

Tomasz Sobów

Received: 14.12.2015
Accepted: 21.12.2015
Published: 31.12.2015

Właściwości farmakologiczne i zastosowania kliniczne duloksetyny

Duloxetine: pharmacologic characteristics and clinical use

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi oraz Oddział Psychogeriatry Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Tomasz Sobów, prof. nadzw., Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Streszczenie

Duloksetyna jest lekiem z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny o bardziej zrównoważonym profilu farmakologicznego oddziaływania na transporter serotoninowy i noradrenergiczny niż powszechnie stosowana wenlafaksyna. W badaniach klinicznych udokumentowano jej skuteczność w leczeniu epizodów oraz zapobieganiu nawrotom depresji. Duloksetyna jest szczególnie interesującą opcją terapeutyczną u chorych depresyjnych z towarzyszącymi objawami bólowymi oraz lękowymi, została również przebadana w populacji chorych w wieku podeszłym. Poza leczeniem depresji lek może być stosowany w leczeniu uogólnionego zaburzenia lękowego, a poza psychiatrią także w leczeniu niektórych zaburzeń bólowych, zwłaszcza bolesnej neuropatii cukrzycowej. Choć w badaniach klinicznych weryfikowano kilka innych wskazań (takich jak fibromialgia, przewlekłe bóle pleców, bóle w przebiegu *osteoarthritis* czy wysiłkowe nietrzymanie moczu), nie mają one w Polsce statusu zarejestrowanych. Stosowanie duloksetyny nie wymaga podejmowania szczególnych środków ostrożności, z wyjątkiem pacjentów z chorobą alkoholową (lub innym uszkodzeniem wątroby), osób leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego oraz chorych przyjmujących leki wpływające na hemostazę.

Słowa kluczowe: duloksetyna, SNRI, depresja, lęk uogólniony, neuropatia cukrzycowa

Abstract

Duloxetine is a drug from the group of selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, with a more balanced profile of pharmacological action on the serotonin transporter and the norepinephrine transporter compared to a commonly used venlafaxine. Its efficacy in the treatment of depressive episodes as well as in the prevention of depression relapse has been well documented in clinical trials. Duloxetine seems to be a particularly interesting therapeutic option for patients with depression and accompanying pain and/or anxiety symptoms. Moreover, its efficacy has been also assessed in elderly population. Apart from depression, duloxetine may also be used in the treatment of generalized anxiety disorder and beyond psychiatry – in the treatment of some pain disorders, painful diabetic neuropathy in particular. Although other indications have also been examined (including fibromyalgia, chronic low back pain, chronic pain related to osteoarthritis and stress incontinence), they have not been registered in Poland. The use of duloxetine does not require any special safety measures, with the exception of patients with alcohol-related liver disease (or any other hepatic damage), patients treated for arterial hypertension and those treated with drugs affecting haemostasis.

Key words: duloxetine, SNRI, depression, generalized anxiety, diabetic neuropathy

Duloksetyna należy do klasy leków określaną jako selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI). Klasa ta obejmuje obecnie (na świecie) sześć kiedykolwiek zarejestrowanych molekuł, z których do niedawna w Polsce dostępne były wyłącznie wenlafaksyna i, przez krótki okres, milnacipran. Leki z grupy SNRI stosuje się głównie w leczeniu dużej depresji, z wyjątkiem sibutraminy, która posiadała rejestrację do leczenia otyłości i została wycofana z lecznictwa z powodu ryzyka ciężkich powikłań ze strony układu krążenia. Farmakologicznie SNRI działają poprzez wiązanie się z transporterami dla serotoniny (*serotonin transporter*, SERT) i noradrenaliny (*norepinephrine transporter*, NET); ta druga właściwość ma być odpowiedzialna za ich proponowaną przewagę nad lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), takimi jak sertralina czy citalopram, w zakresie skuteczności w leczeniu epizodów depresji.

Duloksetyna była drugim lekiem z klasy SNRI zarejestrowanym w Stanach Zjednoczonych, a pierwszym zarejestrowanym wskazaniem było leczenie obwodowej neuropatii cukrzycowej. W kolejnych latach lek uzyskał rejestrację w leczeniu epizodów dużej depresji, zaburzenia lęku uogólnionego, fibromialgii, bólów mięśniowo-szkieletowych oraz *osteoarthritis*, stając się w ten sposób lekiem z klasy SNRI z największą liczbą zarejestrowanych wskazań w Stanach Zjednoczonych. Warto podkreślić, że rejestracje duloksetyny mogą się istotnie różnić w zależności od agencji regulującej rynek (np. Europejska Agencja ds. Leków – *European Medicines Agency*, EMA – przewiduje tylko trzy wskazania dla oryginalnego preparatu: dużą depresję, ból w przebiegu obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz lęk uogólniony), a także poszczególnych preparatów, zwłaszcza generycznych.

