

Praca pogładowa

Review

JAN JARACZ, JANUSZ RYBAKOWSKI

Fluwoksamina – najdłużej stosowany lek z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny

Fluvoxamine – selective inhibitor of serotonin reuptake of the longest duration of use

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Fluwoksamina jest selektywnym inhibitorem wychwytu serotoniny. Po raz pierwszy została zarejestrowana w Europie dla leczenia depresji w 1983 roku, wyprzedzając o 4 lata rejestrację fluoksetyny w USA. Liczne randomizowane badania kliniczne potwierdziły jej skuteczność w leczeniu depresji, w tym także depresji o znacznym nasileniu, jak również w profilaktyce zaburzeń afektywnych jednobiegunowych. Fluwoksamina znalazła także zastosowanie w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych oraz fobii społecznej i zaburzeń lękowych z napadami paniki. Jej przydatność w leczeniu spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych oraz jako lek pomocniczy w schizofrenii wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Fluwoksamina jest na ogół lekiem dobrze tolerowanym, powoduje podobne jak inne selektywne inhibitory wychwytu serotoniny działania niepożądane, przy czym niektóre z nich np. dysfunkcje seksualne występują rzadziej. Główne interakcje farmakokinetyczne (m.in. z klozapiną) wynikają z faktu, że fluwoksamina jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP1A2.

SUMMARY

Fluvoxamine is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) of the longest duration of use. It was first registered in Europe for treatment of depression in 1983 preceding registration of fluoxetine in the United States by 4 years. A number of randomized clinical studies confirmed the efficacy of fluvoxamine in treatment of depression including severe depressive episodes as well as in prophylactic treatment of unipolar affective disorder. Fluvoxamine is also effective in obsessive-compulsive disorder, social phobia and panic disorder. Its usefulness in treatment of obsessive-compulsive spectrum disorders and as an adjunct medication in schizophrenia needs confirmation in further studies. Fluvoxamine is generally well tolerated but may cause side effects similar to other SSRI's. Some like sexual dysfunction are less common. Main pharmacokinetic interactions (among other with clozapine) are related to the fact, that fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P450 CYP1A2.

Słowa kluczowe: fluwoksamina, selektywne inhibitory wychwytu serotoniny, depresja, zaburzenia lękowe, zespół natręctw

Key words: fluvoxamine, selective serotonin reuptake inhibitors, depression, anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder

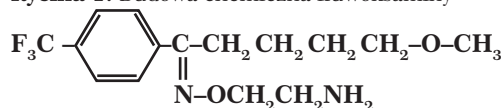
WSTĘP

Fluwoksamina została zsyntetyzowana w laboratoriach firmy Duphar w 1971 roku. Lek zarejestrowano po raz pierwszy w Szwajcarii w 1983 roku, a w Wielkiej Brytanii w 1986 roku. Wprowadzenie fluwoksaminy do leczenia depresji w Europie wyprzedziło o kilka lat pierwszą rejestrację fluoksetyny w Stanach Zjednoczonych, która miała miejsce w 1987 roku. Wynika z tego, że fluwoksamina jest obecnie najdłużej stosowanym lekiem z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI).

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE FLUWOKSAMINY

Fluwoksamina jest związkiem o nazwie chemicznej: (E) -5-metoksy-4' trójfluoro-metylwalerofenonem 0-2-aminoetylooksymu. W przeciwieństwie do leków trójpierścieniowych oraz pozostałych leków z grupy SSRI jest związkiem o budowie jednopierścieniowej (ryc. 1). Fluwoksamina jest jedynym lekiem z grupy SSRI, który w cząsteczce nie posiada chiralnego atomu węgla, co powoduje, że nie jest mieszaniną aktywnej farmakologicznie racemicznych postaci lewoskrętnej (S) i nieaktywnego R-enancjomeru.

Rycina 1. Budowa chemiczna fluwoksaminy



WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Fluwoksamina, jest inhibitorem transportera serotoniny o sile działania większej od fluoksetyny i słabszej od paroksetyny i sertraliny. Jej wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny jest słaby, podobny jak fluoksetyny i słabszy w porównaniu z paroksetyną i sertralina. Fluwoksamina wykazuje niewielkie powinowactwo do receptora muskarynowego oraz histaminowego. Natomiast wyróżnia się najsilniejszym w grupie SSRI powinowactwem do receptorów sigma (1) (53). Te właściwości farmakologiczne warunkować mogą specyficzne działanie kliniczne oraz profil działań niepożądanych.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

Po podaniu doustnym, fluwoksamina wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego. Maksy-

malne stężenie w surowicy obserwuje się po 1,5-8 godzinach i czas ten nie jest uzależniony od rodzaju spożywanych pokarmów. Z uwagi na efekt pierwszego przejścia przez wątrobę biodostępność leku ocenia się na około 50%. Fluwoksamina wiąże się w 77% z białkami osocza. Jest metabolizowana w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450, a 9 zidentyfikowanych metabolitów to substancje nieaktywne farmakologicznie, które wydalane są z moczem. Okres półtrwania leku wynosi 17-22 godzin.

