

*Barbara Sep-Kowalikowa, Hanna Badzio-Jagiello, Andrzej Mikołajczuk*

## **Wpływ leków z grupy hamujących wychwyt zwrotny serotoniny na masę ciała chorych z zespołami depresyjnymi**

I Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

### **Streszczenie**

Celem pracy była ocena zmian masy ciała chorych depresyjnych leczonych środkami z grupy SSRI. Przeanalizowano cotygodniowe zmiany wagi u 150 chorych leczonych fluoksetyną, fluwoksamina, paroksetyną i sertralina. Nie stwierdzono znaczących zmian masy ciała poza niewielkimi wahaniami nie przekraczającymi 1 kg. Jedynie u niektórych chorych depresyjnych z otyłością i nadwagą stwierdzano znaczące spadki masy ciała przy wszystkich badanych lekach, a zwłaszcza przy fluoksetynie. Wymaga to potwierdzenia w dalszych badaniach.

### **Summary**

Our study aims to assess the weight changes during the treatment of depressive patients with SSRI's. We studied 150 depressive patients during 6–8 weeks of treatment. It was no significant weight changes during treatment with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. Only several depressive patients with obesity and overweight showed a significant weight loss during the SSRI's treatment. This problem needs further investigation.

### **Wstęp**

Zmiany masy ciała i łaknienia podczas leczenia środkami przeciwdepresyjnymi, zwłaszcza trójcyklicznymi, są znane od dawna. Powodują one wzrost spożycia węglowodanów i znaczący przyrost wagi u chorych z depresją, co stanowi poważną komplikację leczenia i jest typową przyczyną odstawiania leków aż u 48% chorych (3, 22). Leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny zwane w literaturze SSRI (ang.: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) nie powodują przyrostu masy ciała (4, 10, 12, 14, 18), co stanowi ich szczególną zaletę, zwłaszcza przy leczeniu kobiet z zaburzeniami depresyjnymi (18). Wprawdzie większość autorów mówi o spadku wagi i łaknienia przy stosowaniu SSRI (8), ale mało jest konkretnych doniesień na ten temat.

Pierwszym lekiem selektywnie hamującym wychwyt zwrotny serotoniny była fluwoksamina. Poza nią do najczęściej dotychczas stosowanych należą fluoksetyna, paroksetyna, sertralina i citalopram.

SSRI są grupą niejednorodną pod względem budowy chemicznej, profilu farmakologicznego, metabolizmu i farmakokinetyki. Wspólną ich cechą jest

odwracalne blokowanie wychwytu zwrotnego serotoniny ze szczeliny synaptycznej do wnętrza neuronu w OUN (10, 16, 19).

Wszystkie SSRI łatwo wchłaniają się z przewodu pokarmowego. Biotransformacja leków odbywa się w wątrobie, głównie przez oksydację katalizowaną przez cytochrom P450. Znaczące różnice między poszczególnymi lekami z grupy SSRI związane są ze zróżnicowaną możliwością hamowania enzymów metabolizujących w wątrobie (12,14, 21). Przy uszkodzeniu wątroby metabolizm ulega upośledzeniu (10).

SSRI różnią się czasem półtrwania. Fluoksetyna ma znacznie dłuższy czas półtrwania niż pozostałe SSRI, które nie mają aktywnych metabolitów (5, 12). Stąd objawy uboczne mogą utrzymywać się nawet przez dłuższy czas po jej odstawieniu (14).

Jest wiele badań porównujących skuteczność leków z grupy SSRI do standardowych leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza amitryptyliny (8, 9, 12, 14, 17). Zdaniem szeregu autorów leki te są porównywalne z trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) (12, 14, 16), a zdecydowanie znacząco wyższe w działaniu przeciwdepresyjnym niż placebo (12). Zwraca uwagę, że większość badań dotyczyła małych grup pacjentów (12), co nie pozwala na jednoznaczną ocenę. Niektórzy autorzy uważają SSRI za przełom w leczeniu depresji (18). Mogą być one stosowane w każdym wieku, zarówno w ostrych epizodach, jak i w leczeniu podtrzymującym (18). Stosowane są w leczeniu depresji lękowych, dystymii i depresji atypowych (18). Część autorów uważa, że nie mają większej skuteczności ani szybszego działania niż TLPD (21). Nie stwierdzono, by zachodziła korelacja między stężeniem któregośkolwiek z tych leków w surowicy a efektem terapeutycznym (10). Ostatnio zwraca się uwagę na to, że w miarę zażywania rozwija się tolerancja i po dłuższym zażywaniu mogą tracić one skuteczność (21). Wydaje się, że są różnice między poszczególnymi lekami grupy SSRI przy długotrwałym ich stosowaniu (21) ze względu na farmakokinetyczne interakcje. Wiedza o przydatności SSRI w leczeniu depresji jest wciąż niepełna (19).

