

*Janusz Heitzman, Katarzyna Wrzesień*

## **Efekty leczenia fluoksetyną w warunkach Poradni Zdrowia Psychicznego**

Katedra Psychiatrii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego  
Wojewódzka Poradnia Zdrowia Psychicznego w Tarnowie

### **Streszczenie**

Stosunkowo szybkie wprowadzenie do powszechnego stosowania w leczeniu ambulatoryjnym preparatu Prozac (fluoksetyna) oraz skuteczna kampania promocyjna prowadzona przez producenta – firmę Eli Lilly skłoniły nas do podjęcia próby oceny klinicznej leku w warunkach Poradni Zdrowia Psychicznego. Wszechstronnej ocenie poddano skuteczność działania przeciwdepresyjnego fluoksetyny u 21 pacjentów leczonych w PZP. Po trzymiesięcznym okresie leczenia stan znacznej poprawy lub remisji uzyskano w grupie 73,3% chorych z depresją endogenną i u 66,6% osób z depresją nerwicową. Zauważono wysoką skuteczność fluoksetyny w depresjach z zahamowaniem psychoruchowym. W depresjach z nasilonym lękiem i niepokojem u 38,5% przerwano terapię z uwagi na nasilenie objawów niepożądanych.

### **Podstawowe dane o fluoksetynie**

Fluoksetyna, czyli chlorowodorek N-metylo-3-fenylo-3 ( $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluoro-p-tolyloksy)-propylaminy, jest lekiem przeciwdepresyjnym drugiej generacji. Znana jest w Polsce pod nazwą Prozac – produkowany przez firmę Eli Lilly. Należy do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny – jednej z monoamin OUN, której niedobór jest wiązany z genezą zespołów depresyjnych. W dawkach terapeutycznych nie wywiera istotnego wpływu na transmisję innych monoamin OUN.

Lek stosowany jest doustnie. Najczęściej w dawce 20 mg dziennie i raczej nie należy przekraczać 80 mg na dobę. Dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego niezależnie od przyjmowania pokarmów. Osiąga maksymalne stężenie we krwi po 4–8 godzinach. Z białkami osocza wiąże się w 95%. Czas półtrwania fluoksetyny wynosi średnio 84 godziny (2–3 dni), przez co jest wygodna w stosowaniu. W przypadku zaniechania zażycia leku przez jeden do dwóch dni (np. z powodu zaburzeń pamięci występujących u osób starszych) skuteczny poziom fluoksetyny utrzymuje się nadal we krwi. Okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu leku w osoczu wynosi 14–28 dni. Fluoksetyna jest metabolizowana w wątrobie. Jej aktywnym metabolitem jest norfluoksetyna o okresie biologicznego półtrwania wynoszącym 7–9 dni, wydalana się głównie przez nerki (4, 8).

Fluoksetyna (obok paroksetyny, selegiliny, fluwoksaminy i citalopramu) należy do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Hamuje ona ten wychwyt dzięki zablokowaniu presynaptycznych receptorów 5-HT-1-A i 5-HT-1-B w OUN. Powoduje to zwiększenie ilości neuroprzekaźnika w synapsie, co umożliwia jego zwiększoną dostępność. Efekt ten występuje natychmiast po rozpoczęciu kuracji. Jednak działanie przeciwdepresyjne pojawia się dopiero po około 2–4 tygodniach, tj. wtedy, gdy następuje modyfikacja neurotransmisji dzięki przestrojeniu receptorowemu głównie w układzie limbicznym (zmiana gęstości i wrażliwości receptorów). Wyżej opisanym wpływom przypisuje się efekt przeciwdepresyjny fluoksetyny. Praktyczny brak objawów ubocznych jest konsekwencją znikomego wpływu na neurotransmisję w układach noradrenergicznym i acetylocholinergicznym (3). Najczęściej, choć niezwykle rzadko, występującymi objawami niepożądanymi są: bóle i zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, zaburzenia snu, wzrost napięcia nerwowego, narastanie lęku i niepokoju. Są to te objawy, które uniemożliwiają kontynuację terapii. Zwykle jednak, gdy nie są one zbyt nasilone, ustępują po okresie początkowej fazy leczenia (1–2 tygodnie) (2).