Fluwoksamina jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP1A2, co wiąże się z zahamowaniem metabolizmu jego substratów: klozapiny, olanzapiny, propranololu, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, teofiliny oraz warfaryny. Podobny, choć nieco mniejszy wpływ fluwoksaminy na CYP3A4 powoduje spowolnienie metabolizmu alprazolamu, diazepamu, metadonu, risperidonu i tioridazyny. Opisywano także interakcje fluwoksaminy z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 (amitryptylina, klomipramina, diazepam, imipramina, omeprazol i propranolol). Nie stwierdzono natomiast interakcji farmakokinetycznych fluwoksaminy z litem oraz alkoholem(31).

FLUWOKSAMINA W LECZENIU DEPRESJI

Porównanie z imipraminą i placebo

W 1984 roku opublikowano wyniki pierwszych, wielośrodkowych badań, których celem była ocena skuteczności i tolerancji fluwoksaminy w leczeniu depresji (1). Po 6 tygodniach leczenia fluwoksaminą obserwowano zmniejszenie nasilenia depresji wg skali depresji Hamiltona (HAMD) o 59%, natomiast w grupie chorych leczonych imipraminą o 52%, a placebo o 32%. W następnych latach ukazały się doniesienia, w których potwierdzono podobny efekt kliniczny obu leków (18, 45). Wyniki niektórych z opublikowanych badań wydają się wskazywać na nieznacznie większą skuteczność fluwoksaminy (Feighner i wsp. 1989) (22), a także szybszy w porównaniu z imipraminą początek działania (Dominguez i wsp. 1985) (18). Autorzy cytowanych prac stosowali imipraminę i fluwoksaminę w dawce 150–300 mg przez okres 4-6 tygodni. W innych opublikowanych niedawno badaniach nasilenie depresji wg HAMD w grupie chorych leczonych imipraminą uległo redukcji w stopniu większym niż w grupie chorych, którym podawano fluwoksaminę, natomiast odsetek pacjentów u których uzyskano poprawę kliniczną wyrażoną zmniejszeniem nasilenia depresji o >50% był podobny (van den Broek i wsp. 2004) (8).

Podsumowując można stwierdzić, że na 6 przeprowadzonych badań porównawczych fluwoksaminy, imipraminy (w dawkach 150-300 mg) i placebo u chorych na depresję:

w 5 wykazano podobne efekty kliniczne imipraminy i fluwoksaminy, które przewyższały placebo (1, 18, 45, 27, 8), w jednym fluoksetyna była skuteczniejsza od imipraminy i placebo (22).

Porównanie z innymi lekami

Skuteczność fluwoksaminy porównywano także z innym trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym – kломipraminą. W pięciu badaniach, którymi objęto 211 chorych, fluwoksamina w dawce powyżej 200 mg powodowała zmniejszenie nasilenia depresji wg HAMD o 54-73%, a kломipramina w dawce 100-200 mg/dobę o 59-78% (42, 15, 16, 17, 56). Fluwoksamina wykazywała także podobne działanie przeciwdepresyjne jak inne SSRI: fluoksetyna (14) i paroksetyna (40).

Przeprowadzono także badania u chorych na depresję w wieku podeszłym. Zdaniem Kelletta (1991) (39) ich wyniki pozwalają uznać fluwoksaminę za lek skuteczny i bezpieczny w tej grupie chorych. Działanie przeciwdepresyjne fluwoksaminy (200 mg/dobę) w grupie chorych starszych było podobne do sertraliny stosowanej w dawce 150 mg na dobę (66).

Fluwoksamina w leczeniu depresji ciężkiej oraz depresji z objawami psychotycznymi

Niektóre badania kliniczne wykazały przydatność fluwoksaminy u chorych z ciężką depresją, którą niektórzy autorzy definiowali jako suma > 26 (57, 81) lub ≥ 30 punktów wg HAMD (21). Poprawa po pierwszym tygodniu leczenia była czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi terapeutycznej po 4 tygodniach terapii (57).