SSRI są lepiej tolerowane niż tradycyjne leki przeciwdepresyjne, mniejsze jest również ryzyko toksyczności przy przedawkowaniu (14, 15). Objawy uboczne pojawiają się na ogół na początku leczenia i ustępują w miarę podawania (18). Największa różnica między SSRI w porównaniu z TLPD polega na mniejszym upośledzeniu funkcji psychomotorycznych i poznawczych (5, 12, 14, 17). Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i cholinergiczny jest wyraźnie mniejszy, stąd mniejsza kardiotoxyczność, mniejsze działanie drgawkotwórcze oraz zaburzenia cholinergiczne (12, 14, 16, 18).

Najczęstszym objawem ubocznym są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, jak nudności, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, wolne stolce albo też zaparcia (12). W większości przypadków nie przybierają one znacześniejszego nasilenia (18, 19) i na ogół ustępują samorzutnie w trakcie leczenia (12, 18). Zaburzenia żołądkowo-jelitowe są częstsze u osób zażywających równoległe niesterydowe leki przeciwwzapalne, co często zdarza się u starszych pacjentów

(11). Nudności obserwuje się szczególnie często u pacjentów zażywających fluwoksaminę, co można wiązać z rozpoczęciem leczenia od stosunkowo wysokich dawek (12). Przy fluoksetynie mogą wystąpić: niepokój, bezsenność i lęk (12). Opisywano również objawy pozapiramidowe, głównie akatyzę (12). Ostatnie doniesienia wskazują na możliwość mamioplazji podczas leczenia, niezależnie od wieku, stanu menopauzy i trwania leczenia (1). Obserwowano również podwyższony poziom prolaktyny przy stosowaniu paroksetyny (1). U starszych wiekiem chorych istnieje możliwość wystąpienia hyponatremii podczas leczenia SSRI (13). Wszystkie mało uzasadnione objawy w pierwszych dniach stosowania leków tej grupy wymagają sprawdzenia poziomu sodu (13).

Najpoważniejszym objawem ubocznym jest zespół serotoninowy. Najczęściej dochodzi do niego przy jednoczesnym stosowaniu dwu lub więcej leków pobudzających aktywność serotonergiczną (14, 15, 24).

Wpływ leków z grupy SSRI na masę ciała leczonych chorych nie jest jednoznaczny. Badania na zwierzętach wykazują, że SSRI zmniejszają zapotrzebowanie na jedzenie i że siła działania w tym zakresie jest proporcjonalna do siły wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny (20). Działanie anorektyczne i obniżające łaknienie, zdaniem niektórych autorów, może być następstwem nudności (3, 4). Próbowano je wykorzystywać w zaburzeniach jedzenia i otyłości (8, 10, 20). Próba trzymiesięcznego leczenia zaburzeń łaknienia i otyłości za pomocą fluoksetyny w porównaniu z placebo nie wykazała znaczącej różnicy w obydwu grupach, ani też znaczącej utraty wagi (23). Autorzy krytycznie oceniają możliwości leczenia otyłości lekami z grupy SSRI (23), chociaż są doniesienia o pewnych znaczących wynikach leczenia otyłości za pomocą fluoksetyny i fluwoksaminy (20, 21). Próby stosowania sertraliny u chorych z otyłością, z depresją i bez depresji, przez 6 miesięcy w dawce 150 mg dziennie, wykazywały statystycznie znamienne spadki wagi u chorych otyłych, zarówno w depresji, jak i bez depresji (20).

W badaniach porównawczych z amitryptyliną, fluwoksamina nie powodowała przyrostu wagi ciała (9, 10), podobnie fluoksetyna nie powodowała przyrostu w przeciwieństwie do amitryptyliny, zarówno u chorych leczonych szpitalnie, jak i ambulatoryjnie (17). Podobny efekt obserwowano przy porównywaniu fluoksetyny z mianseryną u chorych depresyjnych w praktyce ogólnolekarskiej (17). Wieloośrodkowe badania fluoksetyny u chorych depresyjnych nie wykazały ubytków masy ciała, co wiązano ze stosowaniem niskich dawek, 20–40 mg (19). Opisano niewielkie spadki masy ciała albo niewielkie przyrosty w czasie leczenia antydepresyjnego paroksetyną (4). Przy citalopramie z kolei opisano przybór wagi ciała wkrótce po rozpoczęciu leczenia u 8 na 28 leczonych chorych (3).

Porównawcze badania między lekami z grupy SSRI wykazały pewne różnice, jeżeli chodzi o wpływ na wagę (2, 5, 6, 7, 21). Na przykład fluoksetyna wykazała statystycznie znamienne spadki masy ciała po 6 tygodniach w porównaniu z paroksetyną, gdzie ubytków wagi nie obserwowano (7). Podobne obserwacje były przy porównywaniu fluwoksaminy z paroksetyną (6).

Wskazywałyoby to, że nie ma bezpośredniej korelacji pomiędzy utratą wagi a możliwością hamowania zwrotnego serotoniny (3, 4).

