

*Maria Beręsewicz, Iwona Koszewska, Łukasz Święcicki,
Antoni Kalinowski, Stanisław Pużyński*

Analiza częstości i przyczyn przerywania kuracji fluoksetyną i fluwoksaminą w grupie chorych leczonych w warunkach szpitalnych

II Klinika Psychiatryczna
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Streszczenie

Analiza przebiegu leczenia u 122 hospitalizowanych chorych, głównie z powodu depresji w przebiegu chorób afektywnych, u których podjęto 146 kuracji selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny: fluoksetyną lub fluwoksaminą, wykazała, że tolerancja obu tych leków jest zbliżona. Stwierdzono, że u 57% osób leczonych fluwoksaminą lub fluoksetyną zachodziła potrzeba przedwczesnego zakończenia kuracji. Przyczyną przerwania leczenia były objawy niepożądane lub niska skuteczność i konieczność zastosowania innego leku. Objawy niepożądane dotyczyły głównie pogorszenia stanu psychicznego (narastanie lęku, niepokoju, depresji) oraz objawów z zakresu układu pokarmowego. Chociaż przeprowadzone analizy nie potwierdzają, aby łączenie SI-5HT z poszczególnymi grupami leków psychotropowych wiązało się z pogorszeniem tolerancji to, biorąc pod uwagę możliwość interakcji farmakokinetycznych, okoliczność ta nie może być pominięta przy rozpatrywaniu przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia fluoksetyną i fluwoksaminą.

Wstęp

Fluoksetyna i fluwoksamina były pierwszymi lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT) wprowadzonymi planowo do leczenia depresji. Źródłem opracowania tej grupy była tzw. serotoninowa koncepcja depresji. Planowość opracowywania SI-5HT odróżnia je od leków przeciwdepresyjnych pierwszej generacji – trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) i inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO), których wprowadzenie do leczenia depresji miało charakter przypadkowy (imipramina, iproniazyd). Różnicę tę należy brać pod uwagę analizując tolerancję i profil objawów ubocznych wymienionych grup leków. Zarówno TLPD, jak i IMAO wywierają szereg działań niepożądanych, których część nie ma prawdopodobnie żadnego związku z aktywnością przeciwdepresyjną tych leków. Zdaniem Preskorna (11), aby uzyskać ogólny efekt podobny do tego, który powoduje podawanie amitryptyliny należałoby zastosować mieszanek sześciu różnych związków chemicznych.

Grupa SI-5HT cieszy się opinią leków dobrze tolerowanych, zapewniających znacznie większy komfort leczenia niż leki stare, co ma szczególne znaczenie w warunkach ambulatoryjnych. Należy jednak zwrócić uwagę, że sprawa oceny tolerancji leku nie jest zagadnieniem łatwym i wzbudza wciąż wiele sporów.

Liczni autorzy przyjmują, że do oceny tolerancji leku przydatna jest głównie analiza częstości występowania i rodzaju objawów ubocznych, i nie są skłonni zaliczać pogorszenia stanu psychicznego w czasie trwania kuracji do objawów niepożądanych, ale rozpatrują je jako przejaw nieskuteczności danego leku. Takie podejście prowadzi m.in. do tego, że zagadnienie pogorszenia stanu psychicznego umyka z pola widzenia podczas analizy tolerancji leku. Z tego względu inni autorzy (np. Preskorn) sądzą, że więcej informacji mogą przynieść dane dotyczące częstości przerywania kuracji. Preskorn (11) przytacza dwa dalsze argumenty na rzecz takiego stanowiska. Po pierwsze – samo wyliczenie objawów ubocznych nie pozwala na rozróżnienie czy są to objawy, które wystąpiły tylko raz w czasie leczenia (mało prawdopodobne, by stały się przyczyną przerwania kuracji), czy też pojawiały się wielokrotnie (większe prawdopodobieństwo przerwania kuracji) albo też utrzymywały się przez cały okres stosowania leku (najczęstsza przyczyna przerwania leczenia). Po drugie – częstość występowania objawów ubocznych nie mówi o ich nasileniu, gdy tymczasem przerwanie kuracji z powodu tych objawów wskazuje na to, że ich nasilenie musiało być poważne. Tego rodzaju rozróżnienie ma szczególne znaczenie podczas prowadzenia badań retrospektywnych i metaanaliz.

Z wymienionych przyczyn przy ocenie tolerancji leku bardziej właściwa wydaje się analiza częstości przerywania kuracji niż sama ocena częstości występowania objawów niepożądanych. Podobnego zdania są np. Hotopf i wsp. (7), którzy krytykują metodologię większości metaanaliz poświęconych tolerancji i skuteczności leków z grupy SI-5HT (autorzy zajmowali się głównie analizą kosztów leczenia i doszli do wniosku, że z czysto ekonomicznego punktu widzenia nie można uznać SI-5HT za środki pierwszego rzutu w leczeniu depresji).

