znamionna

Tabela 11. Dynamika zmian stanu klinicznego u chorych z depresją leczonych sertralina

	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	24,8 ($\pm 5,01$)	23,0 ($\pm 5,48$)	20,9 ($\pm 6,43$)	18,7 ($\pm 7,67$)	a, b 14,7 ($\pm 7,65$)
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”	–	1,8	3,9	6,1	10,1
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”	–	7,3%	15,7%	24,6%	40,7%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$ b: w por. do dnia „28”: $p = 0,012$

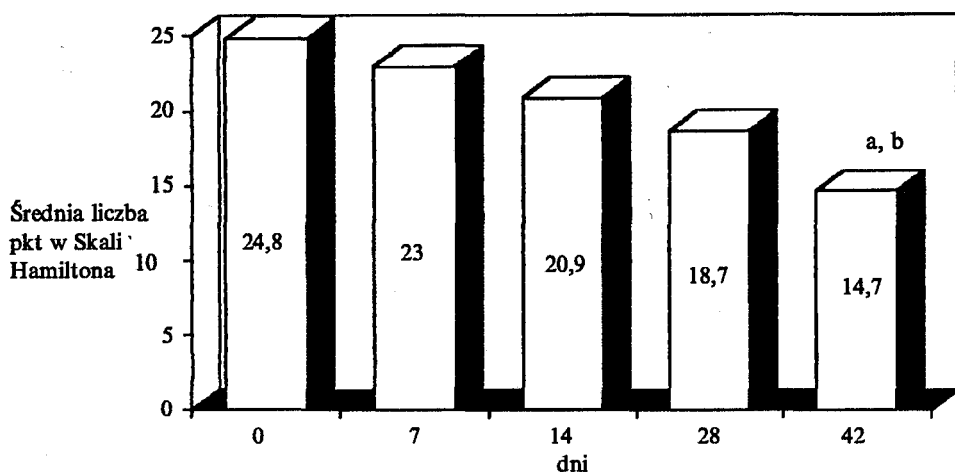
Tabela 12. Dynamika zmian stanu klinicznego u chorych z depresją leczonych imipraminą

	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	24,8 ($\pm 5,32$)	b 22,2 ($\pm 6,75$)	19,9 ($\pm 7,90$)	c 16,7 ($\pm 8,40$)	a, d 13,2 ($\pm 9,06$)
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”	–	2,6	4,9	8,1	11,6
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”	–	10,5%	19,8%	32,7%	46,8%

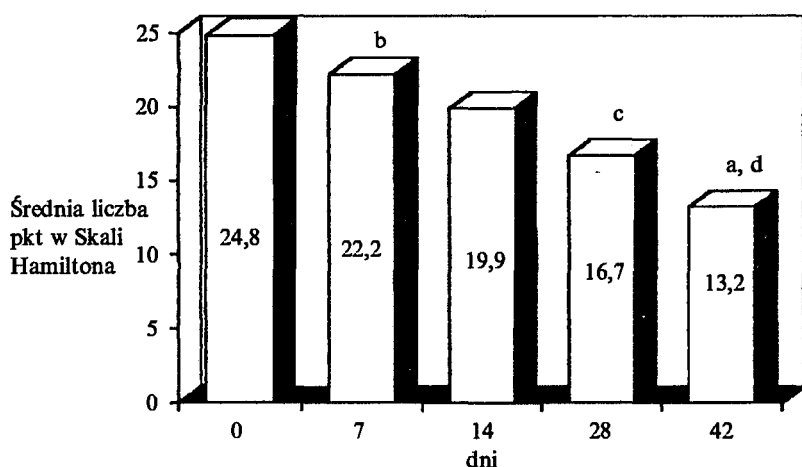
a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$ b: w por. do dnia „0”: $p = 0,01$ c: w por. do dnia „14”: $p = 0,015$ d: w por. do dnia „28”: $p = 0,029$

Tabela 13. Porównanie dynamiki ustępowania objawów depresji podczas leczenia sertralina i imipraminą

Lek	Średnia liczba pkt w dniu „0”	Średnia różnica punktów w Skali Hamiltona (w stosunku do dnia „0”)			
		w dniu 7	w dniu 14	w dniu 28	w dniu 42
Sertralina	$24,8 \pm 5,01$	$2,0 \pm 3,63$	$3,9 \pm 5,12$	$6,0 \pm 7,37$	$9,98 \pm 8,09$
Imipramina	$24,8 \pm 5,32$	$2,7 \pm 3,94$	$5,8 \pm 5,71$	$8,9 \pm 7,66$	$12,3 \pm 8,64$
Analiza statystyczna	nz	nz	nz	nz	nz



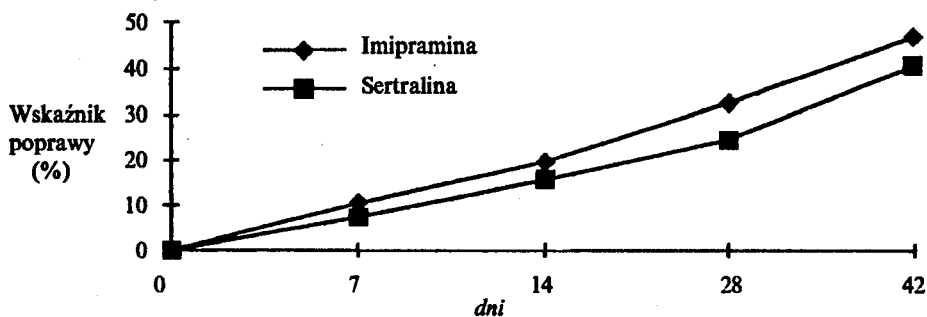
Ryc. 1. Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona w poszczególnych dniach leczenia sertralina



