

Marcin Wojtera¹, Tomasz Sobów²

Duloksetyna – profil farmakologiczny i kliniczny leku z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny

Duloxetine: the pharmacological and clinical profile of a drug from the group of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors

¹ Oddział Psychiatrii Wieku Podeszłego, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Łódź, Polska

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marcin Wojtera, Oddział Psychiatrii Wieku Podeszłego, Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: mwojtera@medycynamilorab.pl

Streszczenie Duloksetyna, inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny, jest zarejestrowana w Polsce w leczeniu zaburzeń depresyjnych, zaburzenia lękowego uogólnionego i obwodowej neuropatii cukrzycowej. Badania potwierdziły też skuteczność leku w innych zaburzeniach związanych z obecnością bólu neuropatycznego, w fibromialgii, nietrzymaniu moczu oraz łagodzeniu objawów towarzyszących menopauzie. Duloksetyna podawana jest doustnie w formie kapsułek dojelitowych (30, 60, 90 i 120 mg). Stężenie leku w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą. Bez względu na dostępność biologiczną wynosi średnio 50%, może się jednak wahać od 32 do 80%. Duloksetyna wiąże się u ludzi z białkami osocza w 96%, jest intensywnie metabolizowana przez CYP1A2 i CYP2D6. Z uwagi na intensywny metabolizm przez CYP1A2 substancje hamujące ten enzym – fluwoksamina, ciprofloksacyna czy enoksacyna – zdecydowanie zwiększają stężenie duloksetyny i mogą spowodować wystąpienie objawów toksycznych. W zarejestrowanych wskazaniach duloksetyna wykazuje co najmniej taką samą skuteczność jak inne leki zalecane w terapii pierwszego rzutu. Jest dobrze tolerowana i bezpieczna – również pod względem wpływu na układ krążenia. Wśród najczęstszych działań niepożądanych należy wymienić nudności, suchość w ustach, zaparcia, bezsenność, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nadmiernej senności, wzmożone pocenie się i obniżony apetyt. U osób przyjmujących duloksetynę obserwuje się dysfunkcje seksualne podobne do tych związanych z przyjmowaniem leków serotoninowych. W razie nagłego przerwania leczenia duloksetyną, tak jak w przypadku wenlafaksyny czy paroksetyny, pojawiają się objawy dyskontynuacyjne. W artykule przedstawiono podstawowe właściwości farmakologiczne i profil kliniczny duloksetyny.

Słowa kluczowe: duloksetyna, depresja, zaburzenie lękowe uogólnione, ból neuropatyczny

Abstract Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, is registered in Poland for treatment of depressive disorders, generalized anxiety disorder and peripheral diabetic neuropathy. However, research has also confirmed its efficacy in other disorders associated with neuropathic pain, fibromyalgia, urinary incontinence and for relieving menopause symptoms. Duloxetine is an oral drug in the form of gastro-resistant capsules (30, 60, 90 and 120 mg). Its serum concentrations show high individual variability. Absolute bioavailability averages 50%, but may range from 32 to 80%. In humans, duloxetine binds with plasma proteins in 96%; it is intensively metabolised by CYP1A2 and CYP2D6. Due to the intensive metabolism by CYP1A2, substances that inhibit this enzyme (such as fluvoxamine, ciprofloxacin and enoxacin) increase duloxetine concentration significantly and may result in toxicity. In registered indications, duloxetine has at least equivalent efficacy to other drugs used in first-line therapy. It is both well-tolerated and safe, also in terms of cardiovascular effects. The most common adverse effects include: nausea, dry mouth, constipation, insomnia, dizziness, fatigue and drowsiness, excessive sweating and lower appetite. Patients treated with duloxetine develop sexual dysfunctions, similar to those associated with serotonin drugs. As with venlafaxine or paroxetine, withdrawal symptoms do develop after abrupt discontinuation of duloxetine therapy. This article presents basic pharmacological properties and the clinical profile of duloxetine.