Częstość przerywania kuracji lekami z grupy SI-5HT (w tym fluoksetyną i fluwoksaminą) była oceniana przez wiele grup autorów. Wyniki ich badań są rozbieżne; tak np. Gatti i wsp. (6) oceniając rezultaty leczenia fluwoksaminą 59 chorych z depresją urojeniową stwierdzili, że kurację doprowadzono do końca u 96,6% chorych (tzn. przerwano ją zaledwie u 3,4%), przy czym u 84,2% uzyskano remisję. Wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Montgomery'ego i wsp. (8) wskazują, że kuracje lekami z grupy SI-5HT (bez wyróżnienia poszczególnych leków) przerwano u 14,9% chorych (z ogólnej liczby 2 296 pacjentów). Wyraźnie gorszy wynik podają Bauer i wsp. (1). Celem ich pracy była ocena tolerancji łączonej kuracji fluoksetyną i węglanem litu oraz samą fluoksetyną. Autorzy porównywali częstość przerywania obu typów kuracji i stwierdzili, że leczenie fluoksetyną przerwano aż u 40,9% chorych (kurację łączoną u 37,3%). Wynik ten jest znacznie gorszy niż np. podawane przez Montgomery'ego i wsp. (8), nawet jeśli uwzględnimy fakt, iż w 14,9% przypadków przyczyną przerwania leczenia było pełne powodzenie kuracji.

Jeszcze bardziej zastanawiające wyniki uzyskali Edwards i wsp. (4). Autorzy rozesłali ankiety do brytyjskich lekarzy ogólnych (GP) zlecających swoim pacjentom fluwoksaminę i stwierdzili, że aż u 64,4% chorych kurację tym lekiem przerwano. Autorzy nie byli w stanie w wielu przypadkach ustalić przyczyn przerwania kuracji, jednak na podstawie dostępnych danych doszli do wniosku, że najczęstszą przyczyną był brak skuteczności leku.

Ze zrozumiałych względów wymienione prace dotyczyły różnych grup chorych, były wykonywane z zastosowaniem różnych metodologii (badania prospektywne, metaanaliza, badania ankietowe), mimo to jednak duża rozbieżność uzyskanych wyników jest zastanawiająca. Poza odmienną metodologią duże znaczenie mogły mieć także różne zasady doboru pacjentów do badań. W okresie badań poprzedzających rejestrację leku stosuje się zazwyczaj bardzo ściśle kryteria doboru chorych. Na ogół wyklucza się osoby z poważnymi, niestabilnymi schorzeniami somatycznymi, osoby przyjmujące inne leki, ale także tych chorych, u których depresja ma szczególnie poważny przebieg (np. ze względu na ryzyko samobójstwa) oraz, co może mieć poważny wpływ na uzyskiwane wyniki, tych chorych, u których obserwowano złą lub brak reakcji na leki („lekooporność”). Praktyka wskazuje, że podczas zwykłego, codziennego stosowania leku właśnie tacy chorzy stanowią dużą część populacji leczonych.

Cel badań

W celu oceny tolerancji fluoksetyny i fluwoksaminy w codziennej praktyce klinicznej przeanalizowano przebieg kuracji tymi lekami u wszystkich pacjentów leczonych w Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w latach 1988–1996. Częstość przerywania kuracji przyjęto za podstawowy wskaźnik tolerancji leku.

Materiał i metoda

W celu określenia częstości przerywania kuracji i oceny przyczyn tego zjawiska przeanalizowano historie chorób wszystkich pacjentów leczonych fluoksetyną i fluwoksaminą w latach 1988–1996. Badaniem objęto 122 chorych (90 kobiet i 32 mężczyzn); liczba przeanalizowanych kuracji wyniosła 146 (u 20 osób stosowano więcej niż jedną kurację którymś z badanych leków). Charakterystykę badanej grupy zawiera tabela 1, z której wynika, że fluoksetynę i fluwoksaminę stosowano nie tylko u chorych z rozpoznaniem depresji głównie w przebiegu choroby afektywnej, którzy stanowili większość leczonych, ale również u nielicznych pacjentów z zaburzeniami nerwicowymi, psychozą schizoafektywną i zespołem uzależnienia od alkoholu. Ze względu na to, że celem pracy była ocena tolerancji badanych leków, również tę ostatnią grupę osób uwzględniono w dalszej analizie. Wśród badanych przeważały osoby,

Tabela 1. Charakterystyka leczonych chorych

Cecha	Chorzy ogółem	Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluwoksaminą
Liczba kuracji	n = 146	n = 67	n = 79
Rozpoznanie			
depresja w przebiegu chorób afektywnych łącznie:	119	54	65
w tym			
CHAD	64	27	37
CHAJ	15	10	5
CHAN	40	17	23
inne zespoły depresyjne	8	5	3
zespoły nerwicowe	14	6	8
uzależnienie od alkoholu	3	1	2
psychoza schizoafektywna	2	1	1
Długość choroby	13,3 ± 11,4 0–55 lat	14,0 ± 12,8 0–55 lat	12,7 ± 10,0 0–45 lat
Wiek	58,2 ± 12,8 29–88 lat	58,3 ± 12,8 30–84 lat	58,0 ± 12,9 29–88 lat
Choroby somatyczne	101	50	51

