

Neuropsychiatria

PRZEGLĄD KLINICZNY



Doktor Adolf Maksymilian Langsner był gwiazdą światowej psychiatrii w latach 20.–30. XX w. Wykładał także w Polsce, m.in. dla studentów medycyny w Warszawie. Najdziwniejsze, że sławę zawdzięczał zdolnościom do rzekomego odczytywania myśli. Dzięki temu miał rozwiązywać zagadki kryminologiczne na całym świecie (m.in. po kradzieży wielkiej wartości w Berlinie i zabójstwie rodziny w Kanadzie). Siadał koło osób podejrzanych i w wyniku wielogodzinnej sesji bezpośrednio „odczytywał” ich ukryte myśli. Być może to właśnie w długości tych sesji kryła się tajemnica jego metody, bo niewątpliwie działały wówczas elementy sugestii i hipnozy. Miał w tym kierunku świetne przygotowanie, gdyż pobierał nauki u samego Freuda (cd. na stronie redakcyjnej).

**DULOKSETYNA – PO CO CI SREBRO,
SKORO MOŻESZ MIEĆ ŻŁOTO?**

Neuropsychiatria

PRZEGLĄD KLINICZNY



(cd. z okładki) Fascynujące, że „czytanie myśli” jest klasyfikowane w diagnostyce schizofrenii jako objaw pierwszorzędowy. Tymczasem Langsner był najzupelniej poważnie traktowany, stał się wręcz światowym celebrytą. Został nawet odznaczony w 1937 r. polskim Krzyżem i Medalem Niepodległości. Najwyraźniej państwo polskie także korzystało z usług niezwykłego psychiatry. Przekonując do swoich niezwykłych umiejętności, jeździł po ulicach Łodzi samochodem z zawiązanymi oczami. Wydaje się, że psychiatrom wolno więcej. Fascynujące życie Adolfa Langsnera zakończyło się na Alasce, gdzie z kolei prowadził badania nad plemionami Eskimosów.

Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny

Review of Clinical Neuropsychiatry

www.neuropsychiatria.net

ISSN 2080-4091

IC 3,61

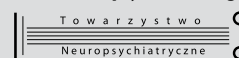
MNiSW 5

REPRINT Z VOL. 12 (NR 3-4)/2020

Opiekę naukową nad kwartalnikiem sprawuje

Polskie Towarzystwo Neuropsychiatryczne

www.neuropsychiatria.org



Redaktor naczelny/Editor-in-Chief

Bartosz Łoza

Redaktor prowadzący/Managing Editor

Maja Herman

Redakcja/Editor

Mariusz Bartyzel

Ewa Bujacz

Adam Bycul

Olga Łoza

Piotr Smolaga

Monika Staruch

Magdalena Wilk-Maciejewska

Rada redakcyjna/Editorial Board

Przewodniczący/Chairman:

Prof. Andrzej Czernikiewicz (Lublin)

Prof. Andrzej Bogucki (Łódź)

Prof. Teofan Domżał (Warszawa)

Prof. Piotr Gałęcki (Łódź)

Prof. Jan Kochanowski (Warszawa)

Prof. Blanka Kores-Plesničar (Słowenia)

Prof. Jerzy Landowski (Gdańsk)

Prof. Henry Zvi Lothane (Nowy Jork)

Prof. Marta Makara-Studzińska (Kraków)

Prof. Paweł Mierzejewski (Warszawa)

Prof. Jerzy Samochowiec (Szczecin)

Prof. Tomasz Sobów (Łódź)

Prof. Adam Stępień (Warszawa)

Adres Redakcji

Klinika Psychiatrii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

02-495 Warszawa,

ul. Sosnkowskiego 18



Kontakt i przesyłanie prac

neuropsychiatria@mededu.pl

Wydawca



Medical Education Sp. z o.o.

02-207 Warszawa, ul. Kukielki 3a

www.mededu.pl

tel./fax: (22) 862-36-63

Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk, andrzej.kowalczyk@mededu.pl

Product manager

Barbara Walkusz, barbara.walkusz@mededu.pl

Redakcja i korekta

Dominika Zaborowska

Dział graficzny

Agnieszka Jaworska-Bułdan

Zdjęcia na okładce pochodzą z „Ilustrowanego Kuriera Codziennego”.

Źródło: Narodowe Archiwum Cyfrowe.

Copyright © Medical Education

Wszystkie prawa zastrzeżone.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Duloksetyna – po co Ci srebro, skoro możesz mieć złoto?

Duloxetine – why do you need silver when you can have gold?

Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego



Bartosz Łoza
Kierownik Kliniki
Psychiatrii
Warszawskiego
Uniwersytetu
Medycznego, prezes
Polskiego Towarzystwa
Neuropsychiatrycznego,
prezes Towarzystwa
Przyjaciół Pacjentów
AMICI.

STRESZCZENIE

Duloksetyna to jeden z najczęściej stosowanych pierwszorazowych leków przeciwdepresyjnych. Jest przedstawicielem klasy SNRI leków przeciwdepresyjnych, czyli selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Ponadto, choć w nieco mniejszym stopniu, hamuje także wychwyt zwrotny dopaminy. Najważniejszymi wskazaniami do stosowania duloksetyny są: zaburzenia depresyjne (tzw. duża depresja), zespół lęku uogólnionego oraz ból neuropatyczny.

Słowa kluczowe: duloksetyna, depresja, lęk, bóle neuropatyczne, SNRI

ABSTRACT

Duloxetine is one of the most commonly used first-line antidepressants. It is a member of SNRI class antidepressants, i.e. a selective neurotransmitter reuptake inhibitors for serotonin and norepinephrine, and to a lesser degree dopamine. Duloxetine is mostly prescribed for major depressive disorder, generalized anxiety disorder, and neuropathic pain.

Key words: duloxetine, depression, anxiety, neuropathic pain, SNRI

NAJWAŻNIEJSZE

Duloksetyna to lek multipotencjalny, stosowany w leczeniu depresji, lęku uogólnionego i w bólach neuropatycznych.

