

Małgorzata Rzewuska

Fluoksetyna – właściwości farmakologiczne i działanie kliniczne

Samodzielna Pracownia Farmakoterapii Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Streszczenie

Fluoksetyna jest najlepiej poznanym z leków przeciwdepresyjnych wybiórczo hamujących wychwyt serotoniny (SSRI). Ponad dziesięcioletni okres szerokiego stosowania leku pozwolił na przeprowadzenie licznych badań, w których udokumentowano skuteczność i bezpieczeństwo leku w zespołach depresyjnych o różnej etiologii i obrazie, w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i w bulimii. W pracy podsumowano wyniki badań klinicznych i metaanaliz, które pozwoliły na uściślenie wskazań do stosowania leku, ocenę działań niepożądanych i określenie ryzyka interakcji.

Summary

Fluoxetine is the best known antidepressant selectively suppressing serotonin reuptake (SSRI). Since the drug has been applied for over a decade, numerous studies could be carried out evidencing its effectiveness and safety in depressive syndromes of various etiology and clinical picture, in obsessive-compulsive disorders, and in bulimia. In the paper results of clinical trials and of meta-analyses are summarized. Reported results allowed not only to formulate more specific recommendations for the drug administration and to evaluate its side effects, but also to determine the risk of interaction.

Klasyczne leki przeciwdepresyjne, stosowane od ponad 40 lat przynoszą ustępowanie zaburzeń depresyjnych u 60–85% leczonych (Regier i in. 1988). Jednak skuteczności tych leków towarzyszą dość często uciążliwe objawy działania ubocznego. Leki te ponadto muszą być przyjmowane przez chorych w trzech dawkach w ciągu doby. Jest to przyczyną bardzo częstego przyjmowania (aż przez 75–80% pacjentów – Mc Combs i in. 1990) za małych, nieskutecznych dawek leków klasycznych. Wówczas ryzyko nawrotów jest równie duże jak u chorych nieleczonych.

W celu poprawy tej sytuacji wprowadzono leki o ograniczonym działaniu cholinolitycznym: aminy drugorzędowe o budowie trójpierścieniowej i czteropierścieniowy związek – maprotylinę.

Jednak jeszcze większy komfort leczenia umożliwiło wprowadzenie leków wybiórczo wpływających na przekąźnictwo serotoninergiczne – selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (SSRI). Do grupy tej należy kilka leków o różnej budowie chemicznej: citalopram, fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina oraz wycofana z lecznictwa zymelidyna.

Pierwszym lekiem tej grupy była fluoksetyna wprowadzona przez Eli Lilly (Prozac) w 1988 roku. Obecnie produkowanych jest wiele pochodnych preparatów, w Polsce jest dostępnych kilka leków (m.in. Bioxetin, Seronil, Deprexetin, Fluoksetin).

Zalety fluoksetyny to przede wszystkim:

- korzystniejszy od wcześniej dostępnych leków profil działań niepożądanych,
- łatwość dawkowania,
- możliwość stosowania w jednej dawce dobowej,
- duże prawdopodobieństwo przyjmowania przez pacjenta dostatecznie dużej dawki,
- możliwość szybkiego wprowadzenia dawki terapeutycznej bez konieczności stopniowego zwiększania dziennych dawek.

Dowodem na dobrą tolerancję leku jest ogromna popularność tego leku, którym w ciągu kilku lat leczono miliony chorych. Bardzo szerokie stosowanie leku pozwoliło na potwierdzenie nie tylko skuteczności przeciwdepresyjnej i przeciwlękowej, ale dowiodło że lek jest bezpieczny także u ludzi ze schorzeniami serca i uszkodzeniem organicznym o.u.n. Potwierdziło także bezpieczeństwo przedawkowania leku i stosowania w okresie ciąży.

Mechanizm działania fluoksetyny

Wiele przesłanek wskazuje na udział zaburzeń neuroprzekąźnictwa serotonergicznego w patogenezie depresji, natręctw, zaburzeń lękowych, alkoholizmu i otyłości (Stokes 1993).

W mózgu zmarłych chorych na depresję wykazano upośledzenie funkcji receptorów i obniżenie stężenia serotoniny (Stanley i in. 1982). Stwierdzono także że prekursor serotoniny 5-hydroksytryptofan łagodzi nasilenie objawów depresyjnych (Stark i Hardison 1985).

Przekąźnictwo serotonergiczne dysponuje wieloma potencjalnymi miejscami wrażliwymi na neurohormon. Serotonina jest uwalniana z części presynaptycznej zakończeń nerwowych do szczeliny synaptycznej. Jest stamtąd wychwytywana przez specyficzne receptory części posynaptycznej – co skutkuje przekąźnictwem – lub jest z powrotem (za pośrednictwem wychwyty zwrotnego) lokowana w części presynaptycznej.

Fluoksetyna i inne inhibitory z grupy SSRI hamują mechanizm wychwyty zwrotnego (hamują funkcję transportera białkowego serotoniny znajdującego się w błonach neuronów a także i innych komórek), co powoduje zwiększenie stężenia serotoniny w szczelinie synapsy. Działanie przeciwdepresyjne nie wynika bezpośrednio z wpływu na wychwyt serotoniny, ponieważ efekt terapeutyczny pojawia się z opóźnieniem. Po dłuższym czasie leczenia dochodzi do zwiększenia przekąźnictwa serotonergicznego w wyniku zmian w mechanizmach regulacyjnych związanych z autoreceptorami 5-HT-1A i 5-HT-1D (Altamura i in. 1994, Kostowski 1994). Doprowadza to do stanu równowagi w działaniu hamujących autoreceptorów (5HT1A i D) i postsynaptycznych receptorów 5HT2A. Efekt przeciwdepresyjny wiązany jest ze zwiększeniem aktywności serotonergicznego w szlakach neuronalnych łączących śródmózgowie (okolicę szwu) z korą przedczołową.

Zwiększenie przekąźnictwa serotoninerгіcznego w szlakach prowadzących ze śródmózgowia do zwojów podstawy jest związane z działaniem SSRI w stosunku do natręctw i kompulsji.

Skuteczność leków z grupy SSRI w lęku napadowym jest związana z wpływem na drogi łączące śródmózgowie z hipokampem i układem limbicznym. Nasilenie przekąźnictwa serotoninerгіcznego w szlakach biegnących od śródmózgowia do podwzgórza związane jest ze skutecznością SSRI w bulimii (Leonard i Healy 2000).

Selektywność działania fluoksetyny

Fluoksetyna blokuje selektywnie wychwyt serotoniny i niemal zupełnie nie wpływa na receptory i wychwyt innych przekąźników. Wpływa hamująco na syntezę dopaminy w różnych częściach mózgu, włącznie z prądkowiem. Selektywność działania na jeden układ neurotransmisji i słaby wpływ na receptory wiąże się z nieznacznym ryzykiem występowania objawów ubocznych, znacznie mniejszym niż w przypadku klasycznych leków przeciwdepresyjnych, wykazujących powinowactwo z wieloma receptorami.

Porównanie powinowactwa z receptorami SSRI oraz innych leków przeciwdepresyjnych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Powinowactwo do receptorów (Potter i in. 1991, Tollefson 1991)

	IMAO	TLPD	CzLPD	SSRI
receptory α_1	duże	małe-duże	małe-duże	–
receptory H1	małe	małe-duże	małe-duże	–
receptory M	małe	małe-duże	brak-małe	brak-małe
działanie chininopodobne	–	tak	$\pm$	–
reakcja na tyraminę	tak	–	–	–

IMAO – inhibitory monoaminooksydazy

TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

CzLPD – czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne

SSRI – selektywne inhibitory wychwyty serotoniny

Leki trójpierścieniowe działają mniej specyficznie niż SSRI, blokują zarówno wychwyt serotoniny, jak i noradrenaliny, a także wykazują powinowactwo z innymi receptorami (muskarynowymi, histaminowymi, α_1 -adrenergicznymi). Wiele objawów niepożądanych wynika z tego działania. Najczęstsze i najbardziej uciążliwe są objawy związane z działaniem antycholinergicznym wynikającym z blokowania receptorów muskarynowych, takie jak suchość w ustach, zamazanie ostrości wzroku, upośledzenie pamięci, zaparcia, zatrzymanie moczu i tachykardia zatokowa.