Objawy psychotyczne występują u 17-25% chorych w okresie epizodu depresyjnego. W tej grupie chorych monoterapia przy użyciu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych powoduje poprawę kliniczną u 30-40% leczonych osób. W badaniu typu otwartego, po 6 tygodniach leczenia fluwoksaminą w dawce 300 mg/dobę u 84% chorych na depresję z objawami psychotycznymi nastąpiło zmniejszenie nasilenia depresji poniżej 8 punktów wg HAMD (26). Podobnie wysoki wskaźnik popraw potwierdzono w badaniu metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano efekty leczenia: fluwoksaminą 300 mg/dobę i placebo oraz fluwoksaminą (300 mg/dobę) i pindololem (7,5 mg na dobę). W obu badanych grupach efekt klinicz-

ny wystąpił u 80% badanych, przy czym w grupie leczonej pindololem poprawa nastąpiła szybciej (79). Porównywano także skuteczność fluwoksaminy i wenlafaksyny w dawce 300 mg na dobę u 28 chorych z objawami depresji psychotycznej. Po 6 tygodniach leczenia u 78,6% chorych leczonych fluwoksaminą oraz u 58,3% leczonych wenlafaksyną uzyskano poprawę określoną jako nasilenie depresji <8 punktów wg HAMD oraz ustąpienie objawów psychotycznych (80). Przedstawione badania zostały przeprowadzone w jednej z klinik uniwersyteckich w Mediolanie. Jak dotąd nie potwierdzono skuteczności monoterapii fluwoksaminą u chorych na depresję z objawami psychotycznymi w innych ośrodkach.

Fluwoksamina w profilaktyce nawrotów depresji po uzyskaniu remisji

Liczba nawrotów u chorych na zaburzenia depresyjne nawracające, u których po 18 tygodniach podtrzymującego leczenia fluwoksaminą w dawce 100 mg na dobę uzyskano poprawę była w okresie 12 miesięcy profilaktycznego stosowania leku istotnie mniejsza (13%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (35%) (72). W okresie 2-letniej obserwacji 64 chorych z częstymi nawrotami depresji, fluwoksamina w dawce 200 mg na dobę powodowała istotne zmniejszenie ryzyka nawrotów wykazując podobną skuteczność jak sertralina zastosowana w dawce 100 mg/dobę (24).

FLUWOKSAMINA W ZABURZENIACH LĘKOWYCH Z NAPADAMI PANIKI

W 1964 roku Donald Klein (41) jako pierwszy opisał zmniejszenie liczby napadów paniki u chorych leczonych imipraminą. Podobną, a według niektórych badań większą skuteczność w leczeniu napadów paniki wykazuje kломipramina, lek trójpierścieniowy o silnym działaniu serotonergicznym. Obecnie, podstawowymi lekami w farmakoterapii zaburzeń lękowych z napadami paniki są SSRI. W 1987 roku opublikowano wyniki pierwszego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, w którym wykazano podobną skuteczność kломipraminy i fluwoksaminy w grupie 38 pacjentów z napadami paniki bez agorafobii (9). Innymi badaniami objęto grupę 50 chorych z napadami paniki, którzy metodą randomizacji przydzielani byli do grupy leczonej fluwoksaminą w średniej dawce 200 mg / dobę lub placebo. Podczas 8-tygodniowej obserwacji, leczenie fluwoksaminą w porównaniu

z placebo spowodowało istotne zmniejszenie częstości napadów paniki oraz poprawę niesprawności wywołanej chorobą (34). Celem innych, randomizowanych badań było porównanie skuteczności fluwoksaminy, psychoterapii poznawczej i placebo (5). Po 8 tygodniach terapii 81% pacjentów leczonych fluwoksaminą nie miało napadów paniki co istotnie przewyższało odsetek pacjentów w grupie otrzymującej placebo (29%). Asnis i wsp. (2001) (3) opublikowali rezultaty badania obejmującego 188 chorych z zaburzeniami lękowymi z napadami paniki, z którego wynika, że fluwoksamina skuteczniej niż placebo zmniejszała częstość i nasilenie napadów. Istotną statystycznie poprawę w tym zakresie stwierdzono po tygodniu leczenia. Z przeprowadzonej przez Boyera (1995) (7) metaanalizy 27 badań, którymi objęto 2348 chorych z zaburzeniami lękowymi z napadami paniki wynika, że leki o działaniu serotonergicznym (klomipramina, fluwoksamina, paroksetyna) są skuteczniejsze od imipraminy i alprazolamu.

FLUWOKSAMINA W FOBII SPOŁECZNEJ

Liczne badania kliniczne dostarczyły dowodów na skuteczność nieselektywnych i selektywnych inhibitorów MAO oraz SSRI w leczeniu fobii społecznej (12). Zastosowanie fluwoksaminy w dawce 150-200 mg na dobę spowodowało po 12 tygodniach zmniejszenie nasilenia objawów fobii społecznej u 42-46%, podczas gdy placebo u 7-12% badanych (74, 71). O przydatności preparatu fluwoksaminy o kontrolowanym uwalnianiu (CR) w leczeniu fobii społecznej świadczą wyniki dwóch niedawno opublikowanych wieloośrodkowych badań (13, 77). Efektem wydłużenia leczenia fluwoksaminą CR w grupie chorych z poprawą kliniczną o dalsze 12 tygodni było mniejsze nasilenie objawów w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo (70). Opublikowano także prace poświęcone zastosowaniu fluwoksaminy u dzieci i młodzieży. W jednym z badań, w którym wzięło udział 128 dzieci w wieku 6-17 lat z rozpoznaniem fobii społecznej, stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów w trakcie leczenia fluwoksaminą w dawce do 300 mg (76).