Długotrwałe podawanie SSRI może powodować powiększanie się masy ciała. U chorych zażywających fluoksetynę obserwuje się wzrost częstości przyboru wagi, zwłaszcza przy długotrwałym podawaniu (5, 23). Podobnie przy długotrwałym stosowaniu paroksetyny u chorych depresyjnych obserwuje się przybór wagi (4, 6).

## Material i metoda

U 150 chorych z zespołami depresyjnymi leczonych w I Klinice Chorób Psychiczych AMG w latach 1993–1998 oceniano masę ciała i łaknienie podczas stosowania fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny i sertraliny. Leczenie prowadzono przez okres 6–8 tygodni.

Do badań włączono chorych leczonych jednym lekiem, tylko w pojedynczych przypadkach chorzy doraźnie otrzymywali leki z grupy benzodwazepin, np. estazolam. Dokonano zestawień zmian masy ciała leczonych chorych oznaczanych w tych samych warunkach systematycznie co tydzień.

Depresje diagnozowano zgodnie z kryteriami ICD-10, co pokazuje tabela 1. Najczęstszą grupę depresji stanowiły pierwszorazowe epizody depresyjne lub

Tabela 1. Zespoły depresyjne leczone SSRI

Rozpoznanie	fluoksetyna	fluwoksamina	paroksetyna	sertralina
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe	3	1	6	0
Epizod depresyjny	46	20	3	2
Zaburzenia afektywne nawracające	21	12	17	3
Depresje reaktywne	15	0	1	0
Razem	85	33	27	5

Tabela 2. Wiek i płeć leczonych chorych z uwzględnieniem chorych z nadwagą

Wiek i płeć	fluoksetyna	fluwoksamina	paroksetyna	sertralina
liczba chorych	85	33	27	5
rozpiętość wieku	18–73	18–83	31–65	33–59
średni wiek	37,2	44,1	45,3	48,4
liczba kobiet	49	28	24	4
rozpiętość wieku kobiet	18–73	18–83	31–65	33–59
średni wiek kobiet	35,1	44,7	45,9	50
liczba mężczyzn	36	5	3	1
rozpiętość wieku mężczyzn	18–73	26–48	32–55	42
średni wiek mężczyzn	40,1	40,6	40,3	42
kobiety z nadwagą	8	12	6	1
mężczyźni z nadwagą	9	1	0	0

depresje nawracające o umiarkowanym nasileniu. W skali depresji Hamiltona mieściły się w granicach od 18 do 28 punktów.

Tabela 2 przedstawia płeć, rozpiętość wieku i średni wiek leczonych chorych. Wyróżniono dodatkowo kobiety i mężczyzn z nadwagą w poszczególnych grupach lekowych.

