

Fluwoksamina w leczeniu depresji u kobiet w okresie okołomenopauzalnym

– ocena efektów terapeutycznych i objawów niepożądanych

Clinical use of fluvoxamine in women with major depression during the menopausal period – The evaluation of therapeutic effect and safety

Sławomir Krogulski, Agata Lipińska-Szałek

W okresie okołomenopauzalnym, ze względu na częste choroby towarzyszące, istnieją nierzadko przeciwwskazania do podawania klasycznych leków przeciwdepresyjnych (głównie trójcyklicznych). Poza tym specyfika okresu przekwitania sprawia, że zaburzenia nastroju w tym okresie, częściej niż w wieku młodszym mają charakter przewlekły i lekooporny. Dlatego też wciąż poszukuje się skutecznych leków przeciwdepresyjnych o jak najmniejszej liczbie objawów niepożądanych. W niniejszej pracy podjęto próbę oceny efektów terapeutycznych i objawów ubocznych po zastosowaniu fluwoksaminy, leku przeciwdepresyjnego nowej generacji z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI).

Słowa kluczowe: menopauza, depresja.

(Przegląd Menopauzalny 2002, 2: 49–54)

Depresyjne zaburzenia nastroju należą do najczęściej spotykanych zespołów i objawów w podstawowej opiece medycznej [8, 10, 12, 15]. Według badań Zunga częstość mających znaczenie kliniczne objawów depresji wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej obojga płci wynosi 20,9%, przy czym liczba pacjentów wymieniających depresję jako przyczynę zgłoszenia się do lekarza jest znacznie niższa i wynosi 1,2% [30, 31]. Zdaniem licznych autorów depresja jest zbyt rzadko rozpoznawana jako choroba [21, 23, 25]. Według Pużyńskiego (za Lehmanem) tylko 1 spośród każdych 5 chorych z depresją korzysta z pomocy specjalistycznej [21, 22, 23].

Okres okołomenopauzalny wybitnie sprzyja występowaniu depresyjnych zaburzeń nastroju. Ogniskuje w sobie biologiczne (zaburzenia hormonalne, współistniejące choroby somatyczne, stosowane leki depresjorodne) oraz niebiologiczne czynniki etiologiczne i patoplastyczne związane z depresją [3, 7, 14, 16, 18, 21, 22, 23, 27]. Szczególnie wyraźny, choć nie do końca poznany jest związek zaburzeń nastroju z gospodarką hormonalną. Kobiety chorują na depresję 1,5–3 razy częściej niż mężczyźni, nierzadko ciężiej [5, 11, 22, 27, 28, 29]. W Polsce z powodu depresji kobiety są ok. 2-krotnie częściej hospitalizowane niż mężczyźni. Dotyczy to głównie



osób w wieku 30–59 lat [22, 27]. U kobiet w okresie klimakterium stwierdza się największą liczbę przypadków hospitalizacji z powodu depresji [26, 28]. Powszechnie uznaje się, że ta przewaga może się wiązać ze zwiększoną podatnością na depresję u kobiet w okresie menopauzy oraz z *bogatszym* w fizjologiczne zmiany hormonalne życiem [22, 28]. Opisywany jest patoplastyczny wpływ okresu inwolucji na obraz kliniczny depresji [7]. Kobiety zgłaszające się do placówek zajmujących się menopauzą są bardziej od innych predysponowane by mieć zaburzenia afektywne [20]. Za rolę hormonów płciowych w zwiększonej zapadalności kobiet na zaburzenia afektywne przemawia fakt częstego pojawiania się faz chorobowych w okresie zmian hormonalnych (okres okołoporodowy, przekwitanie, cykl miesięczny), duża częstość zaburzeń cyklu miesięczkowego w czasie depresji [19, 20].

