

# Vloga Cymbalte (duloksetina) – SNRI antidepressiva pri zdravljenju depresije

*Blanka Kores Plesničar\**

## Ekonomski pomen depresivnih motenj

Depresija prizadene okoli 10 do 15% ljudi. Približno ena tretjina teh bolnikov trpi za kronično obliko depresije, ki se kaže tudi v zmanjšanju delovne kapacitete. Ta se v praksi odraža kot bolniška odsotnost z dela približno 7 dni na mesec. Zato je zelo pomembno, da se simptomi depresije zdravijo z učinkovitimi, varnimi, kakovostnimi in stroškovno primernimi zdravili.

Zdravljenje depresivnih bolnikov posledično vpliva tako na neposredne stroške (strošek zdravila, strošek obiska zdravnika, ipd.) kot tudi na posredne stroške zdravljenja (zmanjšana produktivnost, odsotnost z dela, ipd.), ki pa so zelo težko izračunljivi.

## Pomen komorbidnosti depresije in drugih simptomov

Komorbidnost kronične depresije in kronične bolečine se pojavlja pri približno 50% bolnikov (1). Kronične bolečine, ki spremljajo depresijo, poslabšajo njeno stanje, povzročajo večjo oškodovanost in slabšajo dnevno funkcioniranje bolnikov ter obratno, depresija poslabša kronično bolečinsko stanje. Pri bolnikih s hudo depresijo je tveganje, da trpijo zaradi kroničnih bolečinskih stanj štirikrat večje kot pri nedeprativnih posameznikih, povečano pa je tudi tveganje za dolgotrajnost obolenja (2). Pri opisovanju sopojavačnosti telesnih bolečin pri depresiji ali anksioznosti uporabljamo različne izraze, kot so boleči telesni simptomi (PPS - painful physical symptoms), kronična boleča telesna stanja (CPPC - chronic painful physical conditions) ali pa medicinsko nepojasneni simptomi (MUS - medically unexplained symptoms). Bolniki z motnjami iz afektivnega in anksioznega spektra najpogosteje poročajo o bolečinah v hrbtu, glavobolu, bolečinah v želodcu in o slabo lokaliziranih mišičnoskeletnih bolečinah (3,4,5). Številni bolniki pa lahko trpijo zaradi bolečih somatskih simptomov (funkcionalni somatski sindrom), ki niso vedno nujno del (so pa tudi lahko) afektivnih ali anksioznih motenj (fibromialgija, kronični sindrom cervikalne ali lumbalne bolečine, sindrom iritabilnega kolona, sindrom temporomandibularnega sklepa, intersticijski uretritis, vulvodonija, primarna dismenoreja, omejene mišičnoskeletne bolečine, kronični tenzijski glavobol, ipd.) (6).

Možna razlaga povezave med bolečino in depresijo je v tem, da imajo bolniki s hudo depresivno motnjo moteno nevrotransmittersko uravnavanje serotonina in noradrenalina, ki predstavljata del telesnega endogenega analgetičnega sistema, kar prispeva k značilnemu pojavu kognitivnih in čustvenih simptomov ter vpliva na občutljivost za bolečino v descendnih inhibitornih poteh (7).

## Mehanizem delovanja dvojno delujočih antidepressivov oz. selektivnih inhibitorjev ponovnega privzema noradrenalina in serotonina

Cymbalta (duloksetin) je najnovjši antidepressiv iz skupine t.i. SNRI (selektivni inhibitorji ponovnega privzema noradrenalina in serotonina). SNRI antidepressivi spadajo v širšo kategorijo – v skupino dvojno delujočih antidepressivov (dual-acting), kamor prištevamo tudi NaSSRI in NDRI antidepressive. SNRI antidepressivi podobno kot TCA, blokirajo ponovni privzem noradrenalina in ponovni privzem serotonina oz. njuni črpalke ter na ta način povečujejo njuni koncentraciji v sinapsah. Nimajo učinkovanja na alfa 1 adrenergične, muskarinske holinergične in H1 histaminske receptorje, torej nimajo neželenih učinkov, povezanih s temi receptorji. V svojem dvojnem delovanju so namreč selektivni.

V številnih kliničnih študijah so pokazali, da kombinirana terapija z zdravili, ki blokirajo ponovni sinaptični privzem serotonina in noradrenalina, s čimer se poveča aktivnost v obeh nevrotransmitterskih sistemih, izboljša terapevtsko učinkovitost in hitrost pričetka delovanja v primerjavi z zdravili, ki delujejo le na en nevrotransmitterski sistem (8).

Sposobnost zdravila, da sočasno blokira privzem serotonina in noradrenalina, pomeni dodatno učinkovitost v zdravljenju depresije in tudi nekaterih drugih simptomov. Serotonergične in noradrenergične poti se namreč v osrednjem živčevju prekrivajo v številnih funkcijah, kot so spanje, deloma anksioznost, razpoloženje in odgovor na stres. Lahko pa imajo divergentne poti in funkcije, saj je noradrenalin zajet v motivacijo, serotonin pa bolj v aspekte vedenja. Oba sistema usklajeno vplivata na spanje, bolečino, kognitivne funkcije, učenje, razpoloženje ter anksioznost.