## Wyniki

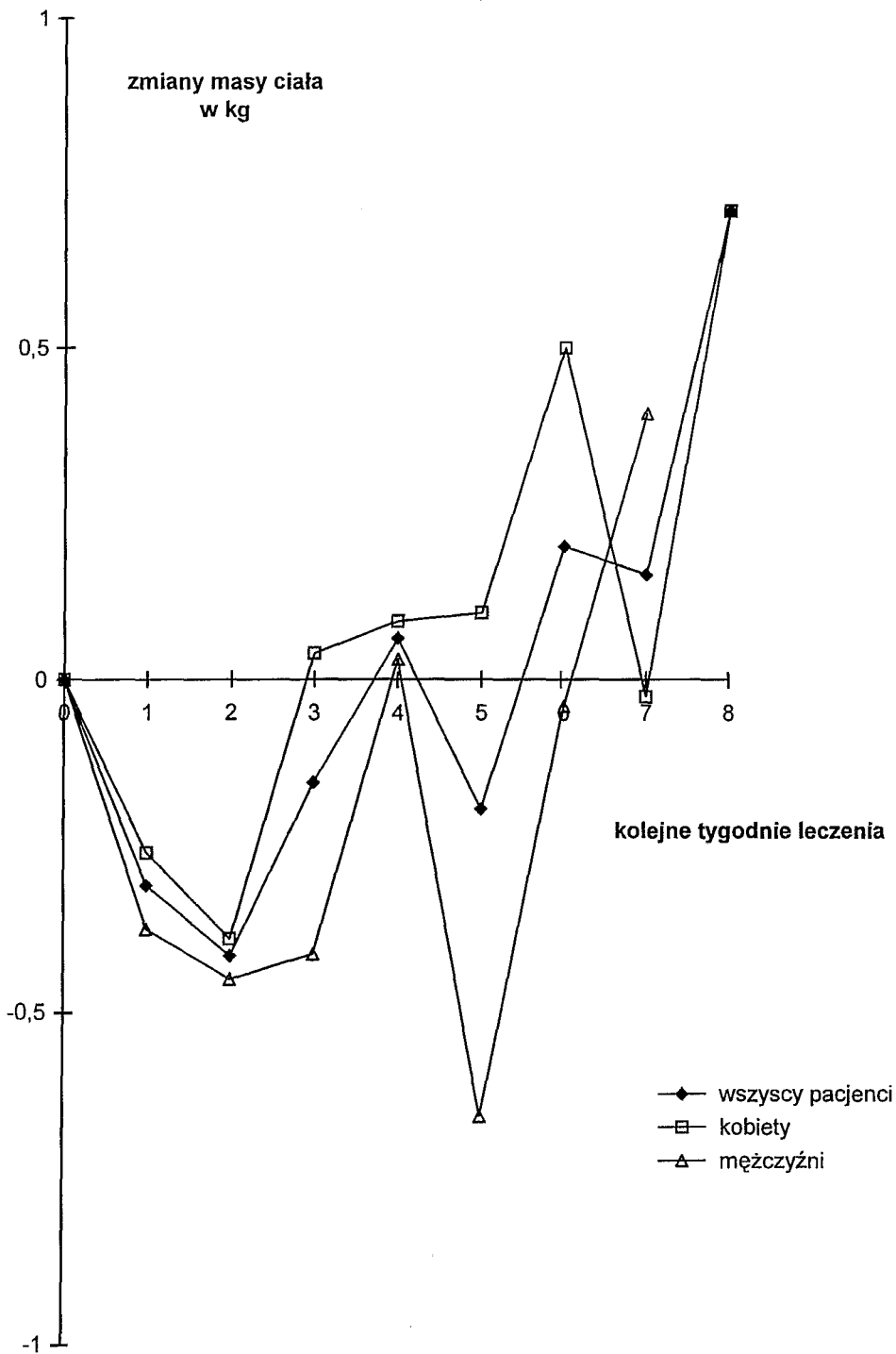
U 85 chorych leczonych fluoksetyną stosowano dawkę 20 mg leku na dobę, jedynie u jednej chorej 60 mg na dobę. Na rycinie 1 przedstawiono średnie zmiany masy ciała pod wpływem fluoksetyny i wyróżniono dodatkowo zmiany u kobiet i u mężczyzn ze względu na niewielkie różnice, które dały się zaobserwować. W pierwszych czterech tygodniach leczenia zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn obserwowano obniżenie masy ciała nie przekraczające jednak średnio 1 kilograma. U mężczyzn te tendencje do spadku utrzymywały się do 6 tygodni, po czym obserwuje się tendencje do wzrostu wagi, nie przekraczające 1 kg in plus. U kobiet tendencje do niewielkiego wzrostu obserwowano już od czwartego tygodnia. Nie można było ocenić wpływu dawki na wagę ciała, ponieważ u wszystkich pacjentów stosowano tę samą dawkę. W jedynym przypadku chorej, u której stosowano 60 mg na dobę, wpływ leku na masę ciała był praktycznie żaden.

Na rycinie 2 przedstawiono średnie zmiany masy ciała u 33 chorych leczonych fluwoksaminą przy dawce 150 mg na dobę. Jedynie u 5 osób stosowano dawki do 200 mg na dobę. Pewne tendencje do niewielkiego spadku masy ciała (średnio poniżej pół kilograma) obserwowano jedynie po pierwszym tygodniu leczenia. Można je wiązać z przejściowymi zaburzeniami dyspeptycznymi, obserwowanymi u 14 chorych. Miały one zresztą charakter dyskretny i minęły samorzutnie. W kolejnych tygodniach leczenia, poza jednorazową tendencją do spadku masy ciała do wagi wyjściowej, po trzecim tygodniu leczenia utrzymuje się tendencja do niewielkiego wzrostu – jednak nie przekraczająca średnio 1 kilograma.

