

Barbara Sep-Kowalikowa, Piotr Pankiewicz

Własne doświadczenia kliniczne w leczeniu zespołów depresyjnych fluoksetyną (doniesienie wstępne)

I Klinika Chorób Psychiczych AM w Gdańsku

Streszczenie

Celem pracy była ocena skuteczności fluoksetyny w leczeniu zespołów depresyjnych. Materiał stanowi 20 chorych z rozpoznaniem wielkiej depresji według DSM III R. Stan psychiczny oceniano za pomocą Skali Depresji Hamiltona, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia, po 3, 6 i 8 tygodniach. Lek podawano rano w dawce 20 mg. Poprawę stanu psychicznego obserwowano u 13 chorych. Pogorszenie depresji obserwowano w 1 przypadku, w 1 przypadku brak poprawy, a w 3 poprawę mierną. U dwóch chorych przerwano kurację po 3 tygodniach z powodu bezsenności trudnej do opanowania. Bezsenność stanowi główny objaw uboczny w badanym materiale. Fluoksetyna jest wskazana do leczenia zespołów depresyjnych o niezbyt dużym nasileniu objawów, z pierwszoplanowym w obrazie klinicznym obniżeniem napedu i nastroju.

Summary

The purpose of this study was to evaluate fluoxetine's efficacy in the treatment of major depressive illness met the criteria of DSM III R. The subjects were 20 patients receiving fluoxetine of 20 mg daily by 8 weeks. The psychic state was evaluated on the Hamilton Depression Rating Scale at the beginning and after 3, 6 and 8 weeks of the treatment. The course of the depression illness so far as its seriousness and the main symptoms were considered. Fluoxetine was the effective treatment for 13 of 20 patients. 3 patients were dropped out, 1 because of worsening and 2 because of severe insomnia. One patient did not respond and in 3 cases the respond was not sufficient. Prozac is recommended for the treatment of the depression syndrom of low intensity.

Wstęp

Fluoksetyna należy do grupy nowych leków przeciwdepresyjnych mających zdolność selektywnego hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny. W porównaniu z lekami trójpierścieniowymi, które w ciężkich depresjach pozostają wciąż lekami z wyboru, fluoksetyna nie ma działania antycholinergicznego, hipotensyjnego ani sedatywnego oraz nie wywiera wpływu kardiotoksycznego (4, 6, 7, 8). Może być stosowana u pacjentów w starszym wieku (1), chociaż u chorych spełniających kryteria melancholii z równoczesnymi zaburzeniami sercowymi jest mniej skuteczna od leków trójpierścieniowych (8). Wskazana jest do leczenia depresji o niezbyt dużym nasileniu objawów oraz depresji atypowych (3, 4, 5). Fluoksetyna jest lekiem bezpiecznym, przedawkowanie (do 1200 mg) nie stanowi zagrożenia dla życia (4).

Kojarzenie fluoksetyny z lekami trójpierścieniowymi powoduje wzrost poziomu tych ostatnich w surowicy od 2 do 5 razy (4). Niebezpieczne jest łączenie fluoksetyny z inhibitorami monoaminooksydazy. Może to prowadzić do rozwoju zespołu serotoninowego charakteryzującego się lękiem, niepokojem, obniżeniem napięcia mięśniowego z miokloniami, obniżeniem ciśnienia, zaburzeniami świadomości (6, 10). Również kojarzenie fluoksetyny z litem i karbamazepiną może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego (4). Fluoksetyna powoduje spadek masy ciała, co wykorzystywane jest do leczenia otyłości. Utrata wagi zależy od dawki i jest większa przy stosowaniu dawek większych (do 60 mg) (4). Wysokość stosowanej dawki ma wpływ na występowanie objawów ubocznych. Do najczęściej wymienianych w piśmiennictwie zalicza się nudności, a nawet wymioty, brak łaknienia, rozdrażnienie, lęk i bezsenność, jak też zaburzenia seksualne (4, 5, 9). Ostatnio zwraca się uwagę na możliwość występowania objawów ubocznych pozapiramidowych jak dystonia, akatyzja, drżenia (2, 4). W dawkach terapeutycznych fluoksetyna nie upośledza aktywności psychoruchowej, zapewnia dobrą współpracę z osobami leczonymi (6, 9).