Przeprowadzone badania kliniczne pozwoliły na wykorzystanie fluoksetyny w leczeniu zespołów depresyjnych, w tym depresji endogennych (najskuteczniejsza jest w depresjach o łagodnym i umiarkowanym nasileniu). W kilkunastu krajach znalazła zastosowanie w leczeniu nerwicy natręctw oraz zaburzeń jedzenia – bulimia nervosa. W literaturze spotyka się opisy, że jest ona skuteczna w terapii zaburzeń lękowych, takich jak: agorafobia, zespoły lęku panicznego, lękowe zaburzenia pourazowe. Interesujące są doniesienia o zastosowaniu fluoksetyny w leczeniu uzależnienia od alkoholu (5, 9).

W związku z bardziej wybiórczym działaniem na jeden z układów monoamin w OUN, fluoksetyna wywołuje znacznie mniej objawów niepożądanych, czy też powikłań. Dzięki temu, praktycznie nie wykazuje kardiotoxyczności typowej dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Jest więc lekiem zdecydowanie bardziej bezpiecznym, zwłaszcza u pacjentów starszych, którzy często cierpią z powodu licznych schorzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego (3, 4, 7). Należy podkreślić, że znaczny odsetek pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne dopuszcza się prób samobójczych przez nadużycie tychże leków i jest udokumentowane, że jednorazowe zażycie nawet dużych dawek fluoksetyny (2–3 g) nie doprowadziło do śmierci (4).

Opublikowane doniesienia zalecają ograniczenie stosowania leku u pacjentów z zaznaczoną dysfunkcją wątroby i umiarkowaną niewydolnością nerek, oraz unikanie podawania u dzieci, u kobiet karmiących i w ciąży oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Zaleca się przerwać kurację u każdego pacjenta, u którego wystąpią drgawki, nie stosować łącznie z IMAO, w depresjach z niepokojem, podnieceniem psychoruchowym, znacznymi ubytkami masy ciała (2).

Celem niniejszej pracy było sprawdzenie skuteczności leczenia fluoksetyną u chorych z rozpoznąną depresją, w warunkach Poradni Zdrowia Psychicznego.

## Material i metoda

Badania przeprowadzono metodą retrospektywną. Oceniano grupę 21 chorych (13 kobiet, 8 mężczyzn) w przedziale wiekowym od 23 do 83 lat, leczonych w PZP. U piętnastu osób rozpoznawano depresję endogenną, u trzech depresję nerwicową, zaś u pozostałych występowała depresja o innym podłożu przyczynowym (u dwóch w przebiegu choroby alkoholowej i u jednej w przebiegu egzogennych zaburzeń świadomości).

Przyjęte diagnozy były zgodne z dotychczas najpowszechniej stosowaną IX Rewizją Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, Urazów i Przyczyn Zgonów. Tabela 1 przedstawia niektóre charakterystyczne cechy przebiegu i rodzaju depresji w badanej grupie.

Tabela 1. Rodzaj depresji i jej przebieg

Rodzaj zespołu depresyjnego	Liczba osób	
Depresja endogenna	15	
Depresja nerwicowa	3	
Inne zespoły depresyjne	3	
Liczba przebytych faz przed leczeniem fluoksetyną	0	4
	1-5	12
	powyżej 5	7

Znaczną część pacjentów, bo 71,4%, stanowiły osoby z rozpoznaniem depresji endogennej i to głównie o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Większość z nich leczy się w PZP od kilku lat, a u znacznej części dotychczasowe leczenie TLPD nie przyniosło zadowalającej poprawy stanu zdrowia. U większości pacjentów rozpoznawano depresję z umiarkowanie nasilonym niepokojem (13 osób, tj. 62%). U pozostałych (8 osób, tj. 38%) była to depresja prosta (z dominującym obniżeniem nastroju bądź spowolnieniem psychoruchowym).