Znaczenie symboli:

CHAD – choroba afektywna dwubiegunowa

CHAJ – choroba afektywna jednobiegunowa

CHAN – choroba afektywna niezróżnicowana

u których stwierdzono towarzyszące schorzenie somatyczne (jedynie u 33% chorych nie występowały takie schorzenia). Najczęściej (u 42% badanych) stwierdzano choroby układu krążenia: nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, miokardiopatię, zaburzenia rytmu. Jak wynika z tabeli 1 nie stwierdzono istotnych różnic pod względem takich cech, jak czas trwania choroby, średni wiek chorych ani częstość występowania współistniejących chorób somatycznych pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących fluoksetynę (n = 67) i grupą leczonych fluwoksaminą (n = 79).

Na podstawie historii chorób i kart zleceń lekarskich zebrano, według standardowego kwestionariusza, dane dotyczące rozpoznania klinicznego, współistniejących chorób somatycznych, przeprowadzonych wcześniej kuracji lekami przeciwdepresyjnymi, przyczyn zastosowania leków z grupy SI-5HT, czasu trwania kuracji i wielkości dawki, stosowania innych leków psychotropowych i używanych w medycynie wewnętrznej, tolerancji leku, przyczyny i czasu zakończenia kuracji oraz oceny jej skuteczności (ocena skuteczności fluoksetyny i fluwoksaminy jest przedmiotem osobnego opracowania). Wszystkie kuracje podzielono na „przerwane”, gdy w oddziale podejmowano decyzję o odstawieniu leku (nie przyjmowano żadnego granicznego czasu trwania kuracji) lub „kontynuowane”, gdy zalecano pacjentowi dalsze przyjmowanie leku po opuszczeniu kliniki.

Tolerancję leku określano jako złą, jeśli kuracja została przerwana z powodu niepożądanych objawów somatycznych lub psychicznych (pogorszenie stanu psychicznego – szersze uzasadnienie takiej kwalifikacji podano we Wstępie). W pozostałych przypadkach, a więc również wówczas, gdy objawy uboczne wprawdzie występowały, ale albo nie były poważnie nasilone, albo utrzymywały się krótko, tolerancję oceniano jako dobrą.

Skuteczność kuracji oceniano jako dobrą, jeśli w jej wyniku uzyskano poprawę stanu psychicznego umożliwiającą wypisanie pacjenta z kliniki. O niepowodzeniu kuracji mógł zdecydować zarówno brak zadowalającej poprawy, jak i pogorszenie stanu psychicznego oraz wystąpienie objawów ubocznych o poważnym nasileniu. Tak więc chorzy zaliczeni do tej kategorii stanowią grupą bardziej zróżnicowaną niż ci, u których kurację oceniono jako skuteczną (tylko jedno kryterium).

Dla celów analizy przyjęto, że dawki fluoksetyny powyżej 20 mg na dobę i fluwoksaminy powyżej 200 mg na dobę będą traktowane jako „duże” (zgodnie z zaleceniami podanymi przez producentów).

Wyniki

1. Opis kuracji

Przyczyną rozpoczęcia kuracji jednym z badanych leków była najczęściej (w przypadku 81 kuracji) nieskuteczność dotychczas stosowanego leczenia (w tym również „lekooporność” rozumiana jako brak skuteczności dwóch pełnych kuracji lekami przeciwdepresyjnymi), zła tolerancja TLPD albo obecność przeciwwskazań do stosowania TLPD (56 osób) (p. tabela 2). U niektórych chorych występowało jednocześnie kilka przyczyn, stąd suma przyczyn przekracza całkowitą liczbę przeprowadzonych kuracji. Analiza przyczyn stosowania SI-5HT z rozbiem na leki (fluoksetynę i fluwoksaminę) wskazuje, że oba leki podawano tak samo często z tych samych powodów.

Fluwoksaminę, w dawce od 100 do 300 mg na dobę (najczęściej 200–300 mg na dobę), przyjmowało 79 chorych, fluoksetynę, najczęściej w dawce 20 mg na dobę, 67 pacjentów (p. tabela 2). Większość chorych otrzymywała także inne leki psychotropowe i internistyczne (p. tabela 2).