Keywords: duloxetine, depression, generalized anxiety disorder, neuropathic pain

WSTĘP

Duloksetyna (*duloxetine*, DLX) należy do grupy leków hamujących zwrotny wychwyt serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Są to leki o podwójnym mechanizmie działania (*serotonin-noradrenalin reuptake inhibitors*, SNRIs), co czyni je nieco podobnymi do leków trójcyklicznych (*tricyclic antidepressants*, TCAs). W przeciwieństwie do tych ostatnich SNRIs nie wykazują jednak większego powinowactwa do innych receptorów (np. muskarynowych czy adrenergicznych), natomiast mogą mieć wpływ na poziom dopaminy w korze przedczołowej. Do grupy SNRIs należą leki zarejestrowane w Polsce: wenlafaksyna, duloksetyna, atomoksetyna (rejestracja w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi – *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD), a także nieobecne na polskim rynku: deswenlafaksyna (aktywny metabolit wenlafaksyny), milnacipran, lewomilnacipran i sibutramina (kiedyś stosowana w leczeniu otyłości).

Głównym wskazaniem do stosowania SNRIs jest depresja. W przypadku DLX zarejestrowanymi w Polsce wskazaniami są również zaburzenie lękowe uogólnione (*generalized anxiety disorder*, GAD) i leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Badania potwierdziły też skuteczność omawianego leku w innych zaburzeniach związanych z obecnością bólu neuropatycznego, w fibromialgii, nietrzymaniu moczu oraz łagodzeniu objawów towarzyszących menopauzie (Alev *et al.*, 2013).

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE DULOKSETYNY

Mechanizm działania

DLX hamuje w sposób zależny od dawki zwrotny wychwyt 5-HT i NA, co prowadzi do wzrostu zewnątrzkomórkowego stężenia tych neuroprzekazników w różnych obszarach mózgu. SNRIs blokują poszczególne transportery z odmienną siłą i selektywnością. Milnacipran ma podobne powinowactwo do obu transporterów, DLX jest około 10 razy bardziej selektywna w stosunku do transportera 5-HT, a dla wenlafaksyny stosunek ten wynosi aż 30. Działanie DLX na układy serotonergiczny i noradrenergiczny jest względnie zrównoważone. W zakresie dawek terapeutycznych 60–120 mg na dobę lek ten istotnie zwiększa stężenie obu neuroprzekazników, co w przypadku wenlafaksyny osiąga się dopiero przy dawkach 225 mg na dobę i wyższych (Stahl *et al.*, 2005). W zakresie niższych dawek wenlafaksyna ma profil działania typowy dla leków hamujących zwrotny wychwyt 5-HT (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs). Ponadto DLX słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy oraz, co ważne, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów cholinergicznym, histaminowym, GABA, opioidowym, glutamatergicznym, dopaminergicznym i adrenergicznym (Westanmo *et al.*, 2005).

Działanie kliniczne DLX rozwija się stopniowo w ciągu kilku (4–6) tygodni. Uważa się, że brak efektu terapeutycznego po 2 miesiącach oznacza brak skuteczności leku – zarówno w leczeniu depresji lub zaburzenia lękowego uogólnionego, jak i w innych wskazaniach. Wynika to z faktu, że DLX, podobnie jak inne SNRIs, wywołuje adaptacje receptorowe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, a zmiany te wymagają czasu (Chang i Fava, 2010; Hamon i Blier, 2013).

Farmakokinetyka

DLX podawana jest doustnie w postaci pojedynczego enancjomeru, w formie kapsułek dojelitowych (30, 60, 90 i 120 mg). W takiej postaci lek dobrze się wchłania i osiąga maksymalne stężenie (C_{max}) po około 6 godzinach. Stężenie DLX w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą. Bezwzględna dostępność biologiczna wynosi średnio 50%, ale może się wahać od 32 do 80%. Przyjmowanie leku łącznie z pokarmem wydłuża czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia i nieznacznie zmniejsza wchłanianie – nie ma to jednak istotnego znaczenia klinicznego. Okres biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) to około 12 godzin, co umożliwia stosowanie DLX w jednej dawce dobowej, a stabilizacja stężenia leku we krwi następuje szybko, już po 2–3 dobach (Knadler *et al.*, 2011). Skuteczne klinicznie osoczowe stężenia DLX w leczeniu depresji mieszczą się w zakresie 58–120 ng/ml. W badaniu oceniającym farmakokinetykę DLX u pacjentów przyjmujących 60 mg leku na dobę średnie stężenie i odchylenie standardowe (*standard deviation*, SD) wynosiły 39 ± 31 ng/ml, u osób leczonych dawką 90 mg – 68 ± 58 ng/ml, a w przypadku dawki 120 mg – 68 ± 62 ng/ml (Waldschmitt *et al.*, 2009).

