

# DULOXETÍN – PRVÉ SNRI ANTIDEPRESÍVUM V LIEČBE NEUROPATHICKEJ BOLESTI

Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav, Bratislava

Duloxetín je relatívne vyvážený selektívny inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (norepinefrínu) v mozgu a spinálnej mieche. Oba neurotransmitery sa podieľajú na modulácii descendných inhibičných dráh. Vzhľadom na tento inhibičný účinok serotonínu a noradrenalinu na bolesť je duloxetín považovaný za vhodnú terapeutickú možnosť v liečbe bolesti pri diabetickej polyneuropatii. Je prvým SNRI antidepresívom schváleným pre túto indikáciu.

**Kľúčové slová:** diabetickej periférna neuropatická bolesť, SNRI antidepresíva, duloxetín.

## DULOXETIN – THE FIRST SNRI ANTIDEPRESSANT IN THE NEUROPATHIC PAIN THERAPY

Duloxetine is relative balanced, selective reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine in brain and spinal cord. These two neurotransmitters are involved in modulating descending inhibitory pain pathways. Because of this activity of serotonin and norepinephrine in pain inhibition, duloxetine is considered a possible treatment diabetic neuropathic pain. It is the first SNRI antidepressant to be licensed for this indication.

**Key words:** diabetic peripheral neuropathic pain, SNRI antidepressants, duloxetine.

Paliat. med. liec. boles., 2008, roč. 1 (2): 85–87

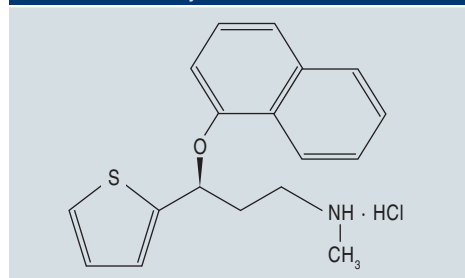
### Úvod

Polyneuropatia sa vyskytuje u 20 – 40 % pacientov s diabetes mellitus, pričom 10 – 20 % má bolestivú formu tohto ochorenia (1). Incidencia sa zvyšuje v závislosti na dĺžke trvania ochorenia a veku pacienta. 50 % bolestivých neuropatií postihuje jedincov nad 70 rokov, u viac ako 50 % pacientov sa polyneuropatia objaví po viac ako 10 rokoch trvania diabetu (2). Bolesť je často veľmi intenzívna, pichavá, páľavá či bodavá. Primárna liečba tricyklickými antidepresívami a antikonvulzívmi v monoterapii, prípadne v ich vzájomnej kombinácii alebo v kombinácii s opioidmi je často neúčinná alebo limitovaná pre nežiaduce účinky.

### Charakteristika

Duloxetín je duálny selektívny inhibitor novej generácie antidepresív SNRI (*serotonin – norepinephrine reuptake inhibitors*), do ktorej sa zaraďuje i venlafaxín a milnacipran. Líšia sa pomerom vychytávania noradrenalinu a serotonínu v synaptickej štrbine. Duloxetín 10 x selektívnejšie blokuje spätné vychytávanie serotonínu v porovnaní s noradrenalinom. Najvyváženejší je milnacipran, blokuje vychytávanie oboch transmirov približne v rovnakom pomere. Inhibícia je však v porovnaní s venlafaxínom a duloxetínom slabšia.

Obrázok 1. Chemický vzorec duloxetínu.



Duloxetín bol po prvý raz uvedený na trh v septembri 2004 vo Veľkej Británii pod názvom *Yentreve* v indikácii pre stresovú inkontinenciu. V januári 2005 sa dostáva na trh ako prípravok *Cymbalta* na liečbu veľkej depresívnej poruchy a aj na liečbu bolesti pri diabetickej polyneuropatii. Je prvým antidepresívom zo skupiny SNRI schváleným pre túto indikáciu (3).

Sumárny vzorec duloxetínu je  $C_{18}H_{19}NOS$ .

### Mechanizmus účinku

Duloxetín je duálny selektívny inhibitor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu v neuronálnych synapsách miechy a mozgu. Potencuje serotoninergnú a noradrenergnú aktivitu v descendných inhibičných dráhach, čím sa podieľa na modulácii endogénnych analgetických mechanizmov. Má slabú afinitu k dopamínovému systému, nevýznamnú aj k ďalším neurotransmitterovým systémom (muskarínové, histamínové, glutamátové, gabaergné) a iontovým membránovým kanálom (natriovým, káliovým a kalciovým).

Duloxetín upravuje prah bolesti a oslabuje bolestivé reakcie, na periférii ovplyvňuje kontrakciu uretrálneho sfinktera a zvyšuje kapacitu močového mechúra.