HIGHLIGHTS

Duloxetine is a multipotent drug used to treat depression, generalized anxiety disorder and neuropathic pain.

WSTĘP

W latach 50. XX w. wprowadzono na rynek dwie pierwsze klasy leków przeciwdepresyjnych: inhibitory monoamino-oksydazy (IMAO) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD). Ponieważ leki te wywoływały uciążliwe lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane, gdy tylko pojawiła się alternatywa, zostały zastąpione niemal całkowicie przez selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) oraz przez inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*).

W tej farmakologicznej ewolucji ostatnia klasa leków (SNRI) jest uważana za najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą, co podsumował profesor Stephen M. Stahl w swoim słynnym artykule *Po co ci srebro, skoro możesz mieć złoto?* [1]. Praca ta nawiązywała do podwójnego mechanizmu działania farmakologicznego nowych leków przeciwdepresyjnych (serotonina + noradrenalina), co w rezultacie dawało im przewagę efektywności klinicznej w porównaniu z SSRI.

Czym są leki z grupy SNRI?

Grupę SNRI można definiować na wiele sposobów, podkreślając jej różnorodne właściwości farmakologiczne (a praktycznie – korzyści ze stosowania).

1. SNRI to leki działające farmakodynamicznie podobnie jak TLPD, jednak są pozbawione ich najpoważniejszych działań niepożądanych, w tym w szczególności efektu cholinolitycznego i kardiotoksycznego [2]. Oprócz duloksetyny należą do nich również milnacipran, lewomilnacipran, wenlafaksyna i deswenlafaksyna.

2. To leki o podwójnym mechanizmie działania, serotoninowo-noradrenergicznym. Określenie *podwójny mechanizm* jest bliskie SNRI, ale nie tożsame, np. mirtazapina oddziałuje na oba typy przekaźnictwa (noradrenergiczne i serotoninergiczne), chociaż zarazem nie jest inhibitorem wychwytu zwrotnego.

3. SNRI to leki o właściwie potrójnym mechanizmie działania. Substancje takie jak duloksetyna czy wenlafaksyna mają dodatkowy potencjał dopaminergiczny, powstający wskutek hamowania wychwytu zwrotnego dopaminy (SNDRI, *serotonin-norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*). Oddziaływanie to ma istotny wpływ na układ nagrody, wzrost aktywności i zdolność do podejmowania decyzji, co jest kluczowe w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Jednocześnie potencjał ten jest na tyle ograniczony, że nie dochodzi do uzależnienia. Wiele leków o potrójnym mechanizmie jest obecnie badanych w zakresie efektu przeciwdepresyjnego, np. esketamina.

4. SNRI jako leki III generacji – w ramach tego podziału, po I generacji (IMAO i TLPD) oraz II generacji (SSRI) przyszedł czas na SNRI – leki przeciwdepresyjne III generacji: w tym porównaniu najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze. SNRI przyczyniły się do ustalenia wielu standardów terapeutycznych.

Jedną z najbardziej żywych dyskusji dotyczy porównań skuteczności i tolerancji poszczególnych klas leków, zwłaszcza SNRI i SSRI. Zasadniczo ścierają się dwa stanowiska – według jednego leki z grupy SNRI oferują przewagę skuteczności nad SSRI, natomiast drugie mówi o porównywalnej skuteczności [1, 3]. Co kluczowe, w tym nieco akademickim sporze nikt jak dotychczas nie dowodził przewagi skuteczności SSRI nad SNRI i być może to jest najlepsza rekomendacja dla leków z grupy SNRI. Przewaga SNRI nad innymi klasami leków przeciwdepresyjnych wyraża się w kilku aspektach działania farmakologicznego [3, 4]:

1. Leki z grupy SNRI zapewniają podobną skuteczność terapii jak TLPD, jednak zdecydowanie lepszą tolerancję.
2. Leki z grupy SNRI zapewniają podobną tolerancję terapii jak SSRI, jednak wyższą skuteczność i większą szybkość działania.

DULOKSETYNA: POCZĄTEK STOSOWANIA I ROZWÓJ LEKU

Pierwsze publikacje nt. duloksetyny ukazały się w 1988 r., a pierwsza w ogóle rejestracja na świecie nastąpiła w USA w 2004 r. [2]. Duloksetyna to heterocykliczny lek przeciwdepresyjny, pochodna tiofenowa, prawoskrętny izomer optyczny, wyekstrahowany z racematu. Jest to pierwszy w historii lek przeciwdepresyjny, który uzyskał dodatkową rejestrację we wskazaniach innych niż psychiatryczne, konkretnie – w leczeniu bólów neuropatycznych (2004, USA) [2].

Duloksetyna została znakomicie przyjęta przez lekarzy oraz pacjentów i w 2013 r. odniosła bezprecedensowy sukces – jej sprzedaż w USA osiągnęła czwartą pozycję w ogóle wśród wszystkich leków na rynku i – co może ważniejsze – była zapisywana 3 razy częściej niż kolejny na tej liście lek przeciwdepresyjny – deswenlafaksyna, także należąca do grupy SNRI [5].

POLSKIE WSKAZANIA DO STOSOWANIA DULOKSETYNY

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) [6] duloksetynę stosujemy w Polsce w trzech wskazaniach:

1. leczenie dużych zaburzeń depresyjnych
2. leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej
3. leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Wskazania te wymagają objaśnienia.

Duże zaburzenia depresyjne

Wskazanie *duże zaburzenia depresyjne*, zawarte w charakterystyce duloksetyny [6], jest często mylnie interpretowane jako „ciężka depresja”. Tymczasem termin *duże zaburzenia depresyjne* jest jedynie kalką tłumaczeniową amerykańskiego określenia *major depression* i odnosi się zarówno do przypadków łagodnego, umiarkowanego, jak i ciężkiego nasilenia depresji. Duloksetyna nie ma więc – podkreślmy – jakiegokolwiek ograniczenia stosowania w zaburzeniach depresyjnych o nasileniu łagodnym czy umiarkowanym. W praktyce *duża depresja* oznacza po prostu epizod depresyjny (zgodnie z klasyfikacją międzynarodową ICD-10). Sama geneza terminu *duża depresja* nawiązuje do historycznej koncepcji zaburzeń endogennych, w przypadku których domniemywano wewnętrzną autonomię rozwoju zaburzeń depresyjnych, a nie ich reaktywnego charakteru w sytuacjach stresowych.