FARMAKOLOGIA PORÓWNAWCZA LEKÓW Z KLASY SNRI

Leki z grupy SNRI różnią się istotnie zarówno w zakresie farmakokinetyki, jak i farmakodynamiki. Okres półtrwania wszystkich leków z tej grupy waha się od 8 (milnacipran) do 12 godzin (duloksetyna), co umożliwia ich podawanie raz na dobę. Jedynym wyjątkiem od tej zasady jest postać wenlafaksyny o natychmiastowym uwalnianiu (IR, obecnie praktycznie niestosowana), której okres półtrwania wynosi 5 godzin i która wymaga podawania co najmniej w dwóch dawkach podzielonych. Milnacipran i wenlafaksyna o natychmiastowym uwalnianiu stosunkowo najszybciej (około 2 godzin) uzyskują maksymalne stężenie w surowicy, co może być czynnikiem wpływającym na częstość występowania dawkozależnych objawów niepożądanych. Duloksetyna charakteryzuje się najsilniejszym wiązaniem z białkami osocza (>90%), co każe zwracać uwagę na sytuację jednoczesnego przyjmowania innych leków także silnie wiążących się z tymi białkami i możliwe interakcje.

Wenlafaksyna i duloksetyna różnią się od pozostałych leków (deswenlafaksyny, milnacipranu i lewomilnacipranu) w zakresie głównych szlaków metabolizowania. Oba leki są metabolizowane przez enzymy cytochromalne (P450), zwłaszcza CYP2D6 oraz (duloksetyna) CYP1A2 i (wenlafaksyna) CYP3A4, oba też hamują (w miernym stopniu) aktywność swoich głównych enzymów metabolizujących. Pozostałe leki z grupy SNRI metabolizują się wątrobowo poza systemem cytochromalnym (głównie poprzez koniugację) i, z wyjątkiem deswenlafaksyny (CYP2D6), nie wpływają hamująco na aktywność enzymów z tego szlaku.

Leki z grupy SNRI różnią się istotnie zarówno siłą wiązania z transporterami dla serotoniny i noradrenaliny, jak i wskaźnikiem selektywności wiązania z tymi transporterami. Dla przykładu **siła wiązania (mierzona jako wartość stałej inhibicji ligandu K_i) duloksetyny, w porównaniu z wenlafaksyną, jest dla transportera serotoniny około 100 razy większa, a dla transportera noradrenaliny – ponad 300 razy większa. Kluczowe znaczenie ma jednak szacowany wskaźnik selektywności, odzwierciedlający względną siłę działania na oba transportery. W przypadku prototypowego leku z klasy SNRI, wenlafaksyny, wskaźnik ten wynosi około 1:30, co w praktyce oznacza, że charakterystykę „podwójnego działania” lek ten uzyskuje dopiero przy wyższych dawkach (nie niższych niż 150 mg/dobę), a przy dawkowaniu niższym jest farmakodynamicznie podobny do SSRI. W przypadku duloksetyny wskaźnik ten wynosi 1:9, co oznacza, że już od pierwszej standardowej dawki (60 mg/dobę) można spodziewać się zrównoważonego działania na oba transportery (Bymaster *et al.*, 2001). Porównanie własności farmakokinetycznych i farmakodynamicznych leków z klasy SNRI przedstawiono w tab. 1.**

POTENCJAŁ INTERAKCJI LEKOWYCH, OBJAWY NIEPOŻĄDANE I ŚRODKI BEZPIECZEŃSTWA PRZY STOSOWANIU DULOKSETYNY

Naturalnie można oczekiwać interakcji farmakodynamicznych, wynikających wprost z serotoninowo-noradrenergicznego mechanizmu działania leku. Z tego powodu nie zaleca się łączenia duloksetyny z innymi lekami o działaniu serotoninowym (ryzyko wywołania zespołu serotoninowego), w tym większością leków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza z grup SSRI/SNRI i leków trójpierścieniowych (zwłaszcza amitryptyliną i imipraminą), inhibitorami MAO (w tym selegiliną) oraz tramadolem. Ze względu na działanie noradrenergiczne można spodziewać się osłabienia działania niektórych leków obniżających ciśnienie tętnicze. W przypadku zalecanych dawek duloksetyny obserwowane wzrosty ciśnienia tętniczego były niewielkie (średnio o 12 mm Hg skurczowego i 7 mm Hg rozkurczowego) – przy dawkach wyższych niż zalecane (120 mg/dobę) można spodziewać się większych wzrostów. Co ważne, obserwowane wzrosty ciśnienia dotyczyły

