

*Stanisław Pużyński, Jerzy Landowski, Janusz Rybakowski,
 Maria Beresewicz, Maria Chłopocka-Woźniak, Janusz Jakitowicz,
 Jan Jaracz, Antoni Kalinowski, Iwona Koszewska,
 Ewa Lamparska, Dorota Rosłonec, Łukasz Święcicki, Leszek Trojanowski*

PAROKSETYNA W LECZENIU DUŻEJ DEPRESJI – WYNIKI BADAŃ WIELOOŚRODKOWYCH W POLSCE

I Klinika Chorób Psychicznych AM w Gdańsku,

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

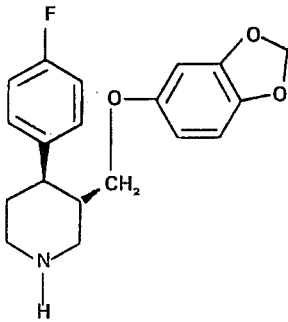
Streszczenie

Wieloośrodkowe badania kliniczne przeprowadzone w grupie chorych z zaburzeniami depresyjnymi wykazały wyraźny wpływ terapeutyczny paroksetyny w dużej depresji (wg DSM-IV) u 71% chorych (ocena za pomocą skali CGI) oraz 58% chorych – przy ocenie za pomocą skali HADRS i MADRS. Stwierdzono wpływ terapeutyczny paroksetyny na wszystkie podstawowe objawy i cechy dużej depresji. Stwierdzono, że lecznicze działanie paroksetyny nie wiąże się z czasem trwania choroby, długością fazy depresyjnej (do czasu podjęcia leczenia), ze współwystępowaniem chorób somatycznych, obrazem klinicznym depresji, ani stosowaną dawką leku. U chorych reagujących na paroksetynę poprawa stanu klinicznego wystąpiła już po 14 dniach kuracji. Występowanie objawów niepożądanych stwierdzono u 63% leczonych. Najczęstszymi objawami ubocznymi były nudności (22%), niepokój (21%), bezsenność (18%) i pocenie (13%). Tylko u jednej osoby objawy niepożądane (zmiana fazy depresyjnej na maniakałną) były przyczyną przerwania leczenia. U 4 osób leczonych paroksetyną wystąpił w trakcie kuracji niewielki wzrost glikemii, nie wymagający interwencji. U 6 osób stwierdzono występowanie zmian w zapisie ekg, u żadnego pacjenta nie podejmowano z tego powodu dodatkowych działań terapeutycznych, ani też nie przzerwano leczenia paroksetyną.

Podstawowe dane o paroksetynie

Paroksetyna, chem: (3*S*-trans)-3-[(1-3-benzodioksol-5-yl)oksy)metyl]-4-(4-fluorofenyl) piperyna jest przedstawicielem nowej grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SI-5HT), które znalazły zastosowanie w leczeniu depresji. W porównaniu z innymi lekami z tej grupy – paroksetyna wykazuje wiele cech wspólnych, są też pewne różnice (por. tabela 1).

Z tabeli 1 wynika, że w porównaniu z citalopramem, fluoksetyną i sertralina różni się profilem działania psychotropowego, mianowicie wykazuje wyraźny wpływ anksjolityczno-sedatywny.



Ryc.1. Paroksetyna

Działanie przeciwdepresyjne paroksetyny wykazano w licznych badaniach kontrolowanych, zarówno porejestacyjnych, jak wykonanych po wprowadzeniu leku do praktyki klinicznej. Wskazują one, że jest przydatna w leczeniu zespołów „dużej depresji” (wg DSM-IV). Przydatność paroksetyny w terapii ciężkich zespołów depresyjnych z objawami psychotycznymi, tendencjami samobójczymi, podnieceniem ruchowym nie jest ustalona i wymaga dalszych badań. Lek znajduje coraz szersze zastosowanie w profilaktyce depresji nawracającej (zaburzenia

afektywne jednobiegunowe), jest również stosowany w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych oraz w zaburzeniach lękowych (lęk napadowy, fobia społeczna).

Profil objawów niepożądanych występujących przy stosowaniu paroksetyny jest charakterystyczny dla leków działających serotonergicznie (por. tabela 2). W porównaniu z innymi selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny rzadziej powoduje niepokój, podniecenie ruchowe, częściej – sedację. Stosowanie leku u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi może powodować zmianę fazy depresyjnej w maniakalną.

Paroksetyna jest substratem i inhibitorem cytochromu CYP2D6, wchodzi w interakcje z lekami metabolizowanymi z udziałem tego enzymu, dotyczy to zwłaszcza niektórych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitriptylina, dezipramina, imipramina i in.), których stężenie we krwi może wzrastać znacznie przy łącznym stosowaniu z paroksetyną.

Tabela 1. Parametry farmakokinetyki selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (za De Vane, zmod., 1992)

Cecha	Citalo- pram	Fluokse- tyna	Fluwoksa- mina	Parokse- tyna	Sertralina
Czas do maksymalnego stężenia w płazmie (w godzinach)	ok. 3	4–8	2–8	3–8	6–10
Okres niezbędny do uzyskania stałego poziomu w osoczu (steady state) – dni	7	14–28	10	4–14	?
Wiązanie z białkami (%)	90	95	77	95	94
Eliminacja – okres półtrwania (w godzinach)	33	84 (26–220)	15 (13–19)	21 (4–65)	26
Aktywne metabolity	Desmetylo- citalopram	Norfluokse- tyna	–	–	Desmetylo- sertralina
Eliminacja aktywnych metabolitów (okres półtrwania) (w godzinach)	do 100 h	ok. 9 dni (77–235 h)	–	–	ok. 66 h
Główna droga eliminacji	nerki	nerki	nerki	nerki	nerki (drogi żółciowe)

Tabela 2. Objawy niepożądane częściej występujące przy stosowaniu SI-5HT
(za R. Finley, 1994, uzupełnione)