Nieleczona depresja może być chorobą śmiertelną. 15% chorych na depresję pełnoobjawową (wielka depresja) umiera wskutek samobójstwa [9, 22, 23, 24, 30, 31]. Z obliczeń przeprowadzonych w Polsce wynika, że chorzy na depresję mogą stanowić 32–47% populacji osób odbierających sobie życie [21, 22]. Mimo że wskaźniki samobójstw wśród wszystkich kobiet są 5-krotnie niższe niż wśród mężczyzn, to w okresie okołomenopauzalnym (dokładniej ok. 50. roku życia) osiągają one swój szczyt.

Istnieją również ekonomiczne konsekwencje depresji, a ściślej rzecz biorąc następstwa ich złego lub zbyt późnego rozpoznawania i leczenia. U chorych na depresję ryzyko inwalidztwa jest 5-krotnie wyższe niż u pacjentów z innymi rozpoznaniem [6, 23, 30, 31], zgłaszają się oni znacznie częściej do lekarzy różnych specjalności, wielu z nich przechodzi liczne badania dodatkowe, co zwiększa niebezpieczeństwo uszkodzeń jatrogennych [13, 21, 30, 32].

Najlepsze efekty w terapii pełnoobjawowych zespołów depresyjnych rozpoznawanych w oparciu o kryteria klasyfikacji DSM IV lub ICD-10 [1, 2] przynosi farmakoterapia, w miarę możliwości łączona z oddziaływaniami psychoterapeutycznymi. Takie leczenie przynosi dobre lub zadowalające efekty u 60–70% leczonych osób, tym niemniej u części z nich rozwija się depresja lekooporna, szczególnie częsta w okresie przekwitania [22]. Nieco gorzej wyglądają efekty leczenia zaburzeń dystymicznych. W tych stanach zaburzenia nastroju mają charakter przewlekły, nierzadko są podtrzymywane przez sytuację życiową, wyraźny jest udział zaburzeń osobowości i tradycyjna farmakoterapia jako metoda samodzielna jest tu zwykle nieskuteczna. Trudne

w diagnostyce i leczeniu są też tzw. depresje maskowane (np. w postaci przewlekłych zespołów bólowych) [10, 21, 30]. W okresie okołomenopauzalnym, ze względu na choroby towarzyszące, istnieją nierzadko przeciwwskazania do podawania klasycznych leków przeciwdepresyjnych (głównie trójcyklicznych) [22]. Poza tym specyfika okresu przekwitania sprawia, że zaburzenia nastroju częściej niż w wieku młodszym mają charakter przewlekły i lekooporny.

Wszystkie wymienione powyżej czynniki sprawiają, że poszukuje się wciąż nowych metod leczenia zaburzeń nastroju. Fluwoksamina jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Powszechnie uważa się, że leki z tej grupy działają przeciwdepresyjnie poprzez wzrost stężenia serotoniny w szczeliny synaptycznej. W przeciwieństwie do leków trójcyklicznych SSRI nie działają w bezpośredni sposób na inne układy przekąźnikowe układu nerwowego i dzięki temu wywołują znacznie mniejszą liczbę i natężenie objawów niepożądanych w porównaniu do klasycznych leków trójpierścieniowych [4, 17].

Cel pracy

Ocena efektów terapeutycznych i działań niepożądanych podczas stosowania fluwoksaminy (Fevarin) w leczeniu wielkiej depresji u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Materiał i metodyka

Do badania zakwalifikowano 31 kobiet w wieku 43–64 lat (średnio 50 lat). Do wyłonienia grupy pacjentek zastosowano kryteria badawcze wg ICD-10 (DCR-10). Dla 10 kobiet był to pierwszy epizod depresyjny w życiu (F32), dla pozostałych 21, kolejny nawrót zespołu depresyjnego (F33) (średnio 5 faza). Brano pod uwagę tylko osoby z nawracającą depresją lub z pojedynczym epizodem. Z badania wykluczono osoby z próbami lub myślami samobójczymi w wywiadzie oraz osoby z ciężką depresją o obrazie melancholicznym. W grupie badanej tylko 3 osoby nie miały chorób towarzyszących wymagających stałego leczenia. U pozostałych istniały następujące zaburzenia somatyczne: choroba niedokrwienna mięśnia sercowego, choroba wrzodowa żołądka lub/i dwunastnicy, osteoporoza, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, kamica nerkowa, nadciśnienie tętnicze, astma oskrzelowa, kamica żółciowa, stan po panhisterectomii.