### Farmakokinetika

Duloxetín vykazuje veľkú interindividuálnu variabilitu v závislosti na veku, pohlaví, fajčení a aktivite CYP 2D6. Po perorálnom podaní sa dobre absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Biologická dostupnosť kolíše v rozmedzí 32 % – 80 % (priemerne 50 %). Maximálna plazmatická koncentrácia ( $T_{max}$ ) sa dosahuje za 6 hod. Súčasný príjem potravy predlžuje  $T_{max}$  na 10 hod. a znižuje mieru absorpcie asi o 11 %. Pri večernom užití lieku sa doba absorpcie v porovnaní s ranným užitím predlžuje približne o 3 hodiny.

Tabuľka 1. Farmakokinetické parametre duloxetínu.

biologická dostupnosť	32 – 80 % (priemerne 50 %)
$T_{max}$	6 hod.
väzba na bielkoviny	> 90 %
biologický polčas eliminácie $t_{1/2}$	12 hod.

Stabilná plazmatická hladina sa dosahuje za 3 dni. Väzba na bielkoviny je viac ako 96 %, viaže sa najmä na albumíny a kyslý  $\alpha$ -glykoprotein (4).

Metabolizuje sa v pečeni cestou oxidácie cez CYP2D6 a CYP1A2 a následnej konjugácie. Hlavnými metabolitmi sú glukuronidový konjugát 4-hydroxyduloxetín a sulfátový konjugát 5-hydroxy-6-methoxyduloxetín. Cirkulujúce metabolity duloxetínu sa na základe in vitro štúdií považujú za inaktívne. 70 % podanej dávky duloxetínu sa vo forme metabolitov vylučuje močom, 20 % stolicou. V nezmenenej forme sa močom vylučuje menej ako 1 %. Biologický polčas vylučovania je 12 hodín.

### Liekové interakcie

V klinických štúdiách sa nepreukázal významnejší efekt duloxetínu na lieky, ktoré sú metabolizované cez CYP1A2. In vitro neindukuje CYP1Y2, má len minimálny inhibičný efekt, ale súčasné podávanie s účinnými inhibítormi (fluvoxamín, ciprofloxacín) by mohlo zvýšiť koncentráciu duloxetínu a preto je podanie s týmito liekmi kontraindikované. Vzhľadom na miernu inhibíciu CYP2D6 môže zvyšovať hladiny liekov, ktoré sú metabolizované cez tento systém (tricyklické antidepresíva, antiarytmiká, fenotiazíny). Pri ich súčasnom podávaní je preto vhodné znížiť ich dávky. V žiadnom prípade sa neodporúča súčasné podávanie duloxetínu s thioridazínom pre riziko vzniku fatálnej arytmie.

Súčasné podávanie s prípravkami ovplyvňujúcimi CNS (opioidy, benzodiazepíny, antipsychotiká, fenobarbital, antihistaminiká, alkohol) môže viesť k akcentácii centrálnych účinkov, hlavne k sedácii.

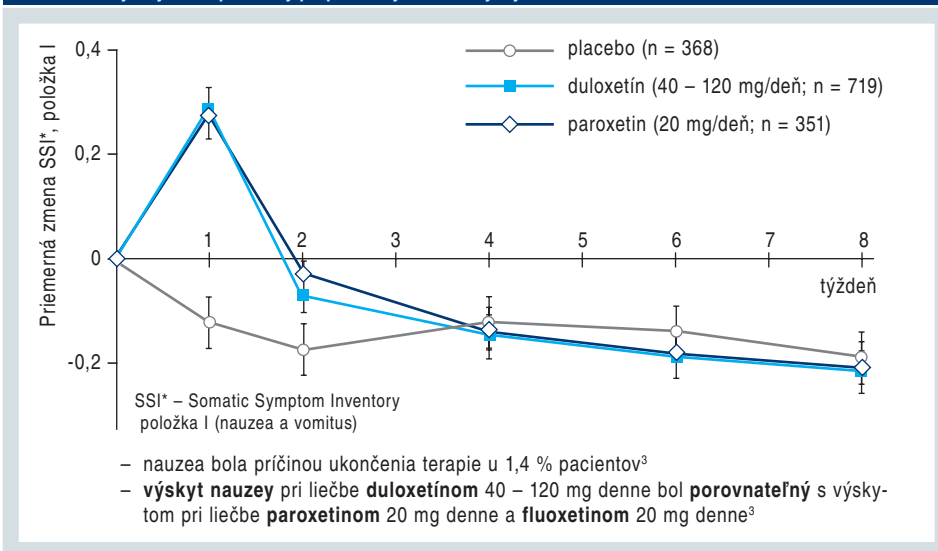
Pre zvýšené riziko serotoninergného syndrómu je kontraindikované podávanie duloxetínu spolu s ne-selektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO), a to minimálne 5 dní pred začatím liečby IMAO alebo 14 dní od ukončenia podávania IMAO. Liečbu IMAO možno začať až po minimálne 5-tich dňoch od vysadenia duloxetínu. Neodporúča sa ani súčasné podávanie so selektívnymi reverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy, hoci riziko vzniku serotoninergného syndrómu je nižšie (5). Zvýšené riziko vzniku tohto syndrómu je i pri súčasnom podávaní SSRI, tricyklických antidepresív, triptanov, tryptofanu, petidinu, tramadolu, venlafaxinu a ľubovníka bodkovaného.