Objawy niepożądane	FLUO (n=1034)	SERT (n=1902)	PAR (n=2683)	FLUV (n=222)
nudności	24,3	21,2	27,0	37,0
bezsenna	15,0	4,5	14,0	15,0
sedacja	10,1	13,4	21,0	26,0
bóle głowy	10,4	20,3	19,0	22,0
zawroty	10,0	13,6	12,0	14,0
podniecenie	15,3	10,6	8,0	16,0
zmęczenie	10,1	10,9	15,0	brak danych
wysychanie w ustach	11,2	16,4	18,0	26,0
biegunki	2,6	15,2	11,0	6,0
zaparcia	5,4	8,4	13,0	18,0
poty	8,4	8,4	12,0	11,0
drżenie	10,1	11,5	10,0	11,0
zaburzenia seksualne	1,9	17,2	3,0	brak danych
jadłowstręt	11,7	2,8	4,0	15,0

Znaczenie skrótów: FLUO – fluoksetyna, SERT – sertralina, PAR – paroksetyna, FLUV – fluwoksamina

Zalecane dawki leku w terapii depresji mieszczą się w przedziale 20–50 mg, leczenie należy zaczynać od 20 mg na dobę i zwiększać – gdy ta dawka okaże się nieskuteczna lub nie przynosi pełnej poprawy stanu klinicznego.

2. Badania wieloośrodkowe w Polsce

Ocenę kliniczną paroksetyny przeprowadzono w latach 1996–1997 w ramach rejestracyjnego badania leku, we współpracy z firmą SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Do badań stosowano paroksetynę (preparat Seroxat) w tabletkach po 20 mg, w próbie otwartej.

Badania prowadzono w Klinice Akademii Medycznej w Poznaniu (37 osób), w Klinice Akademii Medycznej w Gdańsku (28 osób) oraz w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (18 osób). Koordynatorem badań był prof. dr hab. Stanisław Pużyński.

3. Charakterystyka osób leczonych

Do udziału w badaniach zakwalifikowano 69 kobiet i 14 mężczyzn spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-IV. Nasilenie depresji mierzono za pomocą 21-punktowej wersji Skali Depresji Hamiltona (HAMD), Skali Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS), Skali Ogólnej Klinicznej Oceny Stanu Psychicznego (Clinical Global Impression, CGI), proszono także pacjentów o ocenę własnego stanu przy użyciu analogicznej do CGI skali PGI (Patient Global Impression). Dane dotyczące charakterystyki leczonych i cech zespołu depresyjnego przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Wybrane cechy demograficzne i kliniczne chorych leczonych paroksetyną

Cecha	Liczba osób n=83
1. Płeć kobiety mężczyźni	69 14
2. Wiek (lat)	49,1 ± 12,5 19–70 lat
3. Wiek zachorowania (lat)	41,2 ± 12,7 14–69
4. Długość choroby (lata)	7,8 ± 8,3 0–35
5. Typ choroby afektywnej dwubiegunowa jednobiegunowa niezróżnicowana	18 36 29
6. Liczba przeżytych depresji (średnia)	3,3 ± 3,4 0–20
7. Liczba przeżytych manii (średnia) (u osób z ch. a. dwubiegunową)	0,4 ± 0,9 0–5
8. Długość depresji (miesiące)	4,8 ± 5,5 0–30
8. Długość depresji (miesiące)	4,8 ± 5,5 0–30
9. Obraz kliniczny depresji prosta z niepokojem z zahamowaniem urojeniowa	1 – brak danych 30 32 19 1
10. Leczenie dotychczasowe nawrotu stosowano nie stosowano	62 21
11. Nasilenie zespołu depresyjnego (wg CGI) umiarkowane (pkt. 3 i 4) ciężkie (pkt. 1 i 2)	49 34
12. Nasilenie zespołu depresyjnego wg 21-pkt. Skali Depresji Hamiltona (średnia liczba punktów w dniu 0)	27,1 ± 5,1 16–39
13. Nasilenie zespołu depresyjnego wg Skali Depresji Montgomery-Åsberg (średnia liczba pkt. w dniu 0)	30,1 ± 6,6 16–44
14. Nasilenie zespołu depresyjnego wg oceny własnej pacjenta ciężkie umiarkowane lekkie	45 37 1
15. Współistnienie chorób somatycznych stwierdzono w tym: choroby układu krążenia	42 8
16. Miejsce leczenia szpital ambulatorium	82 1

Do udziału w terapii kwalifikowano wyłącznie tych chorych, u których nasilenie depresji w dniu badania kwalifikacyjnego wynosiło co najmniej 17 punktów w Skali Hamiltona.

W badaniach nie mogły brać udziału osoby w wieku poniżej 18 roku życia i powyżej 70 roku życia, pacjenci z dużym ryzykiem samobójstwa, chorzy z depresją w przebiegu schizofrenii, psychozy schizoafektywnej, choroby afektywnej dwubiegunowej z naprzemiennym przebiegiem, chorzy u których w ciągu ostatniego półrocza wykonywano zabiegi EW, osoby uzależnione od alkoholu i/lub leków, chorzy z potwierdzoną encefalopatią, osoby z napadami drgawkowymi typu padaczkowego w wywiadzie, pacjenci z poważnymi chorobami somatycznymi, kobiety z dużym ryzykiem zajścia w ciążę oraz w ciąży, w okresie laktacji, pacjenci nie będący w stanie stosować się do zaleceń lekarskich oraz chorzy, którzy w okresie 5 tygodni poprzedzających badanie otrzymywali fluoksetynę lub neuroleptyki depot, a w okresie ostatnich 2 tygodni – inhibitory monoamino-oksydazy. Osoby biorące udział w badaniu wyrażały swoją zgodę na piśmie.

Współwystępowanie chorób somatycznych stwierdzono u połowy leczonych (42 pacjentów), w 8 przypadkach były to choroby układu krążenia, w 5 choroba wrzodowa żołądka.

Z wyjątkiem jednej osoby, wszyscy byli leczeni w warunkach szpitalnych. W okresie 3 do 7 dni przed rozpoczęciem badania chorzy nie otrzymywali leków psychotropowych, z wyjątkiem lorazepamu, klorazepanu lub hydroksyzyny (u pacjentów z niepokojem i/lub zaburzeniami snu). Te same leki można było również podawać podczas trwania badania. Całość kuracji była planowana na 6 tygodni. W tym okresie stan chorych był oceniany pięciokrotnie: w dniu rozpoczęcia leczenia oraz po 7, 14, 28 i 42 dniach kuracji. Dane o leczonych, przebiegu choroby oraz kuracji odnotowywano w „Kartach monitorowania pacjenta” przygotowanych przez zespół II Kliniki Psychiatrycznej IPiN.