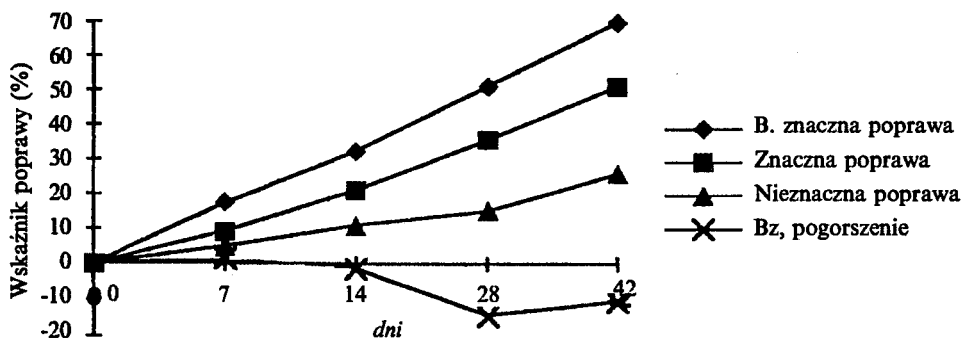
Ryc. 2. Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona w poszczególnych dniach leczenia imipramina

statystycznie; test t-Studenta $p=0.025$). Na rycinie 3 zamieszczono krzywe ilustrujące dynamikę zmian stanu klinicznego (według wskaźnika poprawy). Nie obserwuje się istotnych różnic pomiędzy badanymi lekami (tabela 13).

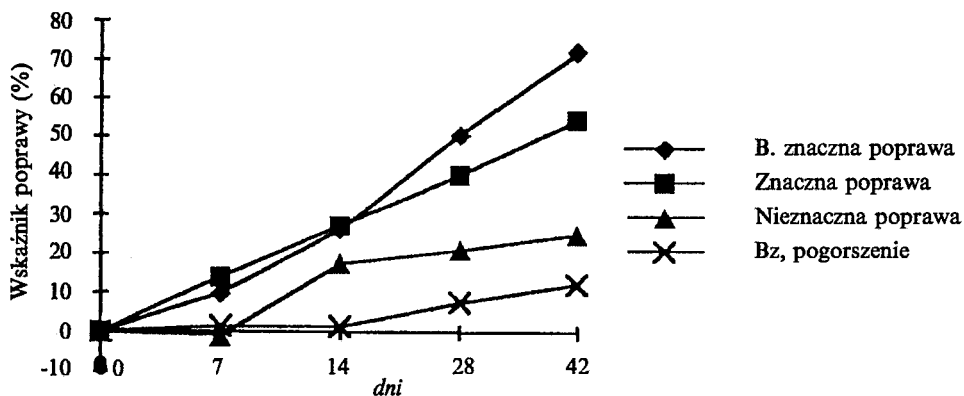
Na rycinach 4 i 5 przedstawiono dynamikę zmian wskaźnika poprawy z uwzględnieniem podziału chorych w zależności od wyniku uzyskanego w 42 dniu kuracji (w tabelach 14 i 15 przedstawiono odpowiednie dane liczbowe). W tabelach 16 i 17 zestawiono dane dotyczące dynamiki ustępowania objawów depresyjnych w zależności od końcowego efektu leczenia w obu grupach pacjentów (średnie różnice punktów w Skali Depresji Hamiltona



Ryc. 3. Wskaźnik poprawy w kolejnych dniach leczenia setraliną i imipraminą



Ryc. 4. Wskaźnik poprawy w poszczególnych dniach leczenia sertralina w zależności od efektu końcowego



Ryc. 5. Wskaźnik poprawy w poszczególnych dniach leczenia imipraminą w zależności od efektu końcowego

Tabela 14. Dynamika ustępowania objawów depresji w zależności od efektu końcowego leczenia sertralina

	Kolejne dni leczenia				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
I. Bardzo znaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	25,0 ± 5,93	20,7 ± 6,43	16,9 ± 5,85	12,2 ± 6,45	7,5 ± 3,8
Wskaźnik poprawy:		17,2%	32,4%	51,2%	70%
II. Znaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	23,8 ± 4,21	21,8 ± 4,16	18,2 ± 4,52	15,3 ± 3,48	11,6 ± 4,41
Wskaźnik poprawy:		9,2%	21%	35,7%	51,3%
III. Nieznaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	26,6 ± 6,31	25,3 ± 6,76	23,7 ± 6,88	22,6 ± 6,77	19,7 ± 2,83
Wskaźnik poprawy:		4,9%	10,9%	15,0%	25,9%
IV. Bez zmiany, pogorszenie, zmiana fazy					
Liczba pkt w SDH (średnia):	23,3 ± 4,03	23,0 ± 3,69	23,6 ± 4,12	26,6 ± 5,79	25,7 ± 6,11
Wskaźnik poprawy:		1,3%	-1,3%	-14,2%	-10,3%

Tabela 15. Dynamika ustępowania objawów depresji w zależności od efektu końcowego leczenia imipraminą

	Kolejne dni leczenia				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
I. Bardzo znaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	23,4 ± 5,09	22,1 ± 6,78	17,29 ± 7,65	11,5 ± 5,62	6,5 ± 2,99
Wskaźnik poprawy:		9,8%	26,5%	50,9%	72,2%
II. Znaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	24,3 ± 2,99	20,9 ± 4,2	17,6 ± 5,88	14,5 ± 4,97	11,0 ± 4,28
Wskaźnik poprawy:		14%	27,6%	40,3%	54,7%
III. Nieznaczna poprawa					
Liczba pkt w SDH (średnia):	22,8 ± 2,86	23,0 ± 4,47	18,8 ± 2,78	18,0 ± 3,39	17,0 ± 3,67
Wskaźnik poprawy:		-0,9%	17,5%	21,1%	25,4%
IV. Bez zmiany, pogorszenie, zmiana fazy					
Liczba pkt w SDH (średnia):	29,5 ± 3,57	29,1 ± 4,85	29,1 ± 7,79	27,3 ± 9,36	25,8 ± 11,1
Wskaźnik poprawy:		1,4%	-1,4%	7,5%	12,5%