Nasilenie depresji oceniane było w Skali Depresji M. Hamiltona (1), a wyniki kształtowały się w granicach 15-37 punktów (średnio 26,3 pkt).

Część chorych obok fluoksetyny otrzymywała też inne leki. W grupie siedmiu osób stosowano: Cordafen, Polpressin, Cavinton, Cinnarizinum, Mefacit, Torecan, Espumisan, Sylimarol.

Benzodiazepiny zlecono trzynastu osobom. Był to zasadniczo Lorafen w dawkach 3 mg na dobę i Clonazepam w dawkach 1,5 mg na dobę. Stosowano je w celu złagodzenia lęku, niepokoju oraz zaburzeń zasypiania, które pojawiły się u części pacjentów poddanych kuracji fluoksetyną, w pierwszych tygodniach leczenia. Dzięki temu u większości z nich możliwa była kontynuacja terapii.

U czterech osób stosowano Amitryptylinę w dawce 30 mg na dobę, a u trzech Tisercin 25-50 mg na dobę, a więc w dawkach poniżej określonego dla tych leków tzw. „okna terapeutycznego”.

Podstawą oceny efektu leczniczego po zastosowaniu fluoksetyny były: badanie psychiatryczne, Skala Depresji M. Hamiltona i Test Określający Stopień Depresji (TSD) (6).

Wyodrębniono następujące rodzaje efektów terapii:

1. całkowite ustąpienie depresji (obniżenie liczby punktów w skali HAM o więcej niż 50%),
2. częściowe ustąpienie depresji (obniżenie liczby punktów w skali HAM o mniej niż 50%),
3. brak poprawy lub pogorszenia (utrzymywanie się wyników w obrębie tego samego przedziału w skali HAM).

Fluoksetynę stosowano doustnie, w dawce 20 mg/24 godziny, podawaną w godzinach rannych. Jedna osoba zażywała dwie tabletki fluoksetyny po 20 mg rano i w południe. Objawy uboczne oceniano posługując się Inwentarzem Objawów Ubocznych i Powikłań (1).

## Omówienie wyników

### 1. Objawy niepożądane

W trakcie leczenia u części chorych pojawiły się objawy uboczne, których wystąpienie można było wiązać ze stosowaniem fluoksetyny. U sześciu osób zaobserwowano nasilenie lęku, zaś u czterech wzmożony niepokój i nerwowość. U dwóch chorych spośród tej grupy, objawy te wystąpiły w tak znacznym nasileniu, iż podjęto decyzję o przerwaniu podawania fluoksetyny. Cztery osoby zgłaszały występowanie bólów i zawrotów głowy. Ustępowały one po zastosowaniu Cinnarizyny, z wyjątkiem jednego przypadku, w którym także zdecydowano się na zakończenie kuracji. U dwóch chorych wystąpiły objawy dyspeptyczne oraz nudności. Należy zaznaczyć, że zaburzenia te miały na ogół charakter przemijający i ustępowały w szóstym tygodniu terapii, przy zastosowaniu leczenia objawowego.

### 2. Ocena efektów leczenia

Oceny stanu zdrowia psychicznego pacjentów dokonywano w 3 i 6 tygodniu, oraz w 3 miesiącu leczenia fluoksetyną. Wyjściowy stopień nasilenia depresji wg Skali HAM kształtował się następująco:

- depresja ciężka (powyżej 25 pkt.) – 13 osób,
- depresja umiarkowana (od 18 do 24 pkt.) – 6 osób,
- depresja łagodna (od 0 do 17 pkt.) – 2 osoby.

Stan remisji lub znacznej poprawy uzyskano po okresie trzymiesięcznego leczenia u większości chorych, zarówno u pacjentów z rozpoznaniem depresji nerwicowej, jak i endogennej.

Tabela 2 przedstawia wyniki leczenia fluoksetyną po trzech miesiącach terapii.