4. Przebieg leczenia i kryteria oceny wyników

Paroksetynę stosowano w jednej dawce, po jedzeniu. Wyjściową dawkę 20 mg, stosowano u wszystkich chorych w ciągu pierwszych 14 dni leczenia, po upływie tego okresu dawkę leku można było podwyższyć maksymalnie do 50 mg w zależności od stanu chorego. Taka wyższa dawka mogła być w późniejszym okresie obniżona, jeśli lekarz prowadzący dostrzegał taką potrzebę. W „Kartach monitorowania” odnotowywano przyczynę zwiększenia bądź zmniejszenia dawki. Dawkę leku zwiększono ogółem u 66 (80%) chorych, u 12 osób stosowano dawkę maksymalną – 50 mg na dobę.

Większość pacjentów (64 osoby) otrzymywała z powodu lęku, niepokoju i/lub zaburzeń snu benzodiazepiny.

Nasilenie depresji oceniano przy pomocy HAMD w dniu kwalifikacji do badania, a następnie w 0, 7, 14, 28 i 42 dniu leczenia, w tych samych dniach (z wyjątkiem wizyty kwalifikacyjnej) oceniano także nasilenie depresji przy

użyciu MADRS i CGI. Pacjentów proszono o ocenę własnego samopoczucia wg PGI w 0 oraz 42 dniu leczenia.

Za ostateczny wynik leczenia przyjęto ocenę stanu klinicznego w dniu zakończenia badania. Na podstawie oceny stanu klinicznego (HAMD oraz MADRS) obliczono średnią liczbę punktów oraz wskaźnik poprawy (różnica pomiędzy wynikiem uzyskanym w dniu „0” a dniem badania wyrażona w odsetkach).

5. Wyniki leczenia

5.1. Kuracje nieukończone

Przed upływem 42 dni kurację przerwano u 4 (5%) pacjentów. Przyczyną przerwania kuracji było: u 2 osób – odmowa dalszego udziału w badaniu, u 1 osoby – zmiana fazy depresyjnej na maniakalną, u 1 chorego – ustalenie podczas trwania kuracji rozpoznania choroby somatycznej (guza mózgu), która mogła mieć wpływ na stan psychiczny pacjenta (u pacjentki tej kontynuowano leczenie paroksetyną poza oceną, z dobrym skutkiem). Wśród dwóch osób, które odmówiły zgody na dalszy udział w badaniu – u jednej leczenie przerwano po 14 dniach kuracji (wg oceny lekarza prowadzącego stan pacjenta uległ do tego czasu niewielkiej poprawie – redukcja liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona z 32 do 20, w MADRS z 27 do 15, występowały jednak wyraźnie nasilone objawy niepożądane ze strony układu pokarmowego), u drugiej – leczenie przerwano po 21 dniach (wg oceny lekarza prowadzącego u pacjentki wystąpiło pogorszenie stanu psychicznego, obserwowano również umiarkowanie nasilone objawy niepożądane ze strony przewodu pokarmowego).

5.2. Ogólna ocena wyników leczenia

Jak wspomniano, w ocenie wyników leczenia posługiwano się porównaniem średniej liczby punktów podczas kolejnych wizyt w HAMD oraz w MADRS, a ponadto wynikami skali CGI do oceny nasilenia depresji oraz skalą CGI do oceny uzyskanej poprawy. Dane na temat oceny skuteczności paroksetyny po 42 dniach leczenia zamieszczono w tabeli 4.

Przy ocenie skalą CGI „ocena stopnia poprawy” punkty oznaczone symbolami 1 i 2 traktowano łącznie jako wyraźną poprawę, zaś punkty od 3 do 7 jako brak poprawy lub pogorszenie. Wyniki przedstawiono w tabeli 2. W grupie 79 osób, które ukończyły 6-tygodniową kurację paroksetyną wyraźną poprawę uzyskano u 56 (71%) chorych, a brak poprawy lub pogorszenie u 23 (29%) chorych, przy czym nieznaczne pogorszenie obserwowano u jednej osoby.

W skali CGI „ocena nasilenia choroby” za wyraźną poprawę uznano punkty oznaczone symbolami 5, 6, 7 (lekko chory; niemal zdrowy; zdrowy), a za brak poprawy lub pogorszenie punkty od 1 do 4. Wyniki przedstawiono w tabeli 4. W grupie 79 osób, które ukończyły całą kurację, ocenianą w ten sposób, wyraźną

Tabela 4. Ocena skuteczności paroksetyny po 42 dniach leczenia

Kryterium	Liczba osób n=79+1*	Odsetek %
1. Wg CGI		
Dobrze reagujący:	56	71%
bardzo znaczna poprawa	14	18%
znaczna poprawa	42	53%
Nie reagujący na leczenie:	23	29%
nieznaczna poprawa	15	19%
bez zmiany, pogorszenie	8	4%
Zmiana fazy depresyjnej w maniakalną	1*	1%
2. Wg Skali Depresji Hamiltona		
redukcja punktów poniżej 50%	33 (2 osoby – pogorszenie)	42%
redukcja punktów powyżej 50%	46	58%
w tym 75% i więcej	20	25%
3. Wg Skali Depresji Montgomery-Åsberg		
redukcja punktów poniżej 50%	33 (3 osoby – pogorszenie)	42%
redukcja punktów powyżej 50%	46	58%
w tym 75% i więcej	25	32%
4. Wg oceny własnej pacjenta		
ciężko chory, poważnie chory	8	10%
wyraźnie chory, umiarkowanie chory	23	29%
lekkko chory, niemal zdrowy	41	52%
zdrowy	6	9%
brak danych	1	1%

* pacjent nie ukończył 6-tygodniowej kuracji

poprawę uzyskano u 51 (64%) chorych, przy czym 10 (12%) pacjentów uznano po 42 dniach leczenia za zdrowych, a brak poprawy stwierdzono u 28 (36%) osób.

Oceniając końcowe wyniki kuracji za pomocą HDRS redukcję liczby punktów o co najmniej 50% oceny wyjściowej uzyskano u 46 (58%) chorych, przy czym u 20 (25%) pacjentów redukcja liczby punktów w HDRS wyniosła co najmniej 75%.