najczęściej kilku pierwszych dni stosowania leku, przy wyższych dawkach można spodziewać się także zaburzeń regulacji ortostatycznej i wzrostu tętna (Derby *et al.*, 2007). Obserwacje te wskazują na zasadność stosowania dawek wstępnych (np. 30 mg/dobę) przez pierwsze kilka dni terapii oraz konieczność obserwacji wpływu na ciśnienie i tętno, zwłaszcza u chorych starszych i leczonych z powodu nadciśnienia. Nie należy łączyć duloksetyny z silnymi inhibitorami CYP1A2 (w połączeniu z fluwoksaminą obserwowano nawet kilkukrotne wzrosty stężenia duloksetyny, inne leki, wobec których należy zachować ostrożność, to cymetydyna i chinolony, zwłaszcza ciprofloksacyna) i CYP2D6 (znaczące, ponad 60-procentowe wzrosty stężenia duloksetyny po połączeniu z paroksetyną, ostrożność wskazana też przy chinidynie i fluoksetynie). Palenie może obniżyć stężenia duloksetyny nawet o około 30%, co może wpływać na kliniczną efektywność leku u palaczy. Nie stwierdzono, by duloksetyna wpływała istotnie na poziomy innych leków, w tym nie opisano teoretycznie możliwej interakcji z warfaryną, lekiem, który mógłby być wypierany z połączeń z białkami (Chappell *et al.*, 2009).

Należy zachować ostrożność u chorych przyjmujących leki, które mogą wpływać na krzepnięcie krwi, zwłaszcza u pacjentów w wieku podeszłym (efekt klasy, dotyczy wszystkich leków o działaniu serotoninowym) (Wysokiński *et al.*, 2015).

Z randomizowanych badań klinicznych z użyciem duloksetyny wynika, że najczęściej spotykanymi objawami niepożądanymi stosowania leku (powyżej 5% leczonych) są objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, zwłaszcza nudności, zaparcia i spadek apetytu, suchość w jamie ustnej i uczucie zmęczenia. Duloksetyna nie wywołuje przyrostu masy ciała, a częstość wywoływania bólów głowy i zaburzeń snu była w badaniach klinicznych porównywalna do placebo. U około 1% leczonych obserwowano wzrosty stężenia aminotransferazy alaninowej, ustępujące po odstawieniu leku. Opisywano przypadki idiosynkratycznych reakcji toksycznych (1–2 na 100 tysięcy leczonych), zwłaszcza u osób z chorobą alkoholową lub innym wcześniejszym uszkodzeniem wątroby (zalecana ostrożność u takich pacjentów) (McIntyre *et al.*, 2008).

SKUTECZNOŚĆ DULOKSETYNY W LECZENIU DEPRESJI

Krótkoterminowa skuteczność duloksetyny w leczeniu epizodu dużej depresji była oceniana w dziewięciu badaniach randomizowanych, kontrolowanych placebo i, dodatkowo, w jednym badaniu w populacji japońskiej (Ball *et al.*, 2013a). Spośród tych 10 badań trzy prowadzono w grupach chorych z towarzyszącymi, istotnymi klinicznie objawami bólowymi (tzw. *pain-enriched studies*). W większości tych badań szybka odpowiedź kliniczna była widoczna w tych punktach skal klinicznych, które odzwierciedlają osiowe objawy depresji (np. podskali Maiera skali Hamiltona, nieobejmującej objawów somatycznych, albo w podskali głównych objawów depresji, nieobejmującej także objawów lęku czy pobudzenia), co wskazuje na syndromospecyficzny efekt przeciwdepresyjny leku (Shelton *et al.*, 2007). **W opublikowanym w 2011 roku systematycznym przeglądzie piśmiennictwa dotyczącym skuteczności stosowania duloksetyny oszacowano, że lek jest istotnie skuteczniejszy od placebo w zakresie odpowiedzi na leczenie (OR 1,99, 95% CI 1,65–2,39; 12 badań klinicznych) oraz remisji (OR 1,91; 95% CI 1,64–2,35; dziewięć badań).** Zbliżone wartości szacunkowe odpowiedzi na leczenie i remisji mogą sugerować, że znaczący odsetek chorych leczonych i odpowiadających na leczenie uzyskuje remisję kliniczną. **W tej samej pracy wskazano na podobną skuteczność kliniczną duloksetyny (standardowe dawki 60–120 mg/dobę) i wenlafaksyny (stosowanej w dawkach wyższych niż 75 mg/dobę) (Schueler *et al.*, 2011).** Duloksetynę porównywano również do innych, nowoczesnych leków przeciwdepresyjnych. Porównania z escitalopramem wskazują na podobną efektywność obu leków [w jednym badaniu przewaga duloksetyny (Nierenberg *et al.*, 2007), w drugim – escitalopramu (Signorovitch *et al.*, 2011)]. Co ciekawe, **u chorych depresyjnych z towarzyszącymi objawami bólowymi i niereagującymi na escitalopram po 4 tygodniach zamiana na duloksetynę była efektywniejszą strategią niż kontynuacja leczenia escitalopramem przez kolejne 4 tygodnie (Romera *et al.*, 2012), podobny wynik uzyskano wcześniej u chorych z depresją**