DLX wiąże się u ludzi z białkami osocza (albuminą i kwaśną α_2 -glikoproteiną) w 96%. Może to mieć znaczenie podczas łączenia DLX z walproinianami, warfaryną, aspiryną i innymi lekami, które wiążą się z białkami. DLX jest podobnie do pozostałych leków przeciwdepresyjnych intensywnie metabolizowana przez enzymy utleniające kompleksu cytochromu P450 (CYP1A2 i CYP2D6), a następnie podlega sprzęganiu. Metabolity DLX nie wykazują aktywności farmakologicznej, wydalane są głównie z moczem (Papakostas *et al.*, 2007).

Z uwagi na intensywny metabolizm przez CYP1A2 substancje hamujące ten enzym – fluwoksamina, ciprofloksacyna czy enoksacyna – zdecydowanie zwiększają stężenie DLX i mogą spowodować wystąpienie objawów toksycznych. Jednocześnie indukcja tego enzymu obserwowana u osób palących może być odpowiedzialna za niewystarczającą skuteczność podstawowej dawki leku. U pacjentów palących należy więc rozważyć stosowanie wyższych dawek dobowych niż rekomendowane zazwyczaj 60 mg. O dawkach przekraczających 60 mg na dobę warto pomyśleć również w przypadku chorych, u których podawanie mniejszej dawki przyniosło jedynie częściową poprawę stanu zdrowia (o ile lek w dawce podstawowej był dobrze tolerowany).

DULOKSETYNA W LECZENIU DEPRESJI

Do osiowych objawów depresji należą obniżony nastrój, anhedonia (mniejsza zdolność do odczuwania przyjemności) i brak energii. Mogą im towarzyszyć problemy ze snem (głównie z utrzymaniem snu), zaburzenia apetytu, zahamowanie psychoruchowe lub niepokój. Często występują poczucie braku nadziei, obniżonej wartości, winy czy problemy poznawcze (zaburzenia koncentracji, pamięci) (Bauer *et al.*, 2007). Leki przeciwdepresyjne są skuteczne w terapii depresji niezależnie od tego, czy zwiększają przewodnictwo serotonergiczne, noradrenergiczne, czy też wpływają na oba układy jednocześnie. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że zarówno 5-HT, jak i NA uczestniczą w patogenezie i leczeniu zaburzeń depresyjnych. Wyniki niektórych badań sugerują, iż leki o podwójnym mechanizmie działania mogą być skuteczniejsze, jeśli chodzi o odsetek chorych uzyskujących remisję, a także w leczeniu pacjentów, u których występują dolegliwości bólowe i inne objawy somatyczne (Hefner *et al.*, 2003).

DLX została zaaprobowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) do leczenia dużej depresji (*major depressive disorder*, MDD) w sierpniu 2004 roku. Niewiele później lek został dopuszczony również w Europie. Decyzja o rejestracji DLX przez FDA poparta była wynikami przynajmniej 17 badań kontrolowanych. Po wprowadzeniu leku na rynek nadal prowadzono badania – w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa DLX, porównania z innymi lekami przeciwdepresyjnymi oraz ustalenia optymalnego dawkowania. W leczeniu depresji DLX okazała się przynajmniej porównywalnie skuteczna do paroksetyny, escitalopramu, fluoksetyny i wenlafaksyny (Cipriani *et al.*, 2012; Girardi *et al.*, 2009). Skuteczność DLX wykazano zarówno w ostrym leczeniu epizodów depresji, jak i w zapobieganiu nawrotom (Perahia *et al.*, 2006, 2009).

DEPRESJA I BÓL

Ból nie należy do objawów diagnostycznych depresji, bardzo często jednak jej towarzyszy.

Bair i wsp. (2003) dokonali analizy danych z 14 badań dotyczących osób chorujących na depresję, leczonych zarówno w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej, jak i w warunkach opieki psychiatrycznej. Rozpowszechnienie dolegliwości bólowych (*painful physical symptoms*, PPS) wynosiło średnio 65% (w zależności od badania wahało się od 15 do 100%). W badaniu STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), do którego włączono 2876 pacjentów, 80% uczestników skarżyło się na dolegliwości bólowe. Autorzy ocenili, że obecność PPS może się wiązać z wyraźnie gorszym rokowaniem (Leuchter *et al.*, 2010).

