

Przemysław Bieńkowski

Katedra i Klinika Psychiatryczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Zakład Farmakologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Właściwości farmakologiczne inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — przykład duloksetyny

Pharmacological properties of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors — case of duloxetine

Abstract

The aim of this review is to familiarize psychiatrists and other physicians with duloxetine, an antidepressant with a dual mechanism of action combining inhibition of serotonin and norepinephrine transporters.

Psychiatria 2017; 14, 2: 75–77

Key words: duloxetine, mode of action, depression, pain

Wstęp

Pomimo dostępności wielu leków przeciwdepresyjnych o odmiennych mechanizmach działania, wyniki leczenia depresji są wciąż dalekie od ideału [1, 2]. W terapii depresji dominują leki o działaniu monoaminergicznym, w tym przede wszystkim związki hamujące wychwyt zwrotny monoamin — selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) (SSRI [*selective serotonin reuptake inhibitors*], np. citalopram, fluoksetyna) oraz inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI [*serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*], np. wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran) [3–5]. Celem niniejszej pracy jest przegląd podstawowych właściwości farmakologicznych i profilu klinicznego duloksetyny — inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (norepinefryny [NE, *norepinephrine*]).

Mechanizm działania duloksetyny, profil farmakologiczny

Pojedyncze dawki duloksetyny hamują silnie wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w ośrodkowym

i obwodowym układzie nerwowym. Istotną kwestią jest porównanie działania leku na układ serotoninergiczny i noradrenergiczny [6]. W przypadku duloksetyny jest to działanie względnie zrównoważone i osiągalne w typowych zalecanych dawkach dobowych, 60–120 mg/dobę. Lek zachowuje się więc w zakresie dawek terapeutycznych jak typowy SNRI, chociaż z przewagą działania hamującego na wychwyt zwrotny serotoniny [7]. Dla porównania, wenlafaksyna jest raczej inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny, a wyraźniejsze działanie noradrenergiczne pojawia się dopiero dla dawek powyżej 225 mg. Duloksetyna wiąże się z transporterem serotoniny i transporterem noradrenaliny w zakresie stężeń nanomolarnych. Wenlafaksyna, blokując w niskich stężeniach transporter dla 5-HT wiąże się z transporterem dla NE w stężeniach o kilka rzędów wielkości, tj. kilkaset razy wyższych [8]. Inny preparat z grupy SNRI, milnacipran, jest raczej inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, a działanie serotoninergiczne leku jest osiągnięte dopiero po podaniu dawek supratherapeutycznych [9].

Duloksetyna, podobnie jak inne leki z grupy SSRI i SNRI, wywołuje adaptacje receptorowe w ośrodkowym układzie nerwowym, które przyczyniają się do nasilenia działania leku z czasem. Pełne działanie terapeutyczne

Adres do korespondencji:

Przemysław Bieńkowski
Katedra i Klinika Psychiatryczna WUM
ul. Nowowiejska 27, 00–665 Warszawa
e-mail: pbienko@yahoo.com

duloksetyny rozwija się po około 4–6 tygodniach. Co istotne, dotyczy to zarówno leczenia depresji, jak i pozostałych wskazań do stosowania leku. Przyjmuje się, że brak efektu terapeutycznego po 2 miesiącach oznacza brak skuteczności leku [4, 9, 10].

Tak jak i innych leków przeciwdepresyjnych, duloksetyny nie należy nagle odstawiać. Przeciętny czas odstawiania leku powinien wynosić 7–14 dni lub nawet dłużej w przypadku długotrwałej ekspozycji pacjenta na duże dawki leku [5, 7].

Profil farmakokinetyczny duloksetyny

Duloksetyna jest dostępna w formie kapsułek dojelitowych. W takiej postaci farmaceutycznej lek dobrze wchłania się po podaniu doustnym. Stężenie duloksetyny we krwi narasta liniowo w zakresie zalecanych dawek terapeutycznych — 60–120 mg/dobę. Okres biologicznego półtrwania, $T_{1/2}$, wynosi około 12 godzin, co przekłada się na względnie szybką stabilizację stężenia leku we krwi po 2–3 dniach [8, 11].

Podobnie do wielu innych leków przeciwdepresyjnych, duloksetyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P-450. Za metabolizm leku odpowiadają przede wszystkim dwa izoenzymy: 2D6 i 1A2 [8]. Z jednej strony inhibitory izoenzymu 1A2, w tym cyprofloksacyna i fluwoksamina, mogą znacząco zwiększać stężenie duloksetyny. Nie zaleca się łącznego podawania duloksetyny z fluwoksaminą. U osób palących papierosy może dochodzić do indukcji izoenzymu 1A2, nasilenia metabolizmu i zmniejszenia stężenia duloksetyny. Z drugiej strony duloksetyna hamuje izoenzym 2D6 i w tym mechanizmie może zwiększać stężenie leków metabolizowanych w wątrobie przez ten enzym [11, 12].