| Cecha farmakologiczna | Wenlafaksyna | Duloksetyna | Deswenlafaksyna | Milnacipran | Lewomilnacipran |
|-------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Całkowita biodostępność (%) | 45 | 43 | 80 | 85–90 | 92 |
| Wiązanie z białkami (%) | 30 | >90 | 30 | 13 | 22 |
| Czas do stanu równowagi (godz.) | 72 | 72 | 96–120 | 36–48 | |
| Okres półtrwania (godz.) | 5–11* | 8–17 | 11 | 6–8 | 4–6 |
| Główna droga metabolizmu | CYP2D6 | CYP2D6, CYP1A2 | CYP3A4 | Glukuronidacja | CYP3A4 |
| Wydalenie z moczem (%) | 87 | 70 | 69 | 55 | 58 |
| Wiązanie z transporterem serotoninowym (SERT) K _i (nM) | 82 | 0,8 | 40 | 123 | 16–19 |
| Wiązanie z transporterem noradrenaliny (NET) K _i (nM) | 2480 | 7,5 | 558 | 200 | 11 |
| Przybliżony wskaźnik selektywności 5HT:NE | 1:30 | 1:9 | 1:12 | 1:1,6 | 1,5–1,7:1 |

* W zależności od postaci farmaceutycznej.

Tab. 1. Farmakologia porównawcza leków z grupy SNRI (za: Shelton, 2009 oraz Sansone i Sansone, 2014; zmodyfikowane)

i istotnymi klinicznie objawami bólowymi nieuzyskujących pełnej remisji po standardowym leczeniu SSRI (Perahia *et al.*, 2009a).

W analizach *post hoc* randomizowanych, kontrolowanych placebo badań klinicznych wykazano efektywność duloksetyny wobec objawów lękowych u chorych z depresją (Dunner *et al.*, 2003), chorych z mniej nasilonymi (niższe wyjściowe wyniki w skali Hamiltona) objawami depresji (Perahia *et al.*, 2006a), a także, co rzadkie w badaniach klinicznych, w populacji chorych w wieku podeszłym (Raskin *et al.*, 2007). **W tym ostatnim badaniu (ponad 300 pacjentów powyżej 65. roku życia, randomizowanych w stosunku 2:1) duloksetyna nie tylko była skuteczniejsza w zakresie objawów depresji, ale także redukowała towarzyszące objawy bólowe oraz zmniejszała nasilenie dysfunkcji poznawczych (Raskin *et al.*, 2007); podobny wynik uzyskano w analizie *post hoc* dotyczącej dwóch randomizowanych badań (rejestracyjnych) z wyłonioną podgrupą chorych po 55. roku życia (Nelson *et al.*, 2005).** W trzech kluczowych badaniach oceniano długoterminową efektywność duloksetyny w leczeniu dużej depresji. W badaniu oceniającym zapobieganie nawrotowi (Perahia *et al.*, 2006b) różnicę pomiędzy grupą kontynuującą leczenie dłużej niż 12 tygodni obserwowano już po pierwszym miesiącu od randomizacji, a ogólnie ryzyko nawrotu (po 26 tygodniach) wynosiło około 20% w grupie przyjmującej duloksetynę w porównaniu z około 40% w grupie placebo. W innym badaniu prewencyjnym oceniano grupę chorych szczególnie narażonych na nawrót (po przebytych co najmniej trzech epizodach w ciągu ostatnich pięciu lat). Wskaźnik nawrotów w tym badaniu wyniósł 33% w grupie placebo i tylko 14% w grupie przyjmującej duloksetynę (Perahia *et al.*, 2009b).

Podsumowując, duloksetyna jest skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym w leczeniu epizodu dużej depresji i w leczeniu zapobiegawczym. Ponadto specyficzną grupą chorych mogących odnosić szczególne korzyści są pacjenci z epizodem depresyjnym i istotnymi klinicznie dolegliwościami bólowymi.