Wyniki badań wskazują, iż obecność dolegliwości bólowych to czynnik utrudniający leczenie depresji. Chorzy, u których

na początku badania występował ból o nasileniu przynajmniej umiarkowanym, mieli 2–4-krotnie mniejszą szansę na uzyskanie dobrej odpowiedzi na leczenie i dobrej jakości życia po 3 miesiącach terapii w porównaniu z chorymi, u których ból nie występował (Bair *et al.*, 2004). Greco i wsp. (2004) zaobserwowali, że u pacjentów leczonych SSRI objawy somatyczne, szczególnie bólowe, mają tendencję do utrzymywania się pomimo dobrego wpływu kuracji na psychiczne objawy depresji.

Oceniono skuteczność DLX w leczeniu objawów bólowych (PPS) związanych z depresją. Poprzez analizę danych z dwóch identycznych badań – trwających po 9 tygodni, kontrolowanych placebo – wykazano, iż DLX jest istotnie skuteczniejsza niż placebo w łagodzeniu bólu (Fava *et al.*, 2004). Skuteczność DLX (60 mg na dobę) w łagodzeniu bólu o nasileniu przynajmniej umiarkowanym u chorych na depresję stwierdzono również w badaniu randomizowanym i kontrolowanym placebo (Brecht *et al.*, 2007). Perahia i wsp. (2009) wykazali skuteczność DLX (w dawce dobowej 60 mg) w łagodzeniu PPS u osób, które wcześniej nie zareagowały wystarczająco dobrze na 6-tygodniową kurację lekiem z grupy SSRI.

DULOKSETYNA – PROFIL PACJENTA

Schacht i wsp. (2014) analizowali dane z 34 badań (13 887 pacjentów), próbując zidentyfikować chorych o podobnym profilu objawów na początku leczenia. Objawy ustalano na podstawie wyników konkretnych pozycji w skali depresji Hamiltona (17-item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17). Poszukiwano odpowiedzi na pytanie, do której podgrupy należały osoby najlepiej reagujące na terapię DLX. Autorzy zidentyfikowali pięć podgrup i nazwali je w zależności od profilu objawów: 1) „brak wglądu” (*Lack of insight*), 2) „sen/problemy seksualne/objawy somatyczne” (*Sleep/sexual/somatic*), 3) „typowa depresja” (*Typical MDD*), 4) „problemy żołądkowo-jelitowe/utrata masy ciała” (*Gastrointestinal/weight loss*), 5) „łagodna depresja” (*Mild MDD*). Leczenie DLX okazało się istotnie statystycznie skuteczne ($p < 0,05$) u pacjentów z trzech podgrup: 2., 3. i 4. (około 80% badanych). U chorych z upośledzonym wglądem w objawy depresji (podgrupa 1.) i łagodną depresją (5.) nie wykazano większej skuteczności leku w porównaniu z placebo. Najsilniejszy efekt kuracji zaobserwowano w podgrupie 2. z dominującymi objawami somatycznymi, nieco słabszy – u osób z wyraźnymi objawami ze strony przewodu pokarmowego. Warto nadmienić, że brak skuteczności leku przeciwdepresyjnego w porównaniu z placebo u pacjentów z łagodną depresją nie jest typowy jedynie dla DLX – był obserwowany w przypadku wielu leków.

Z niedawno opublikowanej analizy wynika, że szybka poprawa w zakresie dolegliwości bólowych (obserwowana już od pierwszego tygodnia leczenia) jest silnym predyktorem istotnej poprawy w zakresie objawów depresji (Tokuoka *et al.*, 2017).

DULOKSETYNA W LECZENIU ZABURZENIA LĘKOWEGO UOGÓLNIONEGO

GAD to przewlekłe zaburzenie psychiczne, przebiegające z okresami zaostrzeń i popraw. Osiowym objawem jest „lęk wolnoplłynący”, istotnie nasilający się w różnych sytuacjach związanych z niepewnością. Objawem emocjonalnym i poznawczym towarzyszą objawy fizjologiczne, nazywane somatycznymi objawami lęku. Nieustanna obecność lęku zaburza funkcjonowanie chorych w życiu osobistym i zawodowym. Pacjenci z rozpoznaniem GAD często przeszacowują ryzyko towarzyszące codziennym zagrożeniom (np. ryzyko wypadku samochodowego bliskiej osoby), a konsekwencje tych zagrożeń wydają się im nie do zniesienia.

