

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – współczesne poglądy

Selective serotonin reuptake inhibitors – current knowledge

Dominika Dudek, Andrzej Zięba, Marcin Siwek, Andrzej Wróbel

Z Kliniki Psychiatrii Dorosłych CM UJ
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Zięba

Summary

This article is a review of the current state of knowledge about possibilities of clinical use of selective serotonin reuptake inhibitors in different areas of psychopharmacotherapy. The authors presented information about pharmacodynamic and pharmacokinetic differences between SSRI's, and described emerging clinical consequences. The paper contains data about the most common and typical side effects and possible drug interactions. The reports and information about new therapeutic proposals concerning SSRI's are also discussed.

Słowa klucze: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram, escitalopram

Key words: selective serotonin reuptake inhibitors, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, paroxetine, citalopram, escitalopram

Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny są obecnie najczęściej stosowanymi na świecie lekami przeciwdepresyjnymi. Leki te mają pewne istotne cechy wspólne, pozwalające zaliczyć je do jednej grupy farmakologicznej. Należą do nich: występowanie efektu terapeutycznego przy zahamowaniu 70–80% wychwytu zwrotnego serotoniny, brak zależności skuteczności przeciwdepresyjnej od dawki (nie dotyczy fluwoksaminy) i związany z tym brak konieczności monitorowania poziomu leku we krwi [1].

Popularność SSRI wynika między innymi z szerokiego zakresu terapeutycznego (depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zespół stresu pourazowego, zaburzenia jedzenia etc.), ze znikomego działania cholinolitycznego i przeciwhistaminowego, warunkującego dobrą tolerancję, oraz małego ryzyka ciężkich zatruć przy przedawkowaniu w celach samobójczych. Niezwykle istotną zaletą SSRI jest wysoki stopień bezpieczeństwa stosowania ich u pacjentów ze współwystępującymi chorobami somatycznymi, takimi jak: choroba niedokrwienna serca, cukrzyca,

epilepsja, jaskra czy choroby wątroby [2]. Rzecz jasna, stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny ma swoje ograniczenia wynikające z pewnych charakterystycznych dla całej tej grupy cech: objawów ubocznych oraz ryzyka interakcji związanego z blokowaniem przez te leki podjednostek cytochromu P450 [3, 4]. Wśród najczęstszych objawów niepożądanych, jakie mogą pojawić się w trakcie leczenia preparatami z grupy SSRI, należy wymienić: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunki, zaparcia, spadek apetytu), bóle głowy (w tym napady migrenowe), dysfunkcje seksualne (opóźnienie wytrysku, zaburzenia erekcji, anorgazmia) oraz objawy ze strony układu nerwowego (lęk, niepokój, bezsenność, aktyzja). Większość z wymienionych objawów ubocznych występuje przede wszystkim na początku leczenia i ma charakter przemijający. Z tego powodu SSRI zdecydowanie rzadziej (tj. w około 10% przypadków) niż leki trójpierścieniowe stają się przyczyną przerwania leczenia [1, 5, 6]. Nagłe przerwanie leczenia wysokimi dawkami krótko działających SSRI (fluoksamina, paroksetyna, sertralina) może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawiennego. Należą do nich między innymi ataksja, zawroty głowy, nudności, wymioty, zmęczenie, bóle mięśniowe, parestezje, drżenia, bezsenność oraz szereg objawów psychopatologicznych: napady lęku, agitacja, drażliwość, depersonalizacja, obniżenie nastroju, zaburzenia skupienia uwagi [1].

Podkreślić należy, że występują pewne zasadnicze różnice pomiędzy poszczególnymi przedstawicielami grupy SSRI. Różnice te dotyczą: budowy chemicznej, farmakokinetyki, selektywności wychwyty zwrotnego i związanych z tym licznych drugorzędowych właściwości farmakologicznych. Niejako wtórnie do wymienionych różnic rysują się odmienne profile objawów ubocznych, zróżnicowana efektywność i użyteczność w poszczególnych jednostkach chorobowych, oraz zdolność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami.

Fluoksetyna: Ma budowę dwupierścieniową. Jest najstarszym przedstawicielem grupy SSRI, wprowadzonym do leczenia w 1987 roku. Fluoksetyna jest metabolizowana w wątrobie do aktywnej przeciwdepresyjnie norfluoksetyny. Okres jej biologicznego półtrwania wynosi 84 godziny (norfluoksetyny 146 godzin). W związku z tak długim okresem biologicznego półtrwania stosowanie fluoksetyny praktycznie nie stwarza ryzyka wystąpienia, typowego dla krótko działających SSRI, ostrego zespołu odstawiennego w sytuacji nagłego przerwania leczenia czy też przypadkowego opuszczenia przez pacjenta kilku dawek leku. Z drugiej jednak strony długi okres biologicznego półtrwania fluoksetyny w przypadku planowania zmiany leczenia wymaga około 2-tygodniowej przerwy przed zastosowaniem preparatu mającego silne działanie serotoninerгіczne lub wchodzącego w interakcje z fluoksetyną. Wynika to z zagrożenia zespołem serotoninowym. Farmakokinetyka fluoksetyny ma charakter nieliniowy [1, 7]. Obok aktywności hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny, fluoksetyna wykazuje antagonizm wobec receptora 5-HT_{2C} oraz słabą zdolność hamowania wychwyty zwrotnego noradrenaliny [3, 4, 8]. Blokada receptorów 5-HT_{2C} może przynieść istotne korzyści w postaci zmniejszenia apetytu oraz zmniejszenia przyrostu masy ciała (wykorzystywane w bulimii i leczeniu otyłości). Ponadto antagonizm wobec receptorów 5-HT_{2C} wiąże się z aktywizacją – pożądaną u zahamowanych psychoruchowo depresyjnych pacjentów. Z drugiej strony blokada receptorów

5-HT_{2C} może powodować bezsenność oraz nasilenie niepokoju psychoruchowego [8]. Potwierdzają to wyniki badań, według których stosowanie fluoksetyny częściej niż stosowanie innych leków z grupy SSRI wiąże się z występowaniem agitacji oraz nasileniem lęku i niepokoju na początku leczenia. W porównaniu z innymi SSRI fluoksetyna znacząco częściej powoduje bóle głowy [1]. W przeciwieństwie do pozostałych SSRI stosowanie fluoksetyny wymaga specjalnej ostrożności u pacjentów cierpiących na cukrzycę. Wynika to ze znacznych zdolności hipoglikemizujących leku oraz z faktu, iż objawy hipoglikemii mogą zostać pomyłone z objawami nietolerancji fluoksetyny [2]. Fluoksetyna stosowana w typowych dawkach jest silnym inhibitorem izoenzymu 2D6 cytochromu P450. Dodatkowo norfluoksetyna silnie hamuje zarówno izoenzym 2D6, jak i izoenzym 3A4. W związku z tym w trakcie stosowania fluoksetyny należy liczyć się z upośledzeniem klirensu oraz wzrostem poziomu we krwi leków metabolizowanych przez te enzymy. Należą do nich: leki antyarytmiczne, betablokery, blokery kanału wapniowego, neuroleptyki, opiaty, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, benzodwiazepiny (zwłaszcza midazolam i alprazolam), a także cyklosporyna A, erytromycyna, kortyzon oraz tamoksifen [3, 4, 6].

