

# Majör Depresif Bozukluk Tedavisinde Venlafaksin ve Fluoksetinin Etkinlikleri ve Güvenirliklerinin Karşılaştırılması\*

A. Ertan TEZCAN, Murat KULOĞLU, Fahrettin ÜLKEROĞLU, Murad ATMACA, Cafer KARABULUT, Figen ÇULHA, Mustafa NAMLI

## ÖZET

*Bu çalışmada, venlafaksin ve fluoksetinin majör depresif bozukluktaki tedavi etkinlikleri ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma grubunu Haziran 1996-Ocak 1997 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran yaşları 27-61 arasında değişen DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresif bozukluk tanısı konulan 61 hasta oluşturmuştur. Venlafaksin 75-225 mg/gün ve fluoksetin 20-60 mg/gün rastgele tek-kör olarak verilmiştir. Tedavi etkinlikleri 2,4,6 ve 8. haftalarda Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D) ve Klinik Global İzleme (KGI), yan etkiler Udvalget for Kliniske Undersegelser (UKU) yan eki değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir. Sekiz haftanın sonunda HAM-D skorlarında başlangıca göre % 50'nin altında azalma ve KGI skorlarında iki puanlık azalma tedaviye olumlu yanı olarak kabul edilmiştir. Tedaviyi tamamlayan hastalardan venlafaksin kullananların % 79.2'sinin, fluoksetin kullananların % 73.9'unun, düzelme ölçütlerine yanıt verdikleri ve her iki ilacın güvenirlilik profillerinin benzerlik gösterdikleri gözlenmiştir.*

*Anahtar kelimeler: Majör depresif bozukluk, venlafaksin, fluoksetin*

*Düşünen Adam; 1997, 10 (3): 12-16*

## SUMMARY

*In our study, we have compared the efficacy and safety of 75-225/day of venlafaxine and 20-60 mg/day of fluoxetine in patients with major depression, diagnosed according to DSM-IV criteria. A total of 61 patients, aged between 27-62 years entered an 8 week, single blind controlled study. Efficacy and safety for both drugs was comparable. The efficacy variables were the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Clinical Global Impressions (CGI), and Udvalget for Kliniske Undersegelser side effect rating scales. Response was defined in the protocol as at least a 50 % decrease in HAM-D total score from baseline to endpoint in and an improvement of a least two points in the CGI rating in the therapy phase (week 8). Regarding the comparative efficacy, no significant different between the two treatment groups were found on the HAM-D total score, prospectively defined as the main efficacy measure. Overall safety and tolerability were good for both drugs.*

*Key words: Major depressive disorder, venlafaxine, fluoxetine*

## GİRİŞ

Depresif bozukluklar uzun süreli tedavi edilmesi gereken kronik hastalıklardır <sup>(1)</sup>. Trisiklik antidepressanların ve MAO inhibitörlerinin uzun süreli tedavi-

de hastayı olumsuz etkileyen yan etkileri, depresif bozuklukların tedavisinde yaşam kalitesine verilen önemin artması, depresif bozuklukların psikofarmakoterapisinin önemli pazar payı oluşturması ve psikobiyolojisiindeki gelişimler sonucu; serotonin geri

\*Bahar sempozyumları I, 23-26 Nisan 1997, Kemer-Antalya'da poster bildiri olarak sunulmuştur. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

alım inhibitörleri (SSRI) ve son olarak venlafaksin kullanıma sunulmuştur.

Selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin çeşitli klinik çalışmalarda antidepresan etkinliği ve güvenirliliği plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (2,3). Venlafaksin ise kimyasal bakımdan MAO inhibitörleriyle, trisiklik ve heterosiklik antidepresanlarla ve SSRI'lerle hiçbir ilişkisi yoktur. Gerek venlafaksin, gerekse başlıca aktif metaboliti olan O-desmetilvenlafaksin, serotonin ve norepinefrin geri alımını güçlü bir biçimde inhibe eder ve dopamine daha az etki eder (4,5). Plasebo kontrollü ve karşılaştırılmalı çalışmalarda, majör depresif bozukluğu olan hastalarda etkinliği ve güvenirliliği belirlenmiştir (6,7).

Bu çalışmada, çalışmaya başlanıldığı tarihte ülkemizde venlafaksin yaygın olarak denenmemiş olması nedeniyle venlafaksin ve fluoksetinin majör depresif bozukluktaki tedavi etkinlikleri ve yan etkileri açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubunu Haziran 1996-Ocak 1997 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Psikiyatri polikliniğine başvuran, yaşları 27-62 arasında değişen ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı alan toplam 61 hasta oluşturdu (8). Hastalar rastgele ve tek-kör çalışmaya alındı.