FLUWOKSAMINA W ZABURZENIU STRESOWYM POURAZOWYM

Leczenie zaburzeń stresowych pourazowych obejmuje farmakoterapię i psychoterapię skoncentrowaną na urazie. Dobór leku uzależniony jest od

obrazu klinicznego. W przypadku, gdy objawem dominującym jest depresja oraz tendencja do unikania bodźców związanych z sytuacją zalecane są leki przeciwdepresyjne, w tym SSRI. Fluwoksamina zmniejsza nasilenie takich objawów zaburzeń stresowych pourazowych jak: wspomnienia wydarzenia traumatyzującego, unikanie bodźców związanych z sytuacją, nadmierna czujność i wzbudzenie (46, 20) reakcji wegetatywnych (73) oraz zaburzeń snu (54). Interpretację wyników tych prac ogranicza mała liczebność grup osób badanych oraz ich otwarty charakter. Niedawno opublikowano wyniki badania randomizowanego, metodą podwójnie ślepej próby, w którym wykazano podobne efekty leczenia fluwoksaminą i reboksetyną w grupie 40 chorych z zaburzeniami stresowymi pourazowymi spowodowanymi wypadkiem komunikacyjnym, tak w odniesieniu do zmniejszenia nasilenia lęku jak i depresji (69). Wydaje się zatem, że mimo zachęcających wstępnych wyników badań, niezbędne są dalsze badania, które pozwolą na ustalenie roli fluwoksaminy w leczeniu zaburzeń stresowych pourazowych.

FLUWOKSAMINA W ZESPOLE NATRĘCTWA (ZABURZENIA OBSESYJNO-KOMPULSYJNE - OCD)

Korzystne efekty kliniczne klomipraminy, nieselektywnego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (OCD) spowodowały szerokie zastosowanie leków z grupy SSRI w tej grupie chorych. Skuteczność fluwoksaminy w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych została udokumentowana w badaniach randomizowanych z użyciem placebo oraz leków referencyjnych. W pracach opublikowanych pod koniec lat 80. (58, 29) wykazano, że fluwoksamina była skuteczniejsza w porównaniu z placebo. Późniejsze, wieloośrodkowe badania potwierdziły jej przydatność w leczeniu OCD (28, 30). Fluwoksaminę stosowano w dawce 100-300 mg na dobę przez okres 10 tygodni. Aktywne leczenie powodowało istotne zmniejszenie nasilenia zaburzeń ocenianych przy pomocy skali obsesji i kompulsji Yale-Brown (Y-BOCS) u 38-81%, a placebo u 0-19% leczonych pacjentów. Poprawa kliniczna nastąpiła po 3-4 tygodniach leczenia. Preparat fluwoksaminy o kontrolowanym uwalnianiu (controlled release-CR) był także skuteczniejszy od placebo, a istotne zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych przy użyciu skali Y-BOCS wystąpiło już po 2 tygodniach leczenia (37).

Celem 4 badań było porównanie skuteczności fluwoksaminy i klomipraminy. Po zastosowaniu fluwoksaminy w dawce do 300 mg na dobę odpowiedź terapeutyczna wystąpiła u 60-85% badanych i była podobna do efektu uzyskanego podczas stosowania klomipraminy (53 - 83%) w dawce do 300 mg na dobę (25, 43, 48, 52). Porównanie efektów leczniczych fluwoksaminy oraz innych leków z grupy SSRI (paroksetyna i citalopram) nie wykazało istotnych różnic skuteczności w leczeniu OCD (51).

Dotychczas opublikowano wyniki jednego badania, które potwierdziły skuteczność fluwoksaminy w leczeniu podtrzymującym OCD. Kontynuacja leczenia przez 2 lata w grupie chorych, u których uzyskano poprawę po zastosowaniu fluwoksaminy wiązała się z istotnie mniejszym prawdopodobieństwem nawrotów, tak w przypadku stosowania leku w dawce 150 mg (40%), jak i 300 mg na dobę (33%) w porównaniu z grupą chorych, którzy przerywali leczenie (85%) (63).

U około 50% chorych zespół natręctw rozpoczyna się w okresie dzieciństwa i dorastania. W dwóch badaniach (2, 65) potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo fluwoksaminy w dawce 50-300 mg na dobę w leczeniu OCD u dzieci i młodzieży. Poważne działania niepożądane w postaci majaczenia oraz wystąpienia halucynacji obserwowano u 2 pacjentów z upośledzeniem umysłowym(2).

Omówione wyniki badań pozwalają uznać fluwoksaminę za skuteczny lek w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.