Tabela 2. Wyniki leczenia fluoksetyną po trzech miesiącach terapii

Rodzaj zespołu depresyjnego	Remisja lub znaczna poprawa	Brak poprawy lub pogorszenie
Depresja endogenna	73,3% (11 os.)	26,7% (4 os.)
Depresja nerwicowa	66,6% (2 os.)	33,3% (1 os.)
Inne zespoły depresyjne	100% (3 os.)	0% (0 os.)

U 23,4% osób leczenie przerwano, bądź to z powodu nieskuteczności, bądź ze względu na znaczne nasilenie objawów niepożądanych. W grupie tej u 4 osób (80%) rozpoznawano wcześniej depresję endogenną, zaś u 1 osoby (20%) depresję nerwicową. Godnym zauważenia jest fakt, iż u wszystkich osób, u których przerwano terapię rozpoznawano depresję z umiarkowanie nasilonym niepokojem. Świadczy to o tym, że w badanej grupie chorych fluoksetyna była skuteczniejsza w odniesieniu do tych pacjentów, u których w obrazie choroby dominowało obniżenie nastroju i spowolnienie psychoruchowe bez zaznaczonego niepokoju.

W trakcie analizy wyników okazało się, że w trzecim tygodniu leczenia, u większości pacjentów nie zaobserwowano znaczącej zmiany stanu psychicznego (66,6%). Poprawa zaczęła się jednak wyraźnie pojawiać w szóstym tygodniu leczenia, kiedy to częściowe ustąpienie depresji wystąpiło u 11 pacjentów (52,4%), zaś całkowite u 2 pacjentów (9,5%). Dynamikę poprawy w zależności od czasu trwania leczenia przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Dynamika poprawy w zależności od czasu trwania leczenia fluoksetyną

Okres leczenia	Remisja całkowita	Remisja częściowa	Brak remisji
3 tydzień	0	7 (33,3%)	14 (66,6%)
6 tydzień	2 (9,5%)	11 (52,4%)	8 (38%)
3 miesiąc	14 (66,6%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)

Omawiając uzyskane wyniki należy stwierdzić, że w szóstym tygodniu terapii stan zdrowia psychicznego pacjentów w ponad połowie przypadków, i to zarówno z depresjami o łagodnym i umiarkowanym nasileniu, jak i z depresją ciężką, uległ poprawie. Jednak w szóstym tygodniu leczenia zasadniczym rezultatem było tylko częściowe ustąpienie depresji. W trzecim miesiącu terapii wystąpiła całkowita remisja u większości pacjentów. Tabela 4 obrazuje dynamikę poprawy w zależności od nasilenia depresji i czasu trwania leczenia.

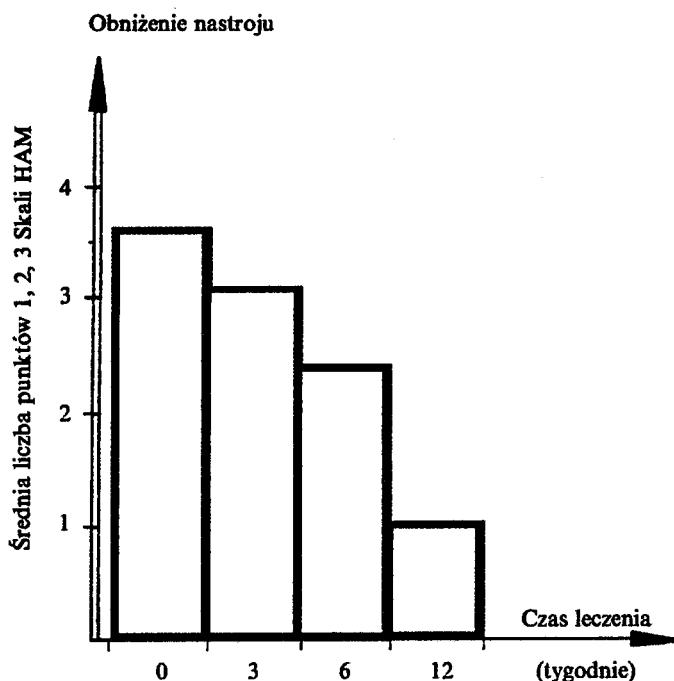
W badanej grupie można także było prześledzić dynamikę ustępowania osiowych objawów depresji: obniżonego nastroju, zahamowania psychoruchowego, zaburzeń rytmów biologicznych i lęku.