Porównanie efektywności fluoksetyny, leków trójpierścieniowych oraz placebo, przeprowadzone w grupie 3183 pacjentów z rozpoznaniem łagodnej (HDRS < 17), umiarkowanej (HDRS 18-24) lub ciężkiej depresji (HDRS > 25), wykazało porównywalny, znacząco wyższy od placebo, odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie w grupach otrzymujących fluoksetynę i TLPD [9]. W innym badaniu, przeprowadzonym w grupie 50 pacjentów, wykazano wysoką, podobną do działania klomipraminy, aktywność przeciwdepresyjną fluoksetyny w leczeniu ciężkiej depresji typu melancholicznego (według DSM-III-R) [10]. Z drugiej strony, porównanie fluoksetyny z wenlafaksyną, stosowanych w tym typie depresji, wskazuje na przewagę wenlafaksyny [11].

Fluoksetyna wydaje się skuteczna i przydatna w leczeniu depresji dwubiegunowej. Za przykład może tu posłużyć 6-tygodniowa obserwacja Cohna i wsp. [12] przeprowadzona w grupie 89 pacjentów, w trakcie której porównano efektywności fluoksetyny i imipraminy oraz placebo. W badaniu zastosowano podwójnie ślełą próbę. W grupie otrzymującej fluoksetynę uzyskano 86% pozytywnych odpowiedzi na leczenie, a zaledwie 7% osób przerwało zażywanie leku. Dane te silnie kontrastują z wynikami uzyskanymi w grupie otrzymującej imipraminę lub placebo, w której odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił odpowiednio: 57 i 38%. Aż 30% pacjentów otrzymujących imipraminę przerwało leczenie z powodu objawów ubocznych. Zastosowanie w depresji dwubiegunowej fluoksetyny, podobnie jak i pozostałych przedstawicieli grupy SSRI, jest tym bardziej uzasadnione, że leki te odznaczają się niewielkim, nawet niższym od placebo, ryzykiem indukcji fazy maniakalnej (3,7%). Dla porównania – średnie ryzyko wywołania fazy maniakalnej przez TLPD wynosi 11,2%, a w przypadku imipraminy i dezipraminy odpowiednio 25 i 50% [13]. Ciekawym zjawiskiem wydaje się wysoka efektywność fluoksetyny w lekoopornej depresji atypowej (w tym również dwubiegunowej), w przypadkach, w których nie uzyskano pozytywnej odpowiedzi na IMAO, TLPD oraz lit [14].

Poważnym problemem pojawiającym się w trakcie leczenia zaburzeń depresyjnych, zarówno jedno-, jak i dwubiegunowych, jest wysoki, sięgający 30–50%, odsetek braku lub jedynie częściowej odpowiedzi na leczenie. Ciekawą próbą rozwiązania tego problemu może być połączenie fluoksetyny z olanzapiną, czyli leków wzajemnie potencjalizujących swoje działanie przeciwdepresyjne [15]. Fluoksetyna, zwłaszcza w większych dawkach, jest lekiem bardzo efektywnie redukującym masę ciała u cierpiących na nadwagę lub otyłość osób niedepresyjnych [16–18]. Pomimo tego połączenie fluoksetyny i olanzapiny nie redukuje w istotny sposób przyrostu masy ciała po olanzapinie [19].

Liczne badania wskazują na znacząco wyższą od placebo efektywność fluoksetyny w redukowaniu objawów afektywnych, lękowych oraz somatyzacyjnych w przebiegu zaburzenia depresyjno-lękowego mieszanego lub depresji z wyraźnie zaznaczonym lękiem. Fluoksetyna wykazuje skuteczność porównywalną do TLPD, przy jednocześnie znacząco niższym odsetku *drop outów* [20]. Ponadto przeprowadzone w grupie 4737 pacjentów badanie z podwójnie ślepą próbą wykazało znacznie wyższy, w porównaniu z placebo, potencjał redukcji agitacji u pacjentów z dużą depresją [21]. Aktywność anksjolityczna fluoksetyny wydaje się skorelowana z wysokością jej dawki i można przyjąć, iż 80 mg fluoksetyny odpowiada skuteczności przeciwłękowej, przeciwdepresyjnej i antysomatyzacyjnej 200 mg imipraminy. Przewaga fluoksetyny nad imipraminą wynika z braku wywoływania niepożądanego sedacji [22].

Fluoksetyna charakteryzuje się znaczącą skutecznością w terapii lęku napadowego. Według badań odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie fluoksetyną sięga 70%, a za rekomendowaną dawkę w lęku napadowym uważa się 20 mg na dobę [23–26].

W zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych fluoksetyna stosowana w dawkach 40–80 mg odznacza się wyraźnie wyższą od placebo oraz porównywalną do klomipraminy skutecznością [27–31], natomiast podawana w dawce 20 mg jest pozbawiona znaczącej klinicznie aktywności antyobsesyjnej [28, 32].

Fluwoksamina: Ma budowę jednopierścieniową. Jest lekiem rozkładanym w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Jej okres biologicznego półtrwania wynosi średnio 15 godzin (konieczność podawania leku 2 razy dziennie) [1]. W związku z krótkim okresem półtrwania nagłe odstawienie fluwoksaminy (zwłaszcza kiedy była stosowana w dużych dawkach) może doprowadzić do wystąpienia objawów zespołu odstawieniowego [1]. Farmakokinetyka fluwoksaminy ma charakter nieliniowy. Fluwoksamina wykazuje antagonizm wobec receptorów 5HT_{1A}2 i 5HT_{3A}4, oraz aktywność wobec receptora sigma [3, 4, 8]. Przypuszcza się, że modyfikacja aktywności receptorów sigma może poprawiać funkcje poznawcze oraz wpływać na redukcję objawów psychotycznych i zachowań agresywnych.

W porównaniu z innymi SSRI fluwoksamina częściej wywołuje takie objawy, jak: nudności, uczucie zmęczenia, zaparcia oraz brak apetytu [1]. Niewątpliwą zaletą fluwoksaminy jest jednak najmniejszy spośród wszystkich SSRI potencjał generowania zaburzeń seksualnych [33]. Fluwoksamina jest silnym inhibitorem izoenzymów 1A2 oraz 3A4 cytochromu P450. W związku z tym może niebezpiecznie podnosić poziomy trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (nie dotyczy dezipraminy), neuroleptyków (klozapina, olanzapina), leków antyarytmicznych, benzodwiazepin, blokerów kanału

wapniowego, paracetamolu, propranololu, teofiliny, oraz cyklosporyny A, erytromycyny, kortyzonu i tamoksifenu [4–6, 8].

Analizy badań pokazują, iż odsetek dobrych odpowiedzi na terapię fluwoksaminą jest porównywalny do leków trój- i czteropierścieniowych. Istotny wydaje się fakt, że najlepiej reagowały na leczenie osoby najgłębiej depresyjne [34]. Fluwoksamina udowodniła również swoją wysoką efektywność w melancholicznej odmianie depresji (według DSM-III-R), wykazując przewagę nad placebo i imipraminą [35]. Interesujące wydają się wyniki badań porównujące skuteczność działania anksjolitycznego fluwoksaminy i benzodiazepin w zaburzeniach depresyjno-lękowych mieszanych. Badania te wykazały, że stopień redukcji objawów lękowych w czasie terapii fluwoksaminą był taki sam jak w przypadku stosowania diazepam lub lorazepamu [36, 37].

Fluwoksamina odznacza się wysoką, podobną do klomipraminy, efektywnością w leczeniu zespołu lęku napadowego [38]. Wykazano jej dużą użyteczność w przypadkach rozwoju depresji wtórnej do napadów paniki. Zaobserwowano, że w tych przypadkach fluwoksamina w znacznym stopniu redukuje objawy depresyjne, zmniejsza liczbę napadów lękowych oraz nasilenie lęku antycypacyjnego. W monoterapii nie wpływa ona jednak na nasilenie, często współwystępujących z napadami paniki, objawów agorafobicznych, które jednak ustępują po dołączeniu psychoterapii poznawczo-behawioralnej [39, 40].