Leki o budowie heterocyklicznej wykazują mniejsze powinowactwo z receptorami muskarynowymi w porównaniu do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oraz różny stopień powinowactwa z receptorami α_1 -adrenergicznymi i histaminowymi.

Objawy niepożądane wynikające z blokowania receptorów często są przyczyną niechęci do leczenia i powodują przedwczesne odstawienie leków.

W porównaniu do innych selektywnych inhibitorów serotoniny siła hamowania wychwytu 5HT przez fluoksetynę i sertralinę jest podobna, silniejsze działanie wywiera paroksetyna i citalopram. Wiąże się to z częstszym powodowaniem przez te leki niepożądanych działań z przewodu pokarmowego. Paroksetyna ponadto wykazuje 15 razy silniejsze od fluoksetyny (Thomas i in. 1987) powinowactwo z receptorami muskarynowymi toteż częściej powoduje objawy antycholinergiczne (suchość w ustach).

Farmakologia fluoksetyny

Fluoksetyna różni się budową od innych leków przeciwdepresyjnych.

Fluoksetyna po podaniu doustnym wchłania się niezależnie od posiłku, dobrze, biodostępność wynosi 72%.

Jest metabolizowana w ustroju do norfluoksetyny, będącej także inhibitorem wychwytu serotoniny.

Okres półtrwania fluoksetyny wynosi 2–3 dni, zaś norfluoksetyny 7–15 dni. Stałe stężenie uzyskuje się po 4–6 tygodniach (Bergstrom i in. 1988). Jest wydalana głównie (80%) z moczem, w niewielkim stopniu (15%) z kałem. Okres półtrwania fluoksetyny jest znacznie dłuższy niż innych leków o podobnym mechanizmie działania (SSRI). Dlatego też znacznie rzadziej przerwanie leczenia wiąże się z wystąpieniem objawów odstawienia. Także długi okres półtrwania chroni przed pogorszeniem, jeśli chory zapomni przyjąć lek.

Dane farmakokinetyczne fluoksetyny w zasadzie nie ulegają zmianie u chorych w podeszłym wieku (Feighner i in. 1988). Toteż w odróżnieniu od paroksetyny rozpoczynanie leczenia fluoksetyną od mniejszej dawki u chorych w podeszłym wieku nie jest niezbędne.

Ponieważ fluoksetyna jest metabolizowana głównie w wątrobie, na przemianę leku mogą wpływać schorzenia wątroby. Okres półtrwania eliminacji fluoksetyny u chorych z marskością wątroby wydłuża się z 2–3 do 6–7 dni. Dlatego też u chorych z uszkodzoną wątrobą zaleca się mniejsze dawki lub ich mniejszą częstotliwość.

U pacjentów z poważnymi schorzeniami nerek może dojść do akumulacji leku i jego metabolitu, toteż lek należy podawać rzadziej niż raz na dobę.

Wskazania

Wskazaniem do stosowania fluoksetyny są depresje, bulimia i zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

Fluoksetyna działa w typowych i atypowych depresjach, także w depresjach u chorych poddawanych hemodializie.

Opisywano dobre wyniki stosowania fluoksetyny w fibromialgii, w parafiliiach, trichotillomanii, zespołach depersonalizacyjnych, w osobowości pogranicznej, w zespołach przewlekłego bólu, w objawach negatywnych w schizofrenii. Brak jest jednak dowodów na skuteczność leku w tych zaburzeniach.

Skuteczność fluoksetyny – badania kliniczne w depresjach

W badaniach klinicznych fluoksetyny uczestniczyło ponad 11.000 pacjentów (Stokes 1993). Aczkolwiek wyniki w poszczególnych badaniach wykazywały pewne różnice, zawsze ogólny wynik stosowania fluoksetyny był lepszy niż placebo i zbliżony do działania TLPD. Porównywano działanie przeciwdepresyjne fluoksetyny z imipraminą, amitryptyliną, doksepiną, klomipraminą, nortryptyliną.

Niemal wszystkie badania wskazują na to, że w leczeniu depresji skuteczność fluoksetyny jest zbliżona do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych.

W badaniu wieloośrodkowym, w otwartej próbie klinicznej w Polsce oceniono (Pużyński 1993) także wyniki stosowania fluoksetyny u chorych hospitalizowanych. Wyniki badania tego wykazały, że fluoksetyna przyniosła dobrą lub bardzo dobrą poprawę (redukcję nasilenia objawów w skali depresji Hamiltona o co najmniej 50%) u 44% leczonych. Jest to mniejszy procent popraw, niż zazwyczaj uzyskuje się stosując leki trójpierścieniowe, jednak należy zaznaczyć, że w badanej grupie 43% stanowili chorzy u których poprzednie dwie kuracje trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosły poprawy (tzw. depresje lekooporne). W tej grupie chorych remisję lub znaczną poprawę uzyskano u 35% leczonych, co należy ocenić jako znaczący sukces leczniczy (Pużyński 1993).

Porównanie z mianseryną wykazało lepszy efekt fluoksetyny niż placebo, które spowodowało podobną poprawę jak mianseryna (Muijen i in. 1988).

Porównanie skuteczności fluoksetyny i innych nowych leków przeciwdepresyjnych wskazuje na brak różnic. Porównanie działania przeciwdepresyjnego z innymi lekami z grupy SSRI (osiem badań) wykazało nieistotnie słabsze działanie fluoksetyny (niż citalopramu, sertraliny i paroksetyny).

Natomiast metaanaliza, w której uwzględniono badania przeprowadzone do 1998 roku porównujące fluoksetynę z mirtazapiną i wenlafaksyną (SNRI), moklobemidem (RIMA), nefazodonem (5HT2) i buspironem (DopRI) stosowane u 446 pacjentów nie wykazało dużych różnic skuteczności (Murlow i in. 1998).

Wskaźnik użyteczności fluoksetyny mierzony skutecznością przeciwdepresyjną i działaniami niepożądanymi jest dobry (Lader 1988).

Skuteczność w różnych typach depresji

Chociaż niektórzy autorzy (Pużyński 1999) przestrzegają przed stosowaniem fluoksetyny w depresjach z lękiem i psychotycznych, wykazano w badaniach klinicznych równą skuteczność fluoksetyny i leków trójpierścieniowych w różnych

zespołach depresyjnych, także z nasilonym lękiem, z zahamowaniem, z pobudzeniem, w depresjach psychotycznych (Feighner i in. 1988, Masco i Sheetz 1985, Fawcett i in. 1989, Chouinard 1985, Feighner i Cohn 1985, Fabre i in. 1991).

Wykazano też (Beasley i in. 1990) skuteczność fluoksetyny w depresjach lekoopornych. Przeciwdepresyjne działanie fluoksetyny potwierdzono w depresjach w chorobie afektywnej dwubiegunowej (CHAD) (Montgomery 1989, Hale i Stokes 1991) i w zespołach natręctw i kompulsji (Goodwin i Jamison 1990, Pigott i in. 1990, Fontaine i Chouinard 1989).