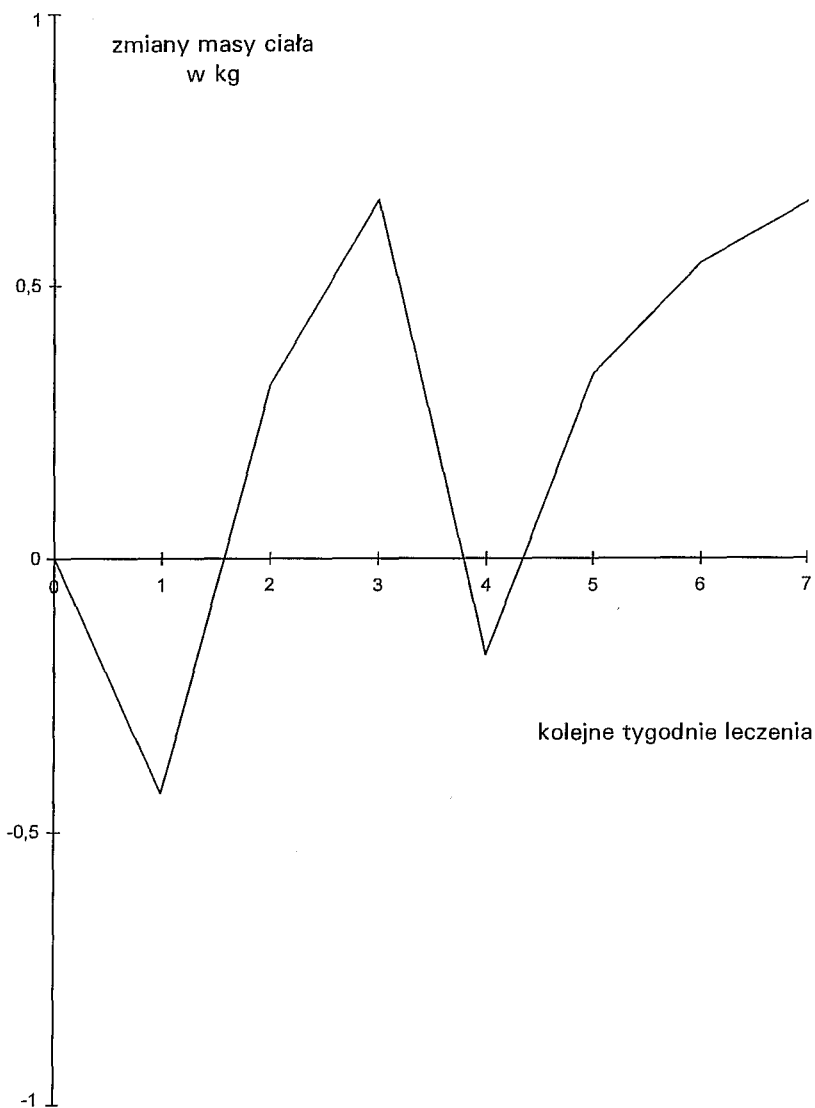
Na rycinie 3 przedstawiono zmiany masy ciała u 27 chorych leczonych paroksetyną w dawce 20–50 mg na dobę. Przez cały okres leczenia utrzymywała się tendencja do niewielkiego spadku wagi nie przekraczającego średnio pół kilograma.

Na rycinie 4 przedstawiono zmiany masy ciała u 5 chorych leczonych sertralina w dawce 100–200 mg na dobę. Zbyt mała liczba chorych nie pozwala na wyciągnięcie uogólniających wniosków. U wszystkich chorych obserwowano przez pierwszych 5 tygodni leczenia spadek masy ciała nie przekraczający średnio 1 kilograma, a potem pewną tendencję wzrostową.

Wyróżniono grupę chorych depresyjnych z otyłością i nadwagą. W grupie fluoksetyny na 17 chorych z nadwagą obserwowano znaczący spadek wagi u 5 na 9 leczonych mężczyzn. Utrata wagi po 6 tygodniach leczenia wynosiła kolejno: ze 112 kg wyjściowo do 106 kilogramów, z 95 do 90 kg, z 96 do 92 kg,



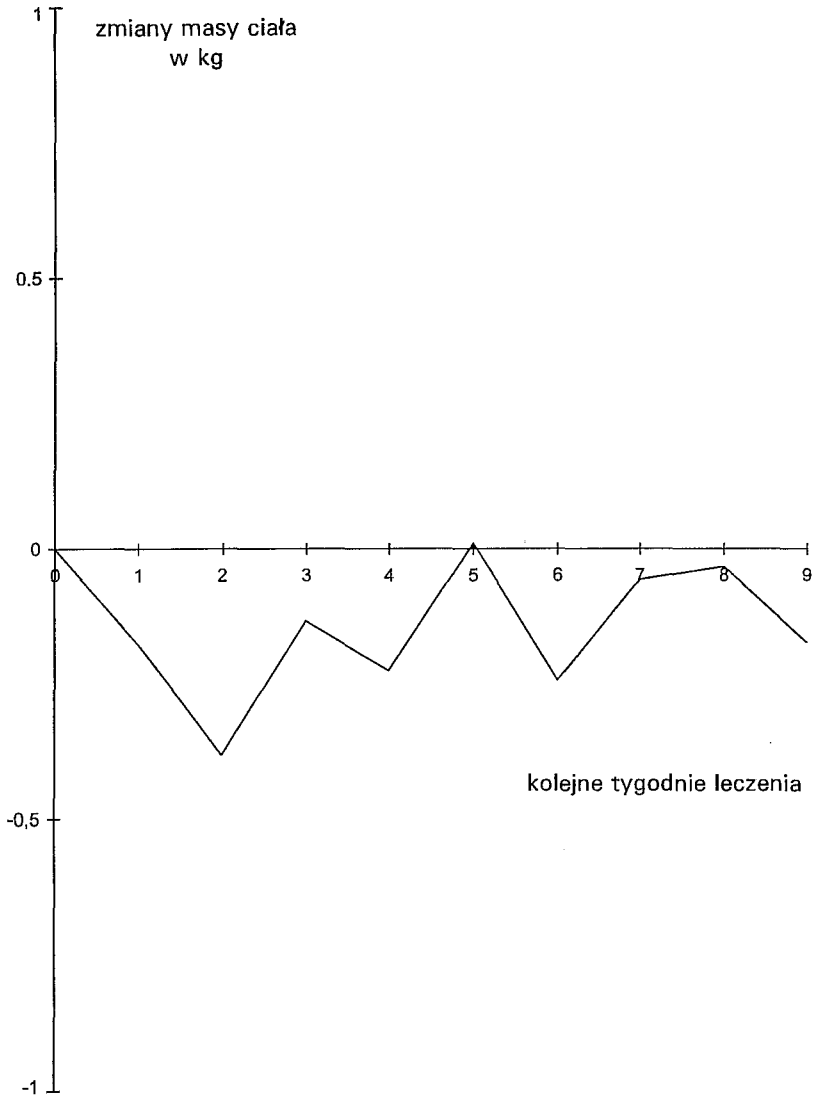
Ryc. 1. Zmiany masy ciała pacjentów leczonych fluoksetyną



