

*Maria Beręsewicz, Iwona Koszewska, Łukasz Świącicki,
Stanisław Pużyński, Antoni Kalinowski, Dorota Rosłonec*

Ocena skuteczności leczenia fluoksetyną i fluwoksaminą w grupie 146 chorych leczonych w warunkach szpitalnych

II Klinika Psychiatryczna
Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Streszczenie

Przeprowadzona analiza porównawcza skuteczności terapeutycznej dwóch selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT), stosowanych w warunkach szpitalnych w codziennej praktyce u 121 chorych z zaburzeniami depresyjnymi, głównie w przebiegu chorób afektywnych (analiza retrospektywna dokumentacji lekarskiej, badania niekontrolowane), wykazała, że stosowanie fluoksetyny wiązało się z uzyskaniem istotnie częściej dobrych popraw stanu klinicznego niż fluwoksaminy (kryterium poprawy: możliwość przebywania pacjenta w warunkach pozaszpitalnych). Brak skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych w przeszłości (tzw. lekooporność) może zapowiadać również nieskuteczność terapeutyczną fluoksetyny i fluwoksaminy, z drugiej jednak strony oba leki bywają skuteczne u części chorych lekoopornych. Łączenie SI-5HT z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może zwiększać skuteczność kuracji przeciwdepresyjnej. Stwierdzono, że stosowanie fluwoksaminy i fluoksetyny wiąże się z ryzykiem zmiany fazy depresyjnej w maniakalną (dotyczy to ok. 9% leczonych).

Wstęp

Od czasu wprowadzenia do użytku klinicznego fluoksetyny i fluwoksaminy, co miało miejsce w drugiej połowie lat osiemdziesiątych, przeprowadzono szereg badań, których celem była m.in. ocena skuteczności tych leków w leczeniu depresji. W badaniach tych uczestniczyli najczęściej pacjenci ambulatoryjni, zdrowi somatycznie, w wieku poniżej 65 lat, często jako dodatkowe kryterium wykluczające z udziału w badaniach przyjmowano złą reakcję na inne leki przeciwdepresyjne stosowane w danym nawrocie choroby (p. np. Muijen i wsp., Levine i wsp., Young i wsp., Perry i wsp.). Również z opublikowanych w ostatnich latach obszernych metaanaliz (Moller i wsp., Kasper i wsp.) wynika, iż większość badań oceniających skuteczność działania fluoksetyny i fluwoksaminy przeprowadzono w warunkach ambulatoryjnych, a biorący w nich udział pacjenci byli pod wieloma względami w lepszym stanie klinicznym, niż ci, z którymi spotyka się na ogół lekarz pracujący w oddziale psychiatrycznym. W tej sytuacji fakt, iż część autorów ocenia skuteczność badanych przez siebie leków na 80, a nawet 100% (Perry i wsp.) wydaje się

być w większym stopniu zasługą odpowiednio wyselekcjonowanej populacji chorych niż samego leku.

Stosunkowo niewiele uwagi poświęcono jak dotąd badaniom porównującym skuteczność leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SI-5HT). Aguglia i wsp. (1993) porównywali skuteczność działania fluoksetyny i sertraliny, nie stwierdzając istotnej różnicy pomiędzy tymi lekami. Do podobnych wniosków doszli Tignol (1993) i Gagiano (1993), porównując skuteczność fluoksetyny i paroksetyny. Zanardi i wsp. stwierdzili lepszą skuteczność sertraliny niż paroksetyny w terapii depresji psychotycznych (odpowiednio 75 i 46% popraw), zaś Rapaport i wsp. zbliżoną skuteczność fluwoksaminy i fluoksetyny (60% popraw mierzonych w Skali Depresji Hamiltona przy obu lekach), przy pewnym zróżnicowaniu objawów niepożądanых (podczas kuracji fluwoksaminą rzadziej obserwowano nudności).

Celem naszej pracy była ocena skuteczności działania fluoksetyny i fluwoksaminy na podstawie retrospektywnej oceny dokumentacji klinicznej grupy chorych z depresją, leczonych w warunkach szpitalnych.