Do pomiaru zmian nasilenia zaburzeń depresyjnych w czasie badania zastosowano 17-punktową



wersję skali depresji Hamiltona (HDRS). Efekt terapeutyczny oceniano jako dobry lub bardzo dobry, jeżeli wynik w HDRS uległ zmniejszeniu o co najmniej 50%. Dodatkowo, w celu oceny objawów depresji, stosowano skalę samooceny depresji Becka. Przedstawiono też ogólną końcową ocenę skuteczności leczenia wg oceny lekarza prowadzącego i wg osoby badanej. W celu oceny objawów niepożądanych posłużono się inwentarzem zawierającym objawy zgłaszane spontanicznie przez pacjentów. Nie oceniano nasilenia objawów niepożądanych, ale ich obecność lub brak. Badane cechy oceniano w dniu rozpoczęcia terapii oraz po 1, 2, 4 i 6 tyg. leczenia. W przypadku objawów ubocznych brano pod uwagę tylko te z nich, których nie było w momencie rozpoczynania leczenia (1 wizyta). Fluwoksaminę stosowano w dawce 3 razy 50 mg.

Wyniki

1. Ocena efektów terapeutycznych

- Badanie ukończyło 30 pacjentek.
- 1 osoba przerwała leczenie w 1. tyg. podawania leku z powodu dokuczliwych objawów ubocznych (biegunka, ból brzucha, niestrawność, utrata apetytu, nudności, drżenie, nasilony niepokój).
- Średnio w grupie badanej uzyskano redukcję punktów w HDRS o 56,8%. Redukcję o co najmniej 50% osiągnięto u 19 badanych osób (61,3%).

- Zestawienie końcowe wyników leczenia w całej badanej grupie ilustracje tab. I, ryc. 1. i 2.

2. Ocena objawów niepożądanych

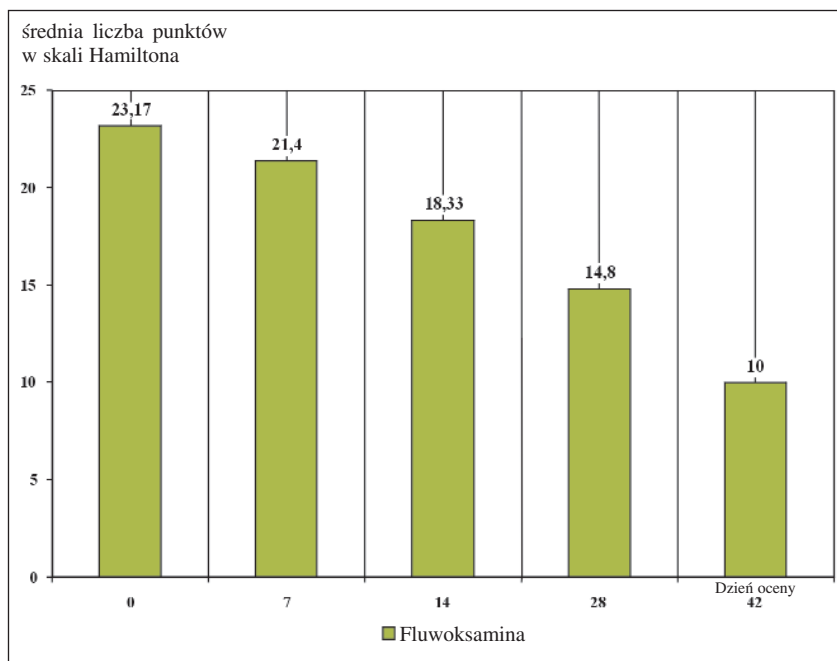
Przy ocenie nie brano pod uwagę tych objawów, które występowały przed rozpoczęciem leczenia. Część z tych objawów pokrywa się bowiem z psychopatologią depresji (np. zaburzenia snu, lęk, zmiany wagi ciała, utrata apetytu itd.), część pacjentek przyjmowała też wcześniej inne leki przeciwdepresyjne, których działania ubocznego, mimo przestrzegania minimum 7-dniowej przerwy przed włączeniem fluwoksaminy, nie można było przy pierwszym pomiarze wykluczyć. Zastosowane narzędzie pozwalało stwierdzić objaw lub jego brak, bez oceny natężenia. Mimo niepełnej – w związku z tym – oceny wszystkich z możliwych objawów ubocznych, wynik badania zyskuje na przejrzystości, pokazując objawy względnie pewne.