W Skali MADRS redukcję wyjściowej liczby punktów o ponad 50% stwierdzono u 46 (58%) pacjentów, w tym u 25 (32%) osób redukcja punktów wyniosła co najmniej 75%. 48 (61%) pacjentów oceniło swój własny stan psychiczny po 42 dniach kuracji jako dobry lub bardzo dobry (uważali się za lekko chorych, lub zdrowych), 8 (10%) nadal uważało się za ciężko lub poważnie chorych.

5.3. Ocena niektórych czynników demograficznych i klinicznych, które mogą wiązać się z wynikiem leczenia

W tabeli 5 zestawiono wybrane czynniki demograficzne i kliniczne, które mogły wiązać się z wynikami leczenia. Jediną zmienną, która mogła mieć związek z wynikami kuracji było stosowanie benzodiazepin podczas leczenia paroksetyną,

badź też wyższy poziom lęku i niepokoju, który był przyczyną stosowania tej grupy leków. Niewystarczająca reakcja na leczenie występowała istotnie częściej w grupie osób, które dodatkowo otrzymywały benzodiazepiny, w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały dodatkowych leków psychotropowych (test χ^2 4,878, $p=0,027$). Inne badane czynniki nie różnicują obu grup.

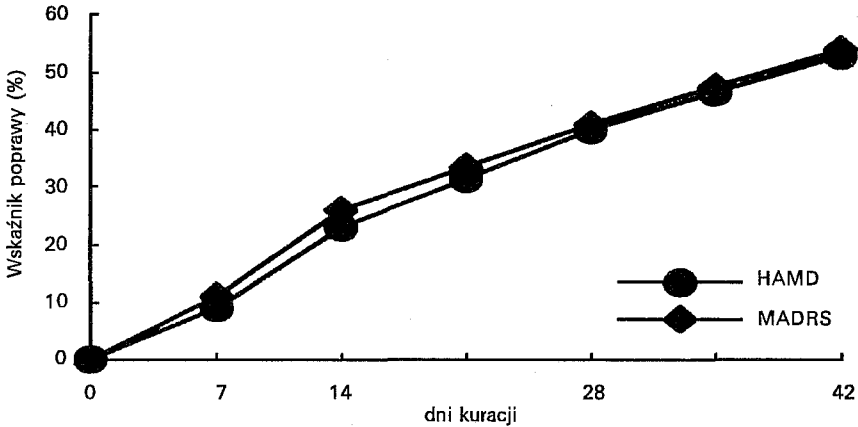
Tabela 5. Wyniki stosowania paroksetyny w zależności od cech demograficznych i klinicznych

Cecha		Dobrze reagujący n=56	Nie reagujący n=23
1. Płeć	kobiety	46	21
	mężczyźni	10	2
2. Wiek	<45 lat	22	4
	≥45 lat	34	19
3. Długość choroby	<5 lat	28	11
	≥5 lat	28	12
4. Typ choroby afektywnej	dwubiegunowa	14	4
	jednobiegunowa	22	12
	niezróżnicowana	20	7
5. Obraz kliniczny depresji	prosta	20	1 – brak danych
	z niepokojem	24	8
	z zahamowaniem	12	5
	z urojeniami	–	1
6. Nasilenie depresji (wg CGI)	lekka	–	–
	umiarkowana	35	11
	ciężka	21	12
7. Nasilenie depresji wg Skali Depresji Hamiltona (średnia liczba punktów)		27,1±5,2	27,2±5,2
8. Nasilenie depresji wg skali MADRS (średnia liczba punktów)		30,0±6,2	32,8±7,3
9. Długość depresji:	<3 m-cy	26	6
	≥3 m-ce	30	17
10. Wcześniejsze leczenie nawrotu	stosowano	41	17
	nie stosowano	15	6
11. Współistnienie chorób somatycznych	stwierdzono	24	15
	nie stwierdzono	32	8
12. Największa stosowana dawka paroksetyny	20–30 mg/d	29	6
	40–50 mg/d	27	17
13. Kojarzenie kuracji z lekami z grupy benzodiazepin	stosowano	39 ^a	22 ^a
	nie stosowano	17	1

a: $\chi^2 = 4,878$; $p = 0,027$

5.4. Dynamika zmian stanu klinicznego w toku kuracji

W tabelach 6 i 7 przedstawiono dynamikę ustępowania objawów depresji w Skali Depresji Hamiltona oraz w Skali Montgomery-Åsberg. Rycina 2 ilustruje wskaźnik poprawy w obu skalach w poszczególnych dniach kuracji.



Ryc. 2. Wskaźnik poprawy w Skali Depresji Hamiltona (HAMD) i w Skali Montgomery-Åsberg (MADRS) w toku kuracji paroksetyną

W obu skalach istotną poprawę obserwuje się już po 14 dniach leczenia (test Kruskala-Wallisa HAMD $Q=5,098$; $p<0,05$; MADRS $Q=5,382$; $p<0,05$). Wskaźnik poprawy mierzony przy pomocy HAMD wynosi w tym dniu 22,5%, a mierzony przy użyciu MADRS 26,1%. Po czterech tygodniach leczenia wskaźnik poprawy osiągnął w HAMD 39,5%, a w MADRS 41,3%

Tabela 6. Dynamika zmian stanu klinicznego na podstawie Skali Depresji Hamiltona u chorych leczonych paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 27,1 ± 5,1 (16–39)	d, e, f 24,7 ± 6,6 (4–42)	c, g, h 21,0 ± 7,0 (0–36)	b, e, h 16,4 ± 6,9 (0–30)	a, d, g 12,7 ± 7,1 (0–29)
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	9%	23%	40%	53%