Tabela 16. Dynamika ustępowania objawów depresji w zależności od efektu końcowego leczenia sertralina

Efekt terapeutyczny (wg CGI)	Średnia liczba pkt w dniu „0”	Średnia różnica punktów w Skali Hamiltona (w stosunku do dnia „0”)			
		w dniu 7	w dniu 14	w dniu 28	w dniu 42
I. Bardzo znaczna poprawa	23,4 ± 5,93	4,3 ± 4,2	8,1 ± 4,83 b, c	12,8 ± 5,17 a, b, c	17,5 ± 4,89 a, b, c
II. Znaczna poprawa	23,8 ± 4,21	2,4 ± 3,4	5,6 ± 3,89 c	8,5 ± 7,43 b, c	12,2 ± 5,25 b, c
III. Nieznaczna poprawa	26,6 ± 6,31	1,4 ± 3,04	2,9 ± 3,24	4,0 ± 4,54 c	6,9 ± 4,64 c
IV. Bez zmiany, pogorszenie, zmiana fazy	23,3 ± 4,03	0,3 ± 2,93	-0,3 ± 3,3	-3,3 ± 4,42	-2,3 ± 5,09
Analiza statystyczna (ANOVA)	p = 0,459 nz	nz	F = 7,572 p < 0,001	F = 18,333 p < 0,001	F = 25,246 p < 0,001

a: w por. z II: p < 0,05, b: w por. z III: p < 0,05, c: w por. z IV: p < 0,05

Tabela 17. Dynamika ustępowania objawów depresji w zależności od efektu końcowego leczenia imipraminą

Efekt terapeutyczny (wg CGI)	Średnia liczba pkt w dniu „0”	Średnia różnica punktów w Skali Hamiltona (w stosunku do dnia „0”)			
		w dniu 7	w dniu 14	w dniu 28	w dniu 42
I. Bardzo znaczna poprawa	23,4 ± 5,09 c	4,3 ± 5,35	8,2 ± 6,26 c	13,9 ± 8,74 b, c	18,9 ± 6,98 b, c
II. Znaczna poprawa	24,3 ± 2,99 c	3,3 ± 3,09	6,7 ± 5,19 c	9,7 ± 5,04 c	13,3 ± 4,53
III. Nieznaczna poprawa	22,8 ± 2,86 c	-0,2 ± 2,78	4,0 ± 1,58	4,8 ± 0,84	5,8 ± 1,92
IV. Bez zmiany, pogorszenie, zmiana fazy	29,5 ± 3,57	0,38 ± 2,83	0,38 ± 4,6	2,3 ± 6,78	3,8 ± 10,15
Analiza statystyczna (ANOVA)	F = 4,136 p = 0,013	H = 10,713 p = 0,013	F = 4,088 p = 0,013	F = 5,924 p = 0,002	H = 19,528 p < 0,001

a: w por. z II: p < 0,05, b: w por. z III: p < 0,05, c: w por. z IV: p < 0,05

w poszczególnych dniach leczenia). Z analizy tych danych wynika, że u chorych leczonych sertralina w 14 dniu kuracji występuje wyraźna różnica pod względem efektu leczniczego pomiędzy pacjentami dobrze i źle reagującymi na ten lek podczas całej kuracji. Podobna tendencja występuje w grupie leczonych imipraminą już po 7 dniach leczenia.

5.5. Wpływ sertraliny i imipraminy na niektóre objawy i cechy depresji

W tabelach 18–29 oraz na rycinach 6–11 przedstawiono dynamikę wpływu obu leków na wybrane objawy i cechy depresji. Podstawą analizy były wyniki w poszczególnych punktach Skali Depresji Hamiltona. Podobnie jak w poprzednich publikacjach przyjęto, że punkty 1, 2, 3 Skali Depresji Hamiltona służą do oceny depresji jako objawu, punkty 4, 5, 6 – do oceny zaburzeń snu, wynik uzyskany w punkcie 7 jest miernikiem zaburzeń aktywności złożonej, punkt 8 służy do oceny zahamowania, sumę wyników uzyskanych w punktach 9 i 10 przyjęto za miernik nasilenia lęku, a sumę punktów 11, 12, 13, 15 – za wskaźnik nasilenia objawów somatycznych. Stwierdzono, że oba badane leki powodowały znamienne statystycznie poprawę we wszystkich wymienionych zakresach działania (różnica pomiędzy „0” a 42 dniem leczenia znamienne statystycznie, test Manna-Whitney’a $p < 0,001$). Oba leki wywierają najsilniejszy wpływ na obniżony nastrój oraz na myśli samobójcze (tabela 18–19) – wskaźnik popraw w 42 dniu leczenia wynosi dla sertraliny 51%, a dla imipraminy – 56,4%. Nieco słabsze jest działanie obu leków na napęd (tabela 24–25) – wskaźnik popraw dla sertraliny wynosi 42,9%, a dla imipraminy – 55%. Trzeci z rzędu wynik dotyczy wpływu na aktywność złożoną – wskaźnik poprawy 39,3% dla sertraliny i 46,4% dla imipraminy (tabela 22–23). W przypadku sertraliny stosunkowo najsłabsze jest działanie leku na objawy somatyczne związane z depresją (tabela 28, wskaźnik popraw 33,3%), a w przypadku imipraminy wpływ na zaburzenia zasypiania (tabela 21, wskaźnik popraw 41%). Ogólnie rzecz biorąc profil działania psychotropowego sertraliny i imipraminy jest bardzo zbliżony. Wskaźniki popraw dla imipraminy są lepsze we wszystkich mierzonych zakresach, jednak różnice nie są znamienne statystycznie w porównaniu ze wskaźnikami wyliczonymi dla sertraliny. Profil działania psychotropowego sertraliny przedstawia rycina 12, imipraminy – rycina 13.