Kolejnym zastosowaniem fluwoksaminy mogą być zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. Jej przewaga nad placebo została potwierdzona 5 badaniami obejmującymi liczne grupy pacjentów [41–44]. Aktywność antyobsesyjna fluwoksaminy jest porównywalna do aktywności klomipraminy, przy znacznie mniejszym potencjale generowania działań niepożądanych przez fluwoksaminę.

Fluwoksamina może okazać się użyteczna w leczeniu zaburzeń osobowości typu borderline, w których, oprócz działania przeciwdepresyjnego, wyraźnie redukuje gwałtowne zmiany nastroju [45].

Sertralina: Ma budowę trójpierścieniową. W ustroju jest metabolizowana do aktywnej biologicznie deksmetylsertraliny. Okres biologicznego półtrwania sertraliny wynosi 26 godzin. W związku z tym, celem uniknięcia zespołu odstawiennego, zaleca się, aby odstawianie wysokich dawek sertraliny (100 mg/dzień i więcej) następowało powoli i stopniowo. Farmakokinetyka leku ma charakter liniowy [1, 7]. Obok hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny, sertralina wykazuje aktywność wobec receptora sigma oraz zdolność do hamowania wychwyty zwrotnego dopaminy. Zwiększenie przekazywania dopaminergicznego może wiązać się z następującymi korzyściami klinicznymi: poprawą funkcji poznawczych, redukcją spowolnienia psychoruchowego oraz apatii, redukcją hiperprolaktynemii występującej po innych lekach psychotropowych [4, 8]. Aktywacja przekazywania dopaminergicznego może jednak u niektórych pacjentów doprowadzić do nadmiernej stymulacji motorycznej oraz nasilenia objawów lękowych na początku leczenia [4, 8]. Ponadto w porównaniu z innymi SSRI sertralina częściej może powodować suchość w jamie ustnej, luźne stolce oraz drżenia kończyn [1]. Sertralina w niewielkim stopniu hamuje izoenzym 2D6 cytochromu P450, nie upośledzając z reguły jego funkcji metabolizacyjnych, a co za tym idzie – nie wpływa w istotny sposób na klirens leków stanowiących substrat tego enzymu. W związku

z tym sertralina, podobnie jak citalopram, jest szczególnie wskazana u osób w starszym wieku, które z reguły zażywają wiele leków jednocześnie [4, 6, 8].

Metaanaliza trzech badań porównujących zastosowanie sertraliny oraz amitryptyliny w dużej depresji wykazała brak istotnych różnic w efektywności obydwu leków, niezależnie od stopnia nasilenia depresji oraz od występowania elementów melancholicznych [46]. Również w przypadku zaburzeń lękowo-depresyjnych mieszanych, sertralina w stopniu podobnym do amitryptyliny i fluoksetyny redukuje zarówno objawy depresyjne, jak i lękowe, wykazując przy tym wyraźnie niższy potencjał generowania objawów niepożądanych oraz agitacji [47, 48]. Zaobserwowano znaczną efektywność sertraliny w leczeniu objawów depresyjnych występujących w przebiegu chronicznej schizofrenii [49].

W zespole lęku napadowego sertralina wykazuje dużą skuteczność, znacznie przewyższającą skuteczność placebo. Początek jej działania widoczny jest w 2 tygodniu leczenia [50, 51]. Terapia lęku napadowego za pomocą sertraliny wiąże się ze znaczącym polepszeniem jakości życia pacjentów, ich funkcjonowania społecznego oraz wysokim stopniem satysfakcji z leczenia. Według ekspertów najwyższą skuteczność sertraliny w leczeniu lęku napadowego uzyskuje się w przypadku stosowania dawek od 100 do 150 mg dziennie [50].

Poruszając problematykę zastosowania sertraliny w zaburzeniach lękowych należy wspomnieć o badaniach dotyczących użyteczności tego leku w fobii społecznej. Liebowitz i wsp. [52] przeprowadzili 12-tygodniową obserwację 415 pacjentów (badanie kontrolowane placebo, podwójnie ślepa próba), cierpiących na nasiloną fobię społeczną. Sertralina wykazała znaczącą przewagę nad placebo, przy jednoczesnej bardzo dobrej tolerancji.

Aktywność antyobsesyjna sertraliny jest bardzo dobrze udokumentowana. Wykazano, że już dawka 50 mg na dobę daje znacząco wyższą od placebo redukcję objawów obsesyjnych [53, 54]. Efektywność sertraliny w OCD jest proporcjonalna do dawki oraz podobna, a niekiedy wyższa, od efektywności klomipraminy i fluoksetyny [55]. Zastosowanie sertraliny w OCD wiąże się również z poprawą funkcji poznawczych leczonych nią pacjentów [56].

Paroksetyna: Ma budowę czteropierścieniową. Okres jej biologicznego półtrwania wynosi około 21 godzin. Lek ten nie ma aktywnych metabolitów [1, 7]. Obok podstawowej aktywności, polegającej na blokowaniu zwrotnego wychwytu serotoniny, paroksetyna wykazuje słabą aktywność w zakresie blokady zwrotnego wychwytu noradrenaliny, antagonizm wobec receptorów 5HT_{2D6} i 5HT_{3A4}, oraz słabe własności cholinolityczne. Działanie cholinolityczne może powodować następujące, krótkotrwałe korzyści pojawiające się w początkowym okresie podawania leku: zmniejszenie bezsenności i lęku, oraz zabezpieczenie przed pojawiającym się po SSRI nadmiernym pobudzeniem motorycznym. Działanie cholinolityczne paroksetyny jest niepożądane u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi oraz z chorobą Alzheimera [4]. Poza tym aktywność antycholinergiczna wraz ze stosunkowo krótkim okresem biologicznego półtrwania są odpowiedzialne za najwyższy spośród wszystkich SSRI potencjał generowania objawów zespołu odstawiennego w przypadku nagłego przerwania leczenia, czy też dwudniowej lub dłuższej przerwy w przyjmowaniu leku

stosowanego w dawkach wyższych niż 20 mg/dz. W związku z tym zaleca się, aby przerywanie leczenia dużymi dawkami paroksetyny następowało powoli (redukcja dawki – 10 mg/tydzień) [1]. Paroksetyna zdecydowanie częściej niż pozostałe leki z grupy SSRI wywołuje zaburzenia seksualne. Wynika to z faktu blokowania syntezy tlenu azotu odpowiedzialnej między innymi za zjawisko erekcji ciał jamistych. Kolejnymi objawami niepożądanymi, jakie mogą się pojawić w trakcie terapii paroksetyną, częściej niż w przypadku leczenia innymi SSRI, są: częstomocz, uczucie zmęczenia, nadmierna potliwość [1]. W przypadkach chorób wątroby paroksetyna jest najbardziej wskazanym SSRI [2].

Paroksetyna wraz z jej metabolitami może silnie hamować izoenzym 2D6 cytochromu P450. W związku z tym należy zachować ostrożność w przypadku stosowania innych leków stanowiących substrat dla tego enzymu, ze względu na upośledzenie ich klirensu. Należą do nich między innymi leki antyarytmiczne, betablokery, neuroleptyki, opiaty oraz trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne [4–6, 8].