DULOKSETYNA W LECZENIU ZESPOŁU LĘKU UOGÓLNIONEGO

Zespół lęku uogólnionego jest bardzo częstym, choć relatywnie rzadko rozpoznawanym zaburzeniem. Z długoterminowych obserwacji chorych z tym zaburzeniem wynika, że nieleczone prowadzi do rozwoju uzależnień (zwykle od benzodiazepin), nawracających i uporczywych depresji oraz podwyższa ryzyko rozwoju demencji w wieku podeszłym (Rubio i López-Ibor, 2007). W serii badań klinicznych wykazano efektywność duloksetyny w leczeniu zespołu lęku uogólnionego w zakresie redukcji symptomatologii, funkcjonowania oraz jakości życia chorych (Endicott *et al.*, 2007; Hartford *et al.*, 2007; Rynn *et al.*, 2008). Ponadto wykazano efektywność duloksetyny u chorych w wieku podeszłym i z lękiem uogólnionym

(Alaka *et al.*, 2014), podobną efektywność duloksetyny do wenlafaksyny (Nicolini *et al.*, 2009), a także skuteczność duloksetyny w zapobieganiu nawrotom lęku uogólnionego (Davidson *et al.*, 2008). W leczeniu zespołu lęku uogólnionego, inaczej niż w leczeniu depresji, obserwowano zależność między dawkowaniem a efektywnością kliniczną; dawki wyższe niż 60 mg/dobę były skuteczniejsze niż dawki standardowe dla depresji (60 mg). Wyższe dawkowanie, podobnie jak w przypadku wenlafaksyny, wiązało się jednak również z większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych (Hartford *et al.*, 2007). Wreszcie w randomizowanym badaniu wykazano, że leczenie chorych z lękiem uogólnionym za pomocą duloksetyny podwyższa osoczowe poziomy neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). Ta obserwacja może mieć istotne implikacje dla długoterminowego stosowania duloksetyny w tym zaburzeniu, zwłaszcza w kontekście ewentualnego zapobiegania wystąpieniu depresji i demencji jako niekorzystnych zejść (Ball *et al.*, 2013b).

Na dzisiejszym etapie wiedzy i wobec niewielu doniesień (opisy pojedynczych przypadków) nie można rekomendować duloksetyny do leczenia zaburzeń lękowych innych niż lęk uogólniony. Wzmiankowane opisy dotyczą chorych z napadami paniki, fobią społeczną oraz zespołem stresu pourazowego (*posttraumatic stress disorder*, PTSD), a także chorych z depresją i współistniejącymi zaburzeniami lękowymi (De Berardis *et al.*, 2008).

DULOKSETYNA W LECZENIU OBWODOWEJ NEUROPATII CUKRZYCOWEJ

Obwodowa neuropatia charakteryzuje się rozlanym uszkodzeniem obwodowych włókien nerwowych, a jej najczęstszą przyczyną jest cukrzyca; według statystyk od 30% do 90% chorych z cukrzycą przejawia cechy neuropatii. Około 1/3 chorych z cukrzycą przejawia cechy neuropatii z dominującymi objawami bólowymi (najczęściej w przebiegu tzw. stopy cukrzycowej), która często jest nieleczona i prowadzi do dodatkowego cierpienia i pogorszenia jakości życia pacjentów (Callaghan *et al.*, 2012). Kluczowe znaczenie dla zapobiegania i leczenia neuropatii ma skuteczne leczenie choroby podstawowej, czyli cukrzycy (prawidłowa kontrola poziomów glukozy), za potencjalnie użyteczne uważa się też terapie, które mogą ingerować w proces patogenetyczny prowadzący do powstania objawów polineuropatii (zalicza się tu stosowanie preparatów zawierających kwas alfa-liponowy, inhibitorów reduktazy aldozy, witamin z grupy B i ich pochodnych). W badaniach eksperymentalnych i klinicznych sugerowano protekcyjny wpływ niezbędnych kwasów tłuszczowych, niektórych inhibitorów konwertazy oraz statyn (Javed *et al.*, 2015). Leczenie objawowe, pomimo postępów terapii cukrzycy i badań nad leczeniem profilaktycznym, pozostaje kluczowe dla jakości życia chorych. W standardowym leczeniu objawowym stosuje się kilka klas leków. Jako leki pierwszego wyboru uważa się (NICE, 2013;

EFNS, 2010) trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (zwłaszcza amitryptylinę), leki z grupy SNRI (duloksetyna) oraz leki przeciwpadaczkowe z grupy analogów GABA (pregabalina, gabapentyna). Opiaty, leczenie miejscowe (np. kapsaicyna) czy też stosowanie karbamazepiny jest uważane za postępowanie drugiego wyboru. Niesterydowe leki przeciwzapalne, jakkolwiek przynajmniej częściowo skuteczne, nie są zalecane, ze względu na konieczność długoterminowego stosowania i ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz układu krążenia (Spallone, 2012).