Po pierwszym tyg. z największą częstością (50% badanych) występowały nudności, w dalszej kolejności (30%) bóle brzucha, 20% osób skarżyło się na ból i zawroty głowy, drżenie i niestrawność. Przy ocenie po 6. tyg. terapii, liczba badanych zgłaszających skargi w poszczególnych kategoriach objawowych zmalała o 50% lub więcej. Na podobnym poziomie (10–15% zgłaszających objaw na początku i końcu pomiaru) utrzymywała się utrata apetytu. W czasie badania nie było istotnych zmian wagi ciała i ciśnienia tętniczego. Szczegółowe wyniki obrazuje ryc. 3.

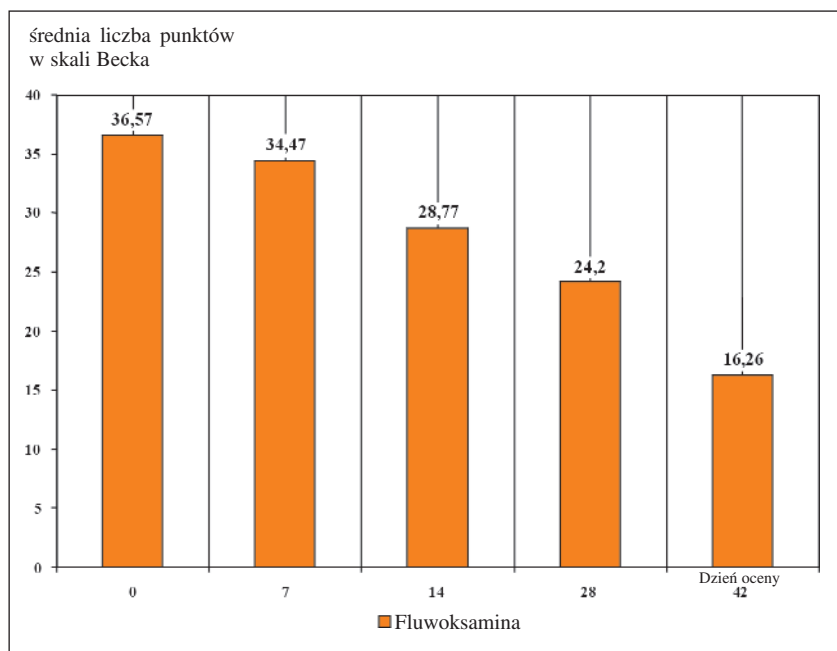
Tab. I. Fluwoksamina – ocena efektów terapeutycznych

Kryterium oceny	Liczba osób (odsetek) n=31
1. wg skali depresji Hamiltona:	
redukcja punktów powyżej 75%	7 osób (22,6%)
redukcja punktów powyżej 50%	19 osób (61,3%)
redukcja punktów poniżej 50%	12 osób (38,7%)
2. wg końcowej oceny lekarza prowadzącego	
bardzo dobry efekt	7 osób (22,6%)
dobry efekt	12 osób (38,7%)
umiarkowany efekt	7 osób (22,6%)
słaby efekt/pogorszenie	5 osób (16,1%)
3. wg subiektywnej oceny osób badanych	
bardzo dobra poprawa	5 osób (16,1%)
dobra poprawa	13 osób (42%)
umiarkowana poprawa	8 osób (25,8%)
słaba poprawa/pogorszenie	5 osób (16,1%)
4. wg skali samooceny Becka	
redukcja punktów powyżej 75%	5 osób (16,1%)
redukcja punktów powyżej 50%	14 osób (45,2%)
redukcja punktów poniżej 50%	12 osób (38,7%)