Analiza badań porównujących siłę działania przeciwdepresyjnego paroksetyny oraz leków trój- i czteropierścieniowych udowadnia wysoką i podobną dla wszystkich tych preparatów efektywność przeciwdepresyjną [57]. Paroksetyna, spośród wszystkich SSRI, jest lekiem o najlepiej udokumentowanej skuteczności leczenia skojarzonego z pindololem. Tome i wsp. [58, 59] zaobserwowali, że pacjenci, którzy otrzymują równocześnie paroksetynę (20 mg/dz) oraz pindolol (3x2,5 mg/dz), w porównaniu z osobami leczonymi wyłącznie paroksetyną, znacząco szybciej reagowali na leczenie. Poza tym przeprowadzona po sześciotygodniowym badaniu, jednoroczna obserwacja w warunkach naturalnych wykazała, że terapia skojarzona wiązała się z wyraźnie lepszym rokowaniem długoterminowym. Według innych badań dołączenie pindololu do paroksetyny na cały okres tzw. ostrej fazy leczenia (pierwsze cztery tygodnie) nie tylko przyspiesza wystąpienie efektu terapeutycznego, ale i decyduje o wyższym odsetku odpowiedzi na leczenie [60, 61].

Paroksetynę uważa się za lek najbardziej anksjolityczny ze wszystkich SSRI. Badanie porównujące grupę 2962 osób leczonych paroksetyną z 554 pacjentami otrzymującymi placebo oraz 1151 osobami przyjmującymi inne leki przeciwdepresyjne (najczęściej TLPD) wykazało znacząco wyższą od placebo i porównywalną aktywność przeciwłękową wszystkich badanych leków, spośród których paroksetyna odznaczała się najwcześniejszym początkiem działania [62]. Również inne badania wskazują na szybszą, w porównaniu z TLPD (imipramina) oraz innymi SSRI (fluoksetyna), zdolność redukcji objawów lękowych oraz somatyzacyjnych pojawiającą się w 2, 3 tygodniu terapii. Ponadto paroksetyna okazała się bardzo skuteczna w redukcji agitacji. Inne badania porównujące paroksetynę z klomipraminą oraz amitryptyliną udowodniły podobną do TLPD aktywność przeciwdepresyjną i przeciwłękową paroksetyny, przy jednoczesnym wyraźnie mniejszym odsetku działań ubocznych [62–64].

Paroksetyna stosowana w dawkach 40–60 mg na dobę okazuje się bardzo skutecznym lekiem redukującym objawy lęku napadowego. Początek jej działania daje się zauważyć najczęściej w trzecim tygodniu leczenia [65, 66]. Skuteczność paroksetyny w lęku napadowym według niektórych doniesień bywa wyższa od skuteczności klo-

mipraminy. Przykładem może być wielośrodkowe badanie przeprowadzone wśród 367 pacjentów z lękiem napadowym połączonym z objawami agorafobii, porównujące paroksetynę, klomipraminę oraz placebo. W 12 tygodniu obserwacji 50,9% pacjentów otrzymujących paroksetynę nie miało ataków paniki. Dla porównania odsetek osób, które pozytywnie odpowiedziały na terapię w grupie otrzymującej klomipraminę oraz grupie placebo, wynosił odpowiednio: 36,7 i 31,6%. Paroksetyna wykazała się szybszym początkiem działania oraz wyraźnie mniejszym odsetkiem objawów niepożądanych [67, 68].

Niewątpliwie bardzo ważnym wskazaniem do stosowania paroksetyny są zaburzenia obsesyjno-kompulsywne. Dawki rzędu 40–60 mg na dobę są znacząco skuteczniejsze od placebo, ich efektywność jest porównywalna do efektywności klomipraminy [69]. Warto dodać, że paroksetyna przewyższa klomipraminę w zakresie redukcji objawów depresyjnych w przebiegu OCD [70].

Paroksetyna jest najlepiej zbadanym lekiem z grupy SSRI pod względem przydatności w leczeniu zespołu lęku uogólnionego (stosowano dawki 20–40 mg na dobę). W licznych badaniach obejmujących duże grupy pacjentów udowodniono znacząco wyższą jej skuteczność od placebo oraz benzodiazepin [71–75]. W GAD efektywność paroksetyny wydaje się porównywalna do efektywności imipraminy. Stosowanie paroksetyny w długotrwałej terapii GAD wiąże się z wyraźną poprawą jakości życia pacjentów oraz niskim, sięgającym 11%, odsetkiem nawrotów [76].

Citalopram: Lek o budowie trójpierścieniowej. W przeciwieństwie do wcześniej wymienionych SSRI, citalopram nie wykazuje innych, poza blokadą zwrotnego wychwytu serotoniny, istotnych klinicznie mechanizmów działania [4]. Lek ten jest metabolizowany w wątrobie do aktywnego demetylocitalopramu. Okres półtrwania citalopramu wynosi około 35 godzin, a demetylocitalopramu 100 godzin. W trakcie stosowania citalopramu objawy uboczne z reguły pojawiają się rzadziej niż przy stosowaniu innych leków z grupy SSRI. Najczęstszymi objawami ubocznymi terapii citalopramem są: nudności, senność, suchość w jamie ustnej oraz zwiększona potliwość [77]. Farmakokinetyka citalopramu ma charakter liniowy [3, 7]. Citalopam, podobnie jak sertralina, jest słabym inhibitorem izoenzymu 2D6 cytochromu P450, w związku z czym jego zdolność do wchodzenia w interakcje z innymi lekami jest niewielka.

Wiele badań dowiodło wysokiej efektywności citalopramu w terapii różnych rodzajów zaburzeń depresyjnych. Efektywność ta jest porównywalna do efektywności leków trój-, czteropierścieniowych oraz innych SSRI [78]. W zakresie redukcji objawów depresyjno-lękowych citalopram okazuje się równie skuteczny jak amitryptylina. Nie wywiera on przy tym niepożądanego efektu sedacyjnego [79]. U pacjentów z objawami depresji psychotycznej bardzo efektywne okazuje się połączenie citalopramu z olanzapiną [80]. Innym rozwiązaniem w przypadku ciężkich epizodów depresyjnych może być dożylnie podawanie citalopramu. W przeprowadzonym w grupie 254 pacjentów badaniu, kontrolowanym placebo, z użyciem podwójnie ślepej próby, wykazano, że efekt terapeutyczny iniekcji dożylnych citalopramu (dawki do 40 mg dziennie) pojawiał się szybciej i miał większe nasilenie, w porównaniu z citalopramem podawanym doustnie (dawki do 40 mg dziennie) [81]. Tolerancja citalopramu podawanego dożylnie i doustnie była podobna.

Citalopram znajduje również zastosowanie u pacjentów depresyjnych nie tolerujących innych, wcześniej stosowanych, SSRI. Calabrese i wsp. [82] przeprowadzili obserwację 55 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji, u których objawy uboczne po fluoksetynie były przyczyną przerwania leczenia. Odsetek nawrotów typowych dla fluoksetyny objawów ubocznych był bardzo niski i wynosił odpowiednio: dla bólów głowy 27%, dla nudności 22%, dla spadku libido 27%. Co szczególnie warto podkreślić, już w ciągu 1 tygodnia po zamianie leczenia zaobserwowano znaczącą redukcję objawów depresyjnych w skali Hamiltona. Thase i wsp. [83] przebadali grupę 61 pacjentów ambulatoryjnych cierpiących na depresję z wywiadem znacznej nietolerancji paroksetyny. Osoby te, po tygodniowym okresie *wash out*, leczone były citalopramem w dawkach od 20 do 40 mg na dobę. Objawy nietolerancji, zgłaszane w trakcie terapii paroksetyną, powtórzyły się u około 30% pacjentów w czasie podawania citalopramu, natomiast zaledwie 10% osób zostało wyłączonych z dalszej obserwacji z powodu objawów ubocznych. Po 2 tygodniach od wprowadzenia citalopramu obserwowano znaczącą poprawę objawową u 62% pacjentów [83].