a: $Q=10,721$; $p<0,05$

b: $Q=8,628$; $p<0,05$

c: $Q=5,098$; $p<0,05$

d: $Q=8,525$; $p<0,05$

e: $Q=6,425$; $p<0,05$

f: $Q=2,874$; $p<0,05$

g: $Q=5,687$; $p<0,05$

h: $Q=3,577$; $p<0,05$

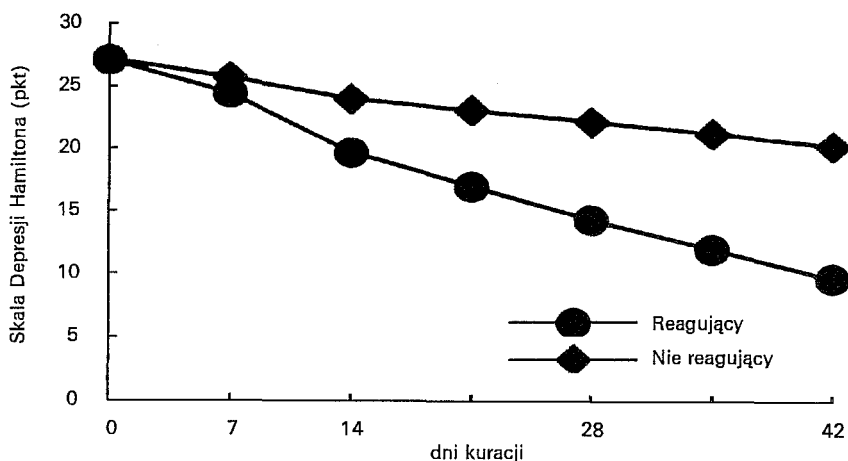
Tabela 7. Dynamika zmian stanu klinicznego na podstawie Skali Depresji Montgomery-Åsberg u chorych leczonych paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Montgomery-Åsberg	a, b, c 30,9 ± 6,6 (16–44)	d, e, f 27,6 ± 7,7 (2–43)	c, g, h 22,9 ± 7,9 (0–40)	b, e, h 18,2 ± 8,6 (0–38)	a, d, g 14,2 ± 9,6 (0–37)
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	11%	26%	41%	54%

a: $Q=10,296$; $p<0,05$ b: $Q=8,291$; $p<0,05$ c: $Q=5,382$; $p<0,05$ d: $Q=8,084$; $p<0,05$ e: $Q=6,072$; $p<0,05$ f: $Q=3,142$; $p<0,05$ g: $Q=4,981$; $p<0,05$ h: $Q=2,959$; $p<0,05$

(różnica w porównaniu z dniem „0” znamiennej statystycznie; test Kruskala-Wallisa HAMD $Q=8,628$, $p<0,05$; MADRS $Q=8,291$, $p<0,05$). W dniu zakończenia badania wskaźnik poprawy oceniany za pomocą HAMD wynosił 53,1%, a przy MADRS – 54,2% (różnica średniej liczby punktów w obu skalach znamiennej statystycznie w porównaniu z dniem „0”, 7 i 28).

Rycina 3 oraz tabela 8 ilustruje dynamikę zmian średniej liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona w zależności od wyniku uzyskanego leczenia ocenianego w 42 dni kuracji. Jak wynika z przedstawionych danych istotna statystycznie różnica w szybkości ustępowania objawów pomiędzy grupą osób, które w dniu zakończenia badania uznano za reagujące na paroksetynę, a grupą nie reagujących na lek zaznaczyła się już po 14 dniach kuracji i utrzymywała do 42 dnia leczenia.



Ryc. 3. Dynamika zmian średniej liczby punktów w Skali Depresji Hamiltona w zależności od końcowego wyniku leczenia

Tabela 8. Dynamika ustępowania objawów depresji w zależności od efektu końcowego (reagujący – nie reagujący) na podstawie Skali Depresji Hamiltona

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Dobrze reagujący	27,1 ± 5,2	24,4 ± 7,4	19,7 ± 7,4 ^a	14,3 ± 6,2 ^b	9,6 ± 5,5 ^c
Nie reagujący	27,2 ± 5,2	25,7 ± 4,2	24,0 ± 4,5 ^a	22,2 ± 4,3 ^b	20,2 ± 4,4 ^c

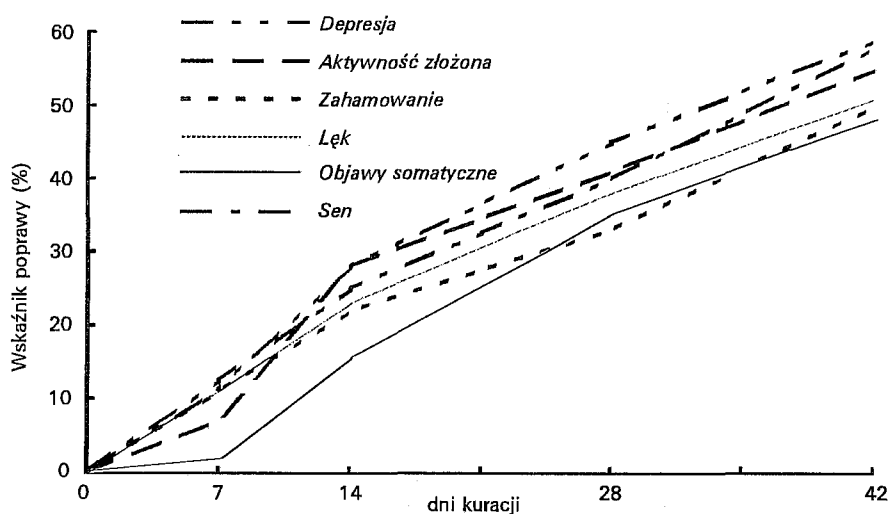
a: $p < 0,005$

b: $p < 0,001$

c: $p < 0,001$

5.5. Wpływ paroksetyny na niektóre objawy i cechy depresji

W tabelach 9, 10, 11, 12, 13, 14 i 15 oraz na rycinie 4 przedstawiono dynamikę wpływu paroksetyny na wybrane objawy i cechy depresji. Podstawą analizy były wyniki uzyskane w określonych punktach lub grupach punktów Skali Depresji Hamiltona. Przyjęto, że punkty 1, 2, 3 HAMD służą do oceny depresji jako objawu, punkty 4, 5, 6 do oceny zaburzeń snu, wynik uzyskany w punkcie 7 można traktować jako miernik zaburzeń aktywności złożonej, punkt 8 służy do oceny zahamowania, sumę wyników uzyskanych w punkcie 9 i 10 uznano za miernik nasilenia lęku, sumę punktów 11, 12, 13 i 15 – za wskaźnik nasilenia objawów somatycznych, a liczbę punktów uzyskanych w punkcie 14 za miernik dysfunkcji seksualnych. Jak wynika z zestawionych danych paroksetyna powodowała znamiennej statystycznie poprawę we wszystkich wymienionych