Do 2012 r. efekt przeciwdepresyjny duloksetyny został zbadany, przeanalizowany i opisany w 16 pracach z randomizacją i porównaniem z lekiem kontrolnym [7]. Badania te objęły łącznie prawie 6000 pacjentów. Dysponujemy porównaniami duloksetyny ze środkami z grupy SSRI (paroksetyną, escitalopramem i fluoksetyną), SNRI (wenlafaksyną i deswenlafaksyną) oraz z kwetiapiną (tu jako lekiem przeciwdepresyjnym). Wszystkie randomizowane badania porównujące duloksetynę z lekami referencyjnymi potwierdziły jej skuteczność przeciwdepresyjną [7]. W stosunku do fluoksetyny (SSRI) duloksetyna charakteryzuje się silniejszym wpływem na wychwyt zwrotny serotoniny, a w porównaniu z wenlafaksyną – szerszym profilem działania wobec neuroprzeżywalności serotoniny, noradrenergicznego i dopaminowego już od podstawowego zakresu dawek [8]. Zauważono także, że u pacjentów leczonych SSRI objawy somatyczne mają tendencję do utrzymywania się, pomimo dobrego wpływu terapii na psychiczne objawy depresji [9].

W polskiej rzeczywistości bardzo istotny jest fakt, że duloksetyna znajduje się na liście leków refundowanych w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 według ICD-10), dzięki czemu lek ten jest bardziej do-

stępny dla chorych i terapia nim nie wpływa negatywnie na status ekonomiczny chorego i jego rodziny.

Ważne dla zrozumienia profili klinicznych duloksetyny i wenlafaksyny badanie przeprowadzili Serafini i wsp. [10]. W swoim nierandomizowanym badaniu porównali oni skuteczność i tolerancję leków w fazach depresyjnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Przebadali oni 62 kolejnych pacjentów ambulatoryjnych (41 mężczyzn; 21 kobiet) z depresją jednobiegunową i dwubiegunową leczonych duloksetyną i wenlafaksyną. Leczenie epizodów w chorobie dwubiegunowej jest wyzwaniem z uwagi na konieczność łącznego podawania innych leków psychotropowych o silnym działaniu, a także ryzyko zmiany fazy na maniacką. Duloksetyna okazała się skuteczniejsza w zmniejszaniu lęku i myśli samobójczych. Więcej pacjentów leczonych duloksetyną miało pozytywną odpowiedź na leczenie i remisję w przypadku depresji (odpowiedź HAMD-17: 90,3% vs 0,0%; $p < 0,001$; remisja HAMD-17: 48,4% vs 0,0%; $p < 0,001$) i niepokoju (odpowiedź HAM-A: 90,3% vs 6,5%; $p < 0,001$; remisja HAM-A: 71,0% vs 6,5%; $p < 0,001$). U pacjentów leczonych duloksetyną zmniejszeniu uległy tendencje samobójcze (HAMD-17: 100% vs 45,2%; $p < 0,001$) i nastąpiła poprawa jakości życia (odsetek poprawy SF-36: 6,35 (SD = 9,66 w porównaniu z -2,58 [9,98]; $p < 0,001$) w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki te pozwoliły na potwierdzenie skuteczności duloksetyny w leczeniu epizodów depresyjnych, a także w zakresie zdolności do redukcji nasilenia tendencji samobójczych i lęku [10].

Ból

Leczenie bólu duloksetyną w przebiegu neuropatii cukrzycowej nie ma charakteru jedynie regulacji „emocjonalnej” – funkcjonującej „obok” zasadniczych mechanizmów jego powstawania, lecz jest działaniem bezpośrednio wpływającym na podstawowe mechanizmy analgetyczne. Jak wskazano, duloksetyna była pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, który formalnie uzyskał rejestrację w leczeniu bólów neuropatycznych. Neuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęstszych powikłań u diabetyków, a tradycja leczenia dolegliwości bólowych związanych z tą neuropatią sięga klasycznych leków trójcyklicznych [2].

Mechanizm działania przeciwbólowego duloksetyny jest dopiero stopniowo odkrywany. Niedawno wykazano [11], że lek hamuje aktywność receptora P2X4, zależnego od ATP, w mikrogleju rdzenia kręgowego. Temu efektowi towarzyszy cofnięcie się alodynii neuronów (nadwrażliwości nerwów powstającej po ich uszkodzeniu). Jednocześnie wykazano niezależność efektów przeciwbólowych związanych z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny

i noradrenaliny od opisanego oddziaływania na receptor P2X4 [11].

Należy podkreślić, że obiecujące wyniki działania leków takich jak duloksetyna zachęciły do prób opracowania zupełnie nowej grupy leków przeciwbólowych opartych na mechanizmie hamowania wychwytu zwrotnego (typu SNDRI). Badania te obecnie trwają.