### Araştırmadan dışlama ölçütleri

1. Semptomların en az iki haftadır devam etmiyor olanlar
2. Çalışmaya alındıktan önceki 2 hafta içinde başka herhangi bir tedavi almış olanlar
3. Şizofreni veya bipolar bozukluk öyküsü olanlar
4. Halihazırda organik bozukluğu olanlar
5. Hamile ve çocuk emziren kadınlar ve 18 yaş altındakiler
6. Fiziksel hastalıkları nedeniyle tedavi görenler çalışmaya alınmadı.

Olgular ilk görüşmede detaylı medikal ve psikiyatrik öykü gözden geçirildikten sonra kendilerini poliklinikten takip edecek hekim tarafından hastalara

rastgele venlafaksin veya fluoksetin başlandı. Fiziksel muayene, EKG, rutin kan biyokimyası ve hematolojik testler de başlangıçta tüm hastalarda gözden geçirildi. Kullanılan ilaca kör olan diğer araştırmacı tarafından bu çalışma için tarafımızdan hazırlanan sosyodemografik bilgi formları her hasta için ayrı bir form kullanılarak dolduruldu ve hastalara tedavinin başlangıcında, 2, 4, 6 ve 8. haftalarında çalışma araçları uygulandı.

### Çalışma araçları

*Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)*: Depresif hastalarda belirtilerin şiddetini saptamada yaygın olarak kullanılan bu ölçeğin 17, 21 ve 24 madde içeren formları mevcuttur. Çalışmamızda depresyonun şiddetini ve tedaviyle olan değişimi değerlendirmek için 21 maddeden oluşan HAM-D kullanılmıştır. Maddeler, 0-4 arasında depresyonun şiddetine göre derecelendirilmektedir. HAM-D skorları depresif duygudurumu yansıtan yanı sıra, intihar düşüncesi, uyku bozukluğu, anksiyete, ajitasyon, kognitif bozukluk, retardasyon ve somatizasyon öğelerini de yansıtır (9).

*Klinik Global İzleme (KGI)*: Hastaların; hasta değil "1", ileri derecede hasta "7" arasında değerlendirilebildikleri, 7 dereceli bir değerlendirme ölçeğidir. Depresyonun şiddetine ve klinik çalışmalar sırasında hastanın tedaviye verdiği yanıtla ilişkin genel bir değerlendirme yapmak amacıyla geliştirilen bu ölçek, hastalığın şiddeti ve ilaç tedavisiyle sağlanan genel düzelme olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (10).

*Udvalget for Kliniske Undersegelser (UKU) yan etki değerlendirme ölçeği*: Dört ana başlık altında (ruhsal, nörolojik, otonomik ve diğer) 48 itemlik yan etki değerlendirme ölçeğidir. Varolan yan etkinin hastanın günlük performansını etkilemesi; yan etki yok "0", hastanın günlük performansını belirgin bir şekilde etkileyen yan etkiler "3" arasında değerlendirebildikleri, 4 dereceli bir değerlendirme ölçeğidir (11).

### Tedavinin uygulanması

Venlafaksin 75 mg/gün başlandı, ikinci haftada 150 mg/gün, dördüncü haftada 225 mg/gün'e çıkarıldı. Fluoksetin 20 mg/gün başlandı, ikinci haftada 40

mg/gün, dördüncü haftada 60 mg/gün'e çıkarıldı. Optimal tedavi dozu olarak ise, venlafaksin 225 mg/gün, fluoksetin 60 mg/gün uygulandı.

### Tedavi etkinliği

Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), KGI ve klinik gözlemdi. Tedavi sırasında ilk ve son HAM-D skorlarında en az % 50'lik azalma ve KGI de en az 2 puanlık bir düzelme tedaviye yanıt olarak kabul edildi.

### Verilerin değerlendirilmesi

Verilerin değerlendirilmesi için SPSS Microsoft Windows 6.0 istatistik paket programından faydalanılarak Student t, Student bağımlı örneklem t, Student bağımsız örneklem t, Ki-kare ve Wilcoxon işaret testleri uygulandı.

## BULGULAR

### Sosyodemografik özellikler

Çalışma grubunu yaşları 27-62 (ort. 35.04±8.63 yıl) arasında değişen ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı alan toplam 61 hasta oluştu. Hastaların 33'ü venlafaksin, 28'i fluoksetin tedavisine alındı.

Venlafaksin verilen grubun 19'u (% 57.6) kadın, 14'ü (% 42.4) erkekti. Yaş ortalaması 34.81±8.71 yıl, hastalık sürelerinin ortalaması 2.84±2.93 yıl idi.