Ryc. 4. Profil działania paroksetyny

Tabela 9. Podskala DEPRESJA (punkty: 1, 2, 3) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 5,3 ± 1,5	d, e, f 4,7 ± 1,7	c, f, g 3,8 ± 1,8	b, e 2,9 ± 1,8	a, d, g 2,2 ± 2,0
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	11,3%	28%	45%	59%

a: Q=9,375; p<0,05

b: Q=7,496; p<0,05

c: Q=4,746; p<0,05

d: Q=7,591; p<0,05

e: Q=5,706; p<0,05

f: Q=2,940; p<0,05

g: Q=4,688; p<0,05

Tabela 10. Podskala SEN (punkty: 4, 5, 6) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 4,0 ± 1,3	d, e 3,5 ± 1,5	c, f 3,0 ± 1,6	b, e, g 2,4 ± 1,4	a, d, f, g 1,7 ± 1,2
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	12,5%	25%	40%	58%

a: Q=9,122; p<0,05

b: Q=5,974; p<0,05

c: Q=3,945; p<0,05

d: Q=7,356; p<0,05

e: Q=4,202; p<0,05

f: Q=5,227; p<0,05

g: Q=3,139; p<0,05

Tabela 11. Podskala AKTYWNOŚĆ ZŁOŻONA (punkt 7) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 2,9 ± 0,7	d, e, f 2,7 ± 0,9	c, f, g 2,1 ± 0,9	b, e 1,7 ± 0,9	a, d, g 1,3 ± 1,0
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	7%	28%	41%	55%

a: Q=9,07; p<0,05

b: Q=7,224; p<0,05

c: Q=4,958; p<0,05

d: Q=7,661; p<0,05

e: Q=5,811; p<0,05

f: Q=3,532; p<0,05

g: Q=4,173; p<0,05

Tabela 12. Podskala LĘK (punkty: 9, 10) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 4,05 ± 1,5	d, e, f 3,6 ± 1,5	c, f 3,1 ± 1,4	b, e 2,5 ± 1,3	a, d, f 2,0 ± 1,5
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	11%	23%	38%	51%

a: Q = 7,612; p < 0,05

d: Q = 5,944; p < 0,05

b: Q = 6,068; p < 0,05

e: Q = 4,394; p < 0,05

c: Q = 3,422; p < 0,05

f: Q = 4,233; p < 0,05

Tabela 13. Podskala ZAHAMOWANIE (punkt 8) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b, c 1,8 ± 0,6	d, e 1,6 ± 0,6	c, f 1,4 ± 0,6	-b, e 1,2 ± 0,6	a, d, f 0,9 ± 0,7
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	11%	22%	33%	50%

a: Q = 7,374; p < 0,05

d: Q = 5,959; p < 0,05

b: Q = 5,418; p < 0,05

e: Q = 3,993; p < 0,05

c: Q = 3,268; p < 0,05

f: Q = 4,147; p < 0,05

Tabela 14. Podskala OBJAWY SOMATYCZNE (punkty: 11, 12, 13, 15) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a, b 5,2 ± 2,3	c, d 5,1 ± 2,3	e 4,4 ± 2,1	b, d 3,4 ± 1,9	a, c, e 2,7 ± 2,0
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	2%	15%	35%	48%

a: Q = 6,984; p < 0,05

d: Q = 4,505; p < 0,05

b: Q = 5,042; p < 0,05

e: Q = 4,755; p < 0,05

c: Q = 6,456; p < 0,05

zakresach działania (różnica pomiędzy „0” a 42 dniem leczenia znamienne statystycznie, test Kruskala-Wallisa p < 0,05). Najwyraźniejszy wpływ wywierała paroksetyna na obniżony nastrój (wskaźnik poprawy w 42 dniu leczenia 59%; tabela 9), zaburzenia snu (wskaźnik poprawy 58%; tabela 10), aktywność złożoną

(wskaźnik poprawy 55%; tabela 11) oraz na lęk (51%; tabela 12). W zakresie tych wszystkich objawów i cech depresji znamienne statystycznie poprawa w stosunku do dnia „0” występowała już po 14 dniach leczenia paroksetyną. Stosunkowo najłabsze działanie leku dotyczyło dysfunkcji seksualnych (tabela 15) – wskaźnik poprawy w 42 dniu leczenia – 35%, a znamienne statystycznie ($p < 0,05$) poprawa uwidaczniała się dopiero 42 dnia leczenia.

Tabela 15. Podskala DYSFUNKCJE SEKSUALNE (punkt 14) – wskaźnik poprawy przy leczeniu paroksetyną

	Dzień oceny				
	0	7	14	28	42
Liczba osób	83	83	83	79	79
Średnia liczba punktów w Skali Depresji Hamiltona	a 1,08 ± 0,8	b 1,06 ± 0,8	c 1,02 ± 0,8	0,8 ± 0,7	a, b, c 0,7 ± 0,7
Wskaźnik poprawy w stosunku do dnia 0	–	1,9%	5,6%	26%	35%

a: $Q=3,331$; $p < 0,05$

b: $Q=3,134$; $p < 0,05$

c: $Q=2,865$; $p < 0,05$

5.6. Dane na temat kontynuacji leczenia

W końcowej części „Karty monitorowania pacjenta” lekarz prowadzący zamieszczał informację na temat tego, czy kuracja paroksetyną będzie kontynuowana. W grupie 79 chorych, którzy ukończyli 42-dniowy cykl leczenia kontynuowanie kuracji planowano u 61 (77%) pacjentów, a jedynie u 18 (23%) osób zamierzano zmienić leczenie.

6. Tolerancja leku

6.1 Objawy niepożądane

W grupie 83 chorych leczonych paroksetyną objawy niepożądane obserwowano u 52 (63%) osób. U 16 osób występował jeden objaw niepożądany, u 11 – dwa objawy, u 7 – trzy i u 12 – cztery objawy niepożądane. U pojedynczych chorych obserwowano większą liczbę objawów niepożądanych (maksymalnie do 8). Należy podkreślić, że jako objawy niepożądane odnotowywano również wydarzenia, które prawdopodobnie nie miały związku z podawaniem paroksetyny, a jedynie wystąpiły podczas podawania leku.