Najczęściej stosowanymi innymi lekami psychotropowymi były pochodne benzodiazepiny i hydroksyzyna (w tabeli 2 określone łącznie jako leki uspokajające), podawane ze względu na lęk, niepokój i/lub zaburzenia snu. Leki te stosowano w toku 114 analizowanych kuracji (niemal 80%). Podczas 61 kuracji podawano jednocześnie neuroleptyki, na ogół w małych dawkach i jedynie na noc, tylko w kilku przypadkach stosowano dawki większe, kilka razy w ciągu dnia (lewopromazyna, chlorprotiksen, perazyna, tiorydazyna). W 36 przypadkach (u wszystkich chorych z tej grupy stwierdzano występowanie depresji lekoopornej) stosowaniu fluoksetyny lub fluwoksaminy towarzyszyło

Tabela 2. Opis kuracji

Cecha	Chorzy ogółem	Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluwoksaminą
Liczba kuracji	n = 146	n = 67	n = 79
Przyczyny stosowania SI-5HT			
brak skuteczności (lekooporność)	81	30	51
przeciwwskazania do TLPD	56	27	29
obraz kliniczny	34	16	18
ocena leku	7	1	6
kontynuowanie kuracji zaczętej ambulatoryjnie	13	10	3
Długość kuracji	43,8 dni ± 26,4 2-138 dni	42,2 dni ± 26,82 44-138 dni	45,1 dni ± 26,1 2-126 dni
do 10 dni	7	2	5
11-28 dni	37	21	16
29-42 dni	43	18	25
powyżej 42 dni	59	26	33
Dawka		10-60 mg/d, 24,9 ± 10,2	100-300 mg/d, 212,6 ± 71,4
Kojarzenie z innymi lekami			
leki uspokajające	114	51	63
neuroleptyki	61	25	36
inne leki przeciwdepresyjne	36	20	16
węglan litu	20	10	10
karbamazepina	14	4	10
kwas walproinowy	2	1	1
leki krążeniowe	70	33	37
Lekooporność (w przeszłości lub toku badanego nawrotu)	60	22	38

podawanie innego leku przeciwdepresyjnego (mianseryny, doksepiny, klomipraminy, imipraminy i dezypraminy). Przy 20 kuracjach SI-5HT stosowano jednocześnie węglan litu, a przy 14 – karbamazepinę.

Średnia liczba wcześniej stosowanych kuracji przeciwdepresyjnych była istotnie większa w przypadku osób leczonych fluwoksaminą ($p > 0,03$).

Występowanie lekooporności podczas obecnej fazy depresyjnej stwierdzano w przypadku 22 kuracji fluoksetyną i 37 kuracji fluwoksaminą. Różnica nie jest znamienna statystycznie.

2. Kuracje przerwane i kontynuowane

Dane dotyczące przyczyn przerwania kuracji zamieszczono w tabeli 3. Ogółem przerwano 84 kuracje (57,5%), w tym 30 (45%) kuracji fluoksetyną i 54 (68%) kuracji fluwoksaminą (różnica nieznamienna statystycznie). Niepożądane objawy psychiczne były przyczyną przerwania 38 kuracji (26%), w tym 17 (25,4%)

Tabela 3. Przyczyny zakończenie kuracji SI-5HT w klinice

Cecha	Chorzy ogółem	Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluwoksaminą
Liczba kuracji	n = 146	n = 67	n = 79
Wypis do domu (kuracja do kontynuowania)	62 (42%)	37 (55%)	25 (32%)
Kuracja przerwana z powodu:	84 (58%)	30 (45%)	54 (68%)
obj. niepożądanych somatycznych	12	3	9
obj. niepożądanych psychicznych	33	14	19
braku skuteczności	30	10	20
zmiany fazy depresyjnej w maniakalną	13	3	10
inne	2	1	1
Tolerancja leków			
zła	39 (27%)	17 (25%)	22 (28%)
dobra	107 (73%)	50 (75%)	57 (72%)

prowadzonych przy użyciu fluoksetyny i 21 (26,6%) fluwoksaminy. W 13 przypadkach (9%) kurację przerwano z powodu wystąpienia niepożądanych objawów somatycznych. Brak skuteczności (ale bez pogorszenia stanu psychicznego) był przyczyną przerwania 30 kuracji (20,5%), w tym 10 prowadzonych przy użyciu fluoksetyny i 20 fluwoksaminy (u części chorych stwierdzano więcej niż jedną przyczynę przerwania kuracji, stąd suma przekracza 100%).

3. Tolerancja leków

Jak już wspomniano, tolerancję oceniono jako złą wówczas, gdy z powodu wystąpienia objawów niepożądanych doszło do przerwania kuracji. Przerwanie kuracji z powodu wystąpienia niepożądanych objawów psychicznych miało miejsce w przypadku 38 kuracji (26%), w tym 17 (25%) prowadzonych przy użyciu fluoksetyny i 21 (26,6%) przy użyciu fluwoksaminy. W 13 przypadkach (8,9%) kuracje przerywano z powodu wystąpienia niepożądanych objawów somatycznych, 3 (4,5%) z tych kuracji prowadzono przy użyciu fluoksetyny, 10 (12,7%) przy użyciu fluwoksaminy. Jeśli kuracja była przerywana z innego powodu (zmiana fazy, nieskuteczność leczenia) lub kontynuowana – tolerancję oceniano jako dobrą.