U fajčiarov v dôsledku indukcie enzýmu CYP1A2 sa hladiny duloxetínu môžu v porovnaní s nefajčiar-mi znížiť až o 50 %.

## Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami smerujúcimi k prerušeniu liečby je nauzea, zvracanie, ospalosť, obštipácia, bolesti hlavy, úzkosť a pokles chuti

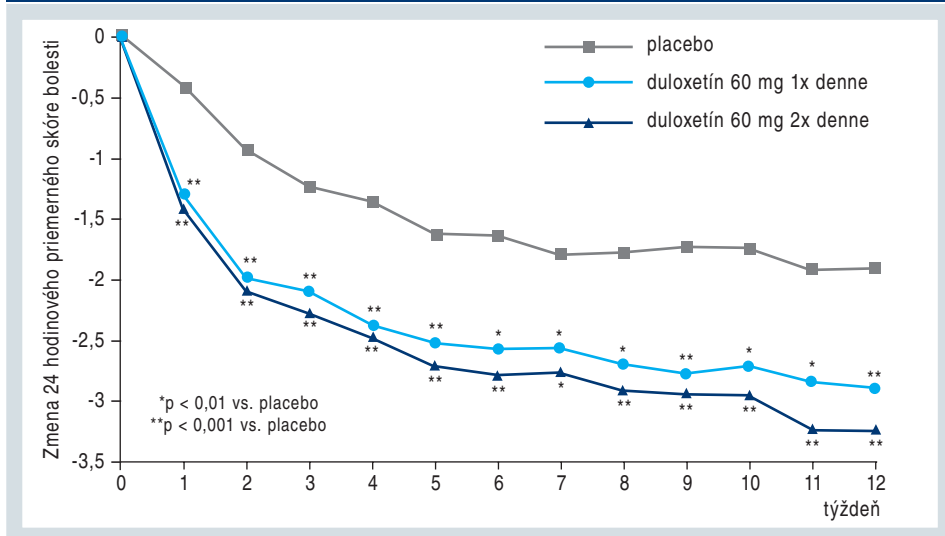
Obrázok 2. Rýchly nástup nauzey po prvom týždni liečby Cymbaltou<sup>3</sup>.



do jedla. Nauzea a zvracanie sú zväčša prechodné, možno ich zmierniť, resp. eliminovať pomalším, postupným zvyšovaním dávky. Pri dlhodobom podávaní duloxetínu sa v porovnaní s placebom pozorovalo zvýšenie glykémie nalačno (6). Uvádzajú sa i poruchy vizu a sexuálne poruchy. Špecifické antidotum nie je známe. Pri predávkovaní je potrebný výplach žalúdka, zaistenie priechodnosti dýchacích ciest a starostlivé monitorovanie vitálnych funkcií pacienta. Pri náhlom prerušení liečby sa môžu objaviť závrate, nevoľnosť,

bolesti hlavy, úzkosť a nespavosť. Pri trvaní liečby viac ako týždeň sa preto odporúča postupné vysadzovanie lieku – zníženie dávky o 50 % alebo podávanie každý druhý deň.

Duloxetín nesmú užívať pacienti s ťažkým poškodením pečene a závažnou renálnou insuficienciou (hodnotou clearance kreatinínu < 30 ml/min.). Pri miernej a stredne ťažkej renálnej insuficiencii (clearance kreatinínu 30 – 80 ml/min.) nie je potrebná úprava dávky.

Obrázok 3. Zlepšenie 24-hodinového priemerného skóre bolesti<sup>1</sup>.

### Klinické štúdie

Klinická účinnosť duloxetínu v liečbe bolestivej diabetickej polyneuropatie bola sledovaná v dvoch podobne usporiadaných multicentrických, dvojito zaslepených a placebom kontrolovaných štúdiách.

V prvej štúdii (7) bolo randomizovaných 457 pacientov s diabetom I. a II. typu počas 12 týždňov. Sledovalo sa priemerné 24-hodinové skóre bolesti pri dávkach duloxetínu 20, 60 a 120 mg. 50 % zmiernenie bolesti sa v placebovej skupine dosiahlo u 26 % pacientov, v duloxetínovej skupine pri dávke 20 mg/deň u 41 %, pri dávke 60 mg u 49 % a pri dávke 120 mg u 52 % pacientov. Rozdiel v účinnosti dávky 60 mg/deň a 120 mg/deň nebol štatisticky významný, v oboch duloxetínových skupinách sa však pozorovala nižšia spotreba analgetík. Klinické zlepšenie sa dosiahlo už v prvom týždni liečby.