Ciągle odczuwanie lęku wywołuje reakcje obronne i skutkuje unikaniem stresujących sytuacji, a obecność objawów somatycznych prowadzi do licznych konsultacji lekarskich i procedur diagnostycznych (Wojtera i Sobów, 2016). DLX, podobnie jak wiele innych leków przeciwdepresyjnych, jest skuteczna w terapii lęku uogólnionego. Lek uzyskał rejestrację FDA w leczeniu GAD w lutym 2007 roku.

Wykazano skuteczność DLX w krótkoterminowym leczeniu pacjentów z GAD o nasileniu przynajmniej umiarkowanym. W czterech randomizowanych i kontrolowanych placebo badaniach trzeciej fazy DLX w dawce 60–120 mg raz dziennie okazała się istotnie skuteczniejsza niż placebo w zakresie objawów GAD mierzonych skalą lęku Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Anxiety, HAM-A). Ponadto lek istotnie poprawił funkcjonowanie pacjentów mierzone skalą Sheehan (Sheehan Disability Scale) oraz jakość życia (Zhang *et al.*, 2016). Wykazano również efektywność leczenia i potwierdzono jego bezpieczeństwo w grupie pacjentów powyżej 65. roku życia (Alaka *et al.*, 2014).

Z analizy danych pochodzących z dwóch podobnych badań krótkoterminowych – DLX vs placebo i wenlafaksyna vs placebo – wynika, że zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo obu leków są porównywalne (Allgulander *et al.*, 2008). Zbliżone wyniki uzyskano w badaniach bezpośrednio porównujących DLX, wenlafaksynę XR i placebo (Hartford *et al.*, 2007; Nicolini *et al.*, 2009). Brakuje porównań DLX z aktywnymi komparatorami innymi niż wenlafaksyna XR. Potwierdzono skuteczność DLX w zapobieganiu nawrotom GAD. DLX w dawkach 60–120 mg stosowana raz dziennie była istotnie skuteczniejsza niż placebo w profilaktyce nawrotów u chorych, którzy wcześniej pozytywnie odpowiedzieli na leczenie. W omawianym badaniu wszyscy pacjenci otrzymywali początkowo – w otwartej, ostrej fazie leczenia epizodu – DLX, a osoby, które oceniono jako dobrze odpowiadające na lek (*responders*), były następnie randomizowane albo do grupy nadal przyjmującej DLX, albo do grupy placebo. Dalsza obserwacja trwała 26 tygodni. Czas do wystąpienia nawrotu okazał się istotnie dłuższy w grupie DLX, istotnie mniejsza liczba pacjentów przyjmujących DLX doświadczyła nawrotu w trakcie badania oraz istotnie więcej chorych leczonych DLX uzyskało w tym czasie remisję (Davidson *et al.*, 2008).

DULOKSETYNA W LECZENIU BÓLU NEUROPATYCZNEGO

Ból neuropatyczny to zwykle przewlekły zespół przykrych objawów (m.in. tępy ból, rwanie, pieczenie, przeczulica) spowodowanych bezpośrednim uszkodzeniem lub chorobą obejmującą czuciową część układu nerwowego (układ somatosensoryczny) (Treede *et al.*, 2008). Obecnie ból neuropatyczny traktowany jest jako osobna jednostka kliniczna, niezależnie od przyczyny, która wywołuje uszkodzenie obwodowej albo ośrodkowej części układu nerwowego. Obecność przewlekłego zespołu bólowego, przeważnie trudnego do leczenia, niekorzystnie wpływa na jakość życia. Powoduje też znaczące obciążenie finansowe samych chorych i ich rodzin oraz wysokie koszty społeczne (Doth *et al.*, 2010). Mimo to wielu pacjentów nie jest odpowiednio leczonych, co może wynikać z kilku przyczyn: z niewłaściwej diagnozy czy niewystarczającej efektywności najczęściej stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ale również z braku wiedzy na temat skutecznych leków i ich praktycznego wykorzystania (Martinez *et al.*, 2014). W opublikowanych w 2015 roku rekomendacjach terapeutycznych DLX (w dawkach 60–120 mg na dobę) wymieniono wśród leków zalecanych w pierwszym rzucie w leczeniu bólu neuropatycznego. Podobną siłę rekomendacji mają: gabapentyna (1200–3600 mg na dobę), pregabalina (PGB) (300–600 mg na dobę), wenlafaksyna (150–225 mg na dobę) oraz leki trójcykliczne (amitrypylina, imipramina, klomipramina w dawkach 25–150 mg na dobę) (Finnerup *et al.*, 2015). Warto podkreślić, że tramadol i leki opioidowe cechują się słabszym działaniem w bólu tego rodzaju i zalecane są dopiero jako kolejna linia leczenia.

DLX, tak jak inne leki przeciwdepresyjne, nie wykazuje natychmiastowego działania przeciwbólowego. Działanie leku rozwija się stopniowo, podobnie jak w przypadku depresji i zaburzeń lękowych. Sugeruje to zbliżony, wtórny mechanizm działania oparty na molekularnej i neuronalnej plastyczności. Kluczowe wydaje się tu nasilenie przewodnictwa noradrenergicznego, ale pewną rolę odgrywa również układ serotonergiczny, m.in. poprzez modulację układu noradrenergicznego. Istotne jest zarówno pobudzenie zstępujących szlaków noradrenergicznych, jak i nasilenie przewodnictwa poprzez receptory $\alpha 2$ i $\beta 2$ w zwojach nerwowych korzeni grzbietowych rdzenia kręgowego (Kremer *et al.*, 2016). Do mechanizmów działania inhibitorów monoamin w leczeniu bólu należy także ich wpływ na receptory opioidowe μ (MOP) i delta (DOP). Może to wynikać z jednej strony z nasilenia produkcji peptydów opioidowych, a z drugiej – z pośredniego wpływu na zwiększenie gęstości wymienionych receptorów. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych prowadzi też do redukcji nasilenia procesu zapalnego, m.in. poprzez nasilenie wydzielania przeciwwapalnej interleukiny 10 (IL-10) – to kolejny mechanizm, który może odpowiadać za działanie przeciwbólowe.

DULOKSETYNA W LECZENIU OBWODOWEJ NEUROPATII CUKRZYCOWEJ

Obwodowa, bolesna neuropatia cukrzycowa (*painful diabetic neuropathy*, PDN) jest powikłaniem dotyczącym około 21% osób chorych na cukrzycę (Abbott *et al.*, 2011). Dla PDN charakterystyczne są przykre doznania, takie jak uczucie mrowienia, klucia, pieczenia, rażenia prądem, zamrażania, którym towarzyszą przeczulica i allodynia (ból pojawiający się w reakcji na bodźce, które normalnie bólu nie wywołują). Doznania te najczęściej lokalizują się w obrębie nóg, stóp i dłoni. Omawiane zaburzenie powoduje spadek aktywności fizycznej pacjentów, pogorszenie jakości życia, uczucie zmęczenia, ograniczenia w życiu społecznym. W konsekwencji PDN może prowadzić do rozwoju zaburzeń lękowych, zaburzeń snu i depresji. Głównymi czynnikami ryzyka są zaawansowany wiek pacjenta, długi czas choroby oraz słaba kontrola glikemii (Franklin *et al.*, 1994).

Skuteczność DLX wobec placebo w leczeniu PDN wykazano w pięciu badaniach randomizowanych (Gao *et al.*, 2010; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005; Rowbotham *et al.*, 2012; Wernicke *et al.*, 2006). Przewagę leku nad placebo stwierdzono dla dawek 60–120 mg na dobę. W badaniu Goldsteina i wsp. (2005) nie zaobserwowano natomiast przewagi dawki dobowej 20 mg nad placebo.

Działanie DLX i PGB porównano w trzech badaniach. Tanenberg i wsp. (2011) wykazali, że DLX nie jest gorsza od PGB w leczeniu dolegliwości bólowych w neuropatii cukrzycowej. Tesfaye i wsp. (2013) porównywali skuteczność DLX (60 mg na dobę) i PGB (300 mg na dobę) w trakcie 8-tygodniowego badania. Pacjenci, którzy po tym czasie nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie, zostali przydzieleni do jednej z trzech grup: 1) DLX w dawce dobowej 120 mg, 2) DLX w dawce dobowej 60 mg + PGB w dawce dobowej 300 mg, 3) PGB w dawce dobowej 600 mg. W pierwszej fazie badania DLX okazała się skuteczniejsza w łagodzeniu bólu niż PGB, w drugiej fazie nie wykazano przewagi żadnej z trzech form kuracji. Połączenie PGB + DLX było jednak skuteczne, bezpieczne i dobrze tolerowane. Boyle i wsp. (2012) oceniali nasilenie bólu w trzech grupach, leczonych przez 4 tygodnie DLX, PGB lub amitryptyliną. Każdy lek okazał się skuteczny, nie odnotowano istotnych międzygrupowych różnic w skuteczności. DLX i amitryptylinę zestawiono w jeszcze jednym badaniu (Kaur *et al.*, 2011). Autorzy tej pracy również nie wykazali istotnych różnic między porównywanymi substancjami.