Stwierdzone podczas ocenianych kuracji objawy niepożądane wymieniono w tabeli 4. Najpoważniejszym obserwowanym powikłaniem somatycznym był zespół serotoninowy (prawdopodobny), który pojawił się u 75-letniej pacjentki z przewlekłą, oporną na leczenie, depresją w przebiegu psychozy schizoafektywnej podczas kuracji skojarzonej fluwoksaminą i mianseryną. Poza lekami psychotropowymi pacjentka otrzymywała leki przeciwwzapalne, leki krążeniowe oraz leki sterydowe. Obserwowano gwałtowne pogorszenie stanu somatycznego chorej – spadek ciśnienia tętniczego krwi, drżenie ciała, zamazaną mowę,

Tabela 4. Objawy niepożądane jako przyczyna przerwania kuracji

Cecha	Chorzy ogółem	Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluoksaminą
Liczba kuracji	n = 146	n = 67	n = 79
Liczba kuracji, w których obserwowano objawy niepożądane	82 (56%)	42 (63%)	40 (51%)
Objawy somatyczne	34 (13)	9 (3)	25 (10)
zespół serotoninowy	1 (1)	(-)	1 (1)
zapalenie trzustki	1 (1)	(-)	1 (1)
żółtaczką	1 (1)	1 (1)	(-)
objawy gastryczne	16 (6)	5 (2)	11 (4)
objawy pozapiramidowe	3 (3)	(-)	3 (3)
migotanie przedsionków	1 (-)	1 (-)	(-)
osłabienie	3 (-)	1 (-)	2 (-)
zawroty głowy	2 (-)	(-)	2 (-)
drżenie rąk	1 (-)	(-)	1 (-)
spadki ciśnienia tętniczego krwi	3 (1)	1 (-)	2 (1)
wzrost ciśnienia tętniczego krwi	1 (-)	(-)	1 (-)
ubytek masy ciała	1 (-)	(-)	1 (-)
Objawy psychiczne	46 (38)	19 (17)	27 (21)
narastanie niepokoju, lęku	22 (17)	6 (6)	16 (11)
pojawienie się urojeń	3 (3)	2 (2)	1 (1)
narastanie depresji	12 (12)	7 (7)	5 (5)
zahamowanie	4 (4)	1 (1)	3 (3)
bezsenność	4 (1)	3 (1)	1 (-)
nadmierna senność	1 (1)	(-)	1 (1)

W nawiasie podano liczbę osób, u których z powodu objawów niepożądanych odstawiono lek

dusznosc, zaburzenia rytmu serca. W następnym dniach pojawiła się podwyższona temperatura ciała i uporczywa biegunka. Przyczyny tych objawów nie zostały do końca wyjaśnione.

U jednego pacjenta otrzymującego fluoksetynę obserwowano żółtaczkę, u jednego leczonego fluoksaminą – zapalenie trzustki. Prawdopodobnie zaburzenia te nie miały związku z prowadzoną kuracją psychotropową.

Nasilone objawy pozapiramidowe ze znaczną sztywnością mięśni obserwowano u trzech osób leczonych fluoksaminą.

Wśród niepożądanych objawów psychicznych dominowało narastanie niepokoju oraz objawów zespołu depresyjnego (odpowiednio u 25 i 13 osób). Zwiększenie niepokoju powodujące przerwanie kuracji stwierdzono u 7 osób leczonych fluoksetyną i 12 fluoksaminą (różnica nieznamiennej statystycznie). U trzech chorych pojawiły się urojenia o charakterze urojeń depresyjnych. Nieudaną próbę samobójczą podjęła jedna pacjentka leczona fluoksaminą (bezpośrednio po próbie samobójczej obserwowano u niej wyraźną poprawę samopoczucia zbliżoną do stanu hipomanii – została na własne żądanie wypisana ze szpitala). U czterech osób (jednej otrzymującej fluoksetynę i trzech

fluwoksaminę) narastało spowolnienie psychoruchowe, aż do stanu osłupienia w jednym przypadku. Przejściowe zaburzenia świadomości wystąpiły u jednej pacjentki. Chora ta reagowała w przeszłości podobnie na wiele kuracji różnymi lekami przeciwdepresyjnymi i neuroleptykami.

Jak wynika z tabeli 4 niepożądane objawy somatyczne występowały częściej podczas leczenia fluwoksaminą niż fluoksetyną (jednak różnica ta nie jest znamienna statystycznie). Niepożądane objawy psychiczne obserwowano podobnie często w obu grupach pacjentów.

4. Charakterystyka osób dobrze i źle tolerujących leczenie fluoksetyną i fluwoksaminą

Dane dotyczące charakterystyki osób dobrze i źle tolerujących leczenie fluoksetyną i fluwoksaminą zamieszczono w tabeli 5. Jak wynika z tej tabeli chorzy źle tolerujący kuracje badanymi lekami nie różnią się znamiennie od chorych dobrze tolerujących leczenie pod względem płci, wieku ani czasu trwania choroby. Istotnego znaczenia nie ma tu również rozpoznanie (depresja w przebiegu choroby afektywnej, inne zespoły depresyjne), czy też współwystępowanie chorób somatycznych. Jedyną cechą różniącą źle i dobrze tolerujących SI-5HT jest średnia liczba kuracji przeprowadzonych w danej fazie depresyjnej. Wśród osób źle tolerujących fluoksetynę wynosi ona $3,6 \pm 3,2$ i jest znamiennie większa niż taka średnia u osób dobrze tolerujących lek – $2,2 \pm 3,4$ (test t-Studenta $p=0,035$). W grupie osób leczonych fluwoksaminą nie obserwowano znamiennej różnicy pomiędzy grupą ze złą i dobrą tolerancją leku pod względem średniej liczby przeprowadzonych uprzednio kuracji przeciwdepresyjnych.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy częstością występowania lekooporności w grupach o dobrej i złej tolerancji. Obserwacja ta dotyczy obu badanych leków.