SPEKTRUM ZABURZEŃ OBSESYJNO-KOMPULSYJNYCH

Spektrum zaburzeń obsesyjno kompulsyjnych obejmuje takie kategorie diagnostyczne jak: zespół dysmorficzny, bulimia, zespół hipochondryczny, patologiczna skłonność do hazardu, kleptomanię, trichotillomanię, oraz chorobę Tourette. Zaburzenia te mają wiele cech wspólnych, do których zaliczyć można podobieństwo objawów (myśli o charakterze obsesyjnym, powtarzanie czynności), występowanie rodzinne czy odpowiedź na stosowane leczenie. Na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych obejmujące nieliczne grupy chorych uznać można, że fluwoksamina wywiera korzystny wpływ na napady objadania się u chorych na bulimię (23, 49). Lek ten zmniejszał także nasilenie zachowań związanych z patologiczną skłonnością do hazardu (36, 35), objawów dysmorficznych (body dysmorphic disorder) (60) oraz kompulsyjnych zakupów (6).

SCHIZOFRENIA

Leki z grupy SSRI mogą być przydatne w leczeniu chorych na schizofrenię, u których współwystępują objawy depresji, natręctwa i kompulsje. Fluwoksamina zastosowana łącznie z lekami przeciwpsychotycznymi zmniejszyła nasilenie myśli i czynności natrętnych, nie powodując jednocześnie zaostrzenia objawów psychotycznych (62, 64). Dodanie fluwoksaminy do leku przeciwpsychotycznego wywierało także korzystny wpływ na objawy negatywne u chorych na schizofrenię o długotrwałym przebiegu (68).

Leczenie skojarzone fluwoksaminą i lekami przeciwpsychotycznymi nowej generacji niesie za sobą ryzyko wystąpienia interakcji farmakokinetycznych. Fluwoksamina hamuje aktywność izoenzymu CYP 1A2, którego substratem jest klozapina i olanzapina, oraz CYP 2D6 i CYP3A4, który bierze udział w hydroksylacji risperidonu. Z tego powodu zalecana jest ostrożność podczas stosowania terapii skojarzonej, polegająca na ocenie stężenia leków przeciwpsychotycznych oraz monitorowaniu ich działań niepożądanych (11, 33).

FLUWOKSAMINA W OKRESIE CIĄŻY I KARMIENTA

W okresie ciąży obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia lub nasilenia już istniejących zaburzeń depresyjnych lub lękowych. Dotychczasowe obserwacje nie dają podstaw by sądzić, że ekspozycja na leki przeciwdepresyjne nowej generacji, w tym fluwoksaminę, w pierwszym trymestrze ciąży powoduje zwiększone ryzyko wystąpienia wad rozwojowych (19, 44). Fluwoksamina zażywana przez kobiety karmiące wydalana jest także z mlekiem. Misri i Kostaras (2002) (47) na podstawie analizy opublikowanych opisów przypadków nie potwierdzili występowania poważnych działań niepożądanych u noworodków karmionych piersią przez matki zażywające fluwoksaminę oraz inne SSRI. Stężenie leku w surowicy dwojga dzieci, których matki zażywały w okresie karmienia fluwoksaminę było niewykrywalne przy pomocy dostępnych metod (< 2 ng/ml) (61). Wydaje się jednak, że wiedza na ten temat pozostaje niepełna i konieczna jest daleko posunięta ostrożność. Podejmowanie decyzji o zastosowaniu fluwoksaminy czy innych leków przeciwdepresyjnych w okresie ciąży i karmienia wymaga przeanalizowania korzyści i ryzyka, jakie niesie za sobą użycie leku, a także konsekwencji

wystąpienia lub nasilenia depresji czy zaburzeń lękowych. Kwestie te powinny być dokładnie omówione z pacjentką.

TOLERANCJA

Objawy niepożądane podczas stosowania fluwoksaminy są podobne do innych leków z grupy SSRI. Przyczyną wystąpienia niepokoju, akatyzzji, lęku, zaburzeń snu, oraz dysfunkcji seksualnych jest nadmierna stymulacja receptorów 5HT₂, natomiast dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i bóle głowy spowodowane są zwiększeniem aktywności receptorów 5HT₃.

W 1994 roku Wagner i wsp. (75) podsumowali dane na temat działań niepożądanych fluwoksaminy pochodzące z 66 badań klinicznych obejmujących 34 584 chorych leczonych głównie z powodu depresji. Około 42% chorych, u których stosowano fluwoksaminę w dawce 50-300 mg (średnio 100 mg/dobę) przez okres 4-52 tygodni zgłaszało jeden lub więcej działań niepożądanych. Najczęstszym objawem ubocznym były nudności (15,7%), senność (6,4%), bóle głowy (4,8%), suchość w ustach (4,8) oraz bezsenność (4,0%). Częstość występowania nudności jest podobna jak w przypadku stosowania innych SSRI: fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny. Objawy uboczne ze strony przewodu pokarmowego występują w pierwszych dniach leczenia i zwykle ustępują.