Duloksetyna jest jednym z najlepiej przebadanych leków w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej. Jej skuteczność wykazano w pięciu randomizowanych badaniach (w porównaniu z placebo), w dwóch badaniach, w których referencyjną molekułą była amitryptylina, oraz w trzech badaniach porównawczych z pregabalina. W badaniach tych stosowano dawki duloksetyny od 20 mg/dobę (w niektórych badaniach dawka ta była nieskuteczna) do 120 mg/dobę. Przewaga leczenia aktywnego nad placebo została udokumentowana w większości badań, natomiast badania porównawcze (*versus* pregabalina i amitryptylina) nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków co do ewentualnej przewagi jednej z opcji (King *et al.*, 2015). Z badań klinicznych wynika ponadto, że chorzy stosujący duloksetynę (zwłaszcza dawkę 120 mg/dobę) mogą w istotny sposób zredukować dawki leków z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005; Wernicke *et al.*, 2006). W dwóch analizach kohort historycznych (obserwacje naturalistyczne) zaobserwowano, że chorzy leczeni duloksetyną w znacznie niższym odsetku wymagają podawania preparatów zawierających opiaty dla uzyskania wystarczającej kontroli bólu (Chen *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2011). Profil objawów niepożądanych u chorych stosujących duloksetynę w powodu bolesnej neuropatii cukrzycowej nie odbiega od znanego z leczenia depresji i lęku uogólnionego, a do najczęściej występujących objawów niepożądanych należą nudności, zawroty głowy i senność. Warto zwrócić uwagę, że dane dotyczące stosowania duloksetyny w innych niż bolesna neuropatia cukrzycowa postaciach bólu neuropatycznego (np. neuropatii po przebyciu zakażeniu wirusem *Herpes*) są niewystarczające dla zajęcia stanowiska dotyczącego potencjalnej użyteczności tego leku.

DULOKSETYNA W LECZENIU FIBROMIALGII

U wielu pacjentów diagnoza fibromialgii – przewlekłego i często występującego zaburzenia – stawiana jest ze znacznym opóźnieniem, co częściowo wynika z jej niejasnej pozycji nozologicznej i poglądów niektórych lekarzy uważających ją za zaburzenie psychogenne. Klinicznie fibromialgia charakteryzuje się specyficznymi zlokalizowanymi bólami mięśniowymi, sztywnością mięśni, uczuciem przewlekłego zmęczenia oraz zaburzeniami snu. Pacjenci raportują wiele dodatkowych objawów, w tym bóle głowy, objawy

depresyjne i lękowe, zaburzenia poznawcze oraz zespół jelita drażliwego, co prowadzi do częściej wśród klinicystów klasyfikacji fibromialgii jako zaburzenia psychosomatycznego (Bennett, 2009; Wolfe *et al.*, 2010). Proponowane obecnie postępowanie w przypadku fibromialgii obejmuje szereg rekomendacji nefarmakologicznych (takich jak stosowanie terapii behawioralno-poznawczej, zindywidualizowanych programów ćwiczeń fizycznych, oddziaływań fizykoterapeutycznych) oraz pojedynczych, sprawdzonych w kontrolowanych warunkach metod farmakoterapeutycznych, do których należy stosowanie amitryptyliny, pregabaliny, milnacipranu i duloksetyny (Carville *et al.*, 2008). W celu zarejestrowania duloksetyny we wskazaniu fibromialgia przeprowadzono cztery kontrolowane placebo badania kliniczne (Arnold *et al.*, 2004; Arnold *et al.*, 2005; Chappell *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008). Stosowano dawki w zakresie 60–120 mg/dobę, posługiwano się standardowymi metodami rozpoznawania oraz używano wystandaryzowanych narzędzi do oceny nasilenia objawów, zwłaszcza bólowych, ale też do oceny jakości życia i funkcjonowania chorych.

W 2011 roku opublikowano ważną metaanalizę porównującą skuteczność i tolerancję trzech leków przeciwdepresyjnych w leczeniu fibromialgii: amitryptyliny (10 badań klinicznych, 612 chorych), milnacipranu (pięć badań, 4129 chorych) i duloksetyny (cztery badania, 1411 chorych). Jeżeli chodzi o ogólną efektywność, to każdy lek miał swoje zalety i słabości. Amitryptylina okazała się skuteczna w zakresie objawów bólowych, zmęczenia i zaburzeń snu, nie poprawiała natomiast jakości życia. Milnacipran nie wpływał korzystnie na sen, zaś duloksetyna nie zmniejszała uczucia zmęczenia. Najsilniejsze działanie na objawy bólowe miała amitryptylina (NNT = 4), pośrednie duloksetyna (NNT = 8), a najsłabsze milnacipran (NNT = 12). Metaanaliza ta jest ostatecznie niekonkluzywna, wskazuje na metodologiczne ograniczenia badań nad amitryptyliną i niewielką przewagą duloksetyny nad milnacipranem w zakresie redukcji niektórych objawów (Häuser *et al.*, 2011).