Korzystne działanie przeciwbólowe duloksetyny ma również przełożenie na wyniki leczenia depresji. Ból sam w sobie jest czynnikiem utrudniającym leczenie, a jego szybkie uśmierzenie powoduje, że pacjenci są bardziej wytrwali w leczeniu. Uważa się, iż szybka redukcja dolegliwości bólowych (już od 1. tygodnia leczenia) stanowi silny predyktor istotnej poprawy. Udowodnili to w swoim badaniu Arnold i wsp. [12]. Zbadali oni związek między zmniejszeniem objawów bólowych a wynikami leczenia dużej depresji w ciągu 12 tygodni u 49 pacjentów. Badani mieli łączny wynik w skali depresji Hamiltona (HAMD-17) ≥ 15 i wynik CGI-S ≥ 4 . Dawkę dobową duloksetyny dostosowywano do stopnia odpowiedzi w zakresie od 60 mg do 120 mg, z 90 mg/24h jako dawkę pośrednią. Remisję ciężkiego zaburzenia depresyjnego definiowano jako łączny wynik w skali HAMD-17 ≤ 7 . Ból oceniano przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, *visual analogue scale*) ogólnego nasilenia bólu w ciągu ostatniego tygodnia (0 = brak bólu, 100 = ból tak silny, jaki mogą sobie wyobrazić). U wszystkich pacjentów, bez względu na początkowe nasilenie bólu, większa redukcja nasilenia bólu wiązała się z wyższym prawdopodobieństwem remisji, nawet po uwzględnieniu zmian w podstawowych emocjonalnych objawach depresji (mierzonych w podskali Maiera) ($p < 0,001$), przy czym poprawa ta była istotnie statystycznie większa u pacjentów osiągających remisję w porównaniu z chorymi nieosiągającymi remisji w każdym tygodniu ($p < 0,001$).

Większa redukcja bólu była również związana z większą poprawą podstawowych emocjonalnych objawów depresji ($p < 0,001$). U pacjentów z ogólną punkcją bólu w skali VAS ≥ 10 na początku badania, klinicznie istotne zmniejszenie bólu w dowolnym momencie w trakcie badania było związane z tendencją do znacznie wyższego prawdopodobieństwa remisji, po uwzględnieniu poprawy w zakresie podstawowych objawów emocjonalnych ($p = 0,052$). Ponadto u pacjentów z klinicznie istotną redukcją bólu poprawa podstawowych objawów nastroju mierzona średnią zmianą w podskali HAMD-17 Maiera była znacznie większa niż u pacjentów bez klinicznie istotnego zmniejszenia bólu (-7,98 vs -5,87; $p < 0,001$).

U pacjentów, u których istotnie klinicznie zmniejszył się ból w 1. tygodniu leczenia duloksetyną, prawdopodobieństwo osiągnięcia remisji depresji w punkcie końcowym było znacznie większe niż u pacjentów bez tej redukcji (64,0% vs 35,6%; $p < 0,001$). Ponadto, kontrolując wczesną odpowiedź na depresję, pacjenci, u których wystąpiła klinicznie istotna redukcja bólu od czasu wizyty początkowej do 1. lub 2. tygodnia, byli bardziej skłonni do uzyskania remisji depresji niż ci, u których nie wystąpiła redukcja bólu (54% vs 28%; $p = 0,026$).

Skuteczne leczenie dolegliwości bólowych u pacjentów z dużym zaburzeniem depresyjnym wiązało się z wyższymi wskaźnikami remisji [12].

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zastosowanie duloksetyny w lęku uogólnionym jest pozycjonowane na I linii leczenia tego zaburzenia [13]. Pozwala ona na uniknięcie stosowania benzodiazepin, których podawanie wiąże się z jednoznacznym ryzykiem uzależnienia. Co równie istotne, nie odnotowano istotnego wzrostu nasilenia lęku lub pobudzenia w początkowej fazie podawania duloksetyny w porównaniu z SSRI [14]. Przeprowadzono cztery duże badania kontrolowane placebo, w których wykazano istotnie wyższą skuteczność duloksetyny w redukcji nasilenia lęku uogólnionego, z towarzyszącym równocześnie wzrostem jakości życia [13]. W terapii lęku istnieje możliwość stosowania duloksetyny raz lub 2 razy dziennie. Jest ona skuteczna także u osób po 65. r.ż. Ryzyko nawrotu zaburzeń lękowych jest dzięki duloksetynie zredukowane praktycznie 2-krotnie.

PRAKTYKA STOSOWANIA DULOKSETYNY

Dawkowanie

Lek dostępny jest w dawkach 30, 60 i 90 mg (ta ostatnia ma wskazanie zwłaszcza w dużym zaburzeniu depresyjnym i zaburzeniu lękowym uogólnionym). Dawkowanie we wszystkich trzech zarejestrowanych w Polsce wskazaniach jest podobne. W zależności od potrzeb i tolerancji stosujemy od 60 mg do 120 mg/24 h, a jedynie w zaburzeniach lękowych warto rozpocząć leczenie od dawki 30 mg/24 h [6]. W przypadku decyzji o zaprzestaniu stosowania leku należy go odstawiać stopniowo.

Czas stosowania

Efekt przeciwdepresyjny zwykle ujawnia się po 2–4 tygodniach. Zasadniczo w przypadku niepełnej poprawy jest mało prawdopodobne, żeby kontynuacja leczenia powy-

żej 2 miesięcy przyniosła istotną zmianę stanu klinicznego. Każdorazowo w przypadku uzyskania poprawy należy w kolejnych miesiącach kontynuować leczenie utrwalające i jednocześnie (co 3 miesiące) weryfikować bilans korzyści prowadzonej terapii [6].

Leczenie duloksetyną a palenie tytoniu

Wyniki badań wskazują, że optymalne stężenie terapeutyczne duloksetyny w surowicy wynosi 20–80 ng/ml. Jednak na jej poziom wpływa wiele czynników, jednym z najczęściej występujących jest palenie tytoniu. Mechanizm oddziaływania nałogu polega na indukowaniu przez węglowodory policykliczne zawarte w dymie tytoniowym cytochromu CYP1A2, co prowadzi do obniżenia stężenia leku. W badaniu Frica i wsp. średnie stężenie leku w surowicy palaczy było znacznie niższe ($24,3 \pm 18,8$ ng/ml) niż u pacjentów niepalących ($52,0 \pm 67$ ng/ml). Różnicę tę udało im się zniwelować poprzez stosowanie wyższych dawek u palaczy [15]. Podsumowując, u palaczy konieczne są większe dawki duloksetyny (90, 120 mg), aby osiągnąć odpowiednie stężenie w surowicy.