Skuteczność fluoksetyny w depresjach o różnym stopniu nasilenia objawów

W nasilonych depresjach z reguły stosowane są TLPD. Porównanie skuteczności fluoksetyny i TLPD w depresjach z objawami w skali Hamiltona nasilonymi powyżej 25 pkt. wykazało podobną skuteczność (Montgomery 1989). Podobne ustalenie dotyczyło chorych hospitalizowanych z nasilonymi depresjami (Hale i Stokes 1991) u pacjentów z tendencjami samobójczymi.

Pande i Sayler (1993) dokonali analizy 19 badań fluoksetyny przeprowadzonych w podwójnie ślepych próbach z losowo dokonanym doborem. W badaniach tych uczestniczyło 3.183 chorych z rozpoznaniem dużej depresji (według kryteriów RDC, DSM III lub DSM III R). Porównano wyniki leczenia fluoksetyną (1.322 pacjentów) w stosunku do placebo (569 pacjentów) i fluoksetyną (781 pacjentów) lub lekiem trójpierścieniowym (788 pacjentów; jako lek referencyjny stosowano amitryptylinę, imipraminę, doksepinę, dezipraminę bądź nortryptylinę). Za wskaźnik skuteczności leków przyjęto co najmniej 50% redukcję nasilenia objawów w 17 punktowej skali depresji Hamiltona (HAMD). Jako remisję określono stan chorych, w którym łączna suma w skali Hamiltona nie przekraczała 7 punktów. Wydzielono na podstawie nasilenia zaburzeń w skali Hamiltona przed leczeniem trzy grupy depresji: łagodne – do 17 punktów, średnio nasilone, gdy wynik mieścił się pomiędzy 18 a 24 punktami i ciężkie, w których łączna punktacja w HAMD przekraczała 24 punkty.

U chorych, którzy otrzymywali leki przez co najmniej 4 tygodnie niezależnie od nasilenia depresji wynik leczenia fluoksetyną był istotnie lepszy niż po placebo, zarówno przy porównywaniu skuteczności leczenia, jak i remisji. W żadnej z utworzonych grup nasilenie depresji i odsetek poprawy po fluoksetynie (56–77%, średni 58%) nie różnił się od procenta chorych z poprawą po lekach przeciwdepresyjnych trójpierścieniowych – TLPD (59–70%, średnio 62%).

Także odsetki remisji po fluoksetynie (29–69%, średnio 34%) i po TLPD (26–60%, średnio 36%) nie różniły się.

Cohen i in. (2001) wykazali lepszy istotnie, niż po placebo wynik stosowania 20 mg fluoksetyny w zaburzeniach subdepresyjno-dysforycznych w zespole napięcia przedmiesiączkowego.

Wyniki kilku prac (Hellerstein i wsp. 1993, Vanelle i wsp. 1997, Simon 1990) potwierdziły większą niż placebo skuteczność fluoksetyny w dystymiach.

Depresje z lękiem i bezsennością

Lęk towarzyszy bardzo często depresji, a poszczególne objawy lęku są powszechne (notuje się je u 95% chorych depresyjnych – Hamilton 1983) i zwykle ustępują wraz z poprawą nastroju. Leki trójpierścieniowe działają sedatywnie, toteż nie tylko znoszą objawy lęku i bezsenność, ale często upośledzają sprawność psychoruchową i powodują senność i znużenie w ciągu dnia. Te objawy są często przyczyną niechęci chorych do leków. Chociaż fluoksetyna nie działa sedatywnie, to wykazano, że w podobnym stopniu co amitryptylina znosi lęk (Feighner 1985). Także nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy poprawą objawów lękowych notowanych w HAMD u leczonych fluoksetyną, imipraminą (Beasley i in. 1991) i doksepiną (Feighner i Cohn 1985).

Mimo że fluoksetyna nie działa sedatywnie, to wykazano, że po leczeniu przez 6 tygodni (Beasley i in. 1991) wraz z poprawą stanu psychicznego ustępowały zarówno zaburzenia zasypiania, przerywany sen, jak i poranna bezsenność. Pod tym względem fluoksetyna (stosowana u 233 pacjentów) nie różniła się od imipraminy (233 pacjentów) i oba leki przewyższały istotne działanie placebo (222 pacjentów).

Depresje z pobudzeniem i z zahamowaniami

Metaanaliza skuteczności fluoksetyny i imipraminy w depresjach agitowanych i z zahamowaniem nie wykazała istotnych różnic (Stokes 1993). Wyniki porównania skuteczności obydwu leków i placebo w depresjach z różnymi zaburzeniami napędu zestawiono w tabeli 2.

Depresje psychotyczne

Depresje psychotyczne są mniej wrażliwe na leki (Roose i Glassman 1988). Często stosuje się w depresjach psychotycznych kombinację TLPD i uspokajającego neuroleptyku. Jednak połączenie leków tych dwóch grup wiąże się z wynikiem nasilenia objawów antycholinergicznym. Próby stosowania fluoksetyny z perfenazyną (Rothschild i in. 1994) wskazują na mniej częste objawy antycholinergiczne. Jednak połączenie fluoksetyny z neuroleptykiem wiąże się z niebezpieczeństwem wystąpienia (lub nasilenia się) akatyzi.

Fluoksetyna w depresjach niewrażliwych na TLPD

Analiza badań otwartych stosowania fluoksetyny u chorych, u których leczenie TLPD nie przyniosło efektu (Beasley i Saylor 1990) wskazuje na niezły wynik leczenia, bowiem uzyskano poprawę u 50–60% chorych. W grupie

Tabela 2. Nasilenie objawów w skali Hamiltona u chorych z depresjami podczas leczenia przez 6 tygodni fluoksetyną, imipraminą i placebo (za Stokes 1993, zmod.)

	Liczba pacjentów	HAMD przed leczeniem	Różnica w skali HAMD po leczeniu	P
Depresje agitowane				
fluoksetyna	39	$28,1 \pm 5,3$	$-11,3 \pm 9,7$	$<0,05$
imipramina	48	$28,5 \pm 4,1$	$-11,2 \pm 10,2$	$<0,05$
placebo	38	$28,6 \pm 5,5$	$-7,9 \pm 9,6$	$<0,05$
Depresje z zahamowaniem				
fluoksetyna	67	$26,1 \pm 4,6$	$-11,1 \pm 10,2$	$<0,05$
imipramina	54	$25,7 \pm 4,5$	$-10,7 \pm 10,2$	$<0,05$
placebo	63	$25,9 \pm 4,0$	$-7,8 \pm 9,1$	$<0,05$
Depresje proste				
fluoksetyna	127	$27,3 \pm 5,3$	$-12,4 \pm 9,5$	$<0,05$
imipramina	131	$28,2 \pm 6,0$	$-11,8 \pm 9,4$	$<0,05$
placebo	121	$27,8 \pm 6,2$	$-6,9 \pm 8,8$	$<0,05$
Razem				
fluoksetyna	233	$27,1 \pm 5,1$	$-11,8 \pm 9,7$	$<0,05$
imipramina	233	$27,7 \pm 5,4$	$-11,4 \pm 9,8$	$<0,05$
placebo	222	$27,4 \pm 5,6$	$-7,3 \pm 9,0$	$<0,05$

pacjentów, u których uprzednio odstawiono lek trójpierścieniowy z powodu złej tolerancji dobry wynik leczenia stwierdzono u 80%. Dodanie fluoksetyny do innych leków przeciwdepresyjnych (nortryptylina, amitryptylina, dezipramina, imipramina, doksepina, trazodon) w jednym z badań przyniosło poprawę u 86,7% chorych (Weilburg i in. 1989).

Depresje w podeszłym wieku

Chorzy depresyjni w wieku podeszłym są szczególnie narażeni na objawy niepożądane, które często wymagają odstawienia leków. Długotrwale stosowana fluoksetyna w tej grupie chorych została oceniana jako dobrze tolerowana, nie wpływała na funkcje poznawcze i krążenie (Altamura i Mauri 1991).