Wpływ sertraliny i imipraminy na sen badano za pomocą Skali Leed (subiektywna ocena snu). Pacjentów proszono o wypełnianie arkusza ocen podczas każdego badania kontrolnego. Skala składa się z 10 punktów, w każdym z nich pacjent może udzielić odpowiedzi w skali 0–10. Im lepiej pacjent ocenia poszczególne parametry swojego snu, tym wyższy jest końcowy wynik. Najwyższa możliwa liczba punktów wynosi 100. Porównanie wyników samooceny snu w „0” i 42 dniu leczenia wskazuje, że w grupie osób leczonych sertralina 35 chorych uznało swój sen za lepszy po 6 tygodniach kuracji, 1 osoba uznała, że jakość snu nie uległa zmianie, w subiektywnej ocenie zaburzenia snu 16 osób uległy nasileniu. W grupie chorych leczonych imipraminą poprawę snu odczuło 32 pacjentów, a pogorszenie – 16. Dla obu grup obliczono różnice pomiędzy oceną w 42 i „0” dniu leczenia, następnie ustalono średnie tych różnic i je porównano. W grupie osób leczonych sertralina wyliczony w ten sposób wskaźnik wynosi $9,7 \pm 16,42$, w grupie osób leczonych imipraminą $23,4 \pm 21,24$ (różnica znamienne statystycznie, test Manna-Whitney’a $p = 0,004$). Oznacza to, że pacjenci leczeni imipraminą odczuwali znamienne większą poprawę w zakresie zaburzeń snu, niż leczeni sertralina.

Tabela 18. Podskala DEPRESJA (punkt 1, 2, 3) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$5,1 \pm 1,4$	$4,6 \pm 1,5$	$3,9 \pm 1,8$ b	$3,5 \pm 1,9$	$2,5 \pm 1,9$ a, c
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,5	1,2	1,6	2,6
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		9,8%	23,5%	31,4%	51%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$ b: w por. do dnia „7”: $p = 0,08$ c: w por. do dnia „28”: $p = 0,013$

Tabela 19. Podskala DEPRESJA (punkt 1, 2, 3) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$5,5 \pm 1,4$	$4,7 \pm 1,8$ b	$4,0 \pm 2,1$	$3,2 \pm 1,9$	$2,4 \pm 2,3$ a, c
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,8	1,5	2,3	3,1
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		14,5%	27,3%	41,8%	56,4%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$ b: w por. do dnia „0”: $p = 0,02$ c: w por. do dnia „28”: $p = 0,019$

Tabela 20. Podskala SEN (punkt 4, 5, 6) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$4,4 \pm 1,4$	$4,1 \pm 1,5$	$3,9 \pm 1,7$	$3,4 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,4$ a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,3	0,5	1,0	1,6
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		6,8%	11,4%	22,7%	36,4%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$

Tabela 21. Podskala SEN (punkt 4, 5, 6) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	3,9±1,5	3,6±1,5	3,2±1,4	2,9±1,6	2,3±1,5 a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,3	0,7	1,0	1,6
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		7,7%	17,9%	25,6%	41%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$

Tabela 22. Podskala AKTYWNOŚĆ ZŁOŻONA (punkt 7) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	2,8±2,6	2,6±0,6	2,4±0,8	2,0±0,9 b	1,7±1,0 a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,2	0,4	0,8	1,1
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		7,1%	14,3%	28,6%	39,3%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$ b: w por. do dnia „14”: $p = 0,03$

Tabela 23. Podskala AKTYWNOŚĆ ZŁOŻONA (punkt 7) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	2,8±0,7	2,6±0,8	2,3±1,0	1,8±1,1 b	1,5±1,1 a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,2	0,5	1,0	1,3
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		7,1%	17,8%	35,7%	46,4%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$, b: w por. do dnia „14”: $p = 0,039 \pm$

Tabela 24. Podskala ZAHAMOWANIE (punkt 8) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$2,1 \pm 0,8$	$1,9 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,9$ a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,2	0,4	0,7	0,9
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		9,5%	19%	33,3%	42,9%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$

Tabela 25. Podskala ZAHAMOWANIE (punkt 8) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$2,0 \pm 1,0$	$1,7 \pm 0,9$	$1,6 \pm 1,1$	$1,3 \pm 1,1$	$0,9 \pm 1,0$
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,3	0,4	0,7	1,1
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		15%	20%	35%	55%

Tabela 26. Podskala LĘK (punkt 9, 10) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	$3,2 \pm 1,4$	$2,9 \pm 1,4$	$2,6 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,6$	$2,0 \pm 1,6$ a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,3	0,6	0,8	1,2
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		9,4%	18,8%	25%	37,5%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$

Tabela 27. Podskala LĘK (punkt 9, 10) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	3,6±1,5	3,1±1,8	2,8±2,1	2,4±2,0	2,0±1,9 _a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,5	0,8	1,2	1,6
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		13,9%	22,2%	33,3%	44,4%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$

Tabela 28. Podskala OBJAWY SOMATYCZNE (punkt 11, 12, 13, 15) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina

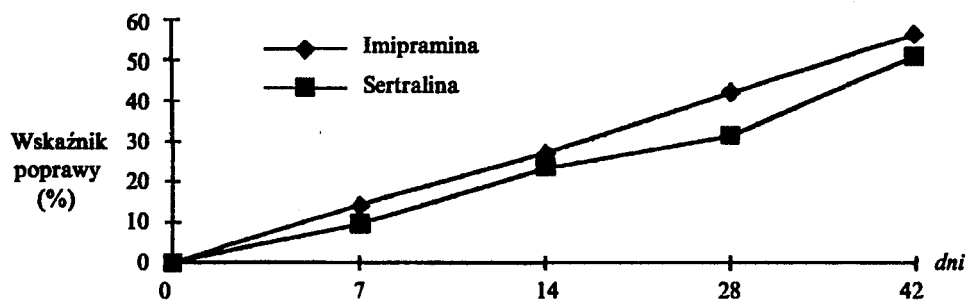
Sertralina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	51	51	51	50	46
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	5,1±2,5	5,0±2,5	4,7±2,3	4,5±2,6 _b	3,4±2,4 _a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,1	0,4	0,6	1,7
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		2%	7,8%	11,8%	33,3%

a: w por. do dnia „0”: $p < 0,01$ b: w por. do dnia „28”: $p = 0,04$

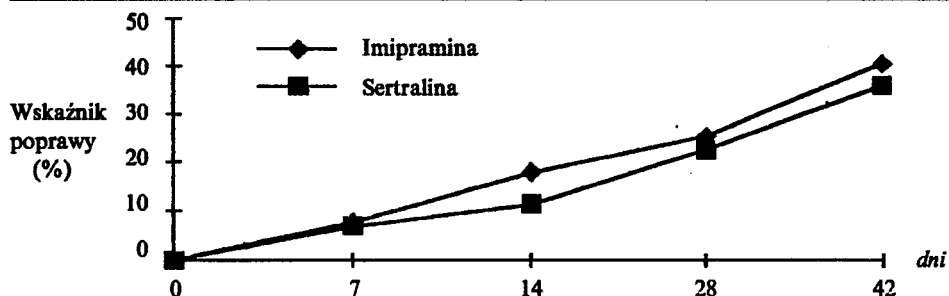
Tabela 29. Podskala OBJAWY SOMATYCZNE (punkt 11, 12, 13, 15) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą

Imipramina	Dzień oceny				
	„0”	„7”	„14”	„28”	„42”
Liczba osób	48	48	45	43	41
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	5,2±1,9	4,7±2,2	4,3±2,4	3,6±2,3	3,0±2,6 _a
Różnica liczby punktów w stosunku do dnia „0”		0,5	0,9	1,6	2,2
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia „0”		9,6%	17,3%	30,8%	42,3%

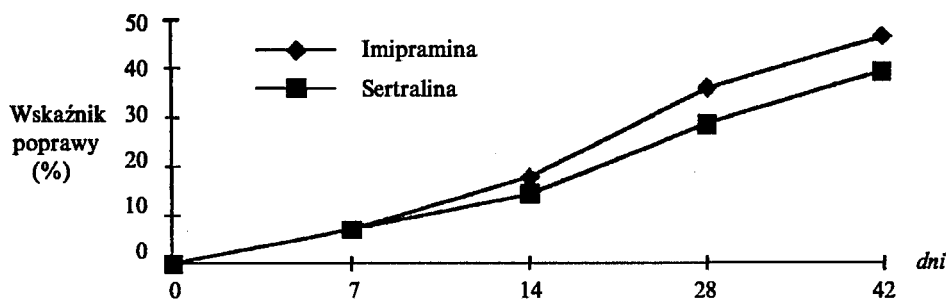
a: w por. do dnia „0”: $p < 0,001$



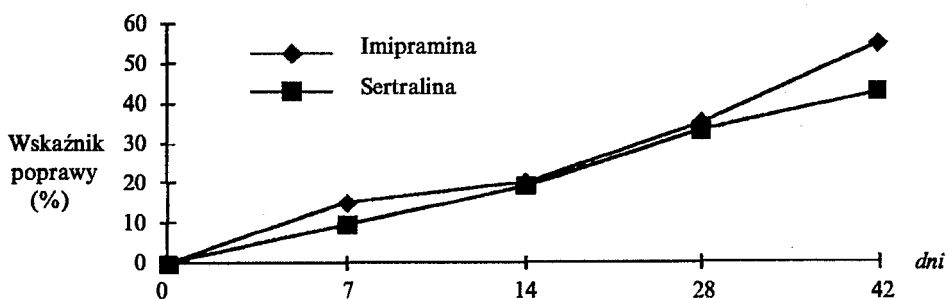
Ryc. 6. Podskala DEPRESJA (punkt 1, 2, 3) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą



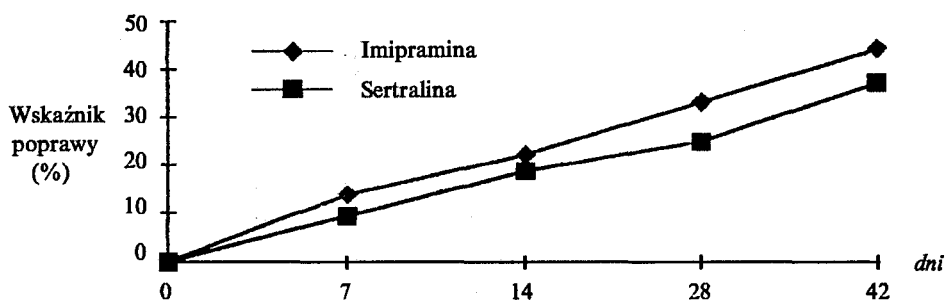
Ryc. 7. Podskala SEN (punkt 4, 5, 6) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina i imipraminą