W tabelach 16 i 17 zamieszczono dane dotyczące rodzaju objawów niepożądanych, częstości ich występowania, nasilenia oraz działań związanych z leczeniem objawu, zamieszczono także informacje o dniu wystąpienia i czasie

trwania czterech najczęściej obserwowanych objawów. Jak wynika z tabeli 17 objawem niepożądanym występującym najczęściej były, nudności – u 18 (22%) osób. U 9 osób nasilenie nudności było łagodne i nie wymagało dodatkowych interwencji. U większości (14 osób) nudności pojawiały się już w pierwszym tygodniu leczenia, u 10 osób objaw ten utrzymywał się nie dłużej niż tydzień. Można więc powiedzieć, że nudności pojawiały się najczęściej na początku kuracji i dość szybko ustępowały. Drugim co do częstości występowania objawem niepożądanym był niepokój, który obserwowano u 17 (21%) chorych. U większości pacjentów (14 osób), u których ten objaw wystąpił, konieczne

Tabela 16. Objawy uboczne podczas kuracji paroksetyną u 83 osób

Objaw	Liczba osób n=83	Częstość %	Nasilenie n=83				Podjęte działanie n=83
			Ł	U	W	bd	
nudności	18	22%	9	5	2	2	5
niepokój	17	21%	4	5	7	1	14
bezsenna	16	18%	6	1	7	2	13
pocenie	11	13%	4	4	1	2	1
bóle głowy	10	12%	3	5	2	–	2
brak łaknienia	10	12%	2	3	4	1	–
niestrawność	8	10%	3	2	2	1	3
sedacja	6	7%	4	1	1	–	–
suchość w ustach	6	7%	3	–	3	–	–
ból żołądka	4	5%	1	3	–	–	3
oszołomienie	4	5%	4	–	–	–	0
napady lęku	3	4%	1	–	1	1	1
senność	3	4%	2	–	1	–	0
wysypka	2	2%	2	–	–	–	1
nieostre widzenie	2	2%	1	–	–	1	–
drażliwość	2	2%	2	–	–	–	1
spadek ciś. tętna	2	2%	1	–	–	1	1
tachykardia	2	2%	2	–	–	–	–
wzrost ciś. tętna	1	1%	–	1	–	–	–
z. serotoninowy	1	1%	1	–	–	–	1
urojenia kłobne	1	1%	–	–	1	–	–
pobudzenie	1	1%	1	–	–	–	–
wzm. samopoczucie	1	1%	1	–	–	–	1
mania	1	1%	–	1	–	–	1
osłabienie	1	1%	1	–	–	–	–
spadek libido	1	1%	–	–	1	–	–
pieczenie ciała	1	1%	–	–	1	–	–
wymioty	1	1%	–	–	1	–	–
biegunka	1	1%	–	1	–	–	–
zawroty głowy	1	1%	1	–	–	–	–
bóle w kłp	1	1%	1	–	–	–	–
z. bolesnego barku	1	1%	–	1	–	–	1
zapalenie stawów	1	1%	–	–	–	1	bd

Ł – łagodne, U – umiarkowane, W – wyraźne, bd – brak danych

Tabela 17. Występowanie i długość utrzymywania się najczęstszych objawów niepożądanych podczas leczenia paroksetyną (u 83 osób)

Objaw	Wystąpienie (liczba osób)		Długość trwania (liczba osób)		
	do 7 dnia	po 7 dniach	do 3 dni	3–7 dni	po 7 dniach
nudności (n=18)	14	4	5	5	8
niepokój (n=17)	12	5	4	4	9
bezsenność (n=16)	8	8	4	4	8
pocenie (n=11)	5	6	–	5	6

było podanie dodatkowego leku, najczęściej pochodnej benzodiazepiny. Niepokój występował również u większości (12) osób już w pierwszym tygodniu leczenia, przy czym u 9 utrzymywał się dłużej niż 1 tydzień. Do stosunkowo często występujących objawów niepożądanych (powyżej 10%) należały bezsenność (18%), pocenie się (13%), bóle głowy (12%) i brak łaknienia (12%). Wszystkie te objawy stosunkowo często (u ok. 50% pacjentów) pojawiały się w pierwszym tygodniu leczenia, u około połowy leczonych nie trwały dłużej niż 7 dni. U żadnego leczonego objawy niepożądane nie były przyczyną przerwania kuracji (oprócz pacjenta ze zmianą fazy depresyjnej na maniakalną). Bliższe dane na temat przyczyn przerwania kuracji zamieszczono w części 5.1 „Kuracje nieukończone”.

6.2. Zmiany masy ciała podczas kuracji

W tabeli 18 przedstawiono dane dotyczące zmiany masy ciała podczas leczenia paroksetyną. Zmianę w granicy ± 1 kg przyjęto za mieszczącą się w granicach wahań fizjologicznych. Ogółem istotną zmianę masy ciała stwierdzono u 39 (49%) chorych, u 23 (29%) osób był to przyrost masy ciała, u 16 (20%) – spadek masy. Zmiany masy ciała były najczęściej niewielkie – jedynie u trzech chorych obserwowano zwiększenie powyżej 3 kg, a u czterech pacjentów spadek większy niż 3 kg.

Tabela 18. Masa ciała u 83 osób po 42 dniach leczenia paroksetyną

Waga	Liczba osób	Odsetek
Przyrost masy powyżej 1 kg	23	29%
w tym: 1–3 kg	20	
3–5 kg	2	
powyżej 5 kg	1	
Ubytek masy powyżej 1 kg	16	20%
w tym: 1–3 kg	12	
3–5 kg	2	
powyżej 5 kg	2	
Waga niezmienniona	44	51%

6.3. Odchylenia od stanu prawidłowego w badaniach laboratoryjnych

Podczas trwania badania u wszystkich pacjentów trzykrotnie (w 1, 14 i 42 dniu leczenia) wykonywano badanie ekg, badano morfologię krwi, oznaczano poziom elektrolitów, transaminaz, glukozy, kreatyniny, mocznika oraz wykonywano badanie ogólne moczu. U jednej osoby odnotowano przejściowy (po 14 dniach leczenia) wzrost liczby leukocytów do 11.600. U trzech osób, które ukończyły leczenie obserwowano niewielki wzrost poziomu glukozy we krwi: u dwóch osób do ok. 120 mg%, u jednej do 147 mg% w 42 dniu leczenia. Z informacji od lekarza prowadzącego wiadomo, że u tej osoby kontynuowano stosowanie paroksetyny przez następne 6 miesięcy, kontrolowano poziomy glukozy i nie stwierdzano hiperglikemii. Niewielki wzrost glikemii odnotowano także po 14 dniach leczenia u pacjenta, u którego kuracja została następnie przerwana. Dane na temat stanu somatycznego, dawki leku i działań podjętych u tych pacjentów zamieszczono w tabeli 19.