STOSOWANIE DULOKSETYNY W INNYCH PRZEWLEKŁYCH ZESPOŁACH BÓLOWYCH

W Stanach Zjednoczonych tamtejsza Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) zarejestrowała duloksetynę do leczenia ogólnie określonego „przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego”. Rejestracja ta jest krytykowana w wielu krajach jako zbyt ogólnikowa i nieodnosząca się do żadnej konkretnej choroby czy zespołu. Rejestracja ta opierała się na badaniach klinicznych wskazujących na skuteczność leku w *chronic low back pain* (przewlekły ból dolnej części pleców) oraz przewlekłym bólu w wyniku *osteoarthritis*. W badaniach tych wykazywano redukcję nasilenia objawów bólowych (pomiar na skali typu Likerta), a standardowo stosowaną dawką było 60 mg/dobę.

DULOKSETYNA W WYSIŁKOWYM NIETRZYMANIU MOCZU

Wysiłkowe nietrzymanie moczu w trakcie wysiłku fizycznego, kichania lub kaszlu jest najczęstszą postacią nietrzymania moczu. Jako podstawowe stosuje się nefarmakologiczne strategie terapeutyczne, obejmujące ćwiczenia mięśni dna miednicy, różne interwencje behawioralne oraz postępowanie operacyjne. Żadna z proponowanych metod farmakoterapii nie zyskała dotąd powszechnej akceptacji. Duloksetyna ma zwiększać pojemność pęcherza moczowego oraz aktywność skurczową zwieraczy (poprzez mechanizm noradrenergiczny – stymulację alfa-1-adrenergiczną oraz serotoninowy – pobudzanie receptorów 5HT₂ w nerwie sromowym). Lek był próbowany w kilku badaniach *versus* placebo, a także w połączeniu z innymi interwencjami (np. ćwiczeniami mięśni dna miednicy). Opisywano istotną, około 50-procentową redukcję liczby epizodów nietrzymania moczu oraz większą efektywność terapii łączonej (z treningiem mięśni dna miednicy) w porównaniu z samą farmakoterapią lub samym treningiem (Basu i Duckett, 2009). Pomimo tych zachęcających wyników lek nie został dotąd zarejestrowany w tym wskazaniu.

PODSUMOWANIE

Duloksetyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny o dużo wyraźniejszym działaniu noradrenergicznym od powszechnie stosowanej w Polsce wenlafaksyny. Podstawowa różnica farmakodynamiczna pomiędzy tymi dwoma lekami polega zatem na tym, że w przypadku wenlafaksyny dla uzyskania istotnego efektu noradrenergicznego (tym samym teoretycznej przewagi nad lekami z grupy SSRI w zakresie objawowej skuteczności w leczeniu depresji) konieczne jest stosowanie wysokich dawek leku (Święcicki, 2014), podczas gdy w przypadku duloksetyny już pierwsza, powszechnie stosowana dawka wykazuje wyraźny efekt „podwójnego” działania. Okazało się, iż duloksetyna jest lekiem o znacznej skuteczności w leczeniu depresji, także u chorych szczególnych, z towarzyszącą symptomatologią lękową, bólową czy pacjentów w wieku podeszłym. Ogólną tolerancję leku należy uznać za dobrą, co daje w efekcie względnie niewielką liczbę chorych przerywających leczenie z powodu objawów niepożądanych. Ostrożności wymagają chorzy z uszkodzeniem wątroby, leczonym nadciśnieniem (podobnie jak w przypadku wenlafaksyny) oraz stosujący leki wpływające na krzepliwość krwi (tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy SSRI/SNRI, dotyczy zwłaszcza chorych w wieku podeszłym). Poza depresją duloksetyna jest skuteczna w zwalczaniu objawów lęku uogólnionego. Duloksetyna, podobnie jak inne leki z grupy SNRI (zwłaszcza milnacipran), była intensywnie badana w różnych zespołach bólowych. Najwięcej danych dotyczących jej skuteczności (oraz rejestracje FDA i EMA) dotyczy stosowania w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, w której lek ten traktowany jest przez standardy (NICE, EFNS) jako postępowanie

pierwszego wyboru (obok pregabaliny i gabapentyny). Stosowanie duloksetyny w innych zespołach bólowych, takich jak fibromialgia, przewlekły ból pleców czy bóle w przebiegu *osteoarthritis*, choć sprawdzone i ocenione jako efektywne w randomizowanych badaniach klinicznych, budzi kontrowersje i nie jest uznawane za postępowanie z wyboru. Duloksetyna znacząco poszerza panel wyborów terapeutycznych zarówno dla psychiatrów (depresje, lęk uogólniony), jak i neurologów (zespoły bólowe).

Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji.

Piśmiennictwo

- Alaka KJ, Noble W, Montejó A *et al.*: Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 978–986.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ *et al.*: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974–2984.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119: 5–15.
- Ball SG, Desai D, Zhang Q *et al.*: Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: a review with expert commentary. *Drugs Context* 2013a; 2013: 212245.
- Ball S, Marangell LB, Lipsius S *et al.*: Brain-derived neurotrophic factor in generalized anxiety disorder: results from a duloxetine clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013b; 43: 217–221.
- Basu M, Duckett JR: Update on duloxetine for the management of stress urinary incontinence. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 25–30.
- Bennett RM: Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheumatol Dis Clin North Am* 2009; 35: 215–232.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG *et al.*: Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters *in vitro* and *in vivo*, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 871–880.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL *et al.*: Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–534.
- Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H *et al.*: EULAR: EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 536–541.
- Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C *et al.*: A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *Int J Gen Med* 2008; 1: 91–102.
- Chappell J, He J, Knadler MP *et al.*: Effects of duloxetine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of warfarin at steady state in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1456–1466.
- Chen S, Wu N, Fraser K *et al.*: Opioid use and healthcare costs among patients with DPNP initiating duloxetine versus other treatments. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2507–2516.
- Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM *et al.*: Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 673–681.

- De Berardis D, Serroni N, Carano A *et al.*: The role of duloxetine in the treatment of anxiety disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4: 929–935.
- Derby MA, Zhang L, Chappell JC *et al.*: The effects of suprathreshold doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 384–393.
- Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C *et al.*: Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety* 2003; 18: 53–61.
- Endicott J, Russell JM, Raskin J *et al.*: Duloxetine treatment for role functioning improvement in generalized anxiety disorder: three independent studies. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 518–524.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ *et al.*: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.
- Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M *et al.*: Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 167–174.
- Häuser W, Petzke F, Üçeyler N *et al.*: Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 532–543.
- Javed S, Petropoulos IN, Alam U *et al.*: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 15–28.
- King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK: A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1163–1175.
- McIntyre RS, Panjwani ZD, Nguyen HT *et al.*: The hepatic safety profile of duloxetine: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4: 281–285.
- Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH *et al.*: Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 227–235.
- Nicolini H, Bakish D, Duenas H *et al.*: Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med* 2009; 39: 267–276.
- Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH *et al.*: Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 401–416.
- Perahia DG, Gilaberte I, Wang F *et al.*: Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006b; 188: 346–353.
- Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ *et al.*: Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006a; 60: 613–620.
- Perahia DG, Maina G, Thase ME *et al.*: Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009b; 70: 706–716.
- Perahia DG, Quail D, Desai D *et al.*: Switching to duloxetine in selective serotonin reuptake inhibitor non- and partial-responders: effects on painful physical symptoms of depression. *J Psychiatr Res* 2009a; 43: 512–518.
- Raskin J, Pritchett YL, Wang F *et al.*: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346–356.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegal A *et al.*: Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 900–909.
- Romera I, Pérez V, Menchón JM *et al.*: Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: a double-blind randomized study. *J Affect Disord* 2012; 143: 47–55.
- Rubio G, López-Ibor JJ: Generalized anxiety disorder: a 40-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 115: 372–379.
- Russell IJ, Mease PJ, Smith TR *et al.*: Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008; 136: 432–444.
- Rynn M, Russell J, Erickson J *et al.*: Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2008; 25: 182–189.
- Sansone RA, Sansone LA: Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: a pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci* 2014; 11: 37–42.
- Schueler YB, Koesters M, Wieseler B *et al.*: A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 247–265.
- Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH *et al.*: Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1337–1348.
- Shelton RC: Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: similarities and differences. *Prim Psychiatry* 2009; 16 (Suppl 4): 25–35.
- Signorovitch J, Ramakrishnan K, Ben-Hamadi R *et al.*: Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1089–1096.
- Spallone V: Management of painful diabetic neuropathy: guideline guidance or jungle? *Curr Diab Rep* 2012; 12: 403–413.
- Świącicki Ł: Stosowanie wenlafaksyny w dawkach większych niż 225 mg na dobę. Bilans ryzyka i korzyści. *Psychiatr Psychol Klin* 2014; 14: 213–217.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN *et al.*: A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–1420.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA *et al.*: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600–610.
- Wu N, Chen SY, Hallett LA *et al.*: Opioid utilization and health-care costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain treated with duloxetine vs. other therapies. *Pain Pract* 2011; 11: 48–56.
- Wysokiński A, Margulska A, Sobow T: Bleeding complications in the course of treatment with antidepressants in elderly patients. *Curr Psychiatry Rev* 2015; 11: 244–249.