Ryc. 1. Dynamika zmian stanu klinicznego w czasie leczenia



Ryc. 2. Dynamika zmian stanu klinicznego w czasie leczenia

Dyskusja

Efekty terapeutyczne i objawy niepożądane w grupie pacjentek leczonych fluwoksaminą nie zaskakują i są zgodne z dotychczasową wiedzą na ten temat. Jak wspomniano powyżej, największą częstość działań niepożądanych (5–30% skarżących się na poszczególne objawy) stwierdzono po 1. tyg. leczenia, po 6. tyg.

poszczególne objawy) stwierdzono po 1. tyg. leczenia, po 6. tyg. ich częstość malała w większości kategorii objawowych o ponad 50%, a w 7 z 22 kategorii do 0%. Najczęściej występującym objawem były nudności, na które skarżyło się po 1. tyg. 50% badanych a po 6. tyg. 15%. Nasilenie objawów było nieznaczne, nie wymagały one dodatkowego leczenia.

ich częstość malała w większości kategorii objawowych o ponad 50%, a w 7 z 22 kategorii do 0%. Choć nie jest to oparte na konkretnych badaniach, można zaryzykować stwierdzenie, iż objawy niepożądane, w swoim natężeniu, jakości i liczbie nie odbiegają znacząco od objawów zgłaszanych przez pacjentki poradni menopauzy, u których jeszcze nie podjęto żadnego leczenia.

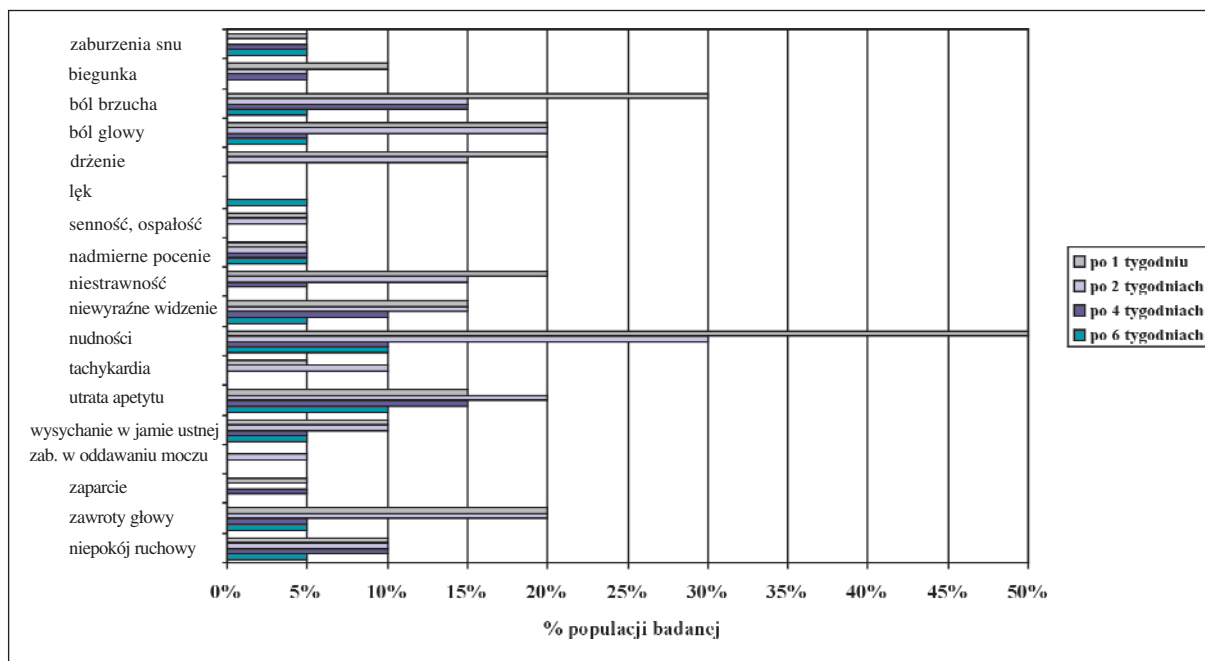
Depresja w okresie okołomenopauzalnym, w którym oprócz problemów natury psychologicznej, zawodowej, rodzinnej, przychodzi zmagać się z biologicznymi konsekwencjami przekwitania (objawy endokrynologiczne, choroby towarzyszące), wymaga szczególnej uwagi terapeutycznej. W depresji okresu przekwitania, jakość życia kobiety bywa wystarczająco niska aby poprzez niewłaściwe leczenie jeszcze ją pogarszać. Na podstawie uzyskanych wyników wydaje się, że terapia fluwoksaminą zastosowana w depresji okresu okołomenopauzalnego, przy dobrej skuteczności, zapewnia wysoki komfort leczenia.