Depresje w chorobach somatycznych

W poważnych chorobach somatycznych depresje często nie są leczone. Zaburzenia rytmu serca, konieczność stosowania leków antyarytmicznych poważnie ograniczają możliwość stosowania leków trójpierścieniowych. Poważnym utrudnieniem są także spadki ciśnienia i objawy antycholinergiczne. Sprawia to, że u chorych w podeszłym wieku pierwszoplanową rolę odgrywają nowe leki przeciwdepresyjne, w tym także SSRI. Fluoksetyna jest lekiem dobrze tolerowanym.

Skuteczność leczenia długotrwałego

Wpływ długotrwałego stosowania imipraminy w dawce dobowej w wysokości 200 mg na redukcję nawrotów depresji w jednobiegunowej chorobie afektywnej wykazała Frank (Frank i in. 1990). Montgomery (Montgomery i in. 1988) wykazał, że w ciągu roku u chorych po ustąpieniu objawów depresyjnych w chorobie afektywnej jednobiegunowej (CHAJ) doszło do nawrotu u 67% spośród 94 nieleczonych (przyjmujących placebo) oraz u 26% z grupy 88 osób, które przyjmowały fluoksetynę w dawce 20 mg.

W CHAD leczenie fluoksetyną wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia manii (Amsterdam 1998).

Badania leczenia długotrwałego (Fara i in. 1995) wykazały, że 83% chorych, u których wystąpił nawrót depresji przyjmowało większą niż 20 mg dawkę dobową.

Współpraca w leczeniu

Wyniki badania opisanego przez Montgomery'ego (Montgomery i wsp. 1988) sugerują, że mała liczba chorych, którzy przzerwali samowolnie leczenie fluoksetyną wiąże się z dobrą tolerancją leku. Korzystną cechą fluoksetyny w aspekcie kontynuacji leczenia jest też długi okres półtrwania pozwalający na przyjmowanie tabletki raz w ciągu doby (Gilman i in. 1990).

Skuteczność fluoksetyny w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych i w bulimii

Przydatność fluoksetyny w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych jest dość dobrze udokumentowana (Cartwright i Hollander 1998, Stein i Hollander 1996). W zaburzeniach tych zwykle stosuje się większe dawki leku niż w depresjach (40–60 mg).

Także w leczeniu bulimii (Cerulli i wsp. 1998, Lennkh i wsp. 1997) stosuje się często podobnie duże dawki leków (do 60 mg).

Przeciwwskazania

Przeciwwskazań do stosowania fluoksetyny jest mniej niż w przypadku leków trójpierścieniowych. Poza sytuacjami, w których mogą zaistnieć interakcje z niektórymi lekami (np. IMAO) lub zatrucia innymi lekami przeciwwskazania do leczenia fluoksetyną (Pużyński 1999) obejmują:

1. padaczkę,
2. niewydolność wątroby lub nerek,
3. nadwrażliwość na fluoksetynę,

4. karmienie piersią,

5. parkinsonizm.

Zasadność stosowania fluoksetyny jest kwestionowana w depresjach z lękiem, u chorych z myślami samobójczymi i w depresjach psychiatrycznych (Pużyński 1994, 1999).

Ryzyko stosowania fluoksetyny w ciąży i u matek karmiących piersią

Ocena ponad 1.000 kobiet, które w ciąży przyjmowały fluoksetynę (Goldstein i Sundell 1999) wskazuje na to, że przyjmowanie leku nie zwiększa ryzyka spontanicznego poronienia, wystąpienia malformacji płodu, nie wpływa na zmniejszenie masy ciała noworodka, nie powoduje wcześniactwa ani powikłań poporodowych. Nie stwierdzono także wpływu leku na rozwój neurobehawioralny dzieci.

Fluoksetyna jest zaliczana do kategorii B, co oznacza że może być stosowana u ciężarnych tylko wówczas gdy korzyść z leczenia matki przeważa nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Fluoksetyna przenika do mleka, nie można jej zalecać kobietom karmiącym piersią.

Dawkowanie

Ustalono, że 20 mg fluoksetyny jest u większości chorych optymalną dawką dobową związaną z niewielkim ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych (Wernicke i in. 1987). Badania leku stosowanego w dawkach 20, 40 i 60 mg nie wykazały istotnej różnicy skuteczności, ale większa dawka powodowała częściej objawy niepożądane zwłaszcza nudności (Wernicke i in. 1987). Co więcej zbyt wczesne zwiększenie dawki w toku leczenia nie wiąże się z większą liczbą chorych, u których lek jest skuteczny. Schweizer i Rickels (1990) po 3 tygodniach leczenia fluoksetyną w dawce 20 mg chorych, u których nie obserwowano poprawy, podzielili na dwie grupy, w których przez dalsze 5 tygodni chorzy otrzymywali 20 lub 60 mg leku. Poprawę uzyskano u połowy chorych, niezależnie od dawki. Natomiast więcej chorych leczonych większą dawką zgłaszało objawy niepożądane, prowadzące do przerwania stosowania leku.

Na początku stosowania leków hamujących wychwyt 5HT u chorych z depresją i jeszcze częściej z lękiem napadowym mogą pojawić się objawy związane ze wzrostem ilości serotoniny w szczelinie synaptycznej (hiperserotoninergia). Obejmują one przemijający wzrost pobudzenia, niepokój, drżenia, biegunkę, bezsenność. Objawów tych nie stwierdza się, jeśli dawka leku jest stopniowo zwiększana (od 2,5 do 5 mg fluoksetyny) w początkowym okresie leczenia (Coplan, 1992). Także chorym z uszkodzoną wątrobą i nerkami zaleca się stosowanie mniejszych (10 mg) i dzielonych dawek leku.

Lek można zalecać w jednej dawce dobowej zarówno rano jak i wieczorem (Rickels i in. 1985, Usher i in. 1991). Ani pora dnia, ani liczba porcji nie wpływają na skuteczność ani na profil objawów ubocznych. W niektórych krajach dostępna jest fluoksetyna w dawce 90 mg, przeznaczona do stosowania $1 \times$ w tygodniu.

Początek działania przeciwdepresyjnego

Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych właściwe działanie syndromolityczne fluoksetyny pojawia się pomiędzy 3 i 8 tygodniem leczenia, chociaż niekiedy wcześniej ustępuje lęk i poprawie ulega nastrój (Katz i in. 1987).

Objawy niepożądane

Generalnie fluoksetynę uznaje się za lek powodujący rzadko i niezbyt nasilone objawy niepożądane. Ich występowanie jest częste podczas stosowania większych niż standardowe dawek leku.

Beasley i in. (1990) wykazali, że przerwanie leczenia fluoksetyną z powodu objawów niepożądanych notowano u 18,6% spośród 457 osób. Najczęstszymi objawami powodującymi odstawienie leku są nudności (3,7% leczonych), nieco rzadziej wymioty. Inne objawy niepożądane powodujące u 2–3% pacjentów przerwanie leczenia obejmują: nerwowość, bezsenność, lęk (Cooper 1988).

Co prawda w kontrolowanych próbach klinicznych (Cooper 1988) lęk, biegunkę i bezsenność obserwowano nie częściej u leczonych niż w grupie placebo, jednak fluoksetyna najczęściej spośród leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI może powodować lęk w pierwszych dwóch tygodniach farmakoterapii. Jest to związane z nadmierną stymulacją receptorów 5HT₂ w jądrze szwu, hipokampie i w układzie limbicznym. Spadek nadwrażliwości receptorów występuje po kilku, kilkunastu dniach stosowania leku i w dalszym okresie leczenia pojawia się działanie przeciwlękowe.