5. Wybrane cechy kuracji u osób dobrze i źle tolerujących SI-5HT

Wybrane cechy kuracji u osób dobrze i źle tolerujących fluoksetynę i fluwoksaminę przedstawiono w tabeli 6, z której wynika, że oba badane leki nie różnią się pod względem tolerancji. Nie ma również znaczenia czy lek był podawany w dawce określanej jako „duża” czy „mała” (p. Materiał i metoda), to znaczy, że nie obserwowano pogorszenia tolerancji w miarę wzrostu dawki. Na tolerancję badanych leków nie miało także wpływu ich łączenie z innymi lekami psychotropowymi, bądź „internistycznymi”. Stwierdzono znamienny związek pomiędzy czasem trwania kuracji a tolerancją – u osób źle tolerujących fluwoksaminę kuracje były znamiennie krótsze, można więc przyjąć, że skrócenie kuracji było skutkiem złej tolerancji. Podobną tendencję, nie osiagającą poziomu znamienności statystycznej, obserwowano w grupie chorych leczonych fluoksetyną.

Tabela 5. Cechy kliniczne chorych źle i dobrze tolerujących leki

Cecha		Tolerancja		Analiza statystyczna
		źła n = 39	dobra n = 107	
Płeć				
Leczeni ogółem	kobiety/mężczyźni	25/14	81/26	nz
Leczeni fluoksetyną	kobiety/mężczyźni	12/6	36/14	nz
Leczeni fluwoksaminą	kobiety/mężczyźni	13/8	45/12	nz
Rozpoznanie (wg ICD-9)				
Leczeni ogółem	296/inne	34/5	85/22	nz
Leczeni fluoksetyną	296/inne	15/2	39/11	nz
Leczeni fluwoksaminą	296/inne	19/3	46/11	nz
Wiek				
Leczeni ogółem	średni (lata)	60,2 ± 12,4	57,4 ± 13,0	nz
Leczeni fluoksetyną		58,9 ± 10,6	58,2 ± 13,6	nz
Leczeni fluwoksaminą		61,2 ± 13,9	56,7 ± 12,4	nz
Długość choroby				
Leczeni ogółem	średnia (lata)	15,2 ± 10,8	12,5 ± 11,5	p = 0,037
Leczeni fluoksetyną		16,2 ± 12,5	13,2 ± 13,0	nz
Leczeni fluwoksaminą		14,5 ± 9,5	11,9 ± 10,2	nz
Lekooporność				
Leczeni ogółem	stwierdzono/nie	22/17	38/69	nz
Leczeni fluoksetyną	stwierdzono/nie	9/8	13/37	nz
Leczeni fluwoksaminą	stwierdzono/nie	13/9	25/32	nz
Liczba poprzednich kuracji				
Leczeni ogółem	średnia	3,6 ± 2,9	2,9 ± 3,8	p = 0,037
Leczeni fluoksetyną		3,6 ± 3,2	2,2 ± 3,4	p = 0,035
Leczeni fluwoksaminą		3,6 ± 2,7	3,6 ± 4,0	nz
Choroby somatyczne				
Leczeni ogółem	stwierdzono/nie	29/10	72/35	nz
Leczeni fluoksetyną	stwierdzono/nie	13/4	37/13	nz
Leczeni fluwoksaminą	stwierdzono/nie	16/6	35/22	nz
Kuracje SI-5HT w przeszłości				
Leczeni ogółem	stosowano/nie	10/29	30/77	nz
Leczeni fluoksetyną	stosowano/nie	2/15	10/40	nz
Leczeni fluwoksaminą	stosowano/nie	8/14	20/37	nz

Omówienie

Jak wynika z przedstawionej analizy spośród 146 kuracji fluoksetyną i fluwoksaminą leczenie przerwano u ponad 50% chorych, przy czym u ponad 26% przyczyną przerwania było wystąpienie objawów ubocznych. Wyniki te różnią się od rezultatów uzyskanych na podstawie metaanalizy wykonanej przez Montgomery'ego i wsp. (8), Gattiego i wsp. (6), a także opublikowanych przez Palmer i Benfielda (10) w monograficznym opracowaniu dotyczącym