Wnioski

1. Uzyskany przeciwdepresyjny efekt terapeutyczny należy ocenić jako dobry – pełną remisję lub zdecydowaną poprawę uzyskano u 61,3% badanych.

2. U większości chorych tolerancja leczenia była dobra, największą częstość działań niepożądanych (5–30% skarżących się na





Ryc. 3. Fluwoksamina – objawy niepożądane

Summary

Aim of the study: To evaluate the therapeutical effects and safety of use of fluvoxamine in women with major depression during the menopausal period.

Subjects and methods: 31 women were enrolled to the trial. The age range was 43–64 years (mean 50 ± 5). The criteria of ICD-10/DCR-10 were used to form study group. Only patients with major depression (single episode or recurrent depression) were taken into consideration.

The following diagnostic tools and methods were used:

- ▶ 17 item version of HDRS,
- ▶ Beck's self-rating depression scale,
- ▶ modified CGI Scale,
- ▶ subjective evaluation of therapeutic effects (reported by patients),
- ▶ inventory of adverse events reported spontaneously by patients.

Subjects were evaluated on the baseline and after 1, 2, 4 and 6 weeks of active treatment. Fluvoxamine was given at a dose of 150 mg/day.

Results:

1. The evaluation of the treatment results:

- ▶ 30 patients reached the end-point of the trial 6 weeks observation.
- ▶ In the study group, 56,8% reduction of HDRS score was found. A reduction of at least 50% was achieved in 19 respondents (61,3 %).

2. Evaluation of safety:

After the first week, the most common complaint was nausea (50% of the study group). Also the stomach- and headache, tremor, dyspepsia were reported as adverse events with the frequency of 20–30% patients after the first week of treatment, but then it fall down to 0–5% (after week 6). The loss of appetite was observed at a level of 10–15% during the whole study.

Conclusions: 1. After the use of fluvoxamine shows a good antidepressant effect was achieved. It is similar to that of other antidepressants from SSRI group. 2. In the majority of subjects, the tolerance of pharmacotherapy was evaluated as good. The highest



number of adverse events was reported after the first week of treatment. At the end-point (after 6 weeks), the frequency of the adverse events decreased in most cases by 50 %, and in 7 out of 22 categories observed, it fell down to 0%.