Także w okresie początkowym leczenia fluoksetyną mogą przejściowo występować zaburzenia snu, zwłaszcza wolnofalowego. Wiązane są z aktywacją neuronów cholinergicznym leżących w ośrodku snu w pniu mózgu.

U 3% leczonych obserwowano rumień, który pojawia się zwykle w pierwszych tygodniach przyjmowania leku i ma charakter plam lub grudkowo-plamisty, niekiedy towarzyszy mu świąd lub ból stawów. Wystąpienie zmian skórnych wymaga przerwania leczenia, ustępują one samoistnie po odstawieniu leku w ciągu tygodnia.

Fluoksetyna stosowana długotrwale w dużych dawkach może przyczynić się do powstania zaburzeń przypominających zespół płata czołowego: apatii, zaburzeń uwagi, zubożenia i persewacji.

Objawy niepożądane związane z działaniem antydopaminergicznym

Podczas stosowania fluoksetyny mogą wystąpić zwłaszcza u chorych w starszym wieku objawy pozapiramidowe: ostre reakcje dystoniczne, aktyzja, dysforie, bruksizm, parkinsonizm, hiperprolaktynemia. W bazie danych WHO do grudnia 1992 r. zebrano 438 raportów o dyskinezach po fluoksetynie (Coulter i in. 1995).

Monitorowanie leczenia fluoksetyną w ciągu 4 lat u 5.555 chorych wykazało objawy pozapiramidowe u 15 osób, były to nasilone dystonie, drżenie, skurcze mięśni, aktyzje, późne dyskinezy, opistotonus, kręcz szyi. Jednak tylko siedmiu z tych chorych przyjmowało wyłącznie fluoksetynę, pozostali brali inne leki (neuroleptyki, lit, TLPD, metoklopramid). Także z hamowaniem układu dopaminergicznego, ale i z działaniem serotoninergicznym związane są występujące często podczas stosowania fluoksetyny zaburzenia funkcji seksualnych, zwłaszcza opóźnienie wytrysku (notowane niekiedy aż u 40% pacjentów) i anorgazmia u kobiet.

Działania niepożądane naczyniowe występują zwykle na początku leczenia i związane są z pobudzeniem receptorów serotoninergicznych 5HT_{1D} w ścianach naczyń krwionośnych. Są to najczęściej bóle głowy. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego: nudności, wymioty, skurcze jelit i biegunki są związane z pobudzeniem receptorów serotoninergicznych 5HT₃ zarówno w ośrodku wymiotnym, jak też w przewodzie pokarmowym. Objawy te uważane są za podstawowy mechanizm utraty apetytu i anoreksji notowanej u 9% leczonych (Cooper 1988, Leonard i Healy 2000).

Do objawów niepożądanych rzadko występujących u leczonych fluoksetyną należą: bradykardia, anemia aplastyczna, neutropenia, myoklonie, hiponatremia, stany zapalenia płuc, zwłóknienia płuc, zapalenie trzustki. U chorych z cukrzycą fluoksetyna może spowodować hipoglikemię.

Nie stwierdzono toksycznego wpływu leku na funkcje szpiku, wątroby, ani nerek. Fluoksetyna nie wpływa na sprawność psychomotoryczną leczonych (Cooper 1988). Nie powoduje tycia.

Porównanie działań niepożądanych fluoksetyny i innych leków przeciwdepresyjnych

Działania niepożądane u leczonych fluoksetyną są rzadziej nasilone niż u chorych przyjmujących TLPD. Dotyczy to zwłaszcza działań antycholinergicznych, takich jak suchość w ustach, zaparcia, poty, nieostre widzenie, zawroty głowy.

Leczeni przy użyciu TLPD tyją, fluoksetyna nie powoduje przyrostu masy ciała.

Stosowanie fluoksetyny jest bezpieczne u chorych z zaburzeniami przewodnictwa w mięśniu sercowym.

Fluoksetyna w odróżnieniu od TLPD nie upośledza funkcji poznawczych.

Leczenie fluoksetyną rzadziej (u 17%) niż u leczonych TLPD (u 31% – Stokes 1993) jest przerywane z powodu objawów niepożądanych.

Stosowaniu leków heterocyklicznych (amoksapiny, maprotyliny) rzadziej niż trójpierścieniowych towarzyszą objawy niepożądane. Jednak fluoksetyna jest od nich bezpieczniejsza, szczególnie po przedawkowaniu, gdyż nie działa toksycznie na serce (Kulig 1986).

Fluoksetyna rzadziej niż sertralina powoduje biegunkę i inne objawy z przewodu pokarmowego.

Paroksetyna częściej niż inne SSRI (również i fluoksetyna) powoduje objawy cholinolityczne ze względu na większe powinowactwo do receptorów muskarynowych.

Objawy odstawienia

Ze względu na długi okres półtrwania odstawienie fluoksetyny nie powoduje nasilonych objawów odstawienia i zwykle można odstawić lek nie redukując uprzednio dawki. Różni to fluoksetynę od innych leków hamujących wychwyt serotoniny (sertraliny i paroksetyny), a także od leków trójpierścieniowych i maprotyliny.

Zajacka (1998) oceniła objawy po odstawieniu leku po 12 tygodniach stosowania w dawce dobowej 20 mg. Lek odstawiono (u 395 chorych) nagle, u części chorych stosowano nadal ($n=299$) lub podawano placebo ($n=96$). Objawy niepożądane były w obu grupach porównywalne, nieistotnie częściej stwierdzono łagodnie nasiloną nadwrażliwość na światło i zawroty głowy.

Przyzwyczajenie

Opisano trzy przypadki uzależnienia, wszyscy chorzy byli uprzednio uzależnieni od innych substancji. Chociaż mechanizm nie jest jasny, to działanie stymulujące fluoksetyny może teoretycznie stać się powodem uzależnienia (Ayd 2000).

Przedawkowanie

Bezpieczeństwo w przypadku przedawkowania stanowi przewagę fluoksetyny nad TLPD. Opisano dwa zgony chorych, którzy przedawkowali fluoksetynę równocześnie z innymi lekami (jeden dotyczył przyjęcia 1800 mg fluoksetyny oraz 1500 mg maprotyliny, drugi dotyczył pacjenta uczestniczącego w badaniu klinicznym fluoksetyny, który zażył prawdopodobnie inne (amitrypylinę, pentazocynę, klobazam) leki (Cooper 1988). U pozostałych 32 chorych, którzy przedawkowali lek w trakcie badań klinicznych nie doszło do poważnych następstw.

Ryzyko samobójstwa

W 1990 r. opisano (Teicher i in. 1990) sześciu chorych leczonych fluoksetyną z nasilonymi myślami samobójczymi. Przeprowadzona metaanaliza 17 badań klinicznych u chorych depresyjnych leczonych przez 6 tygodni (1.765 fluoksetyna, 731 TLPD i 569 placebo) (Beasley i in. 1991) wykazała myśli samobójcze u 1,2% chorych leczonych fluoksetyną, czyli u stosunkowo małego odsetka pacjentów. Analiza wykazała także, że pod względem częstości myśli i zamiarów samobójczych nie różniły się grupy leczonych fluoksetyną i TLPD, podobny był także stopień poprawy podczas leczenia w obu porównywanych grupach.

Ocena 1.017 chorych depresyjnych leczonych ambulatoryjnie (Fara i Rosenbaum 1991) nie wykazała różnic nasilenia myśli samobójczych u przyjmujących fluoksetynę lub inne leki przeciwdepresyjne.