Korzyści z zastosowania u osób w podeszłym wieku

U chorych z nawracającymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi w starszym wieku często współwystępują również objawy demencji. Z tego powodu przy planowaniu leczenia warto rozważyć zastosowanie leku, który będzie pozytywnie oddziaływał także na funkcje poznawcze. Przeprowadzone badania wykazały, że duloksetyna poprawia funkcje poznawcze i zmniejsza objawy depresji u starszych pacjentów.

W badaniu Raskina i wsp. duloksetyna doprowadziła do istotnie większej poprawy złożonego wyniku poznawczego w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku 72 lat (mediana). Średnia zmiana określona metodą najmniejszych kwadratów od punktu początkowego do punktu końcowego wynosi 1,95 w porównaniu z 0,76. Leczenie duloksetyną spowodowało istotnie większe zmniejszenie wartości w skali depresji Hamiltona (-6,49 w porównaniu z -3,72) i w skali depresji geriatrycznej (-4,07 w porównaniu z -1,34) w porównaniu z placebo. Wskaźniki odpowiedzi w skali depresji Hamiltona (37,3% w porównaniu z 18,6%) i remisji (27,4% w porównaniu z 14,7%) w punkcie końcowym były znacząco wyższe dla duloksetyny niż dla placebo. Dodatkowo leczenie duloksetyną okazało się dobrze tolerowane. Znacząco mniej pacjentów otrzymujących duloksetynę wycofało się z badania z powodu braku skuteczności (2,9% w porównaniu z 9,6%); częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była podobna dla duloksetyny i placebo (9,7% w porównaniu z 8,7%) [16].

Pozarejestrowane zastosowania duloksetyny
Badania nad duloksetyną wciąż trwają. Potencjał leków o potrójnym mechanizmie działania (SNDR1) obejmuje, poza już uznanymi zastosowaniami – w depresji, lęku oraz stanach bólowych – szereg nowych, możliwych lub uprawdopodobnionych wskazań. Wszystkie one mają w Polsce charakter pozarejestrowany (*off-label*), ale z wielu powodów klinicyści powinni o nich wiedzieć. Wskazania te dobrze obrazują wielokierunkowy potencjał duloksetyny.

Zastosowania duloksetyny mające rejestrację poza Polską

Zarejestrowane w innych krajach wskazania do stosowania duloksetyny to:

- w Wielkiej Brytanii – w leczeniu nietrzymania moczu spowodowanego stresem u kobiet (2006)
- w USA – w leczeniu fibromialgii (2008); ogółem jeszcze tylko dwa leki mają w tym wskazaniu rejestrację (pregabalina i milnacipran – także SNRI)
- w USA – w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych mięśniowo-szkieletowych, szczególnie zlokalizowanych w dolnym odcinku kręgosłupa (2010).

Pozostałe zastosowania duloksetyny (badania leku)

- Efekt przeciwdepresyjny duloksetyny może być „augmentowany” przez jej efekt przeciwbólowy. W dużym badaniu obserwacyjnym, porównującym jakość życia pacjentów z depresją przyjmujących duloksetynę lub środki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, stwierdzono wyższą jakość życia u pacjentów leczonych duloksetyną, co – po analizie efektu przeciwbólowego – wskazało na efekt poprawy jakości życia dzięki efektowi przeciwbólowemu duloksetyny [17].
- Podjęto bardzo ciekawą próbę zastosowania duloksetyny w zespole przewlekłego zmęczenia [18]. To dobrze zaprojektowane badanie, z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, potwierdziło potencjał duloksetyny w tym wskazaniu. Lek okazał się skuteczny, redukując u pacjentów zmęczenie psychiczne, dolegliwości bólowe i poprawiając całościowy stan zdrowia. Zespół przewlekłego zmęczenia jest wielkim wyzwaniem współczesnej psychiatrii. To jeden z tych zespołów zaburzeń cywilizacyjnych, które powstają w wyniku eksploatacyjnego trybu życia. To ważne, bo w 2015 r. w trakcie ogólnopolskich warsztatów *Oblicza współczesnej psychiatrii* większość psychiatrów (42% spośród 1024 uczestniczących w warsztatach) wskazała, że zespół przewlekłego zmęczenia jest najtrafniejszym określeniem dla narastającej nowej fali cywilizacyjnych zaburzeń nastroju.

- Rejestracja w zespole lęku uogólnionego nie wyczerpuje potencjału przeciwłękowego duloksetyny; istnieją doniesienia o skuteczności leku w terapii fobii społecznej [2], a przede wszystkim mamy dobrze udokumentowane badania skutecznego stosowania duloksetyny w przypadkach współchorobowych zaburzeń lękowych i depresyjnych [19].

Tolerancja i bezpieczeństwo terapii duloksetyną

Zasadniczo duloksetyna jest bardzo dobrze tolerowana. Biorąc pod uwagę działania niepożądane o częstości > 5% i równocześnie częstsze od placebo, możliwe jest ewentualne wystąpienie: nudności, bólów głowy, suchości w ustach, senności lub bezsenności, poczucia zmęczenia, zaparcie lub biegunki, zawrotów głowy, spadku apetytu, potliwości, a także bólów brzucha [20]. Jest to profil działań niepożądanych dość typowy dla współczesnych leków przeciwdepresyjnych.

Duloksetyna jest metabolizowana głównie z udziałem cytochromu 1A2, co znacząco ogranicza liczbę potencjalnych interakcji (większość leków jest metabolizowana z udziałem 2D6). Praktycznie więc ryzyko interakcji z tego powodu może dotyczyć np. fluwoksaminy, co skłania do zachowywania ostrożności przy przestawianiu terapii pomiędzy tymi lekami.

Poza ostrzeżeniami i przeciwwskazaniami rutynowo zamieszczanymi w ulotkach leków przeciwdepresyjnych warto podkreślić, że nie należy stosować duloksetyny w chorobach wątroby z zaburzeniem jej czynności. Przykładowo – do takiego uszkodzenia dochodzi w przebiegu spożycia nadmiernych ilości alkoholu.