Ryc. 2. Zmiany masy ciała pacjentów leczonych fluwoksaminą

z 96 do 93 kg, i z 95 do 92,5 kg. Jest to znacząca różnica w porównaniu z chorymi depresyjnymi z masą ciała w granicach normy. U pozostałych mężczyzn z nadwagą obserwowano wahania masy ciała rzędu 1 kg w górę i w dół. W grupie 8 kobiet z otyłością tylko u jednej obserwowano spadek wagi z 95 do 91,7 kg po 6 tygodniach leczenia, u jednej chorej przyrost wagi o 3 kg, u pozostałych, podobnie jak w całej grupie, wahania w pierwszych tygodniach nieznacznie w dół, a potem z tendencją w górę.

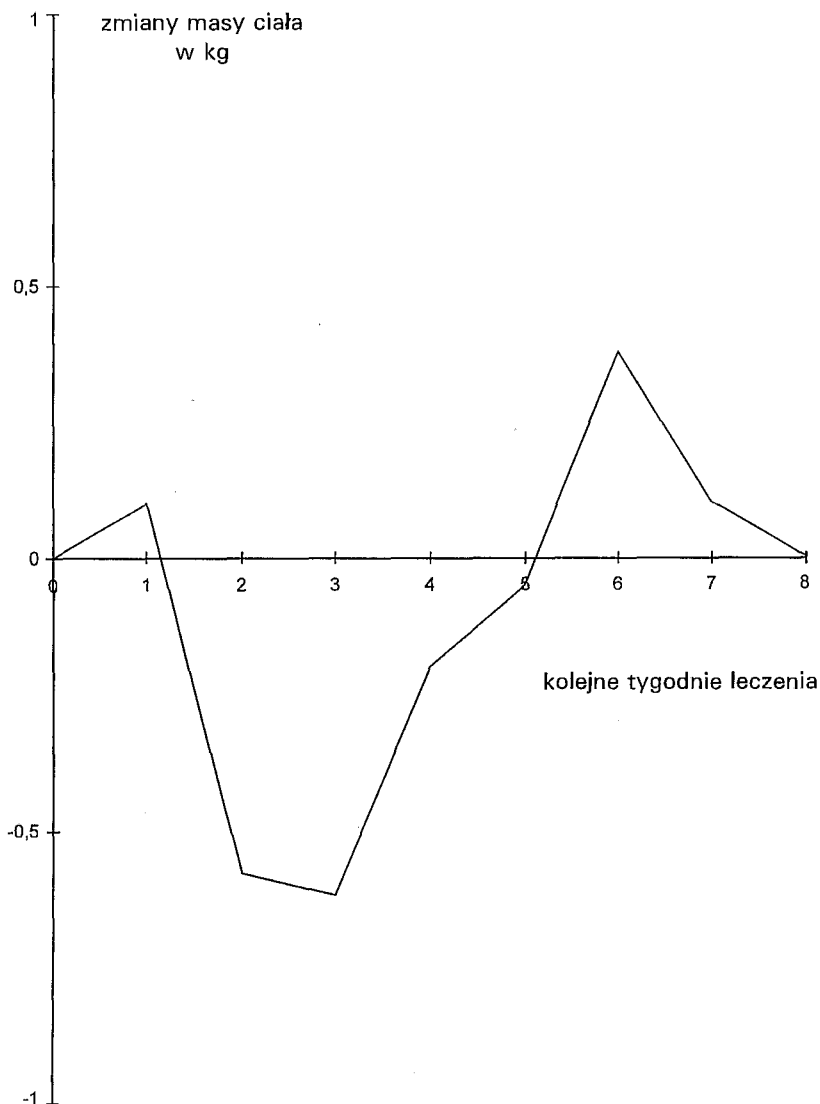
W grupie fluwoksaminy kobiety z nadwagą stanowiły przewagę (12 kobiet) nad mężczyznami (1 osoba). Wśród 12 kobiet u jednej w trakcie leczenia