Zastosowanie duloksetyny w terapii depresji

Podstawowym wskazaniem do stosowania duloksetyny są zespoły depresyjne o różnym nasileniu. Zalecana dawka początkowa to 60 mg, raz na dobę. Można ją zwiększyć do 120 mg/dobę, podawanych w schemacie 2×60 mg. Skuteczność duloksetyny wydaje się porównywalna lub większa niż paroksetyny, fluoksetyny i innych leków z grupy SSRI [7, 8].

Warto pamiętać, że ze względu na hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny mechanizm działania leku jest — przynajmniej częściowo — jakościowo odmienny od mechanizmu działania leków z grupy SSRI. Duloksetyna, działając serotonergicznie, może jednak wchodzić w interakcje z innymi lekami przeciwdepresyjnymi o tym mechanizmie działania (wzrost ryzyka zespołu serotoninowego przy łączeniu z inhibitorami MAO) [5, 13, 14].

Duloksetyna w leczeniu zespołu lęku uogólnionego

Podobnie do wielu innych leków przeciwdepresyjnych, duloksetyna wykazuje skuteczność w leczeniu zespołu lęku uogólnionego. Zalecana dawka początkowa to 30 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 60 mg raz na dobę. U pacjentów z depresją, zwłaszcza ciężką, leczenie zespołów lękowych można rozpocząć od dawki 60 mg/dobę. Istnieje możliwość stopniowego zwiększenia dawki do 90–120 mg/dobę, podawanych na przykład w schemacie 2 razy 60 mg [7, 8].

Obwodowa neuropatia cukrzycowa, fibromialgia, inne wskazania

Zarówno szlaki serotonergiczne, jak i noradrenergiczne ośrodkowego układu nerwowego modulują doznania bólowe. Nasilenie transmisji 5-HT i NE może skutecznie łagodzić ból na poziomie mózgowia i rdzenia kręgowego. Od dawna wiadomo, że leki potęgujące przekąźnictwo monoaminergiczne, w tym SSRI i SNRI, wykazują działanie przeciwbólowe w modelach zwierzęcych oraz w licznych stanach patologicznych u człowieka [15].

Duloksetyna jest lekiem o potwierdzonym działaniu przeciwbólowym obejmującym bóle neuropatyczne pochodzenia cukrzycowego. Zalecane dawki to 60 mg/dobę z możliwością zwiększenia do 120 mg/dobę. Istnieją dowody na skuteczność duloksetyny w bólach neuropatycznych innego pochodzenia oraz w fibromialgii (w dawce 120 mg/d.) [15]. Zdaniem wielu autorów, duloksetyna jest sensownym wyborem w zespołach depresyjnych ze współistniejącymi zespołami bólowymi [5, 16, 17].

Duloksetyna podawana 2 razy na dobę w dawce 40 mg wykazywał korzystne działanie w nietrzymaniu moczu, prawdopodobnie poprzez zwiększanie napięcia mięśnia zwieracza cewki moczowej [8].

Profil bezpieczeństwa duloksetyny

Duloksetyna jest uważana za bezpieczny lek. Do podstawowych działań niepożądanych należą: nudności, wymioty, suchość w ustach, ziewanie, bezsenność, nadmierna senność, niezwykle sny, parestezje, zaburzenie ejakulacji, bóle i zawroty głowy, biegunka, zaparcia, zaburzenia widzenia, kołatanie serca i nadmierne pocenie się w porze nocnej. Duloksetyna nie zwiększa wyraźnie masy ciała. Zdaniem niektórych badaczy można nawet oczekiwać nieznacznego spadku wagi. Częstość dysfunkcji seksualnych jest na tle innych leków przeciwdepresyjnych względnie niska.

Mimo że lek nie wpływa wyraźnie na ciśnienie tętnicze i częstość serca u większości pacjentów, nie jest wskazane rozpoczynanie terapii duloksetyną u osób z niekontrolowanymi zmianami ciśnienia tętniczego. Pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi wymagają szczególnej uwagi, w tym

między innymi kontroli ciśnienia tętniczego. Stosowanie leku jest przeciwwskazane u pacjentów z uszkodzeniem wątroby. Duloksetyna podawana w kombinacji z innymi lekami serotonergicznymi (opioidy, tramadol, dekskrometofan, tryptany, inhibitory MAO, inne leki przeciwdepresyjne) zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.

Terapia duloksetyną jest rzadko przerywana z powodu poważnych działań niepożądanych. Problem ten dotyczy głównie pierwszych dni i tygodni leczenia. Chociaż posiłek nie wpływa na stężenie leku we krwi, przyjmowanie go z pokarmem może ograniczyć niepożądane objawy gastryczne, w tym nudności. Inną strategią ograniczającą działania niepożądane jest rozpoczęcie leczenia od dawki 30 mg raz na dobę i stopniowe zwiększanie dawki do 60–120 mg/dobę. Lek jest względnie dobrze tolerowany w terapii depresji u pacjentów w podeszłym wieku. Nie ma wskazań do istotnego zmniejszania dawek w tej grupie wiekowej, jednak stosowanie najwyższej dawki (120 mg) powinno być poprzedzone staranną analizą korzyści i ryzyka [7, 8, 18].

Podsumowanie

Duloksetyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwdepresyjnym o podwójnym serotonergicznym-noradrenergicznym mechanizmie działania. Podwójny, synergistyczny neuroprzekątnikowy mechanizm działania jest korzystny z punktu widzenia zastosowania leku w terapii depresji, lęku uogólnionego, ale także w terapii zespołów bólowych o różnej etiologii.

W związku z powyższym, wielu autorów zaleca terapię duloksetyną (lub innym lekiem z grupy SNRI) u pacjentów, u których leczenie lekiem przeciwdepresyjnym o innym mechanizmie działania okazało się mało skuteczne [5, 9]. Poza redukcją objawów depresji, leczenie duloksetyną może poprawiać funkcjonowanie społeczne pacjentów chorujących na depresję, w tym zdolność do podejmowania pracy zawodowej. Wydaje się, że poprawa zdolności do pracy dotyczy też pacjentów z depresją i zespołami bólowymi oraz pacjentów leczonych wcześniej, nieskutecznie, innymi lekami przeciwdepresyjnymi [16].

Streszczenie

Celem niniejszego przeglądu literatury jest przybliżenie psychiatrom i lekarzom innych specjalności duloksetyny, jako leku przeciwdepresyjnego o podwójnym mechanizmie działania, czyli inhibitora wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.

Psychiatria 2017; 14, 2: 75–77

Słowa kluczowe: duloksetyna, mechanizm działania, depresja, ból

Piśmiennictwo:

- Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr*. 2014; 19(2): 121–133, doi: [10.1017/S1092852913000540](https://doi.org/10.1017/S1092852913000540), indexed in Pubmed: 23903233.
- Gosek P, Chojnacka M, Bieńkowski P, et al. Effectiveness of ketamine in depressed patients resistant to ECT or rTMS therapy. *Psychiatr Pol*. 2014; 48(1): 49–58, indexed in Pubmed: 24946434.
- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep*. 2007; 9(6): 449–459, indexed in Pubmed: 18221624.
- Stahl SM. Depression and bipolar disorder. *Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, Cambridge. ; 2008.
- Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Heitzman J, Vetulani J. Farmakoterapia depresji – współczesne podstawy teoretyczne i doświadczenia kliniczne. *Termedia*, Poznań 2012.
- Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2007; 21(7): 581–609, indexed in Pubmed: 17579500.
- Schatzberg A, Nemeroff C. *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. 2014, doi: [10.1176/appi.books.9781585623860](https://doi.org/10.1176/appi.books.9781585623860).
- Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71(8): 971–975, doi: [10.4088/JCP.10m06223blu](https://doi.org/10.4088/JCP.10m06223blu), indexed in Pubmed: 20797377.
- Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 45: 54–63, doi: [10.1016/j.pnpbp.2013.04.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.04.009), indexed in Pubmed: 23602950.
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50(5): 281–294, doi: [10.2165/11539240-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000), indexed in Pubmed: 21366359.
- Bialecka M, Sławek J. *Interakcje leków w neurologii*. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Kent JM. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*. 2000; 355(9207): 911–918, doi: [10.1016/S0140-6736\(99\)11381-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)11381-3), indexed in Pubmed: 10752718.
- Kiejna A. *Oblicza depresji. Wybrane zagadnienia epidemiologiczne, kliniczne i społeczne*. *Medipress*, Warszawa 2008.
- Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(1): CD007115, doi: [10.1002/14651858.CD007115.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3), indexed in Pubmed: 24385423.
- D'Amato C, Morganti R, Greco C, et al. Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res*. 2016; 13(6): 418–428, doi: [10.1177/1479164116653240](https://doi.org/10.1177/1479164116653240), indexed in Pubmed: 27334483.
- Kennedy S, Gorwood P. Successful Management of Major Depressive Disorder. 2013, doi: [10.2217/9781907817090](https://doi.org/10.2217/9781907817090).