Objawem, który sukcesywnie ulegał poprawie było przygnębienie. Również spowolnienie psychoruchowe wykazywało równomierną tendencję spadkową

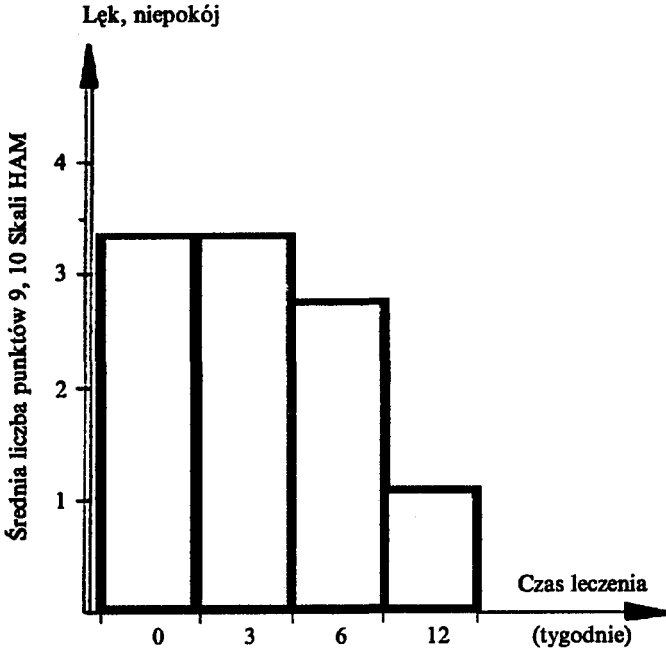
Tabela 4. Dynamika poprawy w zależności od nasilenia depresji i czasu trwania leczenia

Okres leczenia	Remisja częściowa	Remisja całkowita	Brak remisji
<b>Depresja ciężka</b>			
3 tydzień	4 (30,8%)	0	9 (69,23%)
6 tydzień	8 (61,5%)	2 (15,4%)	4 (30,8%)
3 miesiąc	1 (7,7%)	9 (69,23%)	3 (23%)
<b>Depresja umiarkowana</b>			
3 tydzień	1 (16,7%)	0	5 (83,3%)
6 tydzień	4 (66,6%)	0	2 (33,3%)
3 miesiąc	0	4 (66,6%)	2 (23%)
<b>Depresja łagodna</b>			
3 tydzień	0	0	2 (100%)
6 tydzień	0	0	2 (100%)
3 miesiąc	1 (50%)	1 (50%)	0

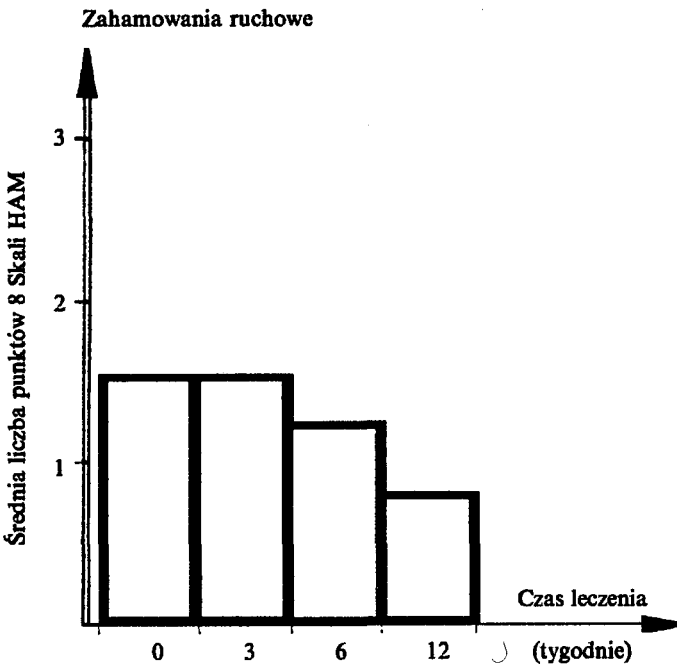
praktycznie przez cały czas leczenia. Początkowo utrzymywał się wysoki poziom lęku, który jednak zaczął się obniżać od szóstego tygodnia leczenia. W trzecim tygodniu terapii u znacznej liczby pacjentów nasiliły się zaburzenia snu o różnym charakterze. Utrzymywały się one jeszcze w szóstym tygodniu leczenia, lecz po trzech miesiącach uległy znacznej remisji. Dynamikę zmian objawów osiowych przedstawiają schematy 1-4.