V druhej štúdii (8) sa sledovala účinnosť u 348 pacientov pri dávkach duloxetínu 60 mg/deň a 2 x 60 mg/deň. Pri sledovaní 24-hodinového priemerného skóre bolesti sa dosiahlo u placebo 43 % zlepšenie, pri 60 mg u 68 % a pri dávke 120 mg/deň u 64 % pacientov.

Dobrá analgetická účinnosť sa ukázala aj v ďalšej randomizovanej, multicentrickej dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdii, v ktorej sa sledoval efekt duloxetínu u pacientov s primárnou fibromyalgiou. Randomizovaných bolo 207 pacientov (89 %

bolo žien) s depresívnou poruchou a bez nej. Iničiálna dávka 20 mg/deň sa v priebehu 10 dní postupne zvyšovala do dávky 2 x 60 mg/deň. Účinnosť sa sledovala pomocou BPI (*Brief Pain Inventory*) a FIQ (slabosť, ranná únava a stuhnutosť). Pri porovnaní s placebom sa u duloxetínu dosiahlo významné zlepšenie BPI a FIQ skóre, pričom analgetický efekt nebol závislý na antidepresívnom. U mužov sa efekt liečby nepozoroval, išlo však o malú skupinu pacientov.

V dvoch klinických štúdiách sa sledoval efekt duloxetínu i na centrálnu bolesť. V prvej štúdii s centrálnou bolesťou u pacientov s Parkinsonovou chorobou (9) sa zmiernenie bolesti dosiahlo u 65 % pacientov

### Literatúra

1. Smith TR. Duloxetine in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacotherapy*, 2006; 7 (2): 215–223.
2. Fink E, Oaklander AL. Diabetic neuropathy. *Pain Management Round*, 2005; 2 (3). [www.painmanagementrounds.org](http://www.painmanagementrounds.org).
3. Duloxetine for diabetic neuropathic pain, *New Medicine Profile*, UK Medicine Information, August 2005; 5(12)
4. Cruz MP, Gonzalez ME, Jacobs J, LaFave MC. Duloxetine HCl (Cymbalta) for the treatment of depression, neuropathic pain, fibromyalgia, and stress urinary incontinence. *Pharmacy and Therapeutics*, 2006; 31 (2): 84–97.
5. Bauer M, Moller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting depressant, *Expert Opin Pharmacother*. 2006; 7:421–7.
6. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain, a 6-month open-label safety study. *Pain Medicine*, 2006; 7 (5): 373–385.
7. Goldstein DJ, LU Y, Detke MJ et al. Duloxetine v.s. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 11:109–118.
8. 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.
9. Djaldetti R, Yust-Katz S, Kolianov V, Melamed E, Dabby R. The effect of duloxetine on primary pain symptoms in Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol*. 2007; 30 (4): 201–205.
10. Restivo DA, Maimone D, Zappala G, Pavoe A. Duloxetine in the treatment of central post-stroke pain. 59th Ann Mtg of the American Academy of Neurology, Boston, 28 Apr. – 5 May 2007 (Poster).
11. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cymbalta.

a bolo spojené aj s pocitom subjektívneho zlepšenia hlavne kvality života. V druhej štúdii sa sledovalo zmiernenie centrálnej bolesti po cievnych príhodách u 20 pacientov. Duloxetín bol podávaný v dávke 60 a 120 mg/deň po dobu 12 týždňov.

V oboch skupinách sa dosiahlo významne zlepšenie už počas prvého týždňa liečby, a to ako pri hodnotení pomocou VAS, tak i priemerného 24-hodinového skóre. Efekt sa udržoval počas celého obdobia sledovania. Nežiaduce účinky (somnia, obštipácia) sa objavili u 3 pacientov a neboli dôvodom na prerušenie liečby.

### Záver

Duloxetín je potentný duálny inhibítor spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu, ktorý sa okrem liečby depresívnych porúch a stresovej inkontinencie ukazuje byť účinný i v liečbe bolesti pri diabetickej polyneuropatii. V mnohých klinických štúdiách sa potvrdila jeho analgetická účinnosť a bezpečnosť. Bol ako prvý zo skupiny SNRI antidepresív schválený na liečbu bolestivej diabetickej polyneuropatie. Na rozdiel od tricyklických antidepresív nie je zväčša potrebná titrácia účinnej dávky, odporúčaná dávka je 60 mg/deň.

### MUDr. Ľubomíra Nemčíková

Národný onkologický ústav  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
e-mail: nemcikova@nou.sk