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności klinicznej fluoksetyny w leczeniu zespołów depresyjnych, spełniających kryteria dużej depresji wg DSM III R. Ocenę pierwszych 10 chorych przeprowadzono na zlecenie firmy Lilly (preparat Prozac), a następnych 10 chorych prowadzono w podobny sposób. Zgodnie z zaleceniami producenta lek podawano w tabletkach à 20 mg w jednorazowej dawce rano przez okres 8 tygodni. Dane o chorym, przebiegu choroby i leczeniu zbierano na specjalnych formularzach dostarczonych przez firmę. Chorzy wyrazili pisemną zgodę na leczenie.

Charakterystyka badanej grupy

Badanie przeprowadzono u 14 kobiet i 6 mężczyzn w wieku od 20 do 65 lat. Samotnie mieszkało 9 chorych, z rodziną lub w konkubinacie – 11. Większość chorych oceniana była jako zdrowa somatycznie, jedynie w jednym przypadku stwierdzano nadciśnienie i otyłość. Przed rozpoczęciem leczenia chorzy przez 7 dni nie otrzymywali leków psychotropowych. U 12 chorych depresja wystąpiła po raz pierwszy, u 6 była to druga faza depresyjna, w jednym przypadku dalsza faza. U jednej osoby depresja miała postać przewlekłą. Ciężkość depresji oceniano wg skali depresji Hamiltona jako umiarkowaną u 17 chorych, u 1 – jako łagodną i u 2 – jako ciężką. Objawami dominującymi u 11 chorych było obniżenie napedu psychoruchowego i nastroju, u 5 – skargi somatyczne z obniżeniem napedu, u 4 – lęk. Czas trwania epizodu depresyjnego mieścił się w przedziale od 3 do 6 miesięcy u 14 chorych, od 7 do

Tabela 1. Wybrane dane dotyczące przebiegu depresji w badanej grupie

Historia depresji	
pierwsza faza	12
druga faza	6
dalsza faza	1
postać chroniczna	1
Czas trwania bieżącego epizodu	
od 3 do 5 miesięcy	14
od 7 do 10 miesięcy	5
powyżej roku	1
Ciężkość depresji	
łagodna	1
umiarkowana	18
ciężka	1
Objawy wiodące depresji	
obniżenie napedu psychoruchowego	11
objawy somatyczne	5
lęk	4
Wcześniejsze leczenie depresji	
chorzy nie leczeni	7
leczenie TLPD	10
mianseryna	3

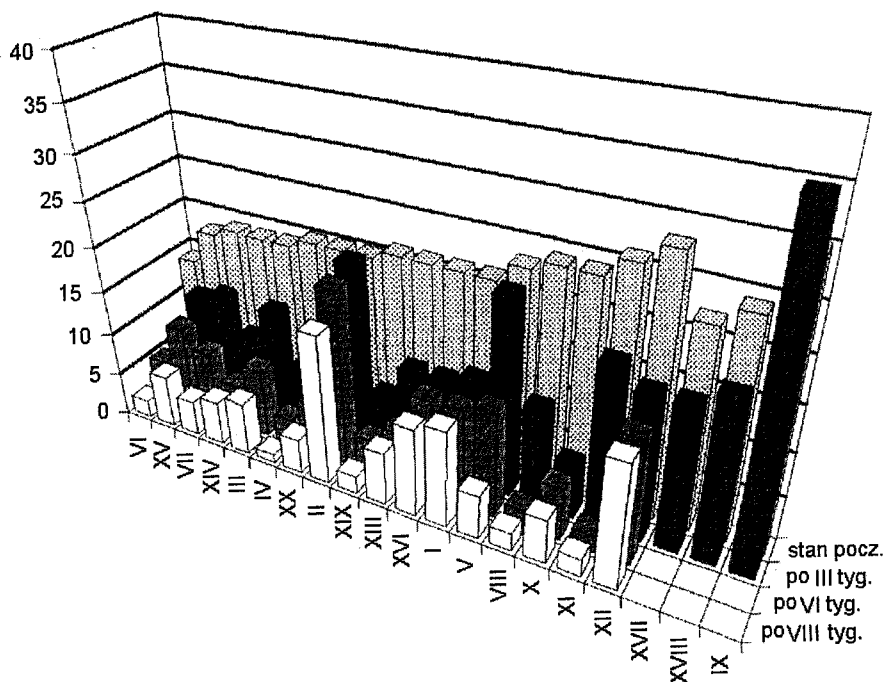
10 miesięcy – u 5 chorych, u 1 chorego wynosił 2 lata. U 7 chorych leczenie było pierwszą kuracją, 13 chorych było wcześniej leczonych lekami trójpierścieniowymi lub lekami II generacji (Tab.1).