Duloksetyny nie powinno się stosować u osób przed 18. r.ż., z kolei u osób w podeszłym wieku należy zachować typową ostrożność, np. poprzez redukcję dawek duloksetyny, ale nie jest to bezwzględnie konieczne [6].

Przy zastosowaniu amerykańskiego systemu kategorii ciężowych duloksetyna kwalifikuje się do kategorii C, a więc wprawdzie teoretycznie nie można wykluczyć jej szkodliwości, ale nie jest to potwierdzone i praktycznie decyduje każdorazowo indywidualna ocena oraz potrzeba dalszego stosowania leku [20].

Podobnie jak w przypadku pozostałych SNRI – należy zwrócić uwagę na ewentualne wzrosty ciśnienia tętniczego.

Nie ma zakazu prowadzenia pojazdów ani obsługi maszyn po duloksetynie. Pacjent powinien najpierw poznać swoją

indywidualną reakcję na lek, a dopiero potem podejmować tego typu złożone aktywności [6].

Duloksetyna, analogicznie do pozostałych SNRI, jest praktycznie neutralna metabolicznie, a zmiany masy ciała w trakcie terapii są nieistotne (raczej występuje redukcja masy). Warto przypomnieć, że biochemicznie do tej klasy leków należy również sibutramina, obecnie wycofana, a stosowana w przeszłości jako lek odchudzający.

Zbadano częstotliwość występowania dysfunkcji seksualnych, porównując duloksetynę, escitalopram oraz placebo [21]. Częstotliwość występowania dysfunkcji po duloksetynie była identyczna po 8 tygodniach i po 8 miesiącach, obejmując każdorazowo 33,3% grupy. Odpowiednie wyniki dla escitalopramu wynosiły: 48,7% i 43,6%, a dla placebo: 16,7% i 25%. Tego typu profil wyników jest typowy dla różnic w indukcji dysfunkcji seksualnych pomiędzy SNRI (bardziej korzystne rezultaty) i SSRI (mniej korzystne rezultaty). Co być może najważniejsze, skuteczne leczenie przeciwdepresyjne poprawiało znacząco funkcjonowanie seksualne.

KORZYŚCI Z LECZENIA A RYZYKO DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH – JAK NAPRAWDĘ SKUTECZNIE LECZYĆ?

Badania kliniczne oceniające terapie przeciwdepresyjne zazwyczaj oddzielnie oceniają skuteczność (korzyści) i zdarzenia niepożądane (ryzyko). Takie podejście nie ułatwia jednak lekarzom praktykom wykorzystywania wyników tych badań w codziennej praktyce. Cóż bowiem z tego, że lek okazuje się skuteczny w likwidowaniu objawów, skoro jednocześnie powoduje nieakceptowane przez pacjentów skutki obniżające jakość ich życia. Taki lek z dużym prawdopodobieństwem zostanie przez chorego prędzej czy później odstawiony, co spowoduje nawrót dolegliwości psychicznych, nierzadko w nasilonej formie.

Z tego powodu coraz częściej w badaniach stosuje się inne wskaźniki, które mają lepsze przełożenie na codzienną praktykę. Jednym z nich jest wskaźnik nazywany globalną oceną korzyści do ryzyka (GBR). Pozwala on na jednoczesną ocenę zarówno skuteczności, jak i ryzyka zdarzeń niepożądanych. W przypadku duloksetyny przeprowadzono porównanie przy użyciu wskaźnika GBR z wenlafaksyną [22]. W tym podwójnie zaślepionym badaniu chorzy z dużymi zaburzeniami depresyjnymi byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej duloksetynę 60 mg/24 h lub wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu (XR) 150 mg/24 h (75 mg/24 h przez pierwsze 2 tygodnie). Po 6 tygodniach okresu stałego dawkowania przez kolejne 6 tygodni dawkę można było zwiększyć do 120 mg/24 h dla duloksety-

ny i 225 mg/24 h dla wenlafaksyny. Następnie stopniowo zmniejszano dawki badanych leków przez 1–2 tygodnie do odstawienia leku.

Głównym kryterium oceny było porównanie GBR po 6 i 12 tygodniach leczenia. W analizie GBR korzyść została zdefiniowana jako remisja w punkcie końcowym oceniana w oparciu o wynik w 17-punktowej Skali depresji Hamiltona (HAMD-17). Wyniki GBR w obu punktach czasowych okazały się podobne: pod koniec 6. tygodnia -1,418 vs -1,079; $p = 0,217$, pod koniec 12. tygodnia -0,349 vs -0,121; $p = 0,440$. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z leczeniem podczas pierwszych 6 tygodni leczenia w obu grupach były nudności, które częściej występowały w grupie duloksetyny w dawce 60 mg/24 h (43,6% vs 35,0%, $p > 0,05$).

Chociaż więcej pacjentów leczonych wenlafaksyną (74,5%) przyjmowało lek przez 12 tygodni (64,8%; $p = 0,006$), to w okresie zmniejszania dawki znacznie więcej pacjentów leczonych wenlafaksyną zgłaszało zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (DEAE). Z punktu widzenia bezpieczeństwa istotnie więcej pacjentów leczonych wenlafaksyną ($n = 4$) niż pacjentów leczonych duloksetyną ($n = 0$; $p = 0,047$) doświadczyło trwałego podwyższenia skurczowego ciśnienia krwi podczas ustalonego okresu dawkowania [22]. Badanie pokazało zatem, że oba leki mają podobną efektywność.