Citalopram można potraktować jako jedną z alternatyw w przypadku braku odpowiedzi na leczenie innymi lekami z grupy SSRI. Thase i wsp. [84] przeprowadzili obserwację w grupie 58 pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji, u których terapia fluoksetyną (średnia dawka 31 mg na dobę) nie przyniosła oczekiwanych rezultatów. Fluoksetyna została zamieniona na citalopram (20 mg dziennie). Odsetek dobrych odpowiedzi terapeutycznych w trakcie 12 tygodni badania wyniósł 76%. U znaczącej części pacjentów korzystny efekt terapeutyczny wystąpił już w pierwszym tygodniu leczenia.

Biorąc pod uwagę fakt, iż większość leków przeciwdepresyjnych w sposób istotny obniża próg drgawkowy, poważnym problemem klinicznym jest leczenie zaburzeń afektywnych u pacjentów cierpiących na padaczkę. Interesującą alternatywą może stać się zastosowanie citalopramu. Sugeruje to badanie przeprowadzone wśród 43 pacjentów cierpiących na depresję w przebiegu epilepsji. Wprowadzenie citalopramu do leczenia nie spowodowało zwiększenia częstości i ciężkości napadów drgawkowych [85].

Kolejnym zastosowaniem citalopramu u pacjentów neurologicznych jest leczenie przypadków patologicznego płaczu w pourazowych uszkodzeniach mózgu. Citalopram okazuje się tu podobnie skuteczny jak paroksetyna [86].

Wysoka aktywność przeciwdepresyjna citalopramu może być przydatna w przypadkach ciężkich zaburzeń nastroju indukowanych interferonem alfa. Hauser i wsp. [87] przeprowadzili obserwację efektów leczenia citalopramem u pacjentów cierpiących na WZW typu C, u których po mniej więcej 12 tygodniach podawania interferonu pojawiły się objawy spełniające kryteria diagnostyczne dużej depresji. U 11 spośród 13 badanych pacjentów (85%) wystąpiła zadowalająca odpowiedź na zastosowane leczenie przeciwdepresyjne.

Innym interesującym zastosowaniem citalopramu w zaburzeniach afektywnych jest leczenie depresji około- oraz postmenopauzalnej. Soares i wsp. [88] przebadali 35 kobiet z wyżej wymienionymi rozpoznaniem. 22 osoby otrzymywały citalopram w monoterapii, u 13 osób stanowił on dodatek do terapii estrogenowej, która nie przyniosła pożądanego rezultatu. 11 (91,6%) kobiet otrzymujących citalopram i es-

trogeny osiągnęło pełną remisję. Co ważne, szczególnie oporne na leczenie samymi estrogenami takie objawy jak: uczucie napięcia wewnętrznego, lęk, męczliwość oraz problemy z koncentracją, uległy znaczącej redukcji. Spośród 15 kobiet leczonych citalopramem w monoterapii, które ukończyły obserwację, 13 (86,6%) osiągnęło pełną remisję. Zanotowano przy tym szczególną poprawę w zakresie lęku, oraz skarg somatycznych.

Według licznych badań citalopram stosowany w dawkach 20–30 mg dziennie okazuje się lekiem wyraźnie skuteczniejszym od placebo oraz podobnie skutecznym jak paroksetyna w terapii lęku napadowego [89–91]. Użyteczność citalopramu w tego rodzaju zaburzeniach wynika także z obserwowanej redukcji lęku antycypacyjnego, objawów agorafobii oraz skuteczności w długoterminowej terapii podtrzymującej, wykazanej w jednorocznej obserwacji [90]. W badaniu porównującym zastosowania reboksetyny i citalopramu u pacjentów z lękiem napadowym wykazano przewagę citalopramu zarówno w zakresie redukcji objawów lękowych, jak i depresyjnych. Odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymującej reboksetynę i citalopram wynosił odpowiednio 54% i 82% [92].

Varia i Rauscher [93] badali skuteczność citalopramu w zespole lęku uogólnionego. Po 12-tygodniowej obserwacji prowadzonej wśród 13 pacjentów otrzymujących od 10 do 60 mg citalopramu dziennie zanotowano całkowitą lub częściową poprawę objawową u wszystkich osób objętych badaniem. Miała miejsce również wyraźna redukcja objawów depresyjnych oraz poprawa funkcjonowania społecznego.

Citalopram wydaje się podobnie skuteczny do moklobemidu w leczeniu fobii społecznej [94]. Terapia citalopramem może również przynieść wyraźne korzyści u pacjentów cierpiących na lęk społeczny ze współwystępującą depresją. W przypadkach tych citalopram w porównaniu z moklobemidem wydaje się szybciej i efektywniej redukować objawy depresyjne. W 12-tygodniowej obserwacji 21 pacjentów ze współwystępującymi objawami depresyjnymi oraz lękiem społecznym, leczonych citalopramem (średnia końcowa dawka 37,6 mg dziennie), ustąpienie objawów lękowych zanotowano u 66,7% osób, a depresyjnych u 76,2% [95].

W OCD znacząco wyższa od placebo efektywność citalopramu pojawia się już przy dawce 20 mg na dobę. Zaobserwowano, że wraz ze wzrostem dawki do 60 mg zwiększa się odsetek pozytywnej odpowiedzi na leczenie oraz dochodzi do wcześniejszego występowania efektu terapeutycznego [96]. Biorąc pod uwagę wysoki odsetek lekooporności OCD oraz często pojawiającą się jedynie częściową odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu, interesującą, nową perspektywą farmakoterapeutyczną może być dożylnie podawanie citalopramu. Włoscy badacze [97] przeprowadzili obserwację 39 pacjentów z OCD, którzy nie odpowiedzieli na 2 kolejne terapie doustnymi lekami o działaniu serotoninerгіcznym (z wyłączeniem citalopramu). Osoby te zostały poddane 21-dniowemu leczeniu citalopramem, podawanym dożylnie, w dawkach od 20 do 40 mg dziennie. Przez kolejne 84 dni citalopram był podawany doustnie w analogicznej dawce. Podawany dożylnie, nawet w wysokich dawkach, był bardzo dobrze tolerowany, o czym świadczy niewielki, sięgający 2,6%, odsetek *drop outów* w tej fazie leczenia. Po zakończeniu dożylniej fazy leczenia u 59% badanych zanotowano co najmniej 25% redukcję liczby punktów w skali Yale-Brown. Dobra odpowiedź na

dożylnie podawanie citalopramu wiązała się z dalszą znaczącą poprawą objawową w trakcie doustnego podawania preparatu.

Biorąc pod uwagę wysoki profil bezpieczeństwa citalopramu oraz bardzo dobrą tolerancję, nawet w przypadku bardzo wysokich dawek (60–80 mg), lek ten ma coraz więcej zastosowań klinicznych. Bardzo ciekawe wyniki dają badania dotyczące efektywności leczenia citalopramem patologicznego objadania się. McElroy i wsp. [98] w 6-tygodniowej obserwacji, kontrolowanej placebo, wykazali, że citalopram podawany w średniej dawce 57,9 mg na dobę wyraźnie zmniejszył liczbę dni w tygodniu, w których występowało intensywne objadanie się, zmniejszył częstotliwość objadania się w ciągu dnia oraz zredukował zmienność masy ciała i współczynnika BMI. Pacjenci poddani badaniu bardzo dobrze tolerowali lek.