Ryc. 3. Zmiany masy ciała pacjentów leczonych paroksetyną

stwierdzono spadek wagi ze 105,5 do 100,2 kg. Chora nie miała żadnych objawów ubocznych w postaci nudności czy dolegliwości żołądkowych w trakcie leczenia. W jednym przypadku był spadek wagi z 91 do 88 kg w pierwszych 3 tygodniach leczenia, który można wiązać z nudnościami w pierwszym tygodniu leczenia. U jednej chorej w tej grupie obserwowano przybór wagi o 2,5 kg, u pozostałych wystąpiła tendencja do nieznacznych wzrostów wagi, jak w całej grupie. U jednego mężczyzny był spadek wagi ze 112 do 109,5 kg.





Ryc. 4. Zmiany masy ciała pacjentów leczonych sertralina

U dwóch z 6 kobiet depresyjnych z nadwagą leczonych paroksetyna stwierdzono spadek masy ciała poniżej 2 kg, u pozostałych po przejściowym obniżeniu poniżej 1 kg nastąpił powrót do wagi wyjściowej. U 1 kobiety z nadwagą leczonej sertralina nastąpił spadek masy ciała z 85 do 81,5 kg.

Nie odnotowano, poza dwiema pacjentkami, wyraźnych preferencji jedzeniowych na węglowodany przed rozpoczęciem leczenia. U dwóch chorych leczonych fluoksetyna obserwowano wyraźne obniżenie łaknienia na węglowodany w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

## Omówienie wyników

Przedstawione badania dotyczą krótkotrwałego wpływu leczenia środkami z grupy SSRI na masę ciała chorych z zespołami depresyjnymi. Nie stwierdzono wyraźniejszego wpływu anorektycznego pod wpływem żadnego z badanych leków. W grupie chorych leczonych fluoksetyną obserwuje się tendencje do spadku wagi jedynie w pierwszych tygodniach leczenia. Po 4 tygodniach obserwuje się tendencje do niewielkiego wzrostu wagi zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, z tym że u tych ostatnich ta tendencja pojawia się 2 tygodnie później niż u kobiet. U chorych leczonych fluwoksaminą nie obserwuje się różnicy jeżeli chodzi o płeć. Poza przejściowym spadkiem wagi w pierwszym tygodniu leczenia obserwuje się raczej tendencje do niewielkiego wzrostu masy ciała leczonych chorych. Początkowy spadek wagi można wiązać z przejściowymi niewielkimi dolegliwościami gastrycznymi, których praktycznie nie obserwowano w grupie fluoksetyny. W grupie paroksetyny stwierdza się nieznaczne tendencje do spadku wagi nie przekraczające jednak 1 kg. Liczba chorych leczonych sertralina jest zbyt mała, by można było wyciągać wnioski.

Powyższe dane potwierdzają doniesienia z piśmiennictwa, że SSRI w przeciwieństwie do tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych, a zwłaszcza TLPD, nie powodują przyrostu masy ciała, który zmuszałby do przerwania leczenia.

Szereg autorów zwraca uwagę, że spadek masy ciała obserwuje się zwłaszcza u pacjentów depresyjnych z nadwagą (2). Depresja i nadwaga mogą współistnieć (2, 4). W przedstawionym materiale u 6 na 17 chorych z depresją współistniejącą z otyłością (5 mężczyzn, 1 kobieta) leczonych fluoksetyną stwierdzano znaczące obniżenie masy ciała w trakcie leczenia, od 2,5 do 6 kg. W jednym przypadku stwierdzono przybór wagi do 3 kg. W grupie fluwoksaminy na 13 chorych z nadwagą jedynie u 3 był znaczący spadek wagi (2 kobiety, 1 mężczyzna), a u jednej – znaczący przyrost wagi o 3 kg. Paroksetyna – najsilniejszy specyfik o działaniu serotonergicznym – u osób z nadwagą powoduje łagodny lub umiarkowany spadek wagi w porównaniu z placebo, a u osób bez nadwagi nie ma wpływu na masę ciała (4).

Odmienne wpływy na masę ciała obserwuje się przy krótkotrwałym, to znaczy kilkutygodniowym, leczeniu środkami z grupy SSRI i przy stosowaniu przewlekłym, na co zwraca się ostatnio w piśmiennictwie uwagę (21). Długotrwałe podawanie np. fluoksetyny czy paroksetyny powoduje wzrost częstości przyboru masy ciała (5, 23).