Fluoksetin kullanan grubun 17'si (% 60.7), kadın, 11'i (% 39.3) erkekti. Yaş ortalaması 35.32±8.54 yıl, hastalık sürelerinin ortalaması 2.97±3.04 yıl idi. Her iki grup arasında sosyodemografik ve klinik özellikler arasında istatistiksel bir farklılık belirlenmemiş olup (p>0.05), veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Çalışmanın bu bölümden sonraki istatistiksel değerlendirmeler tedaviyi tamamlayan hastalarda yapıldı (venlafaksin grubunda 24, klomipramin grubunda 23 hasta). Her iki grubunda tedavinin başlangıcında HAM-D ve KGI skorları ölçüldü ve skorlar arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (Tablo 2).

Venlafaksin tedavisine alınan hastalarda HAM-D skorlarında azalma başlangıca göre ilk ölçüm yapılan ikinci haftada istatistiksel yönden anlamlı idi (p<0.05) ve bu anlamlılık ilerleyen haftalarda yapılan ölçümlerde devam etti (Tablo 3).

Fluoksetin tedavisinde alınan hastalarda HAM-D skorlarında azalma başlangıca göre ilk ölçüm yapılan ikinci haftada düşme gözlemlendi ancak bu düşüş istatistiksel yönden anlamlı değildi (p>0.05). Dör-

Tablo 2. Çalışmayı tamamlayan venlafaksin ve fluoksetin grupları tedavi başlangıcındaki HAM-D ve KGI skorları başlangıç ortalamaları

	Venlafaksin (n=24)	Fluoksetin (n=23)	İstatistik test t* ya da z**	p
HAM-D	37.70±6.07	36.61±6.37	36.61±6.37	0.73
KGI	5.18±0.75	5.07±0.67	5.07±0.67	0.67

\* Student bağımsız örneklem t testi, \*\* Wilcoxon işaret testi.

Tablo 1. Venlafaksin ve fluoksetin gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri

	Venlafaksin (n=33)	Fluoksetin (n=28)	İstatistik test t* ya da X <sup>2</sup> **	p
Yaş ortalaması	34.81±8.71	35.52±8.54	t=-0.27	0.23
Cinsiyet				
Kadın	19 (% 57.6)	17 (% 60.7)	X <sup>2</sup> =0.05	0.63
Erkek	14 (% 42.4)	11 (% 39.3)		
Medeni durum				
Evli	23 (% 69.7)	19 (% 67.9)	X <sup>2</sup> =0.65	0.77
Bekar	7 (% 21.2)	7 (% 25)		
Dul	3 (% 9.1)	2 (% 7.1)		
Sosyodemografik düzey				
Yüksek	6 (% 18.2)	5 (% 18.8)	X <sup>2</sup> =0.39	0.54
Orta	17 (% 51.5)	15 (% 53.6)		
Düşük	10 (% 30.3)	8 (% 28.6)		
Ortalama hastalık süresi (yıl)	2.84±2.93	2.97±3.04	t=-0.28	0.86

\* t testi, \*\* ki-kare testi.

**Tablo 3.** Venlafaksin grubunda haftalara göre HAM-D skorlarında azalma (Wilcoxon testi kullanılmıştır)

Hafta	HAM-D ort.	Standart sapma	Bir önceki değerlendirilmeye göre fark (z)	p
Başlangıç	37.7	6.1		
2	29.5	5.8	-3.7	<0.05
4	25.3	5.6	-3.0	<0.05
6	22.3	5.9	-1.9	>0.05
8	16.4	5.5	-3.4	<0.05

**Tablo 4.** Fluoksetin grubunda haftalara göre HAM-D skorlarında azalma (Wilcoxon testi kullanılmıştır)

Hafta	HAM-D ort.	Standart sapma	Bir önceki değerlendirilmeye göre fark (z)	p
Başlangıç	36.6	6.4		
2	33.7	7.8	-1.8	>0.05
4	29.3	5.7	-3.1	<0.05
6	23.8	4.3	-2.9	<0.05
8	17.1	4.5	-3.4	<0.05

**Tablo 5.** Çalışmayı tamamlayan venlafaksin ve fluoksetin grupları başlangıç ve 8. hafta HAM-D ve KGI skorlarının karşılaştırılması

	Venlafaksin		İstatistik test t* ya da z**	p	Fluoksetin		İstatistik test t ya da z	p
	Başlangıç	8. hafta			Başlangıç	8. hafta		
HAM-D	37.70±6.07	17.13±4.53	t=9.46	<0.001	36.61±6.43	17.12±4.51	t=8.04	<0.001
KGI	5.18±0.75	2.29±1.23	z=-5.08	<0.001	5.07±0.67	2.37±1.34	z=-4.01	<0.001

\*Student bağımlı örneklem t testi, \*\*Wilcoxon işaret testi.