Tabela 19. Dane dotyczące osób, u których wystąpiła hiperglikemia w toku stosowania paroksetyny

Płeć/ wiek	Stan somatyczny – odchylenia od stanu prawidłowego	Wynik poziomu glukozy w surowicy krwi			Dawka leku max	Komentarz
		przed podjęciem leczenia	w 14 dniu leczenia	w 42 dniu leczenia		
K/46	bez odchyień	112 mg%	92 mg%	128 mg%	20 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych
K/50	bez odchyień	99 mg%	113 mg%	147 mg%	40 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych, w toku dalszego leczenia – glikemia prawidłowa
K/52	nadciśnienie tętnicze	117 mg%	130 mg%	–	20 mg/d	przerwana kuracja z powodu odmowy udziału w badaniu
K/41	nadciśnienie tętnicze choroba wieńcowa kamica żółciowa	94 mg%	129 mg%	123 mg%	40 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych

Zmiany w zapisie ekg podczas trwania kuracji stwierdzono u 6 osób. U dwóch osób odnotowano występowanie pojedynczych skurczów dodatkowych komorowych, u dwóch niespecyficzne zmiany ST-T, u jednej blok górnej wiązki lewej odnogi pęczka Hisa (u tej samej osoby występowały także niespecyficzne zmiany ST-T). U jednego pacjenta po 6 tygodniach kuracji stwierdzono wystąpienie skurczów nadkomorowych. Na podstawie dalszej dokumentacji lekarskiej wiadomo, że wyniki następnych kontrolnych badań ekg

Tabela 20. Dane dotyczące osób, u których wystąpiły zmiany w elektrokardiogramie w toku stosowania paroksetyny

Płeć/ wiek	Stan somatyczny – odchylenia od stanu prawidłowego (leki)	Odchylenia w ekg			Dawka leku max	Komentarz
		przed podjęciem leczenia	w 14 dniu leczenia	w 42 dniu leczenia		
K/40	bez odchyień	zapis prawidłowy	pojedyncze skurcze nadkomorowe	zapis prawidłowy	40 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych
K/60	wole tarczycy nadciśnienie tętnicze (metocard, captopril)	zapis prawidłowy	zapis prawidłowy	ST-T niespecyficzne	50 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych
K/64	dusznicza bolesna stabilna ch. wrzodowa żołądka	zapis prawidłowy (cordafen 30mg/d)	zmiany ST-T	zmiany ST-T	40 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych
K/67	jąskra choroba wieńcowa w wywiadzie	mała progresja R od V1-V4	blok górnej wiązki lewej odnogi ujemny T w AVL	niespecyficzne zmiany ST-T	50 mg/d	od 14 dnia pentaerythritol
K/69	jąskra kamica moczowa	zapis prawidłowy	zapis prawidłowy	pojedyncze skurcze komorowe dodatkowe	50 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych
M/69	jąskra	zapis prawidłowy	zapis prawidłowy	pojedyncze skurcze do- datkowe nadkomorowe, zaburzenia okresu repo- laryzacji komór nad ścianą boczną	40 mg/d	nie podjęto dodatkowych działań terapeutycznych, kuracja nie była dalej kon- tinuowana, nastąpiła nor- malizacja zapisu ekg

u tego chorego były w normie. U żadnego z pacjentów pojawienie się zmian w zapisie ekg nie było przyczyną przerwania kuracji. Bliższe dane dotyczące osób, u których podczas stosowania paroksetyny wystąpiły zmiany w elektrokardiogramie zamieszczono w tabeli 20.

7. Wnioski

1. Wyraźny wpływ terapeutyczny paroksetyny w depresji oceniany za pomocą skali CGI stwierdzono u 71% chorych z dużą depresją (wg DSM-IV), przy ocenie za pomocą Skali Depresji Hamiltona i Skali Montgomery-Åsberg odsetek wyraźnych popraw (redukcja liczby punktów o co najmniej 50%) wyniósł 58.
2. Paroksetyna wywiera wpływ terapeutyczny na wszystkie podstawowe objawy i cechy dużej depresji.
3. Lecznicze działanie paroksetyny nie wiąże się z czasem trwania choroby, długością fazy depresyjnej (do czasu podjęcia leczenia), ze współwystępowaniem chorób somatycznych, obrazem klinicznym depresji, ani stosowaną dawką leku. Kojarzenie paroksetyny z benzodiazepinami częściej miało miejsce w grupie osób źle reagujących na lek, co może wiązać się z większym nasileniem lęku i niepokoju u tych chorych.
4. U chorych reagujących na badany lek poprawa stanu klinicznego występuje już po 14 dniach kuracji.
5. Występowanie objawów niepożądanych stwierdzono u 63% leczonych. Najczęstszymi objawami ubocznymi były nudności (22%), niepokój (21%), bezsenność (18%) i wzmożone pocenie (13%). Tylko u jednej osoby objawy niepożądane (zmiana fazy depresyjnej na maniakałną) były przyczyną przerwania leczenia.
6. U 4 osób leczonych paroksetyną wystąpił w trakcie kuracji niewielki wzrost glikemii, nie wymagający interwencji.
7. U 6 osób stwierdzono występowanie zmian w zapisie ekg, u żadnego pacjenta nie podejmowano z tego powodu dodatkowych działań terapeutycznych, ani też nie przzerwano leczenia paroksetyną.

Piśmiennictwo

1. De Vane C.L.: Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *J. Clin. Psychiatry*, 1992, 53 (suppl.), 13–20.
2. Finley P.R.: Selective serotonin reuptake inhibitors: pharmacologic profiles and potential therapeutic distinctions. *Ann. Pharmacotherapy* 1994, 28, 1359–1369.