Tabela 6. Przebieg kuracji u chorych źle i dobrze tolerujących leki

Cecha		Tolerancja		Analiza statystyczna
		zła n=39	dobra n=107	
Lek	fluoksetyna	17	50	nz
	fluwoksamina	22	57	
Dawka maksymalna Leczeni fluoksetyną Leczeni fluwoksaminą	„duża”/„mała”	12/27	33/74	nz nz nz
	średnia (mg/d)	25,3 ± 10,1	24,8 ± 10,3	
		204,5 ± 72,2	215,8 ± 71,4	
Długość kuracji	dni	34,0 ± 25,0	47,3 ± 26,1	p < 0,001
	do 10 dni	4	3	
	11–28	17	20	p < 0,001
	29–42	11	32	
	ponad 42 dni	7	52	
Leczeni fluoksetyną Leczeni fluwoksaminą	dni	34,1 ± 20,9	45,0 ± 28,1	nz p = 0,002
	dni	33,9 ± 28,3	49,4 ± 24,1	
Kojarzenie z lekami psychotropowymi	uspokajające	31	83	nz
	neuroleptyki	14	47	
	inne lpd	8	28	
	węglan litu	5	15	
	karbamazepina	2	12	
Leczeni fluoksetyną	uspokajające	14	37	nz
	neuroleptyki	10	15	
	inne lpd	3	17	
	węglan litu	3	7	
	karbamazepina	–	3	
Leczeni fluwoksaminą	uspokajające	17	46	nz
	neuroleptyki	4	32	
	inne lpd	5	11	
	węglan litu	2	8	
	karbamazepina	2	9	
Kojarzenie z innymi lekami	krażeńiowe	19	51	nz
	hormonalne	3	14	
Leczeni fluoksetyną	krażeńiowe	8	25	nz
	hormonalne	1	12	
Leczeni fluwoksaminą	krażeńiowe	11	26	nz
	hormonalne	2	2	

fluwoksaminy (przerwanie kuracji z powodu objawów niepożądanych dotyczyło 15% chorych) i są zbliżone do wyników uzyskanych przez Bauera i wsp. (1), którzy badając podobną liczebnie grupę, stwierdzili, że przerwanie kuracji fluoksetyną miało miejsce u 26% chorych. Główną przyczyną rozbieżności pomiędzy wynikami uzyskanymi przez nas i przez tę pierwszą grupę autorów są prawdopodobnie inne kryteria kwalifikacji do badań. Metaanaliza Montgomery'ego i wsp. obejmuje głównie badania kontrolowane,

prowadzone zwykle w warunkach ambulatoryjnych. Chociaż w opracowaniu tym nie podano kryteriów kwalifikacji do badań, można jednak przypuszczać, że kryteria takie były dość ścisłe. Badaną przez nas grupę chorych można by w skrócie określić jako „chorzy problemowi”, znalazło się w niej wiele osób w podeszłym wieku, obarczonych licznymi chorobami somatycznymi, często ze złą reakcją na leki w przeszłości. W takiej grupie osób można było się spodziewać gorszej tolerancji na lek. W badaniu Bauera i wsp. (1) dobór chorych był inny – autorzy korzystali z danych dotyczących wszystkich, bez wyboru, pacjentów leczonych fluoksetyną w określonym czasie i wybrali 110 osób, aby porównać je z taką samą liczbą osób otrzymujących fluoksetynę i węglan litu łącznie. Można przypuszczać, że grupa dobrana w ten sposób stanowiła lepsze odbicie rzeczywistości klinicznej niż grupa badana przez Montgomery'ego i wsp.

W ocenianych w tej pracy kuracjach najczęściej stwierdzanym objawem ubocznym było zwiększenie się niepokoju, na drugim miejscu – narastanie depresji, a dopiero na trzecim – objawy gastryczne, które obserwowano ponad dwukrotnie rzadziej niż nasilenie niepokoju. Wyniki nasze nieznacznie różnią się od rezultatów podawanych przez innych autorów (por. np. 5), którzy objawy gastryczne wymieniają jako najczęściej występujące. Rozróżnienie takie jest bardzo istotne z praktycznego punktu widzenia, ponieważ nasilenie niepokoju może mieć dla pacjenta znacznie poważniejsze konsekwencje niż np. wystąpienie nudności.

W badanej przez nas grupie chorych u 3 osób (2,5%) stwierdzono pojawienie się objawów pozapiramidowych, prawdopodobnie związanych z leczeniem fluoksetyną lub fluwoksaminą. Wynik ten jest wyższy niż dane uzyskane przez innych autorów. Na przykład Coulter i Pillans (2) na podstawie analizy danych dotyczących 5 555 chorych leczonych fluoksetyną w Nowej Zelandii oceniają częstość występowania pozapiramidowych objawów ubocznych na 2,7 na 1000 leczonych (0,27%). Również w tym przypadku rozbieżność tę może tłumaczyć fakt, iż badana przez autorów grupa chorych obejmowała wszystkich leczonych z obszaru całego kraju (jest więc prawdopodobne, że w większości byli to pacjenci ambulatoryjni). Przeprowadzenie poprawnego metodologicznie porównania jest w tym przypadku niemożliwe ze względu na znaczną różnicę w liczebności badanych grup.