Interakcje fluoksetyny

Najpoważniejsze ryzyko kliniczne groźnych interakcji istnieje przy równoczesnym stosowaniu fluoksetyny oraz inhibitorów mono-amino-oksydazy (IMAO). Zespół objawów serotoninergicznych obejmuje niepokój, poty, drżenia, wzrost napięcia mięśniowego, drżenie głowy, niepewność chodu, wzrost temperatury, wygórowanie odruchów ścięgnistych, myoklonie, arytmie, może dojść także do zapaści i zgonu. Poważnym powikłaniem mogą być mnogie zakrzepy i ostra niewydolność nerek z myoglobinurią. Zespół serotoninowy występuje po ok. 2 godzinach od przyjęcia pierwszej dawki leku i jeśli pacjent nie przyjmie więcej leku – mija po 6–24 godzinach. Najczęściej przyczyną zespołu serotoninowego jest leczenie łączone tryptofanem i inhibitorów wychwyty serotoniny – SRI (SSRI lub kłomipraminą), IMAO i SSRI lub TLPD lub innymi lekami działającymi równocześnie na układ serotoninergiczny. Opisano (Ayd 2000) zespoły serotoninowe po łącznym stosowaniu fluoksetyny oraz: buspironu, haloperidolu, α -tryptofanu, fenelzyny, tranilcyprominy, trazodonu, moklobemidu i kłomipraminy, selegiliny, sertraliny, wenlafaksyny. Dla uniknięcia ryzyka wystąpienia zespołu serotoninowego nie tylko nie należy łączyć fluoksetyny z IMAO, ale po odstawieniu inhibitora MAO, przed rozpoczęciem leczenia fluoksetyną muszą upłynąć 2 tygodnie.

W przypadku zmiany z fluoksetyny na IMAO niezbędny odstęp czasu do wdrożenia IMAO musi trwać 5 tygodni, gdyż dopiero po tym okresie nie ma w ustroju fluoksetyny ani jej metabolitu (norfluoksetyny).

W przypadku zmiany leczenia z fluoksetyny na moklobemid (odwracalny, selektywny inhibitor MAO-A-RIMA) należy zachować ostrożność i chociaż ryzyko wystąpienia zespołu serotoninergicznego jest znacznie mniejsze niż w przypadku klasycznych IMAO (Mitchell 1997) niektórzy autorzy (Koszevska 2000) zalecają także zachowanie 6 tygodni przerwy.

W przypadku zmiany z moklobemidu (którego okres półtrwania jest krótki – 14 godzin) na fluoksetynę wystarczy odczekać dobę od ostatniej dawki.

W leczeniu zespołu serotoninowego należy podtrzymywać funkcje życiowe, dbać o nawodnienie. W przypadku nadciśnienia zaleca się zastosowanie 10 mg nifedypiny podjęzykowo. Wystąpienie myoklonii opanowuje się klonazepamem. W przypadku bardzo poważnego nasilenia zaburzeń opisano poprawę po zastosowaniu antagonisty 5HT – metysergiolu, cyprohepadyny (dwukrotnie 4 mg doustnie) (Gillman 1999).

Także ryzyko wystąpienia serotoninowego nie pozwala na leczenie fluoksetyną podczas EW.

W przypadku łączenia fluoksetyny z litem należy stosować małe dawki litu (Hawley i in. 1994). Przy łącznym stosowaniu istnieje bowiem ryzyko wystąpienia drgawek, objawów neurotoksycznych, zespołu serotoninowego, zwiększonej ciepłoty ciała, niekiedy prowadzących do powstania zmian organicznych (Baner 1996, Salama 1989).

Także prawdopodobnie wpływ na przekąźnictwo serotoninergiczne jest przyczyną interakcji fluoksetyny z bupironem będącym agonistą receptorów 5HT_{1A}, chociaż także bupiron jest metabolizowany przy udziale izoenzymu CYP3A4, którego substratem i słabym inhibitorem jest fluoksetyna. Łączne stosowanie obydwu leków jest jedną z metod potencjalizacji serotoninergicznego działania SSRI w depresjach lekoopornych (Stahl 1997). Przy łącznym podawaniu obu leków mogą wystąpić dystonie, akatyzyja w związku ze wzrostem stężenia bupironu (Bazire 1999), ale także niepokój, drgawki, zespół serotoninowy (Pużyński 1999).

Szereg interakcji fluoksetyny wiąże się z jej hamującym wpływem na enzymy cytochromu P450: CYP 3A4, CYP 2D6 i CYP1A2 i CYP2C/9/19. Porównanie działania leków z grupy SSRI pod względem hamowania aktywności enzymów cytochromu P450 zestawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Hamowanie enzymów cytochromu P450 przez leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI (Shader i wsp. 1998)

Lek	Izoenzymy				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
fluoksetyna	+	++	++	+++	+
norfluoksetyna	+	++	++	+++	++
fluwoksamina	+++	++	+++	+	++
citalopram	+	0	0	0	0
demetylocitalopram	0	0	0	+	0
paroksetyna	+	+	+	+++	+
sertralina	+	+	++	+	+
demetylosertralina	+	+	++	+	+

0 brak wpływu

+ wpływ nieznaczny

++ wpływ średnio nasilony

+++ wpływ znaczny

Tabela 4. Interakcje fluoksetyny

Grupa leków, leki	Mechanizm	Efekt kliniczny, postępowanie Dz P
antagoniści receptorów β -adrenergicznych metoprolol propranolol pindolol	CYP 2D6 CYP 2D6, rp. 5HT ₁ CYP 2D6, rp. 5HT ₁	Dz: bradykardia, senność, blok przedsionkowo-komorowy potencjalizacja serotoninergiczna P: redukować dawkę β -blockera, zmienić na inny (sotalol)
antagoniści wapnia werapamil nifedypina		Dz: obrzęki, bóle głowy, nudności, zaczerwienienie twarzy P: zredukować dawkę antagonisty kanału wapniowego
barbiturany benzodiazepiny	hamowanie metabolizmu (CYP 3A4)	Dz: wzrost stężenia leków, nasilenie objawów niepożądanych
benzatropina	?	Dz: majaczenie
buspiron	CYP 3A4 powinowactwo do receptorów 5HT _{1A} + hamowanie wychwyty serotoniny	Dz: niepokój, dystonie, akatyzja, zespół serotoninowy, drgawki, poprawa działania przeciwdepresyjnego w depresjach lekooopornych (?)
cyproheptadyna	antagonizm receptorów serotoninergicznych i histaminowych	Dz: ustępowanie anorgazmii po fluoksetynie, osłabienie działania przeciwdepresyjnego (?)
digoksyna	konkurencyjność w wiązaniu z białkami krwi	Dz: ryzyko objawów niepożądanych (?)
alkohol etylowy uzależnienie	układ serotoninergiczny (?) układ renina-angiotensyna (?)	Dz: zmniejszenie spożycia alkoholu (?), ryzyko działań toksycznych u chorych z marskością wątroby
inhibitory monoaminooksydazy: IMAO (fenelzyna, izokarboksazyd) IMAO-B (selegilina) RIMA (moklobemid)	blokowanie wychwyty serotoniny i w małym stopniu dopaminy + hamowanie degradacji monoamin j.w. ale hamowanie MAO ograniczone do A i odwracalne hamowanie CYP2D6	Dz: zespół serotoninowy ryzyko potencjalnie śmiertelnej interakcji Dz: zespół serotoninowy