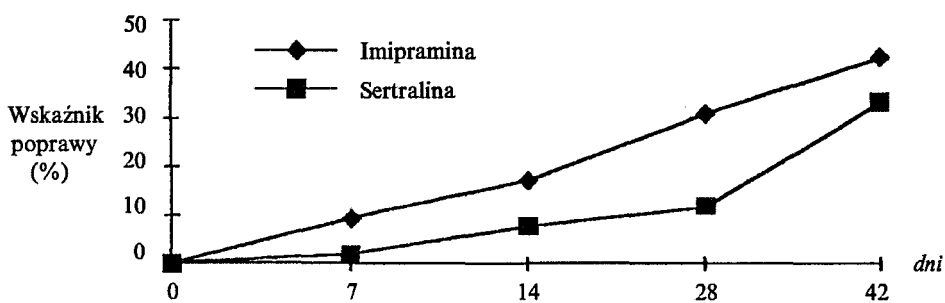
Ryc. 8. Podskala AKTYWNOŚĆ ZŁOŻONA (punkt 7) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina i imipraminą



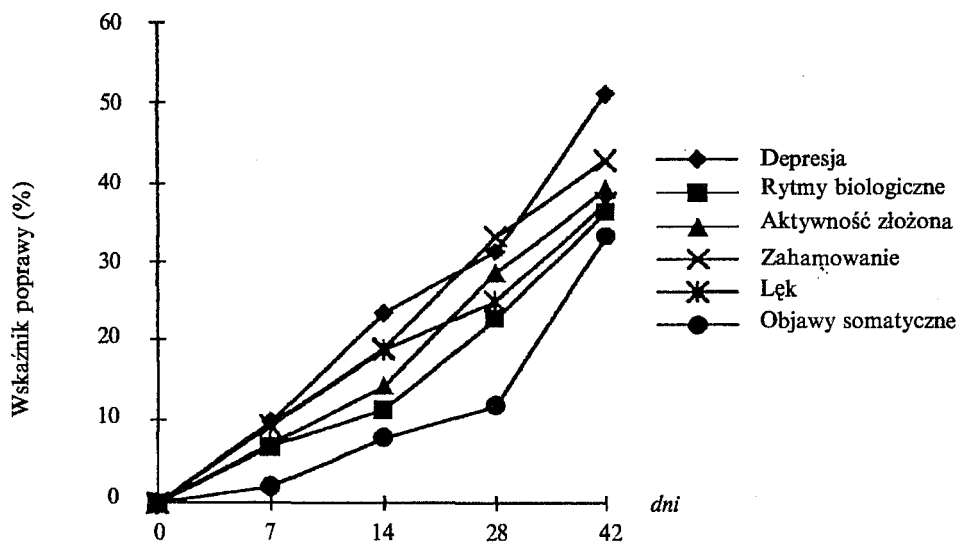
Ryc. 9. Podskala ZAHAMOWANIE (punkt 8) – wskaźnik poprawy przy leczeniu imipraminą



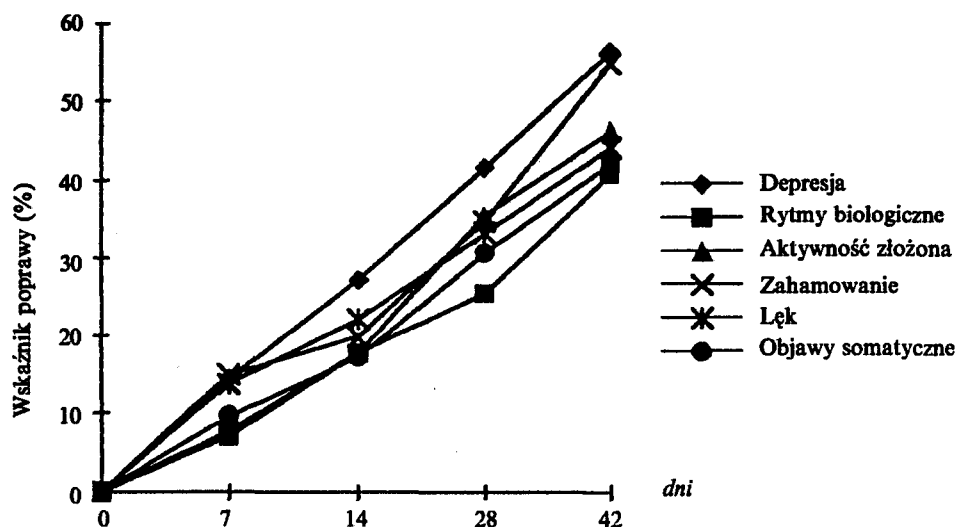
Ryc. 10. Podskala LĘK (punkt 9, 10) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina i imipramina



Ryc. 11. Podskala OBJAWY SOMATYCZNE (punkt 11, 12, 13, 15) – wskaźnik poprawy przy leczeniu sertralina i imipramina



Ryc. 12. Profil działania sertraliny



Ryc. 13. Profil działania imipraminy

6. Tolerancja leku

6.1. Objawy niepożądane

W grupie 51 chorych leczonych sertralina objawy niepożądane stwierdzono u 22 osób (43,1%), u 29 osób (56,9%) nie obserwowano objawów ubocznych. W grupie kontrolnej, leczonej imipraminą, objawy uboczne wystąpiły u 22 osób wśród 48 leczonych (45,8%), a 26 osób (54,2%) nie zgłaszało takich objawów. Różnica częstości występowania objawów niepożądanych pomiędzy obiema grupami nie jest znamienna statystycznie (test χ^2 , $p < 0,05$).