W kolejnym badaniu zastosowano inne praktyczne wskaźniki: ocenę ogólnego ryzyka działań niepożądanych (NNH) oraz skuteczności leczenia (NNT) [23]. Autorzy przeanalizowali wyniki różnych badań pod kątem wskaźników NNT i NNH. Znaleźli: 8 badań dla duloksetyny, 3 badania dla escitalopramu, 5 badań dla lewomilnacipranu, 1 badanie dla sertraliny, 4 badania dla wenlafaksyny, 2 badania dla wilazodonu i 11 badań dla wortioksetyny. NNT dla odpowiedzi w porównaniu z placebo wynosiły odpowiednio: 6 (95% CI: 5–8), 7 (5–11), 10 (8–16), 6 (4–13), 6 (5–9), 8 (6–16) i 9 (7–11). Natomiast NNH do przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego w porównaniu z placebo odpowiednio: 25 (17–51), 31 (19–92), 19 (14–27), 7 (5–12), 8 (7–11), 27 (15–104) i 43 (28–91). Prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy lub wystąpienia działania niepożądanego (LHH) kontrastujące z odpowiedzią w porównaniu z przerwaniem leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego wyniosło odpowiednio 4,3, 4,6, 1,8, 1,2, 1,4, 3,3 i 5,1 [23] (tab. 1).

Powyższe dane wskazują na wyższą skuteczność duloksetyny nie tylko wobec lewomilnacipranu (SNRI), ale także wortioksetyny i escitalopramu. Wskaźnik NNH, mówiący o tolerancji leczenia, jest wyraźnie korzystniejszy w przy-

padku duloksetyny niż w przypadku wenlafaksyny i sertraliny. Oznacza to, że duloksetynę należy zaliczać do leków o wysokiej skuteczności w praktyce klinicznej przy stosunkowo niskim ryzyku związanym z leczeniem.

Tabela 1. Wskaźniki NNT, NNH i LHH w analizie Citrome'a (na podstawie [20]).

Antydepresant	NNT vs placebo dla odpowiedzi	NNH vs placebo dla przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych	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

NNT (*number needed to treat*) – liczba osób, które trzeba leczyć, aby wystąpił pożądany efekt u jednej; NNH (*number needed to harm*) – liczba osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej; LHH (*likelihood of being helped or harmed*) – prawdopodobieństwo uzyskania pomocy lub doznania działań niepożądanych.

PRAKTYCZNE PRZESŁANKI WYBORU DULOKSETYNY W PRZYPADKU WSKAZAŃ DO ZASTOSOWANIA SNRI

Wyższa selektywność

Leki z grupy SNRI różnią się znacznie pod względem siły wiązania z transporterami dla serotoniny i noradrenaliny, a także wskaźnika selektywności wiązania z tymi transporterami. Siła wiązania z transporterem serotoniny jest dla duloksetyny 100 razy większa niż dla wenlafaksyny. W odniesieniu do wiązania z transporterem noradrenaliny siła duloksetyny jest ponad 300 razy większa. Znajduje to odzwierciedlenie w kluczowym z punktu widzenia praktyki wskaźniku selektywności, obrazującym względną siłę działania w stosunku do obu transporterów. W przypadku wenlafaksyny wynosi on ok. 1 : 30. Oznacza to, że przy dawkach dobowych do 150 mg wenlafaksyna jest farmakodynamicznie podobna do SSRI. Efekt podwójnego działania uzyskuje się dopiero w przypadku dawek dobowych większych od 150 mg. W przypadku duloksetyny wskaźnik selektywności wynosi 1 : 9, czyli już pierwsza standardowa dawka (60 mg/24 h) powoduje zrównoważone działanie na oba transportery [24].

Taki profil farmakodynamiczny przekłada się na brak znaczącego klinicznie wpływu na receptory histaminowe, muskarynowe czy adrenergiczne oraz niewielki wpływ na

wychwyty zwrotny dopaminy. Tego rodzaju profil działań receptorowych zmniejsza ryzyko występowania istotnych działań niepożądanych, wynikających z efektów antycholinergicznych [8]. Dodatkowo duloksetyna może być przyjmowana niezależnie od posiłku, co sprawia, że chorzy nie muszą dostosowywać swojego dziennego rozkładu zajęć do przyjmowania leku.

Dawkowanie

Powyższe cechy sprawiają, że duloksetyna ma optymalną skuteczność już w zakresie dawek standardowych od 60 mg do 90 mg, ale nawet wyższe dawki (do 120 mg) stosowane w cięższych przypadkach zaburzeń depresyjnych nie powodują znaczącego zwiększenia ryzyka działań niepożądanych [25]. W przypadku wenlafaksyny profil działania sprawia, że zwiększanie dawki jest trudne do osiągnięcia ze względu na częstsze występowanie działań niepożądanych.

W przypadku pominięcia przez pacjenta dawki lub konieczności odstawienia leku większe bezpieczeństwo zapewnia duloksetyna, która w takich sytuacjach powoduje mniejsze ryzyko objawów odstawiennych. 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 [22].

Bezpieczeństwo

Mechanizm działania leków z grupy SNRI sprawia, że mogą one oddziaływać także na inne układy i wywoływać niekorzystne efekty somatyczne. Pod tym względem działanie duloksetyny wydaje się najbardziej zrównoważone i korzystne dla pacjenta. Wielokrotnie wykazano, że leczenie duloksetyną w znacznie mniejszym stopniu powodowało podwyższenie ciśnienia tętniczego i częstości tętna w porównaniu z terapią wenlafaksyną [22]. Dodatkowo nie wywołuje ona przyrostu masy ciała i ma znacznie mniejszy wpływ na zaburzenia seksualne, co ma również korzystne działanie w zakresie jakości życia pacjenta i zwiększa szanse na dłuższe utrzymanie pacjenta w terapii, a w efekcie na dłuższą stabilizację stanu psychicznego i sytuacji życiowej. Tymczasem wiadomo, że gorsza tolerancja leczenia i obniżenie jakości życia to wyższe prawdopodobieństwo przerwania terapii [8].

Z tego powodu w przypadku problemów z tolerancją leczenia lub ze skutecznością wenlafaksyny sugeruje się zmianę leczenia na duloksetynę, która z większym prawdopodobieństwem zapewni poprawę stanu pacjenta [14] (tab. 2).