**Tablo 6.** Venlafaksin ve fluoksetin gruplarının 8. hafta HAM-D, KGI skorlarının karşılaştırılması

	Venlafaksin (n=24)	Fluoksetin (n=23)	İstatistik test t* ya da z**	p
HAM-D	17.1±4.53	17.12±4.51	t=0.74	>0.05
KGI	2.29±1.23	2.37±1.34	z=-0.69	>0.05

\* Student bağımlı örneklem t testi, \*\* Wilcoxon işaret testi.

**Tablo 7.** Yan etki sıklığının tedavi gruplarına göre dağılımı\*

Yan etkiler	Venlafaksin		Fluoksetin	
	n	%	n	%
Tremor	2	6.1	-	-
Uyku süresinde azalma	4	12.1	6	21.4
Ağız kuruluğu	7	21.2	-	-
Bulantı	6	18.2	5	17.9
Diyare	1	3	4	14.3
Konstipasyon	4	12.1	-	-
Baş dönmesi	4	12.1	-	-
Görme bozukluğu	2	6.1	-	-
Terleme	4	12.1	-	-
Kilo artışı	1	3	-	-
Kilo kaybı	-	-	4	14.3
Eretil disfonksiyon	1	3	3	10.7
Baş ağrısı	7	21.2	6	21.4
Sinirlilik	3	12.5	6	21.4
Ateş	4	16.7	-	-

\*Bazı hastalarda birden fazla yan etki ortaya çıkması nedeniyle yan etki oranı % 100'ün üzerindedir.

düncü hafta yapılan ölçümde ise skorlardaki düşüş anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) ve bu anlamlılık ilerleyen haftalarda yapılan ölçümlerde devam etti (Tablo 4).

Çalışmamızda her iki grubunda 1. ve 8. hafta HAM-D ve KGI skorları da karşılaştırıldı. Başlangıca göre her iki ilacın da HAM-D ve KGI skorlarında istatistiksel yönden anlamlı derecede etkinliği gözlemlendi (Tablo 5).

Tedavi etkinliğine yanıt olarak kabul edilen ilk görüşme ile 8. haftalardaki değerlendirme arasında HAM-D skorlarında en az % 50 ve KGI'deki en az 2 puan azalma kriterlerine göre; venlafaksin kullanan hastaların 19'unun (% 79.2), fluoksetin kullanan hastaların 17'sinin (% 73.9) tedaviye pozitif yanıt verdikleri saptandı. Her iki ilacın antidepresan etkinliklerinin istatistiksel yönden birbirlerine bir üstünlüğü olmadığı belirlendi (Tablo 6).

Yan etkiler nedeniyle fluoksetin kullanan hastaların 9'u (% 34.8) yan etki bildirmişlerdir. Yan etkiler nedeniyle fluoksetin kullanımına ara verilmemiştir. Venlafaksin kullanan ve ağız kuruluğu, aşırı terleme, aşırı bulantı tanımlayan iki hastanın ilaçları yan etkileri nedeniyle tarafımızdan kesilmiştir.

Venlafaksin kullanan ancak tedaviye devam etmeyen yedi, fluoksetin kullanan ve tedaviye devam etmeyen beş hastanın ise tedaviye devam etmeme nedenleri, yan etkileri nedeniyle ilaçlarını kesip kes-

medikleri ise belirlenememiştir. Ancak klinik gözlemlerimiz çalıştığımız bölge insanının ilaçlarla ilgili yan etkiler ortaya çıktığında, yakınlarının da telkinleriyle ilaçları kestikleri ve çoğunlukla tekrar başvuruda bulunmadıkları şeklindedir. İlaçlara ait belirtilen yan etkiler Tablo 7'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

Antidepresanların ciddi depresyonlara iyi yanıt vermediği ancak hafif ve ılımlı depresyonlarda iyi sonuç alındığına dair yayınlar bulunmaktadır (12). Çalışmamızda, gerek venlafaksin gerek fluoksetin kullanan hastalarda % 79 ve % 74 gibi yüksek oranlarda antidepresan tedaviye yanıt gözlenmiştir.