Z analizy rezultatów badań wynika, że skuteczne w leczeniu objawów neuropatii są dawki DLX ≥ 60 mg na dobę – w przypadku dawek niższych nie wykazano przewagi nad placebo.

Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej jest trzecim zarejestrowanym oficjalnie wskazaniem do stosowania DLX.

DULOKSETYNA W INNYCH ZESPOŁACH BÓLOWYCH

Oprócz zarejestrowanych w Polsce wskazań DLX ma rejestrację FDA w leczeniu fibromialgii (od 2008 roku) oraz przewlekłych bólów mięśniowo-szkieletowych (od 2010 roku) (www.fda.gov).

PROFIL BEZPIECZEŃSTWA DULOKSETYNY

Zebrane (z ośmiu badań randomizowanych) dane dotyczące bezpieczeństwa DLX zostały po raz pierwszy opublikowane w 2005 roku (Hudson *et al.*, 2005). Lek okazał się bezpieczny – częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla DLX i placebo wynosiła odpowiednio 0,3% i 0,6% ($p = 0,282$). Działania niepożądane prowadzące do zaprzestania stosowania leku występowały u 9,7% pacjentów otrzymujących DLX i 4,2% przyjmujących placebo. Wśród najczęstszych działań niepożądanych należy wymienić nudności, suchość w ustach, zaparcia, bezsenność, zawroty głowy, uczucie zmęczenia i nadmiernej senności, wzmożone pocenie się i obniżony apetyt. Nie wykazano istotnego wpływu leku na wzrost ciśnienia tętniczego i tętna, poza niewielkim wzrostem ciśnienia skurczowego i tętna (Thase *et al.*, 2005), jednak ze względu na mechanizm działania DLX trzeba zachować szczególną ostrożność u chorych z nadciśnieniem tętniczym – zwłaszcza gdy istnieje konieczność stosowania wysokich dawek. U osób przyjmujących DLX obserwuje się dysfunkcje seksualne podobne do tych związanych z zażywaniem leków serotoninowych. W jednym z badań problemy seksualne występowały u 23,4% pacjentów leczonych DLX i 28,7% leczonych SSRI, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie (Dueñas *et al.*, 2011).

Należy podkreślić, że w razie nagłego przerwania leczenia DLX obserwuje się objawy dyskontynuacyjne (podobnie jak w przypadku wenlafaksyny czy paroksetyny). W analizie danych z sześciu badań klinicznych zaobserwowano, że objawy dyskontynuacyjne po nagłym przerwaniu leczenia występowały u 44,3% pacjentów przyjmujących wcześniej DLX i 22,9% przyjmujących placebo (różnica istotna statystycznie). Do najczęstszych objawów zaliczały się zawroty głowy, nudności, wymioty, parestezje, bóle głowy, drażliwość i koszmary senne (Perahia *et al.*, 2005). Trzeba o tym pamiętać i unikać gwałtownego odstawiania DLX. Warto też uprzedzić pacjenta o możliwości wystąpienia objawów dyskontynuacyjnych.

PODSUMOWANIE

DLX jest inhibitorem zwrotnego wychwytu 5-HT i NA o względnie zrównoważonym profilu. Może być stosowana w jednej dawce dobowej. Skuteczność leku wykazano w wielu wskazaniach – w depresji (leczenie epizodu i zapobieganie nawrotom), zaburzeniu lękowym uogólnionym (leczenie ostre i zapobieganie nawrotom), bólu w przebiegu

neuropatii cukrzycowej i innych bólach neuropatycznych, fibromialgii, bólach mięśniowo-szkieletowych czy wysiłkowym nietrzymaniu moczu.

W zarejestrowanych wskazaniach DLX cechuje się co najmniej taką samą skutecznością jak inne leki zalecane w terapii pierwszego rzutu. Jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym, również pod względem wpływu na układ krążenia.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

Abbott CA, Malik RA, van Ross ER et al.: Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34: 2220–2224.