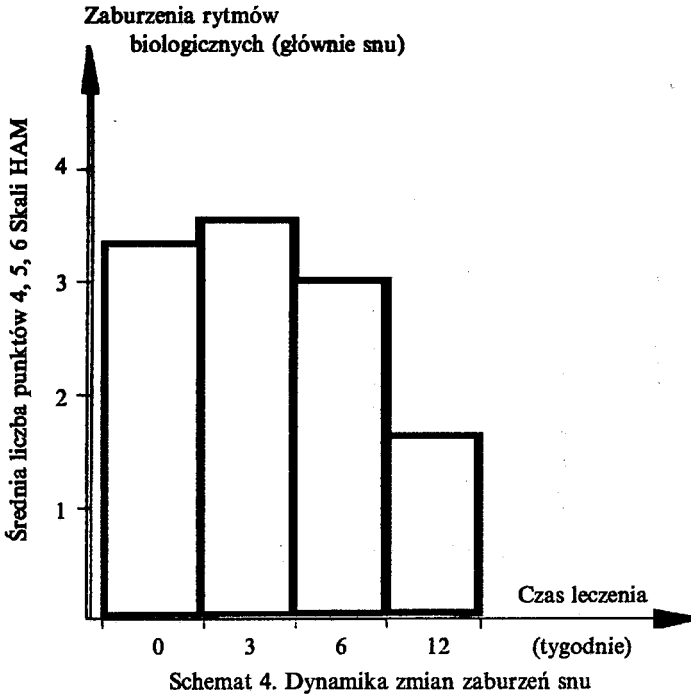
Schemat 1. Dynamika zmian obniżenia nastroju



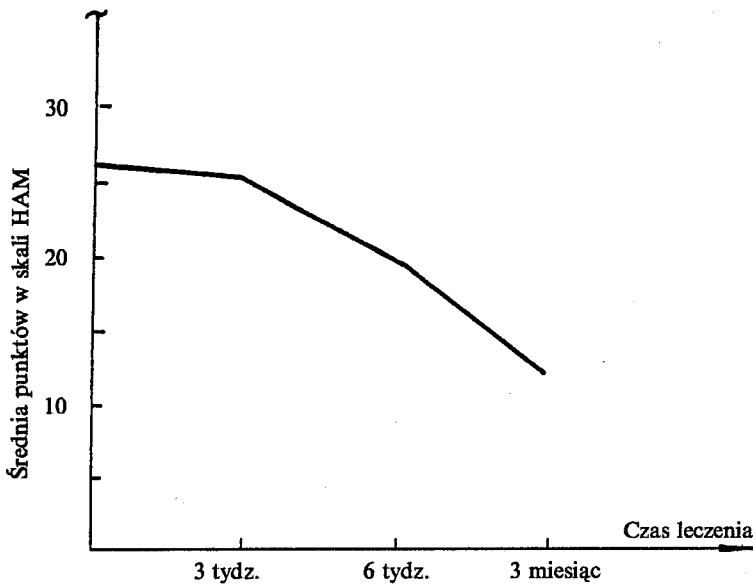
Schemat 2. Dynamika zmian lęku, niepokoju