Metoda, badani pacjenci

W celu określenia skuteczności działania badanych leków przeanalizowano historie chorób wszystkich pacjentów leczonych fluoksetyną i fluwoksaminą w latach 1988-1996 w II Klinice Psychiatrycznej IPiN. Badaniem objęto 119 chorych (88 kobiet i 31 mężczyzn); liczba przeanalizowanych kuracji wyniosła 141 (u 20 osób stosowano więcej niż jedną kurację którymś z badanych leków). Szczegółową charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka leczonych chorych

Cecha	Kuracje ogółem	Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluwoksaminą
Liczba kuracji	n = 141	n = 66	n = 75
Diagnoza			
1. depresja w przebiegu choroby afektywnej	119	54	65
w tym			
CHAD	64	27	37
CHAJ	15	10	5
CHAN	40	17	23
2. inne zespoły depresyjne	22	12	10
Długość choroby	13,3 ± 11,5 0-55 lat	14,0 ± 12,9 0-55	12,7 ± 10,2 0-45
Wiek leczonych	58,2 ± 12,6 29-88 lat	58,2 ± 12,9 30-84	58,0 ± 12,9 29-88
Choroby somatyczne	98	49	49

Jak wynika z tabeli fluoksetynę i fluwoksaminę stosowano nie tylko u chorych z rozpoznaniem depresji w przebiegu choroby afektywnej, ale także innych zespołów depresyjnych. Analizę skuteczności przeprowadzono osobno w grupie chorych z depresją w przebiegu chorób afektywnych oraz w grupie osób z depresjami w przebiegu innych zaburzeń. W badanej grupie przeważały osoby, u których stwierdzono towarzyszące schorzenie somatyczne. Jedynie u 30% chorych nie występowały takie schorzenia. Najczęściej (u 42% badanych) stwierdzano choroby układu krążenia: nadciśnienie tętnicze, chorobę wieńcową, miokardiopatię, zaburzenia rytmu. Przyczyną zastosowania SI-5HT w badanej grupie był najczęściej brak skuteczności wcześniejszego leczenia (w tym lekooporność) – u 55% chorych, przeciwwskazania do stosowania TLPD – u 40% chorych, obraz kliniczny depresji – u 23%, w następnej kolejności – kontynuowanie kuracji rozpoczętej ambulatoryjnie, czy też ocena leku. U niektórych chorych przyczyn zastosowania leku z grupy SI-5HT było kilka.

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 ($n=66$) i grupą przyjmujących fluwoksaminę ($n=75$).

Posługując się historiami chorób i kartami zleceń 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, kojarzenia z innymi lekami psychotropowymi i stosowanymi w medycynie wewnętrznej, tolerancji leku, przyczyny i czasu zakończenia kuracji oraz oceny jej skuteczności. Za kryterium skuteczności przyjęto sytuację, w której podczas leczenia jednym z badanych leków uzyskano poprawę stanu psychicznego umożliwiającą wypisanie pacjenta do domu, bez konieczności zastosowania innego leku przeciwdepresyjnego (z zaleceniem dalszego przyjmowania fluoksetyny lub fluwoksaminy). Do tej grupy dołączono jeszcze dwóch chorych – u jednego kurację przerwano z powodu ustąpienia objawów depresji, u drugiego obserwowano znaczną poprawę, a przyczyną przerwania kuracji był brak leku.

Wyniki

Ocenę skuteczności kuracji, zgodnie z przedstawionym powyżej kryterium skuteczności, przedstawiono w tabeli 2. Kurację uznano za skuteczną u 61 (43%) osób, 36 (55%) leczonych fluoksetyną i 25 (33%) fluwoksaminą. U 67 (48%) osób kurację przerwano, w tym w 38 (57%) przypadkach z powodu wystąpienia objawów niepożądanych, a w 29 (43%) przypadkach z powodu braku skuteczności leku. Zmiana fazy z depresyjnej na maniackalną była przyczyną przerwania kuracji u 13 (9%) osób.

Tabela 2. Ocena skuteczności kuracji

Cecha	Kuracje ogółem	Typ choroby afektywnej				Kuracje fluoksetyną	Kuracje fluwoksaminą
	n = 141	CHAD n = 64	CHAJ n = 15	CHAN n = 40	inne depresje n = 22	n = 66	n = 75
Kuracja skuteczna	61	23	5	21	12	36	25
Niepowodzenia kuracji z powodu:	67	28	10	19	10	27	40
objawów niepożądanych	38	17	6	11	4	17	21
braku skuteczności	29	11	4	8	6	10	19
Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną	13	13	–	–	–	3	10

W tabeli 3 zestawiono porównanie cech klinicznych chorych, u których kurację oceniano jako skuteczną i tych, u których odnotowano niepowodzenie kuracji lub zmianę fazy depresyjnej na maniakalną w przebiegu leczenia. Jak wynika z tej tabeli chorzy ci nie różnili się znamienne pomiędzy sobą pod względem płci, wieku, czasu trwania choroby, liczby kuracji w danym nawrocie choroby, czy współwystępowania chorób somatycznych. Stwierdzono, że u chorych, u których badana kuracja zakończyła się niepowodzeniem znamienne częściej, niż w grupie chorych, u których kuracja była skuteczna, występowała zła reakcja na leki przeciwdepresyjne („lekooporność”) (test χ^2 $p=0,013$). Stwierdzenie choroby somatycznej nie wiązało się ze skutecznością lub niepowodzeniem kuracji, lecz istotnie częściej zmiana fazy występowała u osób nie obciążonych schorzeniami somatycznymi w całej grupie badanej ($p=0,031$), a także w grupie leczonych fluwoksaminą ($p=0,033$). Okazało się także, że leczeni fluwoksaminą bez powodzenia, byli istotnie starsi niż pozostali ($p=0,038$).