Key words: menopause, depression.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition*. American Psychiatric Association, Washington, USA, 1994.
2. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd edition, revised*. American Psychiatric Association, Washington, USA, 1987.
3. Angst J. *Clinical course of affective disorders*. W: Halgasen T, Duly R. (red.): *Depressive illness prediction of course and outcome*. Springer, Berlin, 1988.
4. Beręsewicz M, Koszewska I, Świącicki Ł, et al. *Analiza częstości i przyczyn przerywania kuracji fluoksetyną i fluoksaminą w grupie chorych leczonych w warunkach szpitalnych*. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 1997; 1: 57-70.
5. Bogdanowicz E. *Przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej do wystąpienia pierwszej fazy maniakalnej*. *Psychiatr Pol* 1991; 3-4: 70-5.
6. Broadhead WE, Blazer DG, George LH, Tse CK. *Depression, disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey*. *JAMA* 1990; 264: 2524-8.
7. Dąbrowski S. *Przebieg okresowych psychoz afektywnych podczas inwolucji*. PZWL, Warszawa, 1969.
8. Freeling P, Tylee A. *Depression missed or mismanaged in primary care*. In: Montgomery SA, Rouillon F (red.). *Long-term Treatment of Depression*. Wiley, Chichester 1993; 15-31.
9. James ME, Cohen-Cole SA. *Major depression: current perspectives*. Emory University J Med 1989; 3: 110-9.
10. Kameron DB. *Anxiety and depression in the medical setting: an overview*. *Med Clin North Am* 1988; 72: 745-51.
11. Kaplan HI, Sadock BJ. *Psychiatria kliniczna*. Wyd. I polskie pod red. Sławomira Sidorowicza. Urban & Partner, Wrocław, 1995.
12. Katon W, Sullivan MD. *Depression and chronic medical illness*. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl.): 3-11.
13. Katon W. *The epidemiology of depression in medical care*. *Int J Psychiatry Med* 1987; 17: 93-112.
14. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. *The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression*. *Maturitas* 1992; 14 (2): 143-55.
15. Kessler RC, McGonagle KA, Shao S, et al. *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States*. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
16. Kostowski W, Pużyński S (red.). *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1996.
17. Kostowski W. *Rola serotoniny w patomechanizmie chorób psychicznych oraz w działaniu leków psychotropowych*. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 1997; 1: 8-23.
18. Krogulski S, Woźniak P, Oszukowski P, et al. *Udział akupunktury w leczeniu depresji okołomenopauzalnych*. *Akup Pol* 1996; 2: 47-51.
19. Matthews KA, Wing RR, Kuller LH. *Influences of natural menopause on psychological characteristics and symptoms of middle-aged healthy women*. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58: 345-63.
20. Pearlstein T, Rosen K, Stone AB. *Mood disorders and menopause*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26 (2): 279-94.
21. Pużyński S. *Depresje i zaburzenia afektywne*. PZWL, Warszawa, 1996.
22. Pużyński S. *Depresje*. PZWL, Warszawa, 1988.
23. Pużyński S. *Zaburzenia afektywne – interdyscyplinarne zagadnienie kliniczne i społeczne*. *Lęk i Depresja* 1996; 1 (1): 3-9.
24. Regier DA, Hirschfeld RM, Goodwin FK, et al. *The NIMH Depression Awareness, Recognition, and Treatment Program: structure, aims, and scientific basis*. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1351-7.
25. Rogiewicz A, Malatyńska G. *Poszukiwanie kryteriów wczesnej diagnozy stanów depresyjnych*. *Psychiatr Pol* 1995, XXXVIII Zjazd Psychiatrów Polskich, 138-9.
26. Spicer CC, Hare SA, Slater E. *Neurotic and psychotic forms of depressive illness*. *Br J Psychiatry* 1973; 123: 53-4.
27. Stańczakowa T. *Przebieg psychoz afektywnych w różnych okresach życia*. *Psychiatr Pol* 1993; 27 (6): 655-65.
28. Steiner M. *Psychobiologiczne aspekty zespołu okołomenopauzalnego*. W: Buchsbaum HJ. *Menopauza*. 1989, PZWL, Warszawa, 161-70.
29. Weissman MM, Klerman GL. *Sex differences and the epidemiology of depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 98-111.
30. Zung WWK, Broadhead WE, Roth ME. *Częstość występowania objawów depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej*. *Lęk i Depresja* 1996; 1 (1): 10-23.
31. Zung WWK, Broadhead WE, Roth ME. *Prevalence of depressive symptoms in primary care*. *J Fam Pract* 1993; 37 (4): 337-44.
32. Zung WWK. *The role of rating scales in the identification and management of the depressed patients in the primary care setting*. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (suppl. 6): 72-6.

Adres do korespondencji

Poradnia Neuropsychiatryczna
Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki
ul. Rzgowska 281/289
93-338 Łódź