Citalopram w rosnącej liczbie doniesień okazuje się również bezpieczny i skuteczny w leczeniu zespołu kompulsywnego robienia zakupów (compulsive shopping disorder) [99]. W jednym z amerykańskich badań przeprowadzono 3-miesięczną terapię 20–60 mg citalopramu 24 osób spełniających kryteria wyżej wymienionego zaburzenia. Aż 71% pacjentów pozytywnie odpowiedziało na leczenie. Osoby te zostały poddane dalszej 1-roczej obserwacji. Po jej zakończeniu 73% z 15 osób, które doprowadzono do końca badania znajdowało się nadal w remisji [100].

Pojawiły się również pierwsze doniesienia o bardzo pozytywnych rezultatach leczenia citalopramem patologicznego hazardu. Zimmermam i wsp. [101] przez 12 tygodni podawali citalopram 15 osobom spełniającym kryteria patologicznego hazardu według DSM-IV. Znacząca poprawa objawowa wystąpiła u 13 tj. 86,7% procent pacjentów. Zanotowano również wyraźną poprawę jakości życia oraz redukcję objawów depresyjnych u osób, u których objawy te występowały.

Kolejnym, nowym wskazaniem do stosowania citalopramu mogą być zachowania impulsywne oraz agresywne związane z zaburzeniami osobowości. Badanie 25 pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń osobowości zaliczanych do klastra B według DSM-IV (osobowość antyspołeczna, histrioniczna, narcystyczna oraz borderline), u których podawano citalopram w dawkach od 20 do 60 mg dziennie przez 8 tygodni, wykazało znaczącą statystycznie redukcję agresji oraz drażliwości [102].

Citalopram jest również przedmiotem zainteresowania seksuologów. Można go stosować w leczeniu przedwczesnego wytrysku. W porównaniu z placebo znacząco wydłuża okres latencji wytrysku wewnątrzpochwowego [103]. Zdolność citalopramu do opóźniania wytrysku jest słabiej wyrażona niż w przypadku paroksetyny [104].

Escitalopram: Citalopram stanowi mieszaninę enancjomerów S oraz R. Escitalopram w swoim składzie chemicznym zawiera wyłącznie enancjomer S, który wykazuje się zdecydowanie wyższą efektywnością przeciwdepresyjną i anksjolityczną od enancjomeru R oraz mieszaniny obojga enancjomerów [105, 106]. Działanie escitalopramu charakteryzuje się najwyższą selektywnością spośród wszystkich SSRI, łącznie z citalopramem. Efekt terapeutyczny po zastosowaniu escitalopramu pojawia się już w pierwszych 2 tygodniach terapii, w przeciwieństwie do innych leków przeciwdepresyjnych, w przypadku których efekty leczenia widoczne są po 3–4 tygodniach. Porównania escitalopramu z citalopramem wskazują na podobną, bardzo dobrą tolerancję obydwu leków [107].

**Ñléłéñcáíúí çíäçäcñíúí íäðrñíé ná'çé ñíðñííçíí
– ñíäðléííúí äíççäíç'**

Ñíäíðçíí

Ððláññráëí èçñíðrñóðíúé íäçíð ñíäðléííúó äíççäíçé, ñíñíçñléúí äíççéíññé èñðíèúçíäíçí' ñléłéñcáíúó çíäçäcñíúí íäðrñíé ná'çé ñíðñííçíí ä ðrçèç-iúó íäèrññ' ó òrðèrçíñíðrð'çé ð'ðé ð'ñçöç-íñçö ðrñíðíéññáró.

Ráñíðú ð'ðláññráçèç çíóíðèròçç, ñíñí' úçíí' ç òrðèrçíäçííçé-íñçö ç òrðèrçíçííñç-íñçö ðrçèç-ç' è èíçáo ñáíléúíúéç ð'ðíðrðrñíçé äðóð'd'ú SSRJ. Èðíçí ñíäí, ð'íä-íðçíóñú ñíðrð'láñç-íñçéí ýóóíèñú èí-ííç' ð'ñçöç-íñçö çrãíçíäíçé. Íðçñííçíí írçäíçíí ð'ñíí äññðí-íçúçíí' ð'íäí-iúí ñçèð'ñíèú,í ñrçéí äíççéíçíí çíñíðrçöçç SSRJ. Ððláññráëíú ñrçéí ñíäðléííúí èçñíðrñóðíúí äíííúí, ná' çíííúí ñíäúéç ð'ðçéííí-íç' èç èíçíðññá ýñíé äðóð'd'ú.

Selektive Inhibitoren des Rückaufnahme von Serotonin – zeitgenössische Ansichten

Zusammenfassung

Der Artikel ist eine Übersicht der aktuellen Kenntnisse zur Möglichkeiten der Benutzung der selektiven Inhibitoren des Rückaufnahme von Serotonin in verschiedenen Bereichen der Psychopharmakotherapie. Die Autoren stellten die Informationen zu den pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Unterschieden zwischen den einzelnen Vertretern der SSRI Gruppe dar und betonten die daraus resultierenden therapeutischen Folgen. Es wurden die häufigsten, typischen Nebenwirkungen und die möglichen SSRI Interaktionen beschrieben. Es wurden auch die neuesten Meldungen zu der neuen Anwendung der Medikamente aus dieser Gruppe vorgestellt.

**Les inhibiteurs sélectifs de la reprise réversible de sérotonine
– revue de littérature actuelle**

Résumé

L'article présente la revue de littérature actuelle concernant les possibilités cliniques d'employer les inhibiteurs sélectifs de la reprise réversible de sérotonine dans les différentes domaines de la pharmacothérapie. Les auteurs présentent les informations décrivant les différences pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de SSRI et leurs conséquences thérapeutiques. On décrit aussi les nouvelles propositions d'application thérapeutique de SSRI.

Piśmiennictwo

1. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of psychiatry*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
2. Bazire S. *Psychotropic drug directory*. Jesses Farm: Mark Allen Publishing Ltd; 2001.
3. Stahl SM. *Podstawy psychofarmakologii depresji i choroby afektywnej dwubiegunowej*. Bielsko-Biała: Medica Press; 2003.
4. Stahl SM. *Not so selective serotonin reuptake inhibitors*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(7): 343–344.
5. Pużyński S. *Leki psychotropowe w terapii zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Ośrodek Informacji Naukowej „Polfa”; 2002.
6. Rzewuska M. *Leczenie zaburzeń psychicznych*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2003.
7. Pużyński S. *Leki hamujące selektywnie wychwyt serotoniny*. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL;