Dane dotyczące przebiegu kuracji przedstawiono w tabeli 4. Jak wynika z tej tabeli w badanej przez nas grupie fluoksetyna była lekiem znamienne skuteczniejszym niż fluwoksamina (test χ^2 $p=0,021$). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy grupą chorych, u których kuracja była skuteczna a tymi, u których obserwowano niepowodzenie kuracji, pod względem takich cech jak wielkość dawki leku (jako dawkę „małą” przyjęto w przypadku fluoksetyny 20 mg/d, w przypadku fluwoksaminy – 200 mg/d) i czas trwania kuracji. Okazało się, że łączne stosowanie innych leków psychotropowych różnicuje grupę leczonych skutecznie i nieskutecznie. Łączne kuracje z innymi lekami przeciwdepresyjnymi były istotnie częściej stosowane w grupie osób, u których kuracje SI-5HT zakończyły się pomyślnie niż u osób z niepowodzeniem kuracji ($p=0,046$).

Tabela 3. Skuteczność kuracji – cechy kliniczne chorych

Cecha		Skuteczność dobra n=61	Niepowodze- nia kuracji n=67	Zmiana fazy n=13	Analiza staty- styczna
Płeć	kobiety/mężczyźni	45/16	46/21	10/3	nz
Leczeni fluoksetyną	kobiety/mężczyźni	27/9	19/8	1/2	nz
Leczeni fluwoksaminą	kobiety/mężczyźni	18/7	27/13	9/1	nz
Rozpoznanie (wg ICD-10)	296/inne	49/12	57/10	13/-	nz
Leczeni fluoksetyną	296/inne	28/8	23/4	3/-	nz
Leczeni fluwoksaminą	296/inne	21/4	34/6	10/-	nz
Wiek	średni (lata)	57,4 ± 11,8	59,7 ± 13,4	53,5 ± 11,2	nz
Leczeni fluoksetyną		59,4 ± 12,0	57,3 ± 13,5	50,7 ± 18,5	nz
Leczeni fluwoksaminą		54,6 ± 11,1	61,4 ± 13,1	54,4 ± 9,4	p=0,038
Długość choroby	średnia (lata)	12,6 ± 12,5	14,1 ± 10,9	11,9 ± 10,2	nz
Leczeni fluoksetyną		13,1 ± 14,5	14,5 ± 11,0	19,7 ± 10,1	nz
Leczeni fluwoksaminą		11,9 ± 9,3	13,9 ± 10,9	9,6 ± 9,6	nz
Lekooporność	tak/nie	22/39	40/27	4/9	p=0,013; chi2=8,644
Leczeni fluoksetyną	tak/nie	9/27	13/14	2/1	nz
Leczeni fluwoksaminą	tak/nie	13/12	27/13	2/8	p=0,023; chi2=7,569
Liczba poprzednich kuracji	średnia	2,7 ± 3,4	3,4 ± 3,0	3,2 ± 6,1	nz
Leczeni fluoksetyną		2,1 ± 3,5	3,0 ± 2,9	2,7 ± 3,8	nz
Leczeni fluwoksaminą		3,6 ± 3,0	3,7 ± 3,1	3,4 ± 6,8	nz
Choroby somatyczne	tak/nie	46/15	47/20	5/8	p=0,031; chi2=6,927
Leczeni fluoksetyną	tak/nie	27/9	20/7	2/1	nz
Leczeni fluwoksaminą	tak/nie	19/6	27/13	3/7	p=0,033; chi2=6,927
Kuracje SI-5HT w przeszłości	tak/nie	18/43	19/48	1/12	nz
Leczeni fluoksetyną	tak/nie	8/28	3/24	-/3	nz
Leczeni fluwoksaminą	tak/nie	10/15	16/24	1/9	nz

Wnioski

Przeprowadzona analiza porównawcza skuteczności terapeutycznej dwóch selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SI-5HT), stosowanych w warunkach szpitalnych w codziennej praktyce u 121 chorych z zaburzeniami depresyjnymi, głównie w przebiegu chorób afektywnych (analiza retrospektywna dokumentacji lekarskiej, badania niekontrolowane), wykazała co następuje:

1. Stosowanie fluoksetyny wiązało się z uzyskaniem istotnie częściej dobrych popraw stanu klinicznego niż fluwoksaminy (kryterium poprawy: możliwość przebywania pacjenta w warunkach pozaszpitalnych).