Kilka lat później przeanalizowano wyniki badań post marketingowych obejmujących 28 milionów pacjentów leczonych fluwoksaminą. Z podsumowania tego wynika, że fluwoksamina jest lekiem bezpiecznym, ponieważ częstość występowania w trakcie leczenia takich działań niepożądanych, jak nasilenie myśli samobójczych, a także zmiana fazy na maniakalną jest niska. Podczas stosowania fluwoksaminy, rzadziej niż w przypadku innych SSRI występowały zaburzenia seksualne (10). Obserwacja ta znalazła potwierdzenie w innych badaniach, na podstawie których częstość występowania zaburzeń seksualnych w przebiegu leczenia SSRI uporządkować można następująco: paroksetyna > fluoksetyna > citalopram > sertralina > fluwoksamina (50).

Fluwoksamina, podobnie jak inne SSRI, nie wywiera istotnego wpływu na układ naczyniowy. Stosowana w dawce 200 mg na dobę nie powodowała zmian rytmu serca, ciśnienia tętniczego ani też zaburzeń przewodnictwa i repolaryzacji mięśnia sercowego (32).

SSRI są lekami bezpieczniejszymi w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi w przypadku ich przedawkowania. Podczas badań klinicznych fluwoksaminy zgłoszono 354 przypadki nadużycia leku, w wyniku czego 19 pacjentów zmarło, jednak w 17 przypadkach były to zatrucia mieszane. Jednorazowe zażycie 300-1000 mg fluwoksaminy wiązało się zwykle z wystąpieniem senności, nudności, wymiotów, bólu brzucha, bradykardii oraz objawów antycholinergicznyc. Większe dawki powodowały wystąpienie zaburzeń świadomości. Opisano przypadek chorego, u którego zatrucie 10 000 mg fluwoksaminy nie spowodowało długotrwałych powikłań (4).

OBCENA POZYCJA FLUWOKSAMINY W GRUPIE LEKÓW SSRI

Fluwoksamina stosowana jest od ponad 23 lat. W tym czasie zgromadzono wiele danych pochodzących z badań klinicznych oraz codziennej praktyki, które pozwalają na ocenę jej pozycji wśród innych leków przeciwdepresyjnych.

Liczne badania przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby wykazały podobną skuteczność fluwoksaminy jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz niektórych leków z grupy SSRI w leczeniu depresji, również u chorych z cięższymi postaciami depresji. Natomiast jej pozycja w leczeniu depresji z objawami psychotycznymi wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach. Fluwoksamina jest także przydatna w profilaktyce nawrotów choroby afektywnej jednobiegunowej.

Wyniki badań randomizowanych z użyciem placebo, a także leków referencyjnych pozwalają zaliczyć fluwoksaminę do podstawowych leków znajdujących zastosowanie w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych. Dość dobrze udokumentowana jest też skuteczność fluwoksaminy w leczeniu fobii społecznej oraz zaburzeń lękowych z napadami paniki. Zachęcających wyników dostarczyły także próby zastosowania leku w tzw. spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, jednak wyniki te uznać należy za wstępne z uwagi na nieliczne grupy chorych, których objęto badaniami. Podobnie, potwierdzenia wymagają wyniki badań nad wpływem fluwoksaminy na objawy negatywne oraz objawy obsesyjno-kompulsyjne u chorych na schizofrenię.

Profil działań niepożądanych fluwoksaminy jest podobny do innych leków z grupy SSRI, i wynika z nadmiernej stymulacji receptorów serotoninowych. W porównaniu z innymi lekami z tej grupy,

zaburzenia seksualne w przebiegu leczenia fluwoksaminą są mniej nasilone.

Fluwoksamina jest inhibitorem izoenzymów cytochromu P450, głównie CYP1A2, a w mniejszym stopniu CYP2C19 i CYP3A4. Tę właściwość leku należy uwzględnić podczas leczenia chorych zażywających leki będące substratami wymienionych izoenzymów, np. kłozapiny.