- 1996, s. 431–442.
8. Stahl SM. *Using secondary binding properties to select a not so selective serotonin reuptake inhibitor*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(12): 642–643.
 9. Pande AC, Saylor ME. *Severity of depression and response to fluoxetine*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1993; 8(4): 243–245.
 10. Ginestet D. *Fluoxetine in endogenous depression and melancholia versus clomipramine*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1989; 4(1): 37–40.
 11. Danjou P. *A randomized, double-blind, comparison of venlafaxine and fluoxetine in inpatients with major depression and melancholia*. Wystąpienie: XIX CINP, Washington DC, 1994.
 12. Cohn JB, Collins G, Ashbrook E i in. *A comparison of fluoxetine imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1989; 4(4): 313–322.
 13. Peet M. *Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants*. Brit. J. Psychiatry 1994; 164(4): 549–550.
 14. Simpson SG, DePaulo JR. *Fluoxetine treatment of bipolar II depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 1991; 11(1): 52–54.
 15. Shelton RC. *The combination of olanzapine and fluoxetine in mood disorders*. Expert. Opin. Pharmacother. 2003; 4(7): 1175–1183.
 16. Ferguson JM, Feighner JP. *Fluoxetine-induced weight loss in overweight non-depressed humans*. Int. J. Obes. 1987; 11(3): 163–170.
 17. Gray DS, Fujioka K, Devine W i in. *Fluoxetine treatment of the obese diabetic*. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992; 16(3): 193–198.
 18. Wise SD. *Clinical studies with fluoxetine in obesity*. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 55(1): 181–184.
 19. Bustillo JR, Lauriello J, Parker K i in. *Treatment of weight gain with fluoxetine in olanzapine-treated schizophrenic outpatients*. Neuropsychopharmacol. 2003; 28(3): 527–529.
 20. Tollefson GD, Holman SL, Saylor ME i in. *Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressant in major depression with and without anxious features*. J. Clin. Psychiatry 1998; 55: 59.
 21. Blomgren S, Tollefson GD, Saylor ME. *The course of psychomotor agitation during pharmacotherapy of depression: analysis from double-blind controlled trials*. San Diego CA: American Psychiatric Association;
 22. Beasley CM Jr, Saylor ME, Bosomworth JC i in. *High-dose fluoxetine: efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 1991; 11(3): 166–174.
 23. Emmanuel NT, Ware M, Brawman-Mintzer O. *Once weekly dosing of fluoxetine in the maintenance of remission in panic disorder*. J. Clin. Psychiatry 1999; 69: 299–301.
 24. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH i in. *Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo*. Am. J. Psychiatry 1998; 155(11): 1570–1577.
 25. Michelson D, Pollack M, Lydiard RB i in. *Continuing treatment of panic disorder after acute response: randomised, placebo-controlled trial with fluoxetine*. Brit. J. Psychiatry 1999; 174: 213–218.
 26. Schneier FR, Liebowitz MR, Davies SO. *Fluoxetine in panic disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 1991; 10: 119–121.
 27. Lopez-Ibor JJ Jr, Saiz J, Cottraux J i in. *Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1996; 6(2): 111–118.
 28. Montgomery SA, McIntyre A, Osterheider M i in. *A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 1993; 3(2): 143–152.
 29. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE i in. *Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine*

- in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behavioral and biological results.* Arch. Gen. Psychiatry 1990; 47(10): 926–932.
30. Tollefson GD, Birkett M, Koran L i in. *Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine.* J. Clin. Psychiatry 1994; 55: 69–76.
 31. Zitterl W, Meszaros K, Hornik K i in. *Efficacy of fluoxetine in Austrian patients with obsessive-compulsive disorder.* Wien. Klin. Wochenschr. 1999; 111(11): 439–442.
 32. Wheadon D, Bushnell WD, Steiner M. *A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg of paroxetine to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder.* prezentacja: American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting. Puerto Rico 1993.
 33. Waldinger MD, van De Plas A, Pattij T i in. *The selective serotonin re-uptake inhibitors fluvoxamine and paroxetine differ in sexual inhibitory effects after chronic treatment.* Psychopharmacol. 2002; 160(3): 283–289.
 34. Mendlewicz J. *Efficacy of fluvoxamine in severe depression.* Drugs 1992; 43(2): 32–37.
 35. Svestka J, Ceskova E, Rysanek R i in. *The status of fluvoxamine among the antidepressive agents.* Cesk. Psychiatr. 1992; 88(5): 209–219.
 36. Chabannes SF, Douge R. *Efficacy on anxiety of fluvoxamine vs. diazepam with anxiodepressed patients.* W: Stefanis CN, Soldatos CR, Rabavilas AD, red. *Psychiatry today. VIII World Congress of Psychiatry.* Abstracts. New York: Elsevier; 1989, s. 282.
 37. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA. *A multicentre double-blind comparative trial of fluvoxamine vs. lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice.* Acta Psychiatr. Scand. 1990; 81: 185–189.
 38. den Boer JA, Westenberg HGM, Kamerbeek WDJ. *Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders: a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1987; 2: 21–32.
 39. de Beurs E, van Balkom AJ, van Dyck R i in. *Long-term outcome of pharmacological and psychological treatment for panic disorder with agoraphobia: a 2-year naturalistic follow-up.* Acta. Psychiatr. Scand. 1999; 99(1): 59–67.
 40. Spiegel DA, Saeed SA, Bruce TJ. *An open trial of fluvoxamine therapy for panic disorder complicated by depression.* J. Clin. Psychiatry 1996; 57(8): 37–40.
 41. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M i in. *A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1990; 5(1): 17–30.
 42. Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M i in. *Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1996; 11(1): 21–29.
 43. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA i in. *Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo.* Arch. Gen. Psychiatry 1989; 46(1): 36–44.
 44. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW i in. *Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder.* Am. J. Psychiatry 1987; 144(12): 1543–1548.
 45. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. *SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder.* Am. J. Psychiatry 2002; 159(12): 2048–2054.
 46. Lapiere YD. *Controlling acute episodes of depression.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1991; 6 (2): 23–35.
 47. Aguglia E, Casacchia M, Cassano GB i in. *Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression.* Int. Clin. Psychopharmacol. 1993; 8(3): 197–202.
 48. Berti C, Doogan DP, Scott NR, Dinan TG. *Sertraline in the treatment of depressive disorders with associated anxiety.* J. Serotonin Res. 1995; 2(3): 151–170.

49. Mulholland C, Lynch G, King DJ i wsp.: *A double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for depressive symptoms in patients with stable, chronic schizophrenia*. J. Psychopharmacol. 2003; 17(1), 107-112.
50. Londborg PD, Wolkow R, Smith WT i in. *Sertraline in the treatment of panic disorder. A multi-site, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose investigation*. Brit. J. Psychiatry 1998; 173: 54-60.
51. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ i in. *Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial*. Arch. Gen. Psychiatry 1998; 55(11): 1010-1016.
52. Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K i in. *Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(7): 785-792.
53. Greist JH, Chouinard G, DuBoff E i in. *Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder*. Arch. Gen. Psychiatry 1995; 52: 289-295.
54. Kronig MH, Apter J, Asnis G i in. *Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder*. J. Clin. Psychopharmacol. 1999; 19(2): 172-176.
55. Bisslerbe JC, Lane RM, Flament MF. *A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder*. Eur. Psychiatry 1997; 12: 82-93.
56. Borkowska A, Pilaczynska E, Araszkievicz A i in. *The effect of sertraline on cognitive functions in patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr. Pol. 2002; 36(6): 289-295.
57. Tignol J, Stoker MJ, Dunbar GC. *Paroxetine in the treatment of melancholia and severe depression*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1992; 7(2): 91-94.
58. Tome MB, Cloninger CR, Watson JP i in. *Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: personality variables and response to paroxetine and pindolol*. J. Affect. Disord. 1997; 44(2-3): 101-109.
59. Tome MB, Isaac MT. *One year real world prospective follow-up study of a major depressive episode of patients treated with paroxetine and pindolol or paroxetine for 6 weeks*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1998; 13(4): 169-174.
60. Isaac MT, Tome MB. *Pindolol-paroxetine combination*. Am. J. Psychiatry 1997; 154(12): 1790-1791.
61. Zanardi R, Artigas F, Franchini L i in. *How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response?* J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17(6): 446-450.
62. Dunbar GC, Fuell DL. *The anti-anxiety and anti-agitation effects of paroxetine in depressed patients*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1992; 6(4): 81-90.
63. Dunbar GC, Cohn JB, Fabre LF i i. *A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed out-patients*. Brit. J. Psychiatry 1991; 159: 394-398.
64. Ravindran AV, Judge R, Hunter BN i in. *A double-blind, multicenter study in primary care comparing paroxetine and clomipramine in patients with depression and associated anxiety*. J. Clin. Psychiatry 1996; 58: 112-118.
65. Ballenger JC. *Comorbidity of panic and depression: implications for clinical management*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1998; 13(4): 13-17.
66. Oehrberg S, Christiansen PE, Behnke K i in. *Paroxetine in the treatment of panic disorder. A randomised, double-blind, placebo-controlled study*. Brit. J. Psychiatry 1995; 167(3): 374-379.
67. Lecrubier Y, Bakker A, Dunbar G i in. *A comparison of paroxetine, clomipramine and placebo in the treatment of panic disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 1997; 95(2): 145-152.
68. Lecrubier Y, Judge R *The Collaborative Paroxetine Study Investigators. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine, and placebo in panic disorder*. Acta Psychiatr. Scand. 1997; 95: 153-160.
69. Wheadon D, Bushnell WD, Steiner M. *A fixed dose comparison of 20, 40 or 60 mg of paroxetine*