W badanej przez nas grupie obserwowaliśmy u trzech chorych pojawienie się urojeń depresyjnych podczas leczenia fluoksetyną lub fluwoksaminą. Wystąpienie tych objawów stało się przyczyną przerwania kuracji. W piśmiennictwie można znaleźć wzmianki o możliwości występowania urojeń depresyjnych podczas leczenia SI-5HT (9), choć np. Gatti i wsp. (6) stosowali fluwoksaminę w leczeniu chorych z depresją urojeniową uzyskując bardzo dobre wyniki.

Nie obserwowaliśmy nasilania się myśli oraz tendencji samobójczych podczas kuracji fluoksetyną lub fluwoksaminą. Nieudaną próbę samobójczą podjęła jedna osoba leczona fluwoksaminą. Związek próby samobójczej z przyjmowaniem leku był w tym wypadku wątpliwy. Również najnowsze dane z piśmiennictwa

wskazują, że wbrew poprzednim doniesieniom SI-5HT nie powodują zwiększenia ryzyka pojawienia się myśli i prób samobójczych (13).

W toku badania nie stwierdziliśmy istotnych różnic w zakresie tolerancji pomiędzy fluoksetyną a fluwoksaminą. Jedyne istotne statystycznie różnice dotyczą liczby wcześniejszych kuracji przeciwdepresyjnych (przy leczeniu fluoksetyną) oraz czasu trwania kuracji (przy leczeniu fluwoksaminą), które różnicują grupę źle i dobrze tolerujących lek. Wydaje się jednak, że te zależności są raczej skutkiem złej lub dobrej tolerancji leków niż jej przyczyną.

Wnioski

1. Badanie przeprowadzone u chorych hospitalizowanych, głównie z powodu depresji w przebiegu chorób afektywnych, wykazało, że u 57,5% osób leczonych fluoksetyną lub fluwoksaminą zachodziła potrzeba przedwczesnego zakończenia kuracji. Przyczyną przerwania leczenia były objawy niepożądane lub niska skuteczność i konieczność zastosowania innego leku.

2. Objawy niepożądane dotyczyły głównie pogorszenia stanu psychicznego (narastanie lęku, niepokoju, depresji) oraz objawów z zakresu układu pokarmowego.

3. Chociaż przeprowadzone analizy nie potwierdzają, aby łączenie SI-5HT z poszczególnymi grupami leków psychotropowych wiązało się z pogorszeniem tolerancji, to biorąc pod uwagę możliwość interakcji farmakokinetycznych, okoliczność ta nie może być pominięta przy rozpatrywaniu przyczyn przedwczesnego zakończenia leczenia fluoksetyną i fluwoksaminą.

Piśmiennictwo

1. Bauer M., Linden M., Schaff B., Weber H.J.: Adverse events and tolerability of the combination of fluoxetine/lithium compared with fluoxetine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996. 16. 130–134.
2. Coulter D.M., Pillans P.I.: Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am. J. Psychiat.* 1995. 152. 122–125.
3. Dubovsky S.L.: Beyond the serotonin reuptake inhibitors: rationales for the development of new serotonergic agents. *J. Clin. Psychiat.* 1994. 55 (2 suppl.) 34–44.
4. Edwards J.G., Inman W.H., Wilton L., Pearce G.L.: Prescription-event monitoring of 10401 patients treated with fluvoxamine. *Brit. J. Psychiat.* 1994. 164. 387–395.
5. Finley P.R.: Selective serotonin reuptake inhibitors: pharmacological profiles and potential therapeutic distinctions. *Ann. Pharmacother.* 1994. 28. 1359–1369.
6. Gatti F., Bellini L., Gasperini M., Perez J., Zanardi R., Smeraldi E.: Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiat.* 1996. 153. 414–416.
7. Hotopf M., Lewis G., Normand C.: Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? *Brit. J. Psychiat.* 1996. 168. 404–409.
8. Montgomery S.A., Henry J., McDonald G., Dinan T., Lader M., Hindmarch I., Clare A., Nutt D.: Selective serotonin reuptake inhibitors: metaanalysis of discontinuation rates. *Int. Clin. Psychopharmac.* 1994. 47–53.

9. Narayan M., Meckler L., Nelson J.C.: Fluoxetine-induced delusions in psychotic depression. *J. Clin. Psychiat.* 1995. 56. 7.
10. Palmer K.J., Benfield P.: Fluvoxamine. An overview of its pharmacological properties and review of its therapeutic potential in non-depressive disorders. *CNS Drugs.* 1994. 1. 57–87.
11. Preskorn S.H.: Comparison of the tolerability of bupropion, fluoxetine, imipramine, nafazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J. Clin. Psychiat.* 1995. 56 (suppl 6). 12–21.
12. Pużyński S.: Leki hamujące selektywnie wychwyt serotoniny. W: *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna.* Red. Kostowski W., Pużyński S. PZWL. Warszawa 1996. 431–442.
13. Warshaw M.G., Keller M.B.: The relationship between fluoxetine use and suicidal behavior in 654 subjects with anxiety disorders. *J. Clin. Psychiat.* 1996. 57. 158–166.