PIŚMIENNICTWO

- Amin MM, Ananth JV, Coleman BS i wsp. Fluvoxamine: antidepressant effects confirmed in a placebo-controlled international study. *Clin Neuropharmacol* 1984; 7 (suppl. 1): 312-319.
- Apter A, Ratzoni G, King RA I wsp. Fluvoxamine open-label treatment of adolescent inpatients with obsessive-compulsive disorder or depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 342-8.
- Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW i wsp. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. *Psychiatry Res.* 2001; 103: 1-14.
- Barbey J.T., Roose S.P. SSRI safety in overdose. *J. Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl. 15): 42-8.
- Black DW, Wesner R, Bowers W, i wsp. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 44-50
- Black DW, Gabel J, Hansen J. Double-blind comparison of fluvoxamine versus placebo in the treatment of compulsive buying disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2000; 12: 205-11.
- Boyer W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10: 45-9.
- van den Broek WW, Birkenhager TK, Mulder PG i wsp. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175: 481-6.
- den Boer JA, Westenberg HG, Kamerbeek WD, i wsp. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders; a double-blind comparison of clomipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 21-32.
- Buchberger R, Wagner W. Fluvoxamine: safety profile in extensive post-marketing surveillance. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 101-8.
- D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, i wsp. Effect of fluvoxamine on plasma risperidone concentrations in patients with schizophrenia. *Pharmacol Res* 2005; 52: 497-501.
- Davidson J. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. What does the evidence tell us? *J Clin Psych* 2006; 67 (suppl 12): 20-26.
- Davidson J, Yaryura-Tobias J, DuPont R, i wsp. Fluvoxamine-controlled release formulation for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 118-25.
- Dalery J, Honig A. Fluvoxamine versus fluoxetine in major depressive episode: a double-blind randomised comparison. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 379-84.
- De Wilde JE, Doogan DP. Fluvoxamine and chlorimipramine in endogenous depression. *J Affect Disord* 1982; 4: 249-59.
- De Wilde JE, Mertens C, Wakelin JS. Clinical trials of fluvoxamine vs chlorimipramine with single and three times daily dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15 (suppl 3): 427-431.
- Dick P, Ferrero E. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15 (suppl 3): 419-425.
- Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, i wsp. A double-blind placebo-controlled study of fluvoxamine and imipramine in depression. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 84-7.
- Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 823-7.
- Escalona R, Canive JM, Calais LA i wsp. Fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2002; 15: 29-33.
- Fabre L, Birkhimer LJ, Zaborny BA, Wong LF, Kapik BM. Fluvoxamine versus imipramine and placebo: a double-blind comparison in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 119-27.
- Feighner JP, Boyer WF, Meredith CH, Hendrickson GG. A placebo-controlled inpatient comparison of fluvoxamine maleate and imipramine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 239-44.
- Fichter MM, Kruger R, Rief W, Holland R, Dohne J. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 9-18.
- Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:104-7
- Freeman CP, Trimble MR, Deakin JF, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison *J Clin Psychiatry* 1994; 55(7): 301-5.
- Gatti F, Bellini L, Gasperini M, Perez J, Zanardi R, Smeraldi E. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 414-6.
- Gonella G, Bagnoli G, Ecari U. Fluvoxamine and imipramine in the treatment of depressive patients: a double-blind controlled study. *Curr Med Res Opin* 1990; 12: 177-84.
- Goodman WK, Kozak MJ, Liebowitz M, White KL. Treatment of obsessive-compulsive disorder with fluvoxamine: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 21-9.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. i wsp. Efficacy of fluvoxamine in obsessive compulsive disorder. A double-blind comparison with placebo. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 36-44.
- Greist J.H., Jenike M.A., Robinson D. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: results of a multicentre, double blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 195-204.
- van Harten J. Overview of the pharmacokinetics of fluvoxamine. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (suppl 1): 1-9.
- Hewer W, Rost W, Gattaz WF. Cardiovascular effects of fluvoxamine and maprotiline in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 246: 1-6.
- Hiemke C, Peled A, Jabarin M, i wsp. Fluvoxamine augmentation of olanzapine in chronic schizophrenia: pharmacokinetic interactions and clinical effects. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 502-6.
- Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 321-6.
- Hollander E, DeCaria CM, Finkell JN, i wsp. A randomized double-blind fluvoxamine/placebo crossover trial in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 813-7.
- Hollander E, DeCaria CM, Mari E, i wsp. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1781-3.