Schemat 3. Dynamika zmian zahamowania ruchowego

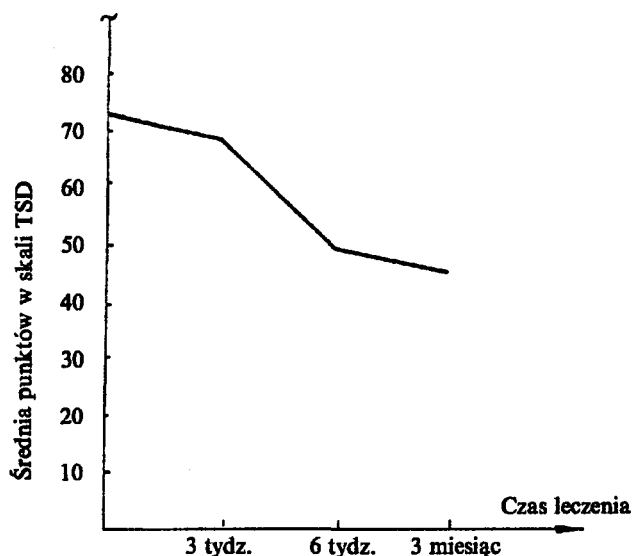


Prezentowane wykresy (1, 2, 3 i 4) przedstawiają dynamikę zmian stopnia nasilenia depresji, ocenianą wg skal: HAM i TSD oraz wskaźnik popraw



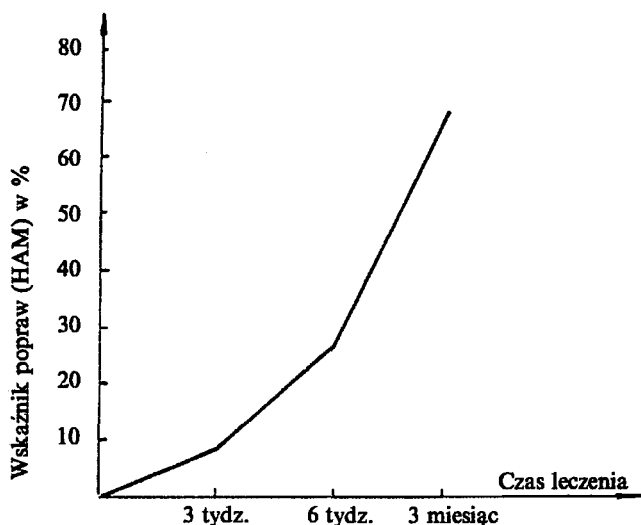
Wykres 1. Średnia ilości punktów w skali HAM w trakcie kolejnych wizyt lekarskich



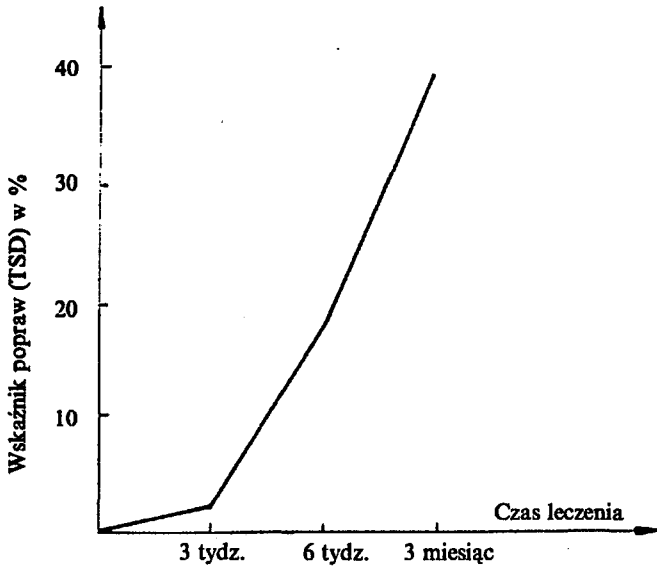


Wykres 2. Średnia ilość punktów w skali TSD w trakcie kolejnych wizyt lekarskich

obliczany w stosunku do stanu wyjściowego, a wyrażony w procentach. Obserwowano progresywny spadek średniej ilości punktów uzyskanych przez pacjentów w obu skalach. Spadek ten do trzeciego tygodnia leczenia był niewielki. Znaczna zaś różnica pojawiła się w trzecim miesiącu terapii. Podobnie kształtuje się obraz wskaźnika popraw, który w szóstym tygodniu leczenia wynosi niewiele powyżej 20%, zaś w trzecim miesiącu sięgał ponad 60%.