Tabela 4. Skuteczność kuracji – przebieg kuracji

Cecha		Skuteczność dobra n=61	Niepowodze- nia kuracji n=67	Zmiana fazy n=13	Analiza staty- styczna
Lek	fluoksetyna	36	27	3	p=0,021; chi2=7,732
	fluwoksamina	25	40	10	
Dawka maksymalna	„duża”/„mała”	14/47	25/42	3/10	nz
Leczeni fluoksetyną	średnia (mg/d)	22,8±7,0	27,8±13,1	20,0±0	nz
Leczeni fluwoksaminą		204,0±73,5	218,8±68,6	215±66,9	nz
Długość kuracji	średnia (dni)	44,0±24,5	40,1±23,3	48,9±28,4	nz
	do 10 dni	1	4	1	
	11–28	14	20	2	
	29–42	20	19	4	
	ponad 42 dni	26	24	6	nz
Leczeni fluoksetyną	średnia (dni)	45,1±27,6	35,6±18,2	34,7±24,4	nz
Leczeni fluwoksaminą	średnia (dni)	42,3±19,8	44,2±25,8	53,2±29,2	nz
Kojarzenie z lekami psychotropowymi Leczeni ogółem	uspokajające	48	53	10	p=0,037; chi2=16,39 df=8
	neuroleptyki	20	32	6	
	inne lpd	20	12	2	
	węglan litu	6	10	3	
	karbamazepina	3	6	5	
Leczeni fluoksetyną	uspokajające	29	20	2	p=0,046; chi2=15,27 df=8
	neuroleptyki	9	14	1	
	inne lpd	15	3	1	
	węglan litu	3	5	1	
	karbamazepina	2	–	1	
Leczeni fluwoksaminą	uspokajające	19	33	8	nz
	neuroleptyki	11	18	5	
	inne lpd	5	9	1	
	węglan litu	3	5	2	
	karbamazepina	1	6	4	

2. Brak skuteczności innych leków przeciwdepresyjnych w przeszłości (tzw. lekooporność) może zapowiadać również nieskuteczność terapeutyczną fluoksetyny i fluwoksaminy, z drugiej jednak strony oba leki bywają skuteczne u części chorych lekoopornych.

3. Łączenie SI-5HT z innymi lekami przeciwdepresyjnymi może zwiększać skuteczność kuracji przeciwdepresyjnej.

4. Stosowanie fluwoksaminy i fluoksetyny wiąże się z ryzykiem zmiany fazy depresyjnej w maniakalną (dotyczy to ok. 9% leczonych).

Piśmiennictwo

1. Aguglia E., Casacchia M., Cassano G.B., Faravelli C., Ferrari G., Giordano P., Pancheri P., Ravizza L., Bolino F.: Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1993. 8. 197–202.
2. Gagiano C.A.: A double-blind comparison of paroxetine and fluoxetine in patients with major depression. *Br. J. Clin. Res.* 1993. 4. 145–152.
3. Kasper S., Lepine J.P., Mendlewicz J., Montgomery S.A., Rush A.J.: Efficacy, safety, and indications for tricyclic and newer antidepressants. *Depression.* 1994/95. 2. 127–137.
4. Levine S., Deo R., Mahaderan K.: A comparative trial of a new antidepressant, fluoxetine. *Brit. J. Psychiat.* 1987. 150. 653–655.
5. Moller H.J., Fuger J., Kasper S.: Efficacy of new generation antidepressants: meta-analysis of imipramine-controlled studies. *Pharmacopsychiat.* 1994. 27. 215–223.
6. Muijen M., Roy D., Silverstone T., Mehmet A., Christie M.: A comparative clinical trial of fluoxetin, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiat. Scand.* 1988. 78. 384–390.
7. Perry P.J., Garvey M.J., Kelly M.W., Cook B.L., Dunner F.J., Winokur G.: A comparative trial of fluoxetine versus trazodone in outpatients with major depression. *J. Clin. Psychiat.* 1989. 50. 290–294.
8. Rapaport M., Coccaro E., Sheline Y., Perse T., Holland P., Fabre L., Bradford D.: A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996. 16. 5. 373–378.
9. Tignol J.: A double-blind, randomized, fluoxetine-controlled, multicenter study of paroxetine in the treatment of depression. *J. Clin. Psychiat.* 1993. 13 (suppl. 2), 18–22.
10. Young J.P.R., Coleman A., Lader M.H.: A controlled comparison of fluoxetine and amitrypyline in depressed out-patients. *Brit. J. Psychiat.* 1987. 151. 337–340.
11. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Perez J., Smeraldi E.: Double-blind controlled trial of sertraline versus paroxetine in the treatment of delusional depression. *Am. J. Psychiat.* 1996. 153. 1631–1633.