Metoda

Stan psychiczny badanych chorych oceniano przy pomocy Skali Oceny Depresji Hamiltona (17 cech) przed rozpoczęciem leczenia (dzień 0) oraz po 3, 6 i 8 tygodniach leczenia. Jednocześnie oceniano skuteczność leczenia oraz tolerancji leku wg podanej przez producenta 4-stopniowej skali poprawy klinicznej oraz tolerancji leku. Wszyscy leczeni chorzy byli pacjentami Oddziału Dziennego, a więc zgłaszali się do Kliniki przez 5 dni w tygodniu. U chorych codziennie odnotowywano pomiar tętna i ciśnienia oraz na początku każdego tygodnia mierzono masę ciała. Zgłaszane przez leczonych objawy uboczne odnotowywano podczas codziennych rozmów z pacjentami.

Wyniki leczenia

Na rycinach 1 i 2 przedstawiono graficznie ocenę nasilenia depresji w skali Hamiltona u poszczególnych pacjentów w kolejnych tygodniach leczenia, szeregując chorych wg stanu zerowego przed leczeniem i wg stanu końcowego po 8 tygodniach. Rozpiętość punktów mieściła się w przedziale między 14 a 29.



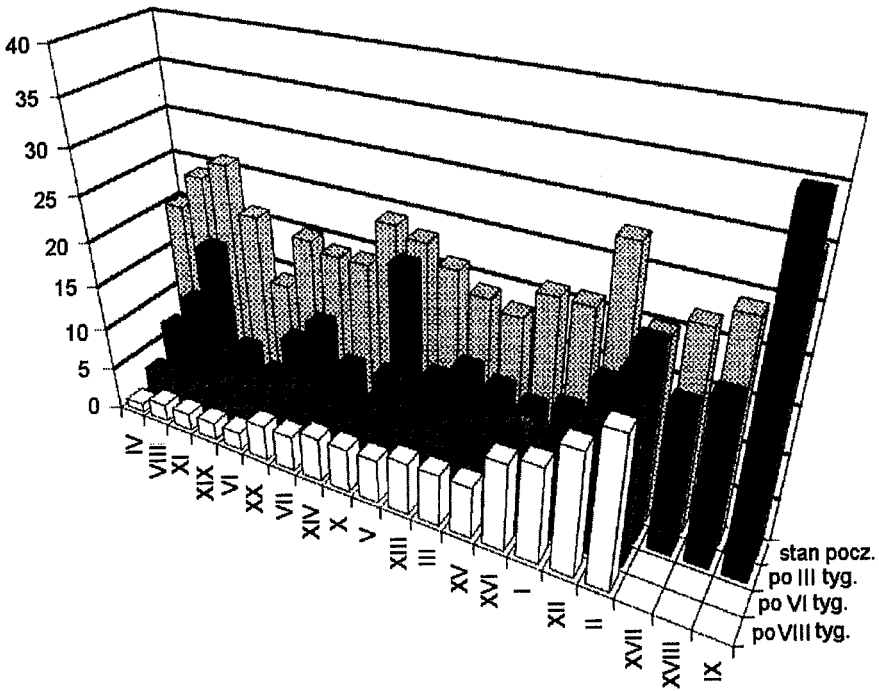
Ryc. 1. Ocena nasilenia depresji w Skali Hamiltona, uszeregowana według stanu na początku leczenia

Jak widać z rycin 1 i 2, u 3 chorych przerwano leczenie po 3 tygodniach. U jednej chorej przerwanie leczenia nastąpiło na skutek pogorszenia stanu psychicznego w trzecim tygodniu leczenia. U chorej nasiliły się lęk i bezsenność, pogorszyło się ogólne samopoczucie, wystąpiło osłabienie i uogólnione drżenia. Kuracja amitryptyliną dała u tej chorej pełną poprawę. U dwóch kolejnych chorych przerwano leczenie mimo poprawy nastroju i aktywności, ze względu na niemożność opanowania zaburzeń snu, których nie można było wyrównać równoczesnym podawaniem najpierw hydroksyzyny, a następnie leków z grupy benzodiazepin.

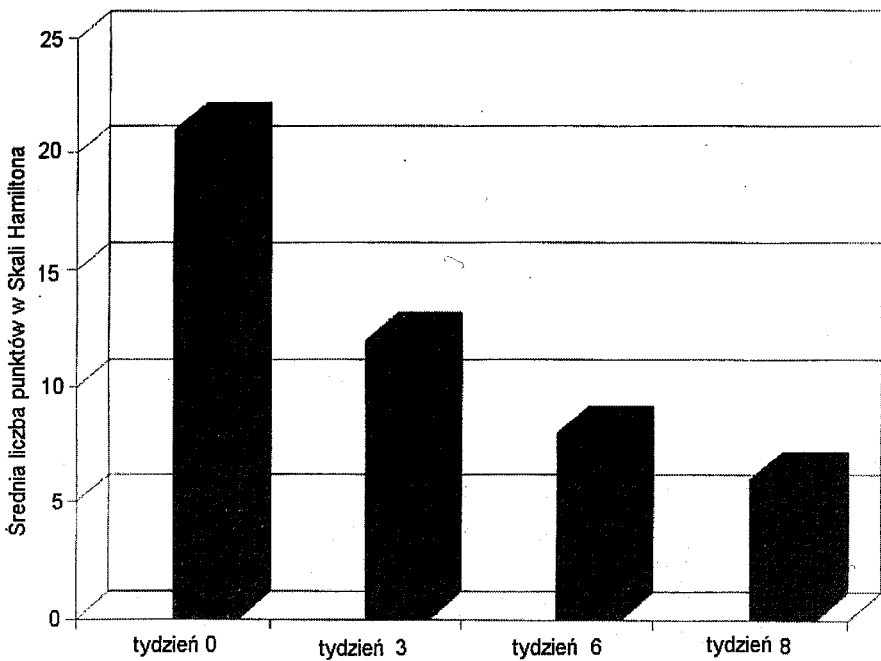
Wśród 17 chorych, u których przeprowadzono leczenie przez 8 tygodni, u 5 uzyskano poprawę bardzo dobrą, a u – 8 dobrą. W 3 przypadkach poprawę oceniano jako mierną, a w 1 przypadku nie uzyskano poprawy. Wyraźną poprawę stanu psychicznego obserwowano u większości leczonych chorych między drugim a trzecim tygodniem leczenia, jedynie u 2 chorych poprawa nastąpiła już po pierwszym tygodniu. U dwóch kolejnych chorych poprawa nastąpiła dopiero po 4 tygodniu leczenia, a w 2 – po szóstym.

Wśród objawów depresyjnych, najszybciej reagujących na leczenie wymienić należy: zahamowanie i aktywność złożoną, następnie obniżony nastrój i objawy somatyczne.

Na rycinie 3 zestawiono średnią liczbę punktów skali Hamiltona w kolejnych tygodniach leczenia u 17 chorych, którzy ukończyli 8-tygodniową kurację.



Ryc. 2. Ocena nasilenia depresji w Skali Hamiltona, uszeregowana według stanu końcowego po 8 tygodniach leczenia



Ryc. 3. Średnia liczba punktów w Skali Hamiltona w kolejnych tygodniach leczenia

Objawy uboczne

Wśród 20 leczonych chorych u 6 nie odnotowano żadnych objawów ubocznych. Najpoważniejszym objawem ubocznym była bezsenność, którą obserwowano u 9 chorych. Z tego powodu chorzy otrzymywali dodatkowe leczenie hydroksyzyzną lub lekami z grupy benzodiazepiny. W dwóch przypadkach nie dająca się opanować bezsenność była przyczyną przerwania leczenia po trzech tygodniach. U jednej chorej obserwowano znacznego stopnia senność, która utrzymywała się przez okres trzech tygodni. U trzech chorych obserwowano przejściowe rozdrażnienie, u 2 – lęk, u innych 2 – bóle głowy, które ustąpiły samorzutnie w ciągu kilku dni. Wymienione dolegliwości nie miały dużego nasilenia.

Dolegliwości żołądkowe w postaci pobołowań okolicy żołądka z poczuciem dyskomfortu i nudności obserwowano u dwóch chorych przez 1 do 2 dni. Poza jedną pacjentką, u której doszło jednocześnie do pogorszenia stanu psychicznego, nie obserwowano tachykardii, zmian tętna ani zmian ciśnienia przy próbie Schellonga.

Zmiany masy ciała podczas leczenia

U 7 chorych zaobserwowano spadek masy ciała od 1 do 2 kg po 8 tygodniach leczenia, u 2 chorych od 3 do 4 kg. U 2 chorych obserwowano przybór masy, średnio 1,5 kg, u 6 – masa nie uległa w trakcie terapii zmianie. (W zestawieniu nie uwzględniono chorych, u których przerwano leczenie.)

Dyskusja

Wprawdzie przedstawiony materiał jest mały i nie pozwala na opracowanie statystyczne, ale potwierdza wskazanie do leczenia depresji o umiarkowanym nasileniu. Wśród leczonych chorych było pięć osób, u których faza depresyjna trwała od 7 do 10 miesięcy. Byli to chorzy leczeni uprzednio nieskutecznie innymi lekami. Rozważać trzeba w tych przypadkach możliwość samoistnej poprawy, niezależnej od stosowanego leczenia. Objawy uboczne typowe dla fluoksetyny ze strony przewodu pokarmowego obserwowano w badanym materiale jedynie u dwóch chorych i to w nieznacznym nasileniu. Miały one charakter przemijający i ustąpiły samorzutnie. Skargi na bóle głowy w jednym przypadku miały charakter przejściowy, u innej osoby utrzymywały się przez dwa tygodnie i pacjentka wiązała je z bezsennością. Najpoważniejszym problemem, na co również zwraca się uwagę w literaturze, jest bezsenność, która wymaga korekcji dodatkowymi lekami, a również może być przyczyną przerwania leczenia (9).

Mimo stosunkowo małej dawki leku u połowy leczonych chorych obserwowano spadek masy ciała. Znaczące obniżenie masy ciała od 3 do 4 kg obserwowano jedynie u dwóch leczonych chorych, u 7 – spadek nie przekraczał 2 kg. Podkreślić należy dobrą tolerancję fluoksetyny i dobre wyniki u pacjenta 65-letniego z otyłością i nadciśnieniem.

Wnioski

1. Fluoksetyna wykazała wyraźny wpływ przeciwdepresyjny, który oceniano jako bardzo dobry i dobry u 13 na 20 leczonych chorych.
2. Do leczenia fluoksetyną najbardziej wskazane są umiarkowanie nasilone zespoły depresyjne. Dwa przypadki depresji o cięższym nasileniu nie zareagowały na leczenie, z tego w jednym nastąpiło pogorszenie.
3. Lek jest na ogół dobrze tolerowany. Objawy uboczne w postaci dolegliwości żołądkowych czy bólów głowy miały charakter przejściowy i były niezbyt nasilone. Najpoważniejszy problem stanowi bezsenność, która w większości przypadków wymaga stosowania środków korygujących, a może być również przyczyną przerwania leczenia.
4. U połowy leczonych chorych lek wywołał spadek masy ciała.
5. Badania ze względu na małą liczbę leczonych chorych są doniesieniem wstępnym i będą nadal kontynuowane.

Piśmiennictwo

1. Altmura A.C., Percudani M., Guercetti G., Invernizzi G.: Efficacy and tolerability of fluoxetine in the elderly: a double-blind study versus amitriptyline. *J. Clin. Psychiat.*, 1990, 51, 10, suppl. 103–107.
2. Coulter D.M., Pillans P.I.: Fluoxetine and entrapyramidal side effects. *A. J. Psych.*, 1995, 152 (1), 1221–1225
3. Dunlop S.R., Dornseif B.E., Wernicke J.F., Potvin J.H.: Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 1990, 26, 2, 173–181.
4. Gram L.F.: Fluoxetine. Review article. *New England J. of Med.*, 1994, 331(20), 1354–1361.
5. Leonard B.E.: Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible classical relevance. *Drugs*, 1992, 43, 3–10
6. Pużyński S.: Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny w terapii depresji i innych zaburzeń psychicznych. *Leki Psychotropowe*, 1993, 1, 11–24.
7. Pużyński S., Rybakowski J., Kocur J., Rydzyński Z., Beręsewicz M., Bogdanowicz E., Duszyk S., Gruszczyński W., Koszevska I., Piłaczyńska E., Świącicki Ł.: Ocena kliniczna fluoksetyny, *Psych. Pol.*, 1994, XXVIII(5), 593–600.
8. Roose S.P., Glassman A.H., Attia E., Woodring S.: Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia, *Am. J. Psych.*, 1994, 151(12), 1735–1739.
9. Song F., Freemantle N., Sheldon T.: Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br. Med. J.* 1993, 306, 683–687.
10. Sternbach H.: The serotonin syndrome, *Am. J. Psych.*, 1991, 148(6), 705–713.