Wykres 3. Wskaźnik popraw w skali HAM w czasie trwania terapii



Wykres 4. Wskaźnik popraw w skali TSD w trakcie trwania terapii

## Wnioski

1. W badanej grupie pacjentów, po trzymiesięcznym okresie leczenia, fluoksetyna okazała się skuteczna (osiągnięto stan remisji lub znacznej poprawy) dla 73,3% chorych z rozpoznaną depresją endogenną oraz dla 66,6% osób z depresją nerwicową.

2. Fluoksetyna jest szczególnie skuteczna w depresjach z zahamowaniem psychoruchowym.

3. W depresjach z nasilonym lękiem i niepokojem (pomimo włączenia leków sedatywnych) aż 5 osób zmuszonych było przerwać terapię. Stanowi to 38,5% chorych spośród tej grupy.

4. Tolerancja leku była dobra. Pojawiły się jedynie nieznacznie nasilone objawy niepożądane, które u większości pacjentów ustępowały w miarę kontynuowania terapii.

5. Zaobserwowano, że kojarzenie podprogowych dawek Amitryptyliny, Tiserciny lub benzodiazepin (Lorafen, Clonazepam) z fluoksetyną minimalizuje niepokój, lęk czy zaburzenia snu, a więc objawy, które często pojawiają się w pierwszych tygodniach leczenia fluoksetyną.

6. Fluoksetyna jest lekiem skutecznym w leczeniu depresji, ale tylko wtedy, gdy mamy do czynienia z chorobą afektywną.

Traktowanie fluoksetyny jako „tabletki szczęścia”, co niestety wynikło z wielu opublikowanych ostatnio artykułów prasowych, jest nieporozumieniem. Spotykane zjawisko „wymuszania” przez pacjentów ordynowania Prozacu na lekarzach ogólnych, jak i zbyt pochopne jego zalecanie może być dla

wielu pacjentów niekorzystne poprzez narastanie objawów, głównie lęku, niepokoju czy też zaburzeń snu.

### Piśmiennictwo

1. Beręsewicz M., Pużyński S. (red.): *Zasady rozpoznawania i leczenia zaburzeń psychicznych*. IPN, Warszawa 1993, 246–249, 263–265.
2. Cooper G.: *The Safety of Fluoxetine – An Update*. *British Journal of Psychiatry*, 1988, 153 (suppl. 3), 77–86.
3. Kostowski W.: *Mechanizm działania atypowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny*. *Leki Psychotropowe*, 1994, 1, 1–6.
4. Leonard B.E.: *Pharmacological differences of serotonin reuptake inhibitors and possible classical relevance*. *Drugs*, 1992, 43, 3–10.
5. Mauri M.: *Depression with anxiety*, w: *The uses of fluoxetine in clinical practice*, edited by H.L. Freeman, Royal Society of Medicine Services Limited, London, New York 1991, Number 1983, 47–50.
6. Obermair W., Rickels K., Stoll K.D.: *Test zur Erfassung der Schwere einer Depression*. Beltz Test GmbH, Weinheim 1991.
7. Pużyński S., Rybakowski J., Kocur J., Rydzyński Z., Beręsewicz M., Bogdanowicz E., Bidzińska E., Duszyk S., Gruszczyński W., Kalinowski A., Koszewska I., Pilaczyńska E., Święcicki Ł.: *Ocena kliniczna fluoksetyny (Prozac) (Wyniki badań wieloośrodkowych)*. *Psychiatria Polska*, 1994, 5, 593–600.
8. Stark P.: *The psychopharmacology profile of Fluoxetine*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1985, 46, 7–13.
9. Tollefson G.D.: *Introduction. The uses of fluoxetine in clinical practice*, edited by H.L. Freeman, Royal Society of Medicine Services Limited, London, New York, 1991, Number 183, 1–3.