V tej skupini so trenutno tri zdravila: venlafaksin, milnacipran in duloksetin. Milnacipran ima relativno večjo afiniteto za noradrenergično kot za serotonergično črpalke. Duloksetin je edini uravnoteženi SNRI, ki približno v enaki meri vpliva na noradrenalinški kot tudi na serotoninski sistem, kar so dokazale raziskave in vitro ter in vivo (9). Venlafaksin ima relativno nizko afiniteto za privzem noradrenalina v primerjavi s serotoninom (8,9). V študiji Bymasterja s sodelavci so ugotavljali, da je duloksetin blokiral človeški serotoninski transporter/črpalke s  $K_i = 0.8$  nM, venlafaksin pa je bil 106-krat manj potenten

\* doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med., SB Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Ob železnici 30, 2000 Maribor

(9). Duloksetin je bolj potentno blokiral tudi človeški noradrenalinški transporter s  $K_i = 7,5$  nM, velafaksin pa s  $K_i = 2480$  nM, kar je 331-krat manjša afiniteta za ta transporter, kot je afiniteta duloksetina (8,9). Bolj potentna in bolj enakomerna blokada obeh nevrotansmitterjev verjetno pripomore k večji učinkovitosti in skrajšanju časa do pričetka delovanja. Nižja afiniteta za noradrenergični transporter pa pomeni potrebo po višjih odmerkih za doseg bolj uravnotežene inhibicije privzema serotonina in noradrenalina.

Pri zdravih prostovoljcih je 75 mg/dan venlafaksina zadoščalo za blokado privzema serotonina v trombocitih, le pri odmerkih 375 mg/dan pa je bilo vključeno delovanje na noradrenergični sistem (10).

	serotonin	noradrenalin	razmerje $K_i$
duloksetin	0.8	7.5	9,4
venlafaksin	82	2480	30,2

Venlafaksin torej ni uravnoteženi SNRI, saj šele v višjih odmerkih deluje na oba nevrotansmitterska sistema, kar je razvidno iz primerjave  $K_i$  (nižja vrednost  $K_i$  pomeni, da substrat bolj inhibira nevrotansmisijo). V nižjih terapevtskih odmerkih deluje bolj kot SSRI in ne kot SNRI.

### Terapevtska učinkovitost duloksetina

Razlike v učinkovitosti med enojno in dvojno delujočimi antidepresivi so najbolj izrazite v populaciji bolnikov s hudo depresivno motnjo (11). Duloksetin je v odmerkih 60 mg dnevno izkazal svojo učinkovitost v dvehrandomiziranih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah (12,13). Stopnja odgovora/odzivnosti (odgovor je bil opredeljen kot 50% zmanjšanje števila izhodiščnih točk na HAM-D) je bila pomembno višja pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom (45% in 50%) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (23% in 35%) ( $p < 0,05$ ). Analiza šestih randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študij, kjer sta fluoksetin (20 mg/dan) in paroksetin (20 mg/dan) služila kot aktivni primerjalni zdravili, je pokazala, da je bila stopnja remisije za duloksetin (80 do 120mg/dan), fluoksetin in paroksetin pomembno večja kot pri placebo (14). V podskupini bolnikov s hujšo depresijo pa je bilo zdravljenje z duloksetinom povezano s pomembno večjo stopnjo remisije kot zdravljenje s SSRI antidepresivi.

Podatki kažejo, da so SNRI antidepresivi učinkoviti tudi v zdravljenju fizičnih simptomov, prisotnih pri depresiji. Največ podatkov o klinični učinkovitosti pri bolnikih z depresivno motnjo in kroničnim bolečinskim sindromom (PPS - painful physical symptoms), je za duloksetin, manj pa za venlafaksin in mirtazapin (15). Duloksetin se je izkazal v zdravljenju nevropatične bolečine in fibromialgije tudi pri bolnikih, ki niso imeli depresivne motnje (16,17).

Običajni priporočeni terapevtski odmerek duloksetina je 60 mg dnevno. V primeru, da bolnik zdravilo v začetku zdravljenja slabo prenaša (ima slabost, drisko, nespečnost) lahko uporabimo nižje 30 mg dnevne odmerke. Nekateri bolniki potrebujejo višje odmerke, maksimalno do 90 do 120 mg dnevno. Klinične študije s temi odmerki so omejene.

### Prenosljivost SNRI antidepresivov

Prenosljivost je pri izbiri antidepresiva pomemben dejavnik. Številni antidepresivi vplivajo na kardiovaskularne funkcije. Venlafaksin ima zaradi prilagajanja odmerka do 375 mg/dan tudi neželeni učinek na kardiovaskularni sistem, ki se kaže s hipertenzijo (incidenca  $> 10\%$ ), kar je posledica delovanja na noradrenalinški sistem, podobno tudi TCA in milnacipran (10, 18, 19). Duloksetin sicer nekoliko poviša krvni pritisk, kar pa ni odvisno od odmerkov. V kliničnih študijah je le nekaj bolnikov imelo povišan krvni pritisk, vendar je bila incidenca primerljiva s placebom (15). Sposobnost povