

Tomasz Tafliński
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Praktyka prywatna

Duloksetyna i wenlafaksyna — SNRI takie same czy też nie?

Duloxetine and venlafaxine — SNRI the same or not?

Abstract

The aim of the study is to compare pharmacological and clinical profiles of two leading on the Polish market drugs from the SNRI group — duloxetine and venlafaxine. Duloxetine is indicated in Poland for the treatment of moderate to severe depressive episodes and pain associated with peripheral diabetic neuropathy in the dose range of 60 to 120 mg/day. Duloxetine may also be useful in the treatment of symptoms of generalized anxiety disorder. The effectiveness of duloxetine in treating pain symptoms accompanying depressive disorders increases the likelihood of achieving remission, which is still a challenge in modern psychiatry. Duloxetine can be effective in treating anergia and apathy due to specific affinity to brain dopaminergic system. In clinical practice, the pharmacokinetics of the drug and the need to adjust doses in smokers and in the case of other medicines and the presence of comorbidities should be considered. Compared to venlafaxine, duloxetine has less effect on the risk of increased blood pressure and less likelihood of withdrawal symptoms.

Psychiatry 2018; 15, 2: 82–87

Key words: SNRI, duloxetine, venlafaxine

Wstęp

Współczesna psychiatria dysponuje co najmniej kilkudziesięciami lekami przeciwdepresyjnymi należącymi do kilku różnych rodzin o zróżnicowanych mechanizmach działania i profilach klinicznych. Wśród nich wyróżniają się leki działające nie tylko na jeden, uważany za kluczowy, układ neuroprzebieżnikowy, czyli układ serotoninowy. Te z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) stanowią istotne uzupełnienie spektrum leków przeciwdepresyjnych, co jest ważne z dwóch powodów. Pierwszy z nich to dobrze znany fakt braku pełnej skuteczności zastosowanego pierwszego leku przeciwdepresyjnego u co najmniej 50% pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresyjnego. Drugi to praktykowany klinicznie postulat zastosowania w dalszym leczeniu leku przeciwdepresyjnego o bardziej zróżnicowanym profilu działania i, potencjalnie, większej skuteczności. W artykule tym podjęto próbę przedstawienia charakterystyki klinicznej jednego z dwóch leków z grupy SNRI dostępnych w Pol-

sce — duloksetyny, na tle jego głównego konkurenta — wenlafaksyny.

Duloksetyna — dla kogo i kiedy?

Duloksetyna jest w Polsce wskazana w leczeniu epizodów depresyjnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego („duża depresja” zgodnie z klasyfikacją *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [DSM]), dolegliwości bólowych towarzyszących obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzenia lękowego uogólnionego. Dawki terapeutyczne duloksetyny zawierają się pomiędzy 30 mg (zalecana dawka początkowa w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego) do 60 mg (zalecana dawka podtrzymująca w leczeniu zaburzeń depresyjnych) do 120 mg (dawka maksymalna) [1]. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem należą: zmniejszenie łaknienia, zaburzenia snu, niepokój, dysfunkcje seksualne, bóle i zawroty głowy, parestezje, senność, nudności oraz suchość w jamie ustnej [2].

Duloksetyna — profil farmakologiczny z klinicznego punktu widzenia

Duloksetyna jest przykładem leku o złożonym profilu farmakologicznym i związanym z nim interesującym

Adres do korespondencji:
dr n. med. Tomasz Tafliński
Instytut Psychiatrii i Neurologii,
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa,
e-mail: gabinet.tafmed@gmail.com

sposobie działania. Pod względem chemicznym trudno ją porównywać z lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), gdyż jest pochodną jednego ze związków organicznych — tiofuranu. Duloksetyna różni się też znacząco od innego leku z grupy selektywnych inhibitorów serotoniny i noradrenaliny — wenlafaksyny, czyli pochodnej cykloheksanolu. Interesujące z klinicznego punktu widzenia jest to, że substancje o tak odmiennych budowach chemicznych, mogą wykazywać zbliżone działanie kliniczne, czyli wpływać hamująco na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Co jednak ważniejsze, w przypadku problemów z tolerancją leczenia lub skutecznością wenlafaksyny, można oczekiwać poprawy po zmianie leczenia na duloksetynę. Obecnie lek ten można traktować jako równoważny wenlafaksynie — jednemu z leków drugiego rzutu w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Pewnym argumentem świadczącym o możliwości takiego zastosowania jest przegląd piśmiennictwa, w którym krytycznej analizie poddano zastosowanie duloksetyny w podgrupie pacjentów powyżej 65. roku życia z zaburzeniami depresyjnymi [3]. W analizie tej zwracają uwagę nie tylko argumenty za skutecznością przeciwdepresyjną duloksetyny, ale również jej korzystny wpływ na sprawność funkcji poznawczych, lęku oraz jakości życia związanej ze zdrowiem fizycznym. Duloksetyna może być nawet lepszym wyborem niż wenlafaksyna ze względu na osiągnięcie pełnej aktywności wobec wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny już od małych dawek, brak wpływu na przyrost masy ciała, a także znaczącą skuteczność wobec objawów depresyjnych w porównaniu z placebo. Duloksetyna jest również lekiem o działaniu selektywnym pod względem działań neuroprzebieżnikowych, co stanowi jej mocną stronę. Nie wpływa bowiem znacząco na takie układy neuroprzebieżnikowe, jak układ muskarynowy, histaminowy czy adrenergiczny. Profil ten wydaje się więc istotny pod względem tolerancji leczenia — szczególnie w porównaniu na przykład z paroksetyną czy wenlafaksyną. W przypadku paroksetyny istotnym problemem mogą być działania antycholinergiczne leku oraz wysokie ryzyko interakcji. Wenlafaksyna z kolei może być lekiem dobrze tolerowanym w zakresie dawek do 150 mg/dobę, w którym w profilu farmakologicznym leku dominuje działanie wobec układu serotoninowego. Z praktycznego punktu widzenia wiadomo jednak, że trudności może stwarzać zwiększanie dawek wenlafaksyny powyżej tego progu — ze względu na wzrost nasilenia działań niepożądanych leku. Równocześnie duloksetyna cechuje się silnym wpływem na przebieżnikowość serotoninową — jest ono w przypadku tego leku silniejsze niż w przypadku fluoksetyny, co może mieć wpływ na

skuteczność działania duloksetyny wobec objawów depresyjnych związanych z układem serotoninowym (np. poziom lęku) [4]. Z klinicznego punktu widzenia ważne jest również to, czy lek wpływający na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny ma istotnie zrównoważone działanie wobec tych kluczowych w leczeniu układów neuroprzebieżnikowych. W tabeli 1 przedstawiono dane wskazujące na to, że duloksetyna w porównaniu z wenlafaksyną oraz lekami z grupy SSRI, cechuje się najlepszym poziomem tego zrównoważenia.

Duloksetyna wiąże się silnie z białkami transportującymi neuroprzebieżniki serotoninę i noradrenalinę, co prowadzi do wzrostu ich poziomu w początkowym okresie leczenia. W późniejszej fazie okazuje się jednak, że leczenie nie prowadzi do trwałej zmiany podstawowego wzorca produkcji serotoniny i noradrenaliny, dzięki czemu działanie leku na te układy neuroprzebieżnikowe przypomina działanie fizjologiczne.

Interesującą z klinicznego punktu widzenia cechą duloksetyny jest jej wpływ na aktywność dopaminową w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dzieje się to dzięki modyfikacji aktywności układu wychwytu zwrotnego dopaminy, co w efekcie wpływa na funkcjonowanie układu dopaminowego. Bez wątpienia ma to znaczenie w leczeniu objawów depresyjnych zależnych od aktywności dopaminowej, czyli w szczególności anhedonia oraz zaburzeń funkcji kognitywnych. Ważne jest też to, że

Tabela 1. Względne powinowactwo wybranych leków przeciwdepresyjnych — siła działania wobec układu serotoninowego w porównaniu z układem noradrenergicznym

Table 1. Relative affinity of selected antidepressants — comparison of potency against the serotonin systems and noradrenergic systems

Lek	Współczynniki siły działania na układ serotoninowy w porównaniu z noradrenergicznym
Duloksetyna	20
Wenlafaksyna	120*
Klomidamina	130
Fluoksetyna	290
Paroksetyna	320
Fluwoksamina	560
Sertralina	1400
Escitalopram	2600
Citalopram	3600

* w zakresie dawek do 200 mg/d.

duloksetyna działa w ten sposób już w zakresie małych dawek, czyli odmiennie niż w przypadku wenlafaksyny. W przypadku tego leku działanie dopaminowe ujawnia się dopiero w zakresie dużych dawek — powyżej 300 mg/dobę [6]. Dzięki wpływowi na układ dopaminowy leczenie duloksetyną daje szansę na zwiększenie poziomu energii i motywacji u pacjentów z rozpoznaniem depresji w porównaniu z lekami z grupy SSRI. Dowodem na korzystny wpływ duloksetyny na objawy anergii i apatii pacjentów z depresją są wyniki badania Harady i wsp. [7] z udziałem bardzo dużej grupy badanych (n = 1522). W badaniu tym stwierdzono między innymi, że 1180 pacjentów odpowiedziało na leczenie duloksetyną w porównaniu z placebo, a 48% pacjentów z wczesną poprawą w zakresie poziomu energii i motywacji (HAM-D, *Hamilton Depression Rating Scale*) osiągnęło remisję już w 8. tygodniu leczenia.

Duloksetyna jest zarejestrowana w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem tak zwanych dużych zaburzeń depresyjnych, jak również objawów uogólnionego zaburzenia lękowego oraz leczenia bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Ostatnie z wymienionych wskazań do zastosowania duloksetyny wiąże się z jednym z bardziej interesujących aspektów działania tego leku. Zaobserwowano bowiem, że pojawianie się bólu w przypadku neuropatii cukrzycowej wiąże się z zaburzeniami metabolicznymi, do jakich dochodzi w komórkach nerwowych, a także zmian w obrębie małych naczyń krwionośnych indukowanych stanami hiperglikemii. W efekcie dochodzi do nieprawidłowego funkcjonowania obwodowych receptorów nocycetynowych, co odbierane jest przez ośrodki korowe jako bodźce bólowe. W mechanizmie ośrodkowej sensytyzacji dochodzi po pewnym czasie do wzrostu wrażliwości na docierające bodźce bólowe, a w późniejszym etapie do odczuwania większości bodźców jako przykrych i bolesnych [8]. Jest wysoce prawdopodobne, że mediatorem tych procesów w obrębie nerwów obwodowych są zaburzenia równowagi serotonino-noradrenergicznej. Z tego względu działanie leków z grupy SNRI może być skuteczne w leczeniu objawów bólowych [9].

Pod względem metabolizmu duloksetyna należy do leków polegających w największym stopniu na szlaku wątrobowym, co wskazuje na konieczność dostosowywania dawek leku w przypadku problemów z funkcjonowaniem tego organu. Istotną klinicznie cechą duloksetyny jest wpływ palenia tytoniu na jej biodostępność. Jest ona mniejsza nawet o 30% u osób palących. Ponadto duloksetyna to silny inhibitor CYP1A2, co jest ważne, gdy łączy się ją z substratami tego enzymu — cymetydyną, enoksacyną czy antybiotykami chinolowymi (np. cyprofloksacyną). W przypadku wystąpienia interakcji

lub znaczących działań niepożądanych, można liczyć na względnie szybką eliminację leku, którego okres półtrwania wynosi około 12 godzin (w zakresie od 10 do 15 godzin). Duloksetyna nie może być stosowana w przypadku karmienia piersią, gdyż nawet w 25% stosowana dawka leku przenika do mleka [10]. W odniesieniu do dawkowania duloksetyny, istotne jest to, że lek wykazuje swoją optymalną skuteczność już w zakresie dawek standardowych od 60 mg do 90 mg/dobę. W niektórych przypadkach można też stosować małe (30–60 mg/d.) lub duże dawki powyżej 90 mg/dobę. Podkreśla się, że w cięższych przypadkach zaburzeń depresyjnych warto dążyć w kierunku wyższych dawek (do 120 mg/dobę) [11], co w przypadku wenlafaksyny jest trudne do osiągnięcia ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych.

Skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny w leczeniu zaburzeń lękowych i depresyjnych

Jednym z najlepszych źródeł oceny skuteczności danego leku są wyniki poprawnych metodologicznie i dobrze przygotowanych metaanaliz Cochrane [12]. W tej publikacji uwzględniono wyniki 16 badań klinicznych z udziałem duloksetyny, w tym trzech niepublikowanych. W badaniach tych brali pacjenci w wieku pomiędzy 18. a 65. rokiem życia. W przeważającym odsetku badań duloksetynę w dawkach 40–120 mg/dobę porównywano z różnymi lekami z grupy SSRI. W badaniach tych stosowano escitalopram w dawkach terapeutycznych 10–20 mg/dobę (trzy badania), fluoksetynę w dawce 20 mg/dobę (dwa badania) oraz paroksetynę w dawkach 20–40 mg/dobę (sześć badań). Inny lek z grupy SNRI — wenlafaksynę wykorzystano w czterech badaniach (dawki od 75 lub 150 mg/dobę). Porównywano również duloksetynę z lekiem z grupy SNRI niedostępnym w Polsce — deswenlafaksyną (50–100 mg/dobę), a także, co może się wydawać zaskakujące — kwetiapiną w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach od 150 do 300 mg/dobę). Wybór leku przeciwpsychotycznego drugiej generacji może być zaskakujący, lecz należy pamiętać, że aktywnym metabolitem kwetiapiny jest norkwetiapina, która wykazuje profil działań klinicznych zbliżony do leków z grupy SNRI.

Całkowita ocena skuteczności klinicznej duloksetyny (typu *non-inferiority*) ujawniła, że lek ten nie jest gorszy niż leki z grupy SSRI w zakresie odpowiedzi na leczenie po okresie leczenia wynoszącym od 6 do 12 tygodniach leczenia (iloraz szans [OR, *odds ratio*] 1,31; 0,87–1,97). Równocześnie duloksetyna nie okazała się mniej skuteczna w porównaniu z escitalopramem w zakresie podtrzymania osiągniętej poprawy klinicznej w fazie leczenia podtrzymującego (od 16. do 24. tygodnia le-

czenia). Podobne relacje w zakresie skuteczności leczenia stwierdzono w przypadku fluoksetyny i paroksetyny. Profil kliniczny większości leków z grupy SSRI, a szczególnie paroksetyny, obejmuje wyraźne działanie przeciwłękowe, niemniej jednak w początkowej fazie podawania leków z grupy SSRI należy brać pod uwagę możliwość wzrostu poziomu lęku. Nie stwierdzono, by podawanie duloksetyny powodowało znaczący wzrost nasilenia lęku lub pobudzenia w porównaniu do leków z grupy SSRI. Pod względem ogólnej tolerancji leczenia duloksetyna również nie okazała się znacząco gorsza niż w przypadku porównywanych przedstawicieli SSRI. Okazało się jednak, że większa liczba pacjentów przyjmujących duloksetynę zgłaszała występowanie suchości w ustach, a także nudności czy wymiotów (OR 1,82; 1,36–2,44). Równocześnie mniejszy odsetek pacjentów otrzymujących duloksetynę zgłaszał bóle brzucha — szczególnie w porównaniu z fluoksetyną (OR 0,27; 0,08–0,88). W porównaniu z escitalopramem duloksetyna okazała się lekiem częściej odstawianym w okresie obserwacji (OR 1,62; 1,01–2,62), co najprawdopodobniej można wiązać z aktywnością noradrenergiczną duloksetyny. Porównanie skuteczności duloksetyny z wenlafaksyną i deswenlafaksyną nie przyniosło jednoznacznego rozstrzygnięcia w zakresie przewagi jednego z badanych leków nad innymi. W badaniu z udziałem 332 pacjentów skuteczność duloksetyny okazała się co prawda nieco niższa niż wenlafaksyny, lecz różnica ta nie była znacząca statystycznie (OR 1,18, 0,82–1,68). W innym badaniu różnica w zakresie skuteczności pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną była jeszcze mniejsza (OR 1,06; 0,73–1,55; n = 491). Inne bezpośrednie porównania pomiędzy duloksetyną a wenlafaksyną ujawniają subtelne, lecz znaczące w oczach lekarza praktyka różnice pomiędzy dwoma przedstawicielami leków SNRI dostępnymi w Polsce. W obu przypadkach dowiedziono bowiem ich skuteczności w leczeniu epizodów depresyjnych o zróżnicowanych obrazach klinicznych i przebiegu. Ważnym badaniem niezbędnym do pełnego opisu profilu klinicznego duloksetyny i wenlafaksyny jest praca, w której porównano skuteczność i tolerancję leków w terapii faz depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego [13]. Leczenie takich epizodów jest wyzwaniem z uwagi na konieczność łącznego podawania innych leków psychotropowych o silnym działaniu, a także ryzyko zmiany fazy na maniakalną. Z tego względu badanie to należy uznać za wartościowe, mimo że miało ono charakter nierandomizowanej próby klinicznej z udziałem 62 pacjentów. Oceniano odpowiedź na leczenie w odniesieniu do zmian nasilenia objawów depresyjnych oraz lękowych w skali Hamiltona, obecności tendencji suicydalnych, poziomu jakości życia, a także

odsetka pacjentów osiągających poziom remisji. Wyniki obserwacji pozwoliły na potwierdzenie skuteczności duloksetyny w leczeniu epizodów depresyjnych, a także w zakresie zdolności do redukowania nasilenia tendencji samobójczych i lęku.

Kolejną istotną cechą duloksetyny jest jej wpływ na nasilenie dolegliwości bólowych współistniejących z zaburzeniami depresyjnymi lub też będących składową obrazu klinicznego depresji. Problemem tym zajęła się grupa badaczy, którzy przyjęli, że wyższa redukcja nasilenia bólu ma wpływ na wzrost prawdopodobieństwa osiągnięcia remisji w leczeniu epizodów depresyjnych [14]. Nasilenie objawów depresyjnych oceniano przy użyciu skali Hamiltona, a nasilenie bólu w wizualnej skali analogowej, zaś liczebność próby wyniosła 249 pacjentów. W leczeniu zastosowano duloksetynę w dawkach od 60 do 120 mg/dobę w zależności od uzyskiwanej odpowiedzi klinicznej. Wyniki badania pozwoliły na potwierdzenie postawionej hipotezy, co wskazuje na potencjalnie istotną rolę duloksetyny w populacji pacjentów z depresją i towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi. Stwierdzono, że im wyższa redukcja nasilenia bólu, tym większe prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji objawów depresyjnych.

Problem dolegliwości bólowych towarzyszących zaburzeniom psychicznym innym niż depresyjne stał się przedmiotem zainteresowania innych grup badaczy, spośród których należy zwrócić uwagę na publikację Nicoliniego i wsp. [15]. Skupiono się w nim na porównaniu duloksetyny i wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu (XR) w populacji pacjentów z uogólnionym zaburzeniem lękowym. W ciągu 10 tygodni tej podwójnie ślepej próby wykorzystano duloksetynę w dawce kontrolnej 20 mg oraz skutecznej klinicznie w zakresie 60–120 mg oraz wenlafaksynę XR w dawkach 75–225 mg/dobę w porównaniu z placebo. Skuteczność leczenia oceniano w skali nasilenia lęku Hamiltona, monitorowano również występowanie zdarzeń niepożądanych występujących w czasie obserwacji klinicznej. Wyniki obserwacji pozwoliły na potwierdzenie skuteczności obu leków nie tylko w odniesieniu do objawów depresyjnych, ale też i lękowych. Nie stwierdzono przy tym istotnych różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych i związanych z tymi zdarzeniami konieczności odstawienia leków.

Interesującym podejściem do oceny skuteczności leczenia jest wykorzystanie całościowego współczynnika korzyści — ryzyko (GBR, *global benefit-risk assessment*). Zastosowanie tego rodzaju podejścia pozwala na maksymalne zbliżenie się do realnych warunków klinicznych, w których istotny staje się subiektywny odbiór skuteczności leczenia przez samego zainteresowanego efektami terapii, czyli pacjenta. Podejście to wykorzystano przy porównaniu efek-

tów podawania duloksetyny w dawkach 60–120 mg/dobę i wenlafaksyny XR w dawkach 150–225 mg/dobę. Ryzyko związane z leczeniem zdefiniowano jako występowanie zdarzeń niepożądanych o różnych poziomach nasilenia, a także konieczności przerwania leczenia ze względu na decyzję pacjenta spowodowaną subiektywnie odczuwanymi działaniami niepożądanymi stosowanych leków. Stwierdzono, że w momencie zakończenia trwającego 6 tygodni wstępnego okresu leczenia, łączna skuteczność i bezpieczeństwo duloksetyny (60 mg/d.) i wenlafaksyny (150 mg/d.) nie różniły się. Porównanie tolerancji obu leków wykazało wyższą częstość występowania nudności w podgrupie z duloksetyną oraz znacząco wyższy odsetek pacjentów z objawami odstawiennymi w podgrupie z wenlafaksyną. Leczenie wenlafaksyną wiązało się również z częstymi wzrostami ciśnienia tętniczego w porównaniu z terapią duloksetyną [16]. Podobne podejście do porównania leków o zbliżonych profilach klinicznych przedstawiono w metaanalizie autorstwa Citrome [17]. W tabeli 2 zebrano dane pozwalające na ocenę ogólnego ryzyka działań niepożądanych (NNH, *number needed to harm*) oraz skuteczności leczenia w odniesieniu do wenlafaksyny i duloksetyny. Analiza zgromadzonych danych wskazuje na przewagę duloksetyny w zakresie skuteczności leczenia nie tylko wobec jednego z leków z grupy SNRI (lewomilnacipranu), jak również wortioksetyny, ale też escitalopramu. Znacząca jest też wartość współczynnika NNH odnoszącego się do ogólnej tolerancji leczenia. Wskaźnik ten jest wyraźnie korzystniejszy w przypadku duloksetyny w porównaniu z wenlafaksyną, ale też i sertraliny. Ogólnie, dane te lokują duloksetynę w grupie leków, które mogą zaoferować wysoką skuteczność w praktyce klinicznej przy stosunkowo niskim ryzyku związanym z leczeniem.

Podsumowanie

Leczenie zaburzeń lękowych i depresyjnych stanowi nadal wyzwanie, gdyż znaczący odsetek pacjentów nie osiąga optymalnej poprawy. Problemem są tu nie tylko sytuacje, w których konieczna staje się zmiana leczenia z uwagi na występujące działania niepożądane leków, ale też brak wpływu na niektóre objawy czy dolegliwości. Leki z grupy SNRI potwierdziły swoją skuteczność w leczeniu epizodów depresyjnych w przebiegu zaburzeń jedno- i dwubiegunowych, jak i uogólnionego zaburzenia lękowego. W toku badań klinicznych okazało się również, że mają one wiele innych cech, które okazują się przydatne w leczeniu zaburzeń o wyższym poziomie złożenia, niż „typowe” epizody depresyjne czy lękowe. W tym kontekście duloksetyna jest wyjątkowym lekiem, gdyż cechuje się szerokim profilem działań neuroprzebieżnikowych obejmujących również działanie dopaminowe już w zakresie dawek niskich. Można dzięki temu oczekiwać skutecznego działania duloksetyny wobec objawów depresyjnych powiązanych z dysfunkcjami w zakresie działania układu dopaminowego, jak też specyficznego działania wobec objawów bólowych towarzyszących stanom depresyjnym. Nie jest to bez znaczenia, gdyż wykazano, że skuteczny wpływ leku przeciwdepresyjnego na objawy bólowe zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji objawów depresyjnych. Tolerancja duloksetyny może stanowić problem, szczególnie w sytuacji szybkiego zwiększania dawki leku powyżej 60 mg/dobę. Wydaje się jednak, że jest to lek bezpieczniejszy w odniesieniu do ryzyka wzrostu ciśnienia tętniczego, co zdarza się wyraźnie częściej u pacjentów otrzymujących wenlafaksynę. Duloksetyna może też być postrzegana jako lek bardziej przyjazny w codziennym stosowaniu z uwagi na mniejsze ryzyko pojawiania się objawów odstawiennych w przypadku redukcji dawki,

Tabela 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych (odpowiedzi klinicznej) odstawienia leku z powodu skutków ubocznych (dane skumulowane z różnych badań)

Table 2. Likelihood of adverse reactions (or clinical response) of discontinuation due to side effects (cumulative data from various studies)

Lek	NNT w porównaniu z placebo — skuteczność leczenia	NNH w porównaniu z placebo — odstawienie leku z powodu złej tolerancji	LHH
Duloksetyna	5,7	24,5	4,3
Escitalopram	6,7	30,7	4,6
Lewomilnacipran	9,8	18,2	1,8
Sertralina	5,3	6,5	1,2
Wenlafaksyna	5,7	7,8	1,4
Wilazodon	8,0	26,1	3,3
Wortioksetyna	8,4	42,7	5,1

NNH (*numer needed to harm*) — minimalna liczba pacjentów, w której znajdzie się pacjent z działaniem niepożądanym; NNT (*numer needed to treat*) — minimalna liczba pacjentów, w której znajdzie się pacjent z poprawą; LHH (*likelihood to be helped or harmed*) — prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy lub wystąpienia działania niepożądanego

czy omyłkowego pominięcia dawki przez pacjenta. W dostosowywaniu dawki optymalnej należy również

zwrócić uwagę na różnice w dostępności biologicznej leku w zależności od palenia tytoniu.