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.

Alev L, Lenox-Smith A, Altin M et al.: A review of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors: pharmacologic aspects and clinical implications for treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Open Journal of Depression* 2013; 2: 54–63.

Allgulander C, Nutt D, Detke M et al.: A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 417–425.

Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ et al.: Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66: 17–22.

Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al.: Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–2445.

Bauer M, Bschor T, Pfennig A et al.; WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J Biol Psychiatry* 2007; 8: 67–104.

Boyle J, Eriksson ME, Gribble L et al.: Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care* 2012; 35: 2451–2458.

Brecht S, Courtecuisse C, Debievre C et al.: Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1707–1716.

Chang T, Fava M: The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 971–975.

Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al.: Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006533.

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.

Doth AH, Hansson PT, Jensen MP et al.: The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010; 149: 338–344.

Dueñas H, Brnabic AJ, Lee A et al.: Treatment-emergent sexual dysfunction with SSRIs and duloxetine: effectiveness and functional outcomes over a 6-month observational period. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2011; 15: 242–254.

Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ et al.: The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 521–530.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al.: Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162–173.

Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA et al.: Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1994; 17: 1172–1177.

Gao Y, Ning G, Jia WP et al.: Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 3184–3192.

Girardi P, Pompili M, Innamorati M et al.: Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 177–190.

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al.: Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.

Greco T, Eckert G, Kroenke K: The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 813–818.

Hamon M, Blier P: Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 45: 54–63.

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.

Hefner J, Ashton AK, D'Mello DA et al.: Response to treatment: gaining and maintaining remission from depression. *J Fam Pract* 2003; Suppl: S61–S62.

Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK et al.: Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 327–341.

Kaur H, Hota D, Bhansali A et al.: A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 818–822.

Knadler MP, Lobo E, Chappell J et al.: Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50: 281–294.

Kremer M, Salvat E, Muller A et al.: Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience* 2016; 338: 183–206.

Leuchter AF, Husain MM, Cook IA et al.: Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2010; 40: 239–251.

Martinez V, Attal N, Vanzo B et al.: Adherence of French GPs to chronic neuropathic pain clinical guidelines: results of a cross-sectional, randomized, “e” case-vignette survey. *PLoS One* 2014; 9: e93855.

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.

Papakostas GI, Thase ME, Fava M et al.: Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1217–1227.

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* 2006; 188: 346–353.

Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D et al.: Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89: 207–212.

- 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* 2009; 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.
- Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W et al.: Efficacy and safety of the $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012; 153: 862–868.
- Schacht A, Gorwood P, Boyce P et al.: Depression symptom clusters and their predictive value for treatment outcomes: results from an individual patient data meta-analysis of duloxetine trials. *J Psychiatr Res* 2014; 53: 54–61.
- Stahl SM, Grady MM, Moret C et al.: SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants. *CNS Spectr* 2005; 10: 732–747.
- Tanenbergh RJ, Irving GA, Risser RC et al.: Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 615–626.
- Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A et al.: Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013; 154: 2616–2625.
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C et al.: Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 132–140.
- Tokuoka H, Nishihara M, Fujikoshi S et al.: Predicting treatment outcomes of major depressive disorder by early improvement in painful physical symptoms: a pooled analysis of double-blind, placebo-controlled trials of duloxetine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017; 13: 2457–2467.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al.: Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630–1635.
- Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B et al.: Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 189–193.
- 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.
- Westanmo AD, Gayken J, Haight R: Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine- and serotonin-reuptake inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2481–2490.
- Wojtera M, Sobów T: Stosowanie pregabaliny w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Czy należy bać się wysokich dawek? *Psychiatr Psychol Klin* 2016; 16: 91–98.
- Zhang Y, Huang G, Yang S et al.: Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: a meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Asia Pac Psychiatry* 2016; 8: 215–225.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Psychiatria i Psychologia Kliniczna” (“Journal of Psychiatry and Clinical Psychology”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na pocztę. Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
 - Drogą mailową: redakcja@psychiatria.com.pl
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie: www.psychiatria.com.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly ”Psychiatria i Psychologia Kliniczna” (“Journal of Psychiatry and Clinical Psychology”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Account Name: Medical Communications Sp. z o.o. Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A. Bank Address: 02-903 Warszawa, ul. Powsińska 42/44 Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002 SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be send via e-mail at: redakcja@psychiatria.com.pl.