- to placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Prezentacja: American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting. Puerto Rico 1993.
70. Zohar J, Judge R. OCD *Paroxetine Study Investigators*. *Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder*. Brit. J. Psychiatry 1996; 169(4): 468–474.
 71. Baldwin DS. *SSRIs in the treatment of generalized anxiety disorder*. Prezentacja: European College of Neuropsychopharmacology. Munich 2000.
 72. Baldwin DS, Birtwistle J. *Selective serotonin re-uptake inhibitors in anxiety disorders: room for improvement*. W: *Anxiolytics*. Briley M, Nutt D, red. Basel Birkhauser 55–75.
 73. Bellew KM, McCafferty JP, Lyengar M i in. *Short-term efficacy of paroxetine in generalized anxiety disorder: a double-blind placebo controlled trial*. Prezentacja: 153th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Chicago 2000.
 74. Bellew KM, McCafferty JP, Zaninelli R. *Paroxetine improves quality of life in patients with generalized anxiety disorder*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2000; 3(1): 226–227.
 75. Rocca P, Fonzo V, Scotta M i in. *Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder*. Acta. Psychiatr. Scand. 1997; 95(5): 444–450.
 76. Montgomery SA. *Long-term treatment of GAD*. Prezentacja: First International Forum on Mood and Anxiety Disorders. Monte Carlo 2000.
 77. Nemeroff CB. *Overview of the safety of citalopram*. Psychopharmacol. Bull. 2003, 37(1), 96–121,
 78. Keller MB. *Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from U.S. clinical trials*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61(12): 896–908.
 79. Shaw DM, Crimmins R. *A multicentre trial of citalopram and amitriptyline in major depressive illness*. W: Montgomery SA, red. *Citalopram: the new antidepressant from Lundbeck research*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1989, s. 43–49.
 80. König F, von Hippel C, Petersdorff T i in. *First experiences in combination therapy using olanzapine with SSRIs (citalopram, paroxetine) in delusional depression*. Neuropsychobiol. 2001; 43(3): 170–174.
 81. Guelfi JD, Strub N, Loft H. *Efficacy of intravenous citalopram compared with oral citalopram for severe depression. Safety and efficacy data from a double-blind, double-dummy trial*. J. Affect. Disord. 2000; 58(3): 201–209.
 82. Calabrese JR, Lønborg PD, Shelton MD, Thase ME. *Citalopram treatment of fluoxetine-intolerant depressed patients*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(5): 562–567.
 83. Thase ME, Ferguson JM, Lydiard RB i in. *Citalopram treatment of paroxetine-intolerant depressed patients*. *Depress. Anxiety* 2002; 16(3): 128–133.
 84. Thase ME, Feighner JP, Lydiard RB. *Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders*. J. Clin. Psychiatry 2001; 62(9): 683–687.
 85. Hovorka J, Herman E, Némecová II. *Treatment of interictal depression with citalopram in patients with epilepsy*. *Epilepsy. Behav.* 2000; 1(6): 444–447.
 86. Müller U, Murai T, Bauer-Wittmund T, von Cramon DY. *Paroxetine versus citalopram treatment of pathological crying after brain injury*. *Brain. Inj.* 1999; 13(10): 805–811.
 87. Hauser P, Khosla J, Aurora H i in. *A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C*. *Mol. Psychiatry* 2002; 7(9): 942–947.
 88. Soares CN, Poitras JR, Prouty J i in. *Efficacy of citalopram as a monotherapy or as an adjunctive treatment to estrogen therapy for perimenopausal and postmenopausal women with depression and vasomotor symptoms*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(4): 473–479.
 89. Humble M, Koczkas C, Wistedt B. *Serotonin and anxiety: an open study of citalopram in panic disorder*. W: red.: Stefanis CN, Soldatos CR, Rabavilas AD, red. *Psychiatry today: VIII World*

- Congress of Psychiatry*. Abstracts. New York: Elsevier 1989, s. 151.
90. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV i in. *A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder*. J. Clin. Psychiatry 1998; 59(10): 528–534.
 91. Wade AG, Lepola U, Koponen HJ i in. *The effect of citalopram in panic disorder*. Brit. J. Psychiatry 1997; 170: 549–553.
 92. Seedat S, van Rheede van Oudtshoorn E, Muller JE i in. *Reboxetine and citalopram in panic disorder: a single-blind, cross-over, flexible-dose pilot study*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2003; 18(5): 279–284.
 93. Varia I, Rauscher F. *Treatment of generalized anxiety disorder with citalopram*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17(3): 103–107.
 94. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E i in. *Efficacy of citalopram and moclobemide in patients with social phobia: some preliminary findings*. Hum. Psychopharmacol. 2002; 17(8): 401–405.
 95. Schneier FR, Blanco C, Campeas R i in. *Citalopram treatment of social anxiety disorder with comorbid major depression*. Depress. Anxiety. 2003; 17(4): 191–196.
 96. Montgomery SA, Kasper S, Stein D i in. *Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive compulsive disorder*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2001; 16: 75–86.
 97. Pallanti S, Quercioli L, Koran LM. *Citalopram intravenous infusion in resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(9): 796–801.
 98. McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S i in. *Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(7): 807–813.
 99. Koran LM, Chuong HW, Bullock KD i in. *Citalopram for compulsive shopping disorder: an open-label study followed by double-blind discontinuation*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(7): 793–798.
 100. Aboujaoude E, Gamel N, Koran LM. *A 1-year naturalistic follow-up of patients with compulsive shopping disorder*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(8): 946–950.
 101. Zimmerman M, Breen RB, Posternak MA. *An open-label study of citalopram in the treatment of pathological gambling*. J. Clin. Psychiatry 2002; 63(1): 44–48.
 102. Reist C, Nakamura K, Sagart E i in. *Impulsive aggressive behavior: open-label treatment with citalopram*. J. Clin. Psychiatry 2003; 64(1): 81–85.
 103. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E i in. *The efficacy of citalopram in the treatment of premature ejaculation: a placebo-controlled study*. Int. J. Impot. Res. 2002; 14(6): 502–505.
 104. Waldinger MD, Zwinderman AH, Olivier B. *SSRIs and ejaculation: a double-blind, randomized, fixed-dose study with paroxetine and citalopram*. J. Clin. Psychopharmacol. 2001; 21(6): 556–560.
 105. Croom KF, Plosker GL. *Escitalopram: a pharmacoeconomic revive of its use in depression*. Pharmacoeconom. 2002; 21(16): 1185–1209.
 106. Fabre V, Hamon M. *Mechanisms of action of antidepressants: new data from escitalopram*. Encephale 2003; 29(3): 259–265.
 107. Lepola UM, Loft H, Reines EH. *Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2003; 18(4): 211–217.

Otrzymano: 19.12.2003

Zrecenzowano: 25.02.2004

Przyjęto do druku: 1.03.2004

Dominika Dudek i wsp.

Adres: Klinika Psychiatrii Dorosłych CM UJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 21A