W grupie leczonych sertralina u 14 osób pojawił się jeden objaw uboczny, u 6 – dwa objawy, a u dwóch osób – cztery objawy uboczne. W grupie leczonych imipraminą pojedynczy objaw obserwowano u 16 osób, dwa objawy u trzech osób, u jednej osoby wystąpiły 3 objawy niepożądane, a u dwóch osób po pięć objawów.

W grupie leczonych sertralina najczęściej obserwowanym objawem ubocznym (tabela 30) były zaburzenia snu, które wystąpiły u 13 chorych (25,5%). Nie brano pod uwagę tych osób, u których zaburzenia snu występowały już przed rozpoczęciem leczenia i nie nasiliły się podczas jego trwania. U ośmiu leczonych nasilenie zaburzeń snu oceniano jako umiarkowane, u dwóch – jako łagodne, u trzech – poważne. We wszystkich wymienionych sytuacjach zaburzenia snu uznawano za wymagające dodatkowego leczenia. Zaburzenia snu pojawiały się lub nasilały u znacznej większości pacjentów (10 osób) już podczas pierwszej wizyty kontrolnej (w siódmym dniu leczenia) i z reguły utrzymywały się aż do ostatniego badania. Tylko jedna osoba zgłosiła zaburzenia snu podczas trzeciego badania.

Tabela 30. Objawy uboczne obserwowane podczas stosowania sertraliny

Objaw	Liczba osób (odsetek) n = 51
Niekorzystne zmiany stanu psychicznego:	
– bezsenność	13 osób (25,5%)
– wystąpienie urojeń	1 osoba (2%)
– nasilenie cech zespołu depresyjnego	1 osoba (2%)
– napięcie psychiczne	1 osoba (2%)
Nudności	5 osób (9,8%)
Ból brzucha	2 osoby (4%)
Drżenie	2 osoby (4%)
Tachykardia	1 osoba (2%)
Pieczenie za mostkiem	1 osoba (2%)
Biegunka	1 osoba (2%)
Utrata apetytu	1 osoba (2%)
Spadek ciśnienia tętniczego	1 osoba (2%)
Ból głowy	1 osoba (2%)
Zapalenie płuc	1 osoba (2%)
Zapalenie krtani	1 osoba (2%)
Zapalenie spojówek	1 osoba (2%)

Drugim co do częstości objawem niepożądanym w grupie osób leczonych sertralina były nudności, które zgłaszało 5 chorych (9,8%), u 4 osób nasilenie tej dolegliwości było łagodne (u trzech – zaszła potrzeba stosowania dodatkowego leku).

U dwóch pacjentów leczonych sertralina kurację przerwano przedwcześnie ze względu na pogorszenie stanu psychicznego, u jednego – w 14 dniu leczenia (pojawienie się urojeń), u drugiego – w 28 dniu (narastanie objawów depresji). Inne objawy uboczne występowały w pojedynczych przypadkach (p. tabela 30). U chorych leczonych sertralina nie odnotowano żadnych groźnych powikłań.

W grupie osób leczonych imipramina najczęściej obserwowane objawy niepożądane (tabela 31) były związane z cholinolitycznym działaniem leku. Suchość w ustach występowała u ośmiu chorych (16,7%). U większości nasilenie objawu było łagodne (6 osób), u żadnego z pacjentów nie zachodziła potrzeba stosowania dodatkowego leczenia. Suchość w ustach pojawiła się na różnych etapach kuracji; u 5 pacjentów objaw odnotowywano podczas pierwszej wizyty kontrolnej, u dwóch – podczas trzeciej wizyty, a u jednego – dopiero po 42 dniach leczenia. Tachykardię stwierdzono u 7 chorych (14,6%). Dodatkowe leczenie związane z występowaniem tego objawu niepożądanego stosowano u pięciu chorych. Stwierdzono, że tachykardia występuje najczęściej po dłuższym czasie trwania kuracji imipramina i jedynie u dwóch osób objaw ten obserwowano podczas pierwszej wizyty kontrolnej. Zaparcia wystąpiły u czterech osób leczonych imipramina, przy czym u trzech nie zachodziła potrzeba stosowania dodatkowych leków, u jednej pacjentki zaparcie stało się przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego i leczenia

Tabela 31. Objawy uboczne obserwowane podczas stosowania imipraminy

Objaw	Liczba osób (odsetek) n=48
Suchość w ustach	8 osób (16,7%)
Tachykardia	7 osób (14,6%)
Zaparcia	4 osoby (8,3%)
Niekorzystne zmiany stanu psychicznego:	
– bezsenność	3 osoby (6,3%)
– wystąpienie urojeń	–
– nasilenie cech zespołu depresyjnego	1 osoba (2%)
– napięcie psychiczne	3 osoby (6,3%)
– zmiana fazy depresyjnej w maniacką	1 osoba (2%)
– osłabienie	1 osoba (2%)
Drżenie	2 osoby (4,2%)
Zawroty głowy	1 osoba (2%)
Bóle głowy	1 osoba (2%)
Niestrawność	1 osoba (2%)
Niedrożność porażenna	1 osoba (2%)
Zapalenie krtani	1 osoba (2%)

operacyjnego. Zawroty głowy związane z ortostatycznym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi obserwowano u jednej osoby. Pogorszenie stanu psychicznego podczas kuracji imipraminą było przyczyną przerwania kuracji u jednego chorego, u jednego – wystąpiła zmiana fazy depresyjnej w maniacką po 42 dniach leczenia. Trzech pacjentów zgłaszało „wewnętrzne napięcie” o miernym nasileniu.