c.d. tab. 4

Grupa leków, leki	Mechanizm	Efekt kliniczny, postępowanie Dz P
L-tryptofan	hamowanie wychwytu serotoniny, prekursor serotoniny	Dz: zespół serotoninowy
TLPD	wzrost stężenia (hamowanie oksydacji CYP 2D6 i demetylacji 3A4, 2C9/19), zmniejszenie liczby receptorów β -adrenergicznych, redukcja klirensu TLPD (amitryptyliny, dezipraminy, imipraminy)	Dz: nasilenie objawów niepożądanych, działanie toksyczne, wzrost działania przeciwdepresyjnego zespół serotoninowy (klomipramina)
halucynogeny (LSD)	serotoninergiczny (?)	Dz: wystąpienie objawów intoksykacji LSD, napadów drgawkowych
neuroleptyki	wzrost stężenia neuroleptyków CYP 2D6, zmniejszenie klirensu klozapiny, tiorydazyny, perfenazyny	Dz: zwiększone ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych (dystonie, parkinsonizm, akatyzie) złośliwego zespołu neuroleptycznego, akatyzi. Korzystny wynik skojarzonego leczenia w depresjach psychiatrycznych i schizofrenii z nasilonymi objawami negatywnymi i z depresją
leki przeciwdrgawkowe fenytoina karbamazepina kwas walproinowy	hamowanie CYP3A4 i 2C9	Dz: wzrost stężenia leków przeciwpadaczkowych, zwiększone ryzyko objawów niepożądanych, toksyczności P: monitorowanie stężenia leków przeciwpadaczkowych
lit	synergistyczny wpływ na aktywność serotoninergiczną	Dz: wzrost stężenia litu, ryzyko zespołu serotoninowego i objawów neurotoksycznych
opioidy	stymulacja serotoninergiczna	Dz: nasilenie działania przeciwbólowego morfiny i fentanylu. Ryzyko zespołu serotoninergicznego
tefludazyne astemizol	cytochrom CYP3A4	Dz: hamowanie metabolizmu terfenadyny, ryzyko zaburzeń rytmu (tachykardii, przedwczesnych skurczów przedsionkowych)
warfaryna	wywieranie warfaryny związane z białkami, wpływ hamujący CYP2C9, kumulacja działania przeciwwązkrzepowego obu leków	Dz: nasilenie działania przeciwwązkrzepowego (krwawienia)

Enzym 2D6 odpowiada za metabolizm wielu leków psychotropowych m.in. TLPD (amitryptyliny, imipraminy, dezipraminy, nortryptyliny), leków przeciwpsychotycznych (fenotiazyn, kłozapiny, haloperidolu, olanzapiny).

Przy łączeniu fluoksetyny z lekami antydopaminergicznymi zwiększa się ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych (opisano je podczas łączenia fluoksetyny z sulpirydem, pimożidem, flufenazyną, buspironem, metoklopramidem).

Cytochrom P4502D6 bierze także udział w metabolizmie leków antyarytmicznych (enkazynid, meksyletyna), kodeiny, a także beta-adrenolitycznych zwłaszcza lipofilnych (propranolol, metoprolol, timolol).

Cytochrom P450 3A4 metabolizuje benzodiazepiny (alprazolam, midazolam), a także bierze udział w demetylacji TLPD. Cytochrom 1A2 bierze udział w metabolizmie imipraminy i teofiliny.

Oprócz wymienionych powyżej istotnych klinicznie interakcji fluoksetyny należy wymienić możliwość wynikającą z konkurencyjnego wiązania z białkami krwi digoksyny i fluoksetyny. Niektórzy autorzy (Pużyński 1999) wiążą ją ze zwiększeniem stężenia niezwiązanej frakcji obu leków we krwi, inni (Ciraulo i in. 1999) uważają że SSRI nie wpływają na farmakokinetykę digoksyny.

Interakcje fluoksetyny, ich mechanizmy, efekty kliniczne i postępowanie (tabela 4) zestawiono na podstawie podstawowych publikacji (Ayd 2000, Bazire 1999, Ciraulo i in. 1999, Pużyński 1999).

Piśmiennictwo

1. Altamura A.C., Mauri M.C.: Aspects of treatment of elderly depression. The fluoxetine experience. w: Freeman H.L. (red.): The uses of fluoxetine in clinical practice. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 183, 1991, 53–59
2. Altamura A.C. Moro A.R., Percudani M.: Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. Clinical Pharmacokinetics, Vol 26, 1994, 3, 201–214
3. Amsterdam J.D.: Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. J. Clin. Psychopharmacol. 1998, 18, 435–440
4. Ayd F.J.: Lexicon of Psychiatry, Neurology and the Neuroscience, Lippincott Wilkins and Wilkins, Filadelfia 2000
5. Bauer M.: Adverse events and tolerability of the combination of fluoxetine/lithium compared with fluoxetine. J. Clin. Psychopharmacol., 1996, 16, 130–134
6. Bazire S.: Psychotropic drug directory 1999, Quay Books Div., Wilts
7. Beasley C.M., Dornseif B.E., Bosomworth J.C. i in.: Fluoxetine and suicide: A meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. Br. Med. J. 1991, 303, 685–692
8. Beasley C.M., Sayler M.E., Bosomworth J.G., Wernicke J.F.: High-dose fluoxetine: Efficacy and activating-sedating effects in agitated and retarded depression. J. Clin. Psychopharmacol 1991, 11, 166–174
9. Beasley C.M., Sayler M.E., Cunningham G.E. i in.: Fluoxetine in tricyclic refractory major depressive disorder. J. Affect Disord. 1990, 20, 193–200
10. Bergstrom R.F., Lemberger L., Farid N.A., Wolen R.L.: Clinical pharmacology and pharmacokinetics of fluoxetine: A review. Br. J. Psychiatry 1988, 153 (suppl. 3), 47–50

11. Bogdanowicz E., Kalinowski A.: Objawy niepożądane w czasie stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny (SI-5HT). *Leki Psychotropowe*, 1993, 1, 32–40
12. Cerulli J., Lomaestro B.M., Malone M.: Update on the pharmacotherapy of obesity. *Ann. Pharmacother.*, 1998, 32, 88–102
13. Chouinard G.: A double-blind controlled clinical trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 1985, 45, 32–37
14. Ciraulo D.A., Shader R.I., Greenblatt D.J., Creelman W.L.: *Interakcje leków w psychiatrii*. Medical Press, Gdańsk 1999
15. Cohen L.S., Miner C., Brown E., McCray S., Dillon J.: Efficacy of intermittent fluoxetine dosing in premenstrual. 154 Kongres APA, Nowy Orlean, 2001, poster
16. Cooper G.L.: The safety of fluoxetine – an update. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153 (suppl. 3) 77–86
17. Coplan J.D.: Serotonin related functions in panic – anxiety: a critical overview. *Neuropsychopharmacology* 1992, 6, 189–200
18. Coulter D.M.: Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am. J. Psychiatry* 1995, 152, 122–125
19. Dunlop S.R., Dorenseif B.E., Wernicke J.F., Potvin J.H.: Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol Bull* 1990, 26, 173–180
20. Fabre L.F., Scharf M.B., Itil T.M.: Comparative efficacy and safety of nortriptyline and fluoxetine in the treatment of major depression: A clinical study. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52 (suppl.), 62–67
21. Fara M., Rosenbaum J.F.: Snicidality and fluoxetine: is there a relationship? *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52, 108–111
22. Fara M.: Relapse in patients on long term fluoxetine treatment response to niereased fluoxetine dose. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 52–55
23. Fawcett J., Zajecka J.M., Kravitz H.M. i in.: Fluoxetine versus amitriptyline in adult outpatients with major depression. *Curr. Ther. Res.*, 1989, 45, 821–831
24. Feighner J.P., Boyer W.F., Meredith C.H., Hendrickson G.: An overview of fluoxetine in geriatric depression. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153 (suppl. 3), 105–108
25. Feighner J.P., Cohn J.B.: Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 46, 20–25
26. Feighner J.P.: A comparative trial of fluoxetine and amitriptyline in patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 45, 369–372
27. Fontaine R., Chouinard G.: Fluoxetine on the long-term maintenance treatment of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Annals* 1989, 19, 88–91
28. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M.: Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 1093–1099
29. Gillman P.K.: The serotonin syndrome and its treatment. *J. Psychopharmacol.* 1999, 13, 100–109
30. Gilman A.E., Goodman L.S., Rall T.W., Murad F.: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1990, 1647–1649
31. Goldstein D.J., Sundell K.: A review of the safety of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. *Hum. Psychopharmacol.* 1999, 14, 319–324
32. Goodwin F.K., Jamison K.R.: *Manic-depressive illness*. New York, NY: Oxford University Press, 1990, 413
33. Hale A.S., Stokes P.E.: The utility of serotonin reuptake inhibitors in endogenous and severe depression. w: Freeman H.L. (red.): *The uses of fluoxetine in clinical practice*. Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No 183, 1991, 15–25
34. Hamilton M.: The clinical distinction between anxiety and depression. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1983, 15, 165S–169S
35. Hawley C.J.: Tolerability of combined treatment with lithium and fluoxetine; 14 cases treated under open conditions. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 9, 31–33
36. Hellerstein D. I wsp.: A randomized double-blind study of fluoxetine versus placebo in treatment of dysthymia. *Am. J. Psychiatry* 1993, 150, 1169–1178