## Wnioski

Krótkotrwałe stosowanie leków z grupy SSRI nie wywołuje wyraźniejszego wpływu na masę ciała. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci ani też korelacji z wiekiem. Poszczególne leki różnią się nieco we wpływie na masę ciała. Fluoksetyna powoduje niewielki spadek w pierwszych tygodniach lecze-

nia, fluwoksamina poza przejściowym spadkiem w pierwszym tygodniu, który można wiązać z objawami ubocznymi dyspeptycznymi, powoduje nieznaczny wzrost masy ciała. Z kolei paroksetyna powoduje niewielki spadek, który utrzymuje się przez cały okres obserwacji, a sertralina powoduje niewielkie wahania w górę i w dół. U chorych z zespołami depresyjnymi z nadwagą wpływ anorektyczny wydaje się wyraźniejszy niż u chorych z normalną wagą. Wymagałoby to potwierdzenia na większej liczbie chorych. Konieczne również są dalsze badania nad wpływem leków z grupy SSRI na masę ciała przy przewlekłym stosowaniu.

## Piśmiennictwo

1. Amsterdam J.D., Garcia-Espana F., Goodman D., Hooper M., Hornig-Rohan M.: Breast enlargement during chronic antidepressant therapy. *J. Affect. Disord.* 1997, 46, 2: 151–156.
2. Ausseau M. i wsp.: Controlled comparison of paroxetine and fluvoxamine in major depression. *Human Psychopharmacol.* 1994, 9: 329–336.
3. Bouver C.D., Harvey B.H.: Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11 (4): 273–278.
4. Boyer W.F., Feighner J.P.: An overview of paroxetine. *J. Clin. Psychiat.* 1992, Suppl. 53: 3–6.
5. Fisher S., Kent T.A., Bryant S.G.: Postmarketing surveillance by patient self monitoring: preliminary data for sertraline versus fluoxetine. *J. Clin. Psychiat.* 1995, 56 (7): 288–96.
6. Gagiano C.A.: A double blind comparison of paroxetine and fluoxetine in patients with major depression. *Brit. J. Clin. Res.* 1993, 4: 145–152.
7. Geretsegger i wsp.: Paroxetine in the elderly depressed patient: randomised comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioral effects. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 9: 25–29.
8. Harris B., Ashford J.: Maintenance antidepressants and weight gain: a comparison of fluvoxamine and amitriptyline. *Brit. J. Clin. Res.* 1991, 2: 80–81.
9. Harris B. i wsp.: Fluvoxamine versus amitriptyline in depressed hospital out-patients. *Brit. J. Clin. Res.*: 1991, 2: 89–99.
10. Harten van J.: Clinical pharmacokinetic of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokin.* 1993, 24 (3): 203–220.
11. Kamath M., Finkel S.I., Moran M.B.: A retrospective chart review of antidepressant use, effectiveness and adverse effects in adults age 70 and older. *Am. J. Geriatr. Psychiat.* 1996, 4/2: 167–172.
12. Kasper S., Fuger J., Moller H.J.: Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992, 43, Suppl. 2: 11–22.
13. Lane R.M.: SSRIs and hyponatraemia. *Brit. J. Clin. Pract.*, 1997, 51 (3): 144–146.
14. Lane R., Baldwin D., Preskorn S.: The SSRIs: Advantages, disadvantages and differences. *J. Psychopharmacol.* 1995, 9, Suppl. 2: 163–178.
15. Lane R., Baldwin D.: Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J. Clin Psychopharmacol.* 1997, 17 (3): 208–21.
16. Leonard B.E.: Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible clinical relevance. *Drugs* 1992, 43, Suppl. 2: 3–9.
17. Moon C.A., Jessinger D.K.: The effects of psychomotor performance of fluvoxamine versus mianserin in depressed patients in general practice. *Brit. J. Clin. Pract.* 1991, 45: 259–262.
18. Mourilhe P., Stokes P.E.: Risk and benefits of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of depression. *Drug Safety*, 1998, 18(1): 57–82.
19. Puzyński S.: Leki przeciwdepresyjne i podstawowe zasady leczenia depresji. *Postępy Psychiat. Neurol.* 1997, 6, 2: 165–176.

20. Ricca V., Mannucci E., Di Bernardo M., Rizzello S.M., Cabras P.L., Rotella C.M.: Sertraline enhances the effects of cognitive-behavioral treatment on weight reduction of obese patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1996, 19(11):727–733.
21. Sechter D., Lane R.M.: Continuation therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Serot. Res.* 1997, 4/2:65–111.
22. Sęp-Kowalikowa B., Prokopowicz A., Pankiewicz P.: Przyrost wagi ciała pod wpływem leczenia trójcyklicznymi środkami przeciwdepresyjnymi. 1992, *Psychiatria Polska* 26, 1–2:37–43.
23. Soto F., Jimenez G., Acedo B., Castillo L., Jimenez E.: Comparison of fluoxetine and placebo in the treatment of obesity. *Ann. Nutr. Metab.* 1995, 39(3):159–163.
24. Sternbach H.: The serotonin syndrome. *Am. J. Psychiat.* 1991, 148, 6:705–713.