Venlafaksin ile fluoksetin antidepresan etkinliklerinin karşılaştırıldığı çift kör bir çalışmada venlafaksin fluoksetine göre üstünlüğü bildirilmiştir (13). Çalışmamızda ise antidepresan tedaviye yanıt açısından venlafaksin fluoksetine istatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlüğü belirlenmemiştir. Çalışmaya katılan hastalarda HAM-D ve KGİ skorlarına göre yapılan değerlendirmeler venlafaksin ve fluoksetinin etkin antidepresanlar olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda venlafaksin etkinliğinin erken başladığı gözlenmiş olup bu bulgumuz literatür ile uyumluydu (5,14,15). Fluoksetinin etkinliği de SSRI'ların antidepresan etkisinin, birkaç haftalık sürekli tedaviden sonra tam olarak ortaya çıktığını bildiren çalışmalar ile uyumluydu (12,16).

Venlafaksin, in vitro olarak muskarinik, histaminergik ya da alfa 1 adrenerjik reseptörlere hemen hemen hiç afinite göstermediği, bu reseptörlerdeki aktivitenin, başka psikotrop ilaçlarda sık sık gözlenen çeşitli antikolinergik, sedatif ve kardiyovasküler yan etkilerle ilişkili olduğu varsayıldığı antikolinergik benzeri yan etkilerin, SSRI'leriyle olduğu gibi venlafaksinle de meydana gelebileceği bildirilmiştir (17). Venlafaksinle ve tradozon ile yapılan 2897 hastalık bir araştırmada venlafaksin kullanan hastaların % 19'unun yan etkiler nedeniyle tedaviyi bıraktığı, yan etkilerin büyük sıklıkta tedavinin ilk 2-3 haftasında ortaya çıktığı, bulantının ilaç kesilmesine neden olan en önemli yan etki olduğu bildirilmiştir (18).

Çalışmamızda da iki hastaya verilen venlafaksin aynı yan etki nedeniyle kesilmiştir. Her iki ilaç içinde, yan etkiler konusundaki bulgularımız, daha önce bu konuda yapılmış çalışma sonuçlarını destekler nitelikteydi (17-20).

Sonuç olarak majör depresif bozukluk tedavisinde venlafaksin verilen hastaların HAM-D ve KGİ skorlarında, fluoksetinle tedavi edilen hastalara oranla özellikle ilk haftalarda daha fazla azalma oldu. Ancak bu farklılık 6. hafta sonunda istatistiksel anlamlılığını yitirmekteydi. Her iki ilacın güvenilirlik profilleri benzerlik göstermekteydi.

## KAYNAKLAR

1. Kupfer DJ: Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 52(Suppl):28-34, 1991.
2. Pande AC, Saylor ME: Severity of depression and response to floxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 8:243-5, 1993.
3. Stark P, Hardison CD: A review of multicenter controlled studies of fluoxetine versus imipramine and placebo in out-patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 46:53-8, 1985.
4. Muth EA, Haskins JT, Moyer JA, et al: Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45.030 an ethyl cyclehexanol derivative. *Bio Pharmacol* 35:4493-7, 1986.
5. Mendlewicz J: Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 10(Suppl 2):5-13, 1995.
6. Schweizer E, Freighner J, Mandos LA, et al: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 55:104-8, 1994.
7. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al: A comparison of venlafaxin, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:99-106, 1994.
8. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth edition). Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.
9. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278-96, 1967.
10. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross sectional study of side effects in neuroleptic treatment patients. *Acta Psychiatr Scand* 76(Suppl 334):81-94, 1987.
11. Väisänen E, Ranta P, Nummiko-Pikanen A, Tienari P: Mianserin hydrochloride in the treatment of obsessional states. *J Int Med Res* 5:289-95, 1977.
12. Kocsis JH, Croughan JL, Katz MM, et al: Response to treatment with antidepressants of patients with severe or moderate nonpsychotic depression and of patients with psychotic depression. *Am J Psychiatry* 147:621-4, 1990.
13. Clerc GE, Ruimy P, Verdau-Paillès J: A double blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 9:139-43, 1994.
14. Guelfi JD, White C, Maghig A: A randomized double blind comparison of venlafaxine a placebo in inpatients with major depression and melancholia. *Clin Neuropharmacol* 15(Suppl 1, part B):323-34, 1992.
15. Montgomery SA: Rapid onset of action of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 10(Suppl 2):21-7, 1995.
16. De Vane CL: Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl 2):13-20, 1992.
17. Effexor prescribing information. Wyeth-Ayerst Laboratories, Philadelphia, PA.
18. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, et al: A comparison of venlafaxin, trazodone, and placebo in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:99-106, 1994.
19. Segraves RT: Sexual dysfunction complicating the treatment of depression. *J Clin Psychiatry Monography* 10:75-9, 1992.
20. Herman JB, Brotman AW, Pollack MH, et al: Fluoxetine induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 51:25-7, 1990.