Tabela 2. Porównanie właściwości duloksetyny i wenlafaksyny.

	Duloksetyna	Wenlafaksyna
Okres półtrwania	ok. 12 h	5 h
Powinowactwo do receptora serotoninowego Ki (nM)	0,8 (106 razy większe)	82
Powinowactwo do receptora noradrenergicznego Ki (nM)	7,5 (331 razy większe)	2480
Wskaźnik selektywności serotonina : noradrenalina	1 : 9	1 : 30
Dawkowanie	niezależnie od posiłku	tylko z posiłkiem
Dawka początkowa	30 mg	75 mg
Dawka maksymalna	120 mg	375 mg
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	brak	++
Wpływ na funkcje seksualne	niewielki	++
Wpływ na masę ciała	brak	++

PODSUMOWANIE

Duloksetyna jest jednym z najnowszych leków przeciwdepresyjnych, przedstawicielem klasy SNRI. Skuteczność swoją czerpie z równoczesnego oddziaływania na układy przekaźników serotoninowych i noradrenergicznych. Mniejszy, choć także istotny klinicznie, jest wpływ pobudzający na przekaźnictwo dopaminergiczne. Dlatego duloksetyna określa się jako lek o podwójnym lub potrójnym mechanizmie działania.

Duloksetyna to lek bezpieczny, dobrze tolerowany, sprawdzony w praktyce klinicznej. To lek multipotencjalny, użyteczny w szerokim spektrum zastosowań. Duloksetyna ma w Polsce rejestrację do stosowania w przebiegu zaburzeń depresyjnych, w lęku uogólnionym, a także w obwodowych neuropatiach bólowych w przebiegu cukrzycy. Istnieją też liczne możliwe zastosowania pozarejestrowane. Wskazania do stosowania duloksetyny są nadal rozwijane.

Ważne jest to, że nowe leki, takie jak duloksetyna, pozwalają mieć nadzieję na jeszcze efektywniejsze leczenie zaburzeń depresyjnych – coraz powszechniej występujących, stanowiących już obecnie drugą najczęstszą przyczynę inwalidyzacji na świecie [2].

PIŚMIENICTWO

1. Stahl SM. Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs. recovery as the goal of antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(4): 213-4.
2. Waitekus AB, Kirkpatrick P. Fresh form the pipeline. Duloxetine hydrochloride. *Nat Rev Drug Discov*. 2004; 3(11): 907-8.
3. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK et al. Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharm*. 2003; (23): 78-86.
4. Chen Z, Yang J, Tobak A. Designing new treatments for depression and anxiety. *IDrugs*. 2008; 11(3): 189-97.
5. Hrenchir T. Newsmax Health. <http://www.newsmax.com/Health/Health-Wire/most-prescribed-antidepressant-medications/2015/09/02/id/673123>.
6. ChPL. Charakterystyka produktu leczniczego. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161223136763/anx_136763_pl.pdf.
7. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD006533.
8. Taflński T. Duloksetyna w praktyce ambulatoryjnej z punktu widzenia praktyka. *Psychiatra dla Praktyków*. 2018; Wyd. Spec. 02.
9. Wojtera M, Sobów T. Duloksetyna – profil farmakologiczny i kliniczny leku z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny. *Psychiatr Psychol Klin*. 2018; 18(1): 74-80.
10. 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): 321-7.
11. Yamashita T, Yamamoto S, Zhang J et al. Duloxetine Inhibits Microglial P2X4 Receptor Function and Alleviates Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0165189.
12. 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): 187-93. <https://doi.org/10.1080/10401230802435609>.
13. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. 2009; 23(6): 523-41.
14. Taflński T. Duloksetyna i wenlafaksyna – SNRI takie same czy też nie? *Psychiatria*. 2018; 15(2): 82-7.
15. Fric M, Pfuhlmann B, Laux G et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry*. 2008; 41(4): 151-5. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1073173>.
16. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007; 164(6): 900-9. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.900>.
17. Hong J, Novick D, Montgomery W et al. Health-related quality of life in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in a naturalistic outpatient setting. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 1481-90.
18. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2015; 56(3): 242-53. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2014.12.003>. Epub 2014 Dec 16.
19. Mancini M, Perna G, Rossi A et al. Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2010. 11(7): 1167-81.
20. FDA. 1.04.2017. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021427s049lbl.pdf.
21. Clayton A, Kornstein S, Prakash A et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med*. 2007; 4(4): 917-29.
22. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy-chires.2007.01.008>.
23. 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: 225-33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.042>.
24. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25: 871-80.
25. Patejuk-Mazurek I. Wybrane leki przeciwdepresyjne i o działaniu przeciwlękowym – praktyczne wskazówki stosowania i opisy przypadków. *Psychiatria*. 2017; 14(3): 135-42.

Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza
 Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego
 Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
 02-353 Warszawa, ul. Szczęśliwica 36
 e-mail: bartosz.loza@wum.edu.pl

DULSEVIA®

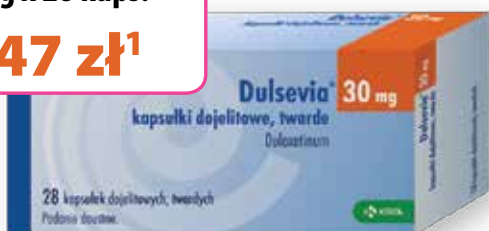


KROLOWA wśród SNRI



30 mg x 28 kaps.

6,47 zł¹



60 mg x 28 kaps.

11,46 zł¹



90 mg x 28 kaps.

15,94 zł¹



Refundacja*

30 mg x 56 kaps.

11,46 zł¹



60 mg x 56 kaps.

20,44 zł¹



Materiał reklamowy przekazywany jest wyłącznie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, która jest integralną częścią niniejszej reklamy.

Literatura: 1. Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2020 r. *Zakres wskazań objętych refundacją, zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 01.09.2020: Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10).

KRKA

Jakość buduje
zaufanie

Dulsevia_Reklama_Neuropsychiatria_10.2020