37. Hollander E, Koran LM, Goodman W i wsp. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psych* 2003; 64: 640-647.
38. Jenike MA, Hymna S, Baer L. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. *Am Journal Psych* 1990; 147: 1209-1215.
39. Kellett J.M. Fluvoxamine: An antidepressant for the elderly? *J Psychiatr Neurosci* 1991; 16 (suppl. 1): 26-29.
40. Kiev A, Feiger A. A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997 Apr; 58 (4): 146-52.
41. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5: 397-408.
42. Klok CJ, Brouwer GJ, van Praag HM, i wsp. Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients. A double-blind clinical study. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 64:1-11.
43. Koran LM, McElroy SL, Davidson JR i wsp. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 121-9.
44. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, i wsp. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279: 609-10.
45. Lapierre YD, Browne M, Horn E, i wsp. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 65-8.
46. Marmar CR, Schoenfeld F, Weiss DS i wsp. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 8): 66-70.
47. Misri S, Kostaras X. Benefits and risks to mother and infant of drug treatment for postnatal depression. *Drug Saf* 2002; 25: 903-11
48. Milanfranchi A, Ravagli S, Lensi P i wsp. A double-blind study of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12: 131-6.
49. Milano W, Siano C, Putrella C i wsp. Treatment of bulimia nervosa with fluvoxamine: a randomized controlled trial. *Adv Ther* 2005; 22: 278-83.
50. Montejo-Gonzalez AL, Llorca G, Izquierdo JA i wsp. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther* 1997; 23: 176-94.
51. Mundo E, Bianchi L, Bellodi L. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 267-71.
52. Mundo E, Maina G, Uslenghi C. Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 69-76.
53. Narita N, Hashimoto K, Tomitaka S i wsp. Interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with subtypes of sigma receptors in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 117-9.
54. Neylan TC, Metzler TJ, Schoenfeld FB, i wsp. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2001; 14: 461-7.
55. Norton KR, Sireling LI, Bhat AV i wsp. A double-blind comparison of fluvoxamine, imipramine and placebo in depressed patients. *J Affect Disord* 1984; 7: 297-308.
56. Ottevanger EA. Fluvoxamine and clomipramine in depressed hospitalised patients: results from a randomised, double-blind study. *Encephale* 1995; 21: 317-21.
57. Ottevanger EA. The efficacy of fluvoxamine in patients with severe depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18:731-40.
58. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW i wsp. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1543-8.
59. Phanjo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83:476-9.
60. Phillips KA, Dwight MM, McElroy SL. Efficacy and safety of fluvoxamine in body dysmorphic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998, 59, 165-71.
61. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM i wsp. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 111-3.
62. Poyurovsky M, Isakov V, Hromnikov S i wsp. Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients: an add-on open study. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 95-100.
63. Ravizza L, Barzega G, Bellino S i wsp. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 167-73.
64. Reznik I, Sirota P. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: a randomized controlled trial with fluvoxamine and neuroleptics. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 410-6.
65. Riddle M.A., Claghorn J., Gaffney G. i wsp. A controlled trial of fluvoxamine for OCD in children and adolescents. *Biol. Psychiatry* 1996, 39: 568.
66. Rossini D, Serretti A, Franchini L, i wsp. Sertraline versus fluvoxamine in the treatment of elderly patients with major depression: a double-blind, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 471-5.
67. Sandmann J, Lorch B, Bandelow B, i wsp. Fluvoxamine or placebo in the treatment of panic disorder and relationship to blood concentrations of fluvoxamine. *Pharmacopsychiatry* 1998;31: 117-21.
68. Silver H, Aharon N, Kaplan A. Add-on fluvoxamine improves primary negative symptoms: evidence for specificity from response analysis of individual symptoms. *Schizophr Bull* 2003; 29: 541-6.
69. Spivak B, Strous RD, Shaked G, i wsp. A. Reboxetine versus fluvoxamine in the treatment of motor vehicle accident-related posttraumatic stress disorder: a double-blind, fixed-dosage, controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:152-6.
70. Stein DJ, Westenberg HG, Yang H, Li D, i wsp. Fluvoxamine CR in the long-term treatment of social anxiety disorder: the 12- to 24-week extension phase of a multicentre, randomized, placebo-controlled. trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 317-23.
71. Stein MB, Fyer AJ, Davidson JR, i wsp. Fluvoxamine treatment of social phobia (social anxiety disorder): a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 756-60.
72. Terra JL, Montgomery SA. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13: 55-62.
73. Tucker P, Smith KL, Marx B i wsp. Fluvoxamine reduces physiologic reactivity to trauma scripts in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 367-72.
74. van Vliet IM, den Boer JA, Westenberg HG. Psychopharmacological treatment of social phobia; a double blind placebo controlled study with fluvoxamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1994; 115: 128-34.

75. Wagner W, Zaborny BA, Gray TE. A review of its safety profile in world-wide studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 223-7.
76. Walkup JT, Labellarte MJ, RiddleMA i wsp. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 1279-85.
77. Westenberg HG, Stein DJ, Yang H, i wsp. A double-blind placebo-controlled study of controlled release fluvoxamine for the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 49-55.
78. De Wilde JE, Mertens C, Wakelin JS. A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15 (suppl 3): 419-425.
79. Zanardi R, Franchini L, Gasperini M, i wsp. Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 441-6.
80. Zanardi R, Franchini L, Serretti A i wsp.. Venlafaxine versus fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 26-9.
81. Zohar J, Keegstra H, Barrelet L. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 113-9.

Dr hab. Jan Jaracz i prof. dr hab. Janusz Rybakowski wygłaszali wykłady na konferencjach organizowanych przez firmę Solvay.

Adres korespondencyjny:

Jan Jaracz

Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

tel. (061) 8491 531, fax. 061 8480 392

e mail: jjaracz@amp.edu.pl