Streszczenie

Celem artykułu jest porównanie profili farmakologicznych oraz działań klinicznych dwóch wiodących na polskim rynku leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — duloksetyny i wenlafaksyny. Duloksetyna jest wskazana w Polsce w leczeniu epizodów depresyjnych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz dolegliwości bólowych towarzyszących obwodowej neuropatii cukrzycowej w zakresie dawek od 60 do 120 mg/dobę. Lek ten może być również przydatny w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego, a jego wpływ na objawy bólowe towarzyszące zaburzeniom depresyjnym zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji, co nadal jest wyzwaniem we współczesnej psychiatrii. Duloksetyna może być również skuteczna w leczeniu objawów anergii i apatii dzięki specyficznemu powinowactwu do układu dopaminergicznego mózgu. W praktyce klinicznej należy uwzględnić farmakokinetykę leku i konieczność dopasowania dawek u osób palących oraz w przypadku stosowania innych leków oraz obecności chorób współistniejących. W porównaniu z wenlafaksyną duloksetyna wyróżnia się mniejszym wpływem na ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego oraz mniejszym prawdopodobieństwem występowania objawów odstawiennych.

Psychiatria 2018; 15, 2: 82–87

Słowa kluczowe: SNRI, duloksetyna, wenlafaksyna

Piśmiennictwo

- Bieńkowski P. Właściwości farmakologiczne inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny — przykład duloksetyny. *Psychiatria* 2017; 14. ; 2: 75–77.
- Maund E, Tendal B, Hróbjartsson A, et al. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. *BMJ*. 2014; 348: g3510, indexed in Pubmed: 24899650.
- Dhillon S. Duloxetine: a review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging*. 2013; 30(1): 59–79, doi: 10.1007/s40266-012-0040-1, indexed in Pubmed: 23239363.
- Clinical Pharmacology. <http://www.clinicalpharmacology.com/Duloxetine>.
- Richelson E. Interactions of antidepressants with neurotransmitter transporters and receptors and their clinical relevance. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(Suppl 13): 5–150, doi: 12.
- Munro G. Dopamine D(1) and D(2) receptor agonism enhances antinociception mediated by the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor duloxetine in the rat formalin test. *Eur J Pharmacol*. 2007; 575(1-3): 66–74, doi: 10.1016/j.ejphar.2007.07.062, indexed in Pubmed: 17725928.
- Harada E, Kato M, Fujikoshi S, et al. Changes in energy during treatment of depression: an analysis of duloxetine in double-blind placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(10): 1139–1148, doi: 10.1111/ijcp.12658, indexed in Pubmed: 25980552.
- Smith T, Nicholson RA. Review of duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(6): 833–844, indexed in Pubmed: 18200804.
- Murawiec S. Duloksetyna w leczeniu depresji z bólem fizycznym i psychicznym. *Psychiatria*. 2017; 14(3): 144–149.
- Ball SG, Desai D, Zhang Qi, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in major depressive disorder: a review with expert commentary. *Drugs Context*. 2013; 2013: 212245, doi: 10.7573/dic.212245, indexed in Pubmed: 24432034.
- Patejuk-Mazurek I. Wybrane leki przeciwdepresyjne i o działaniu przeciwłękowym — praktyczne wskazówki stosowania i opisy przypadków. *Psychiatria*. 2017; 14(3): 135–142.
- Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD006533, doi: 10.1002/14651858.CD006533.pub2, indexed in Pubmed: 23076926.
- Serafini G, Pompili M, Del Casale A, et al. Duloxetine versus venlafaxine in the treatment of unipolar and bipolar depression. *Clin Ter*. 2010; 161(4): 321–327, indexed in Pubmed: 20931154.
- Arnold LM, Meyers AL, Sunderajan P, et al. The effect of pain on outcomes in a trial of duloxetine treatment of major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2008; 20(4): 187–193, doi: 10.1080/10401230802435609, indexed in Pubmed: 19034749.
- 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(2): 267–276, doi: 10.1017/S0033291708003401, indexed in Pubmed: 18485261.
- Perahia DGS, Pritchett YLu, Kajdasz DK, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2008; 42(1): 22–34, doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.01.008, indexed in Pubmed: 17445831.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord*. 2016; 196: 225–233, doi: 10.1016/j.jad.2016.02.042, indexed in Pubmed: 26938965.