6.2. Zmiany masy ciała podczas kuracji

Dane o zmianie masy ciała podczas kuracji sertralina i imipraminą (różnica pomiędzy 42 a „0” dniem leczenia) przedstawiono w tabeli 32. Zmianę masy ciała w granicach ± 1 kg przyjęto za mieszczącą się w granicach wahań fizjologicznych.

W grupie chorych leczonych sertralina spadek masy ciała obserwowano u 17 pacjentów (37%): u 13 chorych nie przekraczał 4 kg (w okresie 42 dni leczenia), u 4 osób wyniósł co najmniej 5 kilogramów, u 22 osób (48%) nie stwierdzono istotnej zmiany masy ciała. Zwiększenie masy ciała obserwowano u 7 pacjentów (15%) (u żadnej z osób leczonych sertralina nie przekroczyło 4 kg).

W grupie leczonych imipraminą spadek masy ciała stwierdzono u 7 osób (17%) (tylko u jednego chorego przekraczał 5 kg). U czternastu chorych (43%) nie stwierdzono istotnych zmian masy ciała, zaś u 20 chorych (49%) – jej zwiększenie (ponad 6 kg).

Stwierdzono, że imipramina znamienne częściej niż sertralina powoduje zwiększenie masy ciała (test χ^2 $p=0,012$), natomiast sertralina częściej niż imipramina powoduje spadek masy ciała, chociaż różnica pomiędzy badanymi lekami nie jest istotna.

Tabela 32. Zmiana masy ciała w 42 dniu leczenia imipraminą i sertralina w stosunku do pomiaru w dniu „0”

Zmiana masy ciała	Imipramina		Sertralina	
	Liczba osób n=46	Odsetek leczonych	Liczba osób n=46	Odsetek leczonych
Ubytek masy ciała				
10			1	
6-7			1	
5-6	1	17%	2	37%
3-4	1		3	
2-3	4		6	
1-2	1		4	
Bez zmian	14	34%	22	48%
Przyrost masy ciała	a		a	
1-2	4		4	
2-3	8		2	
3-4	2	49%	1	15%
5-6	4			
6-7	1			
9	1			

a: $\chi^2=6,338$; $p=0,012$

7. Wnioski

1. Sertralina wykazała wyraźny wpływ przeciwdepresyjny u 61% chorych z wielką depresją (wg DSM-III-R). W grupie leczonych imipraminą wyraźny wpływ przeciwdepresyjny obserwowano u 69% leczonych. Bardzo dobrą poprawę lub remisję uzyskano u 24% leczonych sertralina i 32% leczonych imipraminą (różnice nie są znamienne statystycznie).

2. Lecznicze działanie sertraliny nie zależy od nasilenia depresji, długości trwania fazy depresyjnej do podjęcia leczenia oraz stosowanego poprzednio leczenia aktualnego nawrotu. Współistnienie chorób somatycznych wiąże się z gorszą reakcją na lek. Lepsze wyniki uzyskiwano u chorych leczonych większą dawką sertraliny (150 mg).

3. Chorzy nie reagujący lub źle reagujący na leczenie sertralina oraz imipraminą różnią się od pozostałych stopniem poprawy już po 14 dniach leczenia. Tendencja ta jest wyraźniejsza w przypadku sertraliny niż imipraminy.

4. Objawy uboczne wystąpiły u 43,1% leczonych sertralina oraz u 45,8% leczonych imipraminą (różnica nie jest znamienna statystycznie). Obie grupy różnią się zasadniczo co do rodzaju występujących objawów ubocznych. W grupie leczonych sertralina najczęstszymi objawami ubocznymi są bezsenność (25,5%) i nudności (9,8%). W grupie leczonych imipraminą najczęściej występujące objawy uboczne mają związek z cholinolitycznym działaniem leku, jest to suchość w ustach (16,7% leczonych), tachykardia

(14,6% leczonych), zaparcia (8,3% leczonych). Cholinolityczne działanie tego leku było przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego u jednej osoby leczonej imipraminą.

Piśmiennictwo

1. Ashcroft G.W. (red.): Depression. A once in a lifetime event, *Int. Clin. Psychopharmacology*, 1991, 6, suppl. 6.
2. Fisch Ch., S.B. Knoebel: Electrocardiographic findings in sertraline depression trials, *Drug Invest.*, 1992, 4, 305–312.
3. Hyttel J.: Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), *Internat. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, suppl. 1, 19–26.
4. Lane R., D. Baldwin, S. Preskorn: The SSRIs: advantages, disadvantages and differences, *J. Psychopharmacol.*, 1995, 9, suppl. 2, 163–178.
5. Leonard B.E.: SSRI differentiation: pharmacology and pharmacokinetics, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, 149–158.
6. Lindsay DeVane C.: Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressants agent, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, suppl. A, 38–47.
7. Lindsay DeVane C.: Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, 185–193.
8. Mudroch D., D. McTavish: Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential and obsessive-compulsive disorder, *Drugs*, 1992, 44, 604–624.
9. Preskorn S.: Target psychopharmacotherapy in depression management: comparative pharmacokinetics of fluoxetine, paroxetine and sertraline, *Int. Clin. Psychopharmacology*, 1994, 9, suppl. 3, 13–19.
10. Pużyński S.: Leki przeciwdepresyjne, w: Kostowski W., S. Pużyński (red.): *Psychofarmakologia*, PZWL, Warszawa, 1996 (w druku).
11. Richelson E.: The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer antidepressants, *J. Clin. Psychiatry*, 1994, 55, suppl. A, 34–41.
12. Van den Berg S.J.: Comparing SSRIs: from chemistry to clinical choice, *Human Psychopharmacol.*, 1995, 10, 199–209.