37. Katz M.M., Koslow S.H., Mass J.W. i in. The timing, specificity and clinical prediction of tricyclic drug effects in depression. *Psychol. Med.* 1987, 17, 297–309
38. Kostowski W.: Mechanizm działania atypowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Leki Psychotropowe*, 1994, 1, 1–6
39. Koszewska I.: Interakcje nowych leków przeciwdepresyjnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 1999, 2, 117–148
40. Koszewska I.: Interakcje moklobemidu z innymi lekami. w: Rybakowski, Rzewuska, Członkowski (red.) *Moklobemid atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA) α-medica press, Bielsko-Biała*, 2000, 166–177
41. Kulig K.: Management of poisoning associated with „newer” antidepressant agents. *Ann. Emerg. Med.* 1986, 15, 1039–1045
42. Lader M.: Fluoxetine efficacy vs comparative drugs: An overview. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153 (suppl. 3) 51–58
43. Lennkh C., de Zwann M., Kasper S.: New aspects of diagnosis and pharmacotherapy of lasting disorders. *Int. J. Psychiatr. Clin. Pract.* 1997, 1, 21–35
44. Leonard B.E., Healy D.: Zróżnicowane działanie leków przeciwdepresyjnych, *Via Medica*, 2000
45. Masco H.L., Sheetz M.S.: Double-blind comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depressive illness. *Adv. Therapy* 1985, 2, 275–284
46. McCombs J.S., Nichol M.B., Stimmel G.L. i in.: The cost of antidepressant drug therapy failure: A study of antidepressant use patterns in a Medicaid population. *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51 (suppl. 6), 60–71
47. Mitchell P.B.: Drug interactions of clinical significance with SSRI. *Drug. Saf.*, 1997, 17, 390–406
48. Montgomery S.A., Dufour H., Brion S. i in.: The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression. *Br. J. Psychiatry* 1988, 153 (suppl. 3), 69–76
49. Montgomery S.A.: The efficacy of fluoxetine as an antidepressant in the short and long term. *Int. Clin. Psychopharmacol* 1989, 4 (suppl. 1), 113–119
50. Montgomery S.: Does comorbid anxiety predict antidepressant success or failure? A meta-analysis of 3800 clinical trial patients. 21 CINP Congress, Glasgow, 1998
51. Muijen M., Roy D., Silverstone T. i in.: A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988, 78, 384–390
52. Murlow C.D., Williams J.W., Trivedi M. I in.: Evidence Report: Treatment of depression – newer pharmacotherapies. *Psychopharmacol. Bull.*, 1998, 3, 4, 409–796
53. Pande A.C., Saylor M.E.: Severity of depression and response to fluoxetine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1993, 8, 243–245
54. Pigott T.A., Pato M.T., Bernstein S.E.: Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1990, 47, 926–932
55. Potter W.Z., Rudorfer M.V., Manji H.: The pharmacologic treatment of depression. *New. Engl. J. Med.* 1991, 325, 633–642
56. Pużyński S.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.*, 1999, 2, 74–116
57. Pużyński S.: Ocena kliniczna fluoksetyny. *Psychiatr. Pol.*, 1994, 5, 593–600
58. Pużyński S.: Miejsce selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny w terapii zaburzeń psychicznych, zwłaszcza depresyjnych. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1999, 1, 76–107
59. Regier D.A., Hirschfeld R.M., Goodwin F.K. i in.: The NIMH Depression Awareness, Recognition, and Treatment Program: Structure, aims, and scientific basis. *Am. J. Psychiatry* 1988, 145, 1351–1357
60. Rickels K., Smith W.T., Glaudin V. i in.: Comparison of two dosage regimens of fluoxetine in major depression. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 46 (3. sec. 2), 38–41
61. Roose S.P., Glassman A.H.: Delusional depression. w: Georgotas A., Cancro R. (red.) *Depression and mania*. New York; Elsevier, 1988, 76–85

62. Rotschild A.J., Samson J.A., Bessette M.P. i in.: Efficacy of the combination of fluoxetine and perphenazine in the treatment of psychotic depression. *J. Clin. Psychiatry* 1993, 54 (9), 338–342
63. Salama A.A.: A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate. *Am. J. Psychiatry*, 1989, 146, 278
64. Schweizer E., Rickels K., Amsterdam J.D. i in.: What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? *J. Clin. Psychiatry* 1990, 51, 8–11
65. Shader R.I., von Moltke L.L., Granda B.W., Harmatz J.S., Greenblatt D.J.: Cytochrome P450 inhibition: a comparison of newer antidepressants
66. Simeon J.G. i wsp.: Adolescent depression. A placebo controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1990, 14, 791–795
67. Stahl S.M.: *Psychopharmacology of antidepressants*. Dunitz 1997. London
68. Stanley M., Virgilio J., Gershon S.: Isotopic organization of the human auditory cortex. *Science* 1982, 216, 1339–1340
69. Stark P., Fuller R.W., Wong D.T.: The pharmacologic profile of fluoxetine. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 46, 7–13
70. Stark P., Hardison C.D.: A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs. imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1985, 45, 53–58
71. Stokes P.E.: Fluoxetine: a five-year review. *Clin. Ther.* 1993, 216–243
72. Teicher M.H., Glod C., Cole J.O.: Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am. J. Psychiatry* 1990, 147, 207–210
73. Thomas D.R., Nelson D.R., Johnson A.M.: Biochemical effects of the antidepressant paroxetine, a specific 5-hydroxy-tryptamine uptake inhibitor. *Psychopharmacology* 1987, 93, 193–200
74. Tollefson G.D.: Antidepressant treatment and side effect consideration. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52 (suppl. 6) 4–13
75. Usher R.W., Beasley C.M., Bosomworth J.C.: Efficacy and safety of morning versus evening fluoxetine administration. *J. Clin. Psychiatry* 1991, 52, 134–136
76. Vanelle J.M.: Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *Br. J. Psychiatry* 1997, 170, 345–350
77. Vanelle J.M. I wsp.: 6-month controlled efficacy study of fluoxetine in the treatment of dysthymia. *Biol. Psychiatry* 1997, 12, 278
78. Weilburg J.B., Rosenbaum J.F., Biedermann J. i in.: Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants converts nonresponders to responders: A preliminary report. *J. Clin. Psychiatry* 1989, 50, 447–449
79. Wernicke J.F., Dunlop S.R., Dornseif B.E., Zerbe R.L.: Fixed-dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1987, 23, 164–168
80. Zajecka J.: Safety of abrupt discontinuation of fluoxetine: a randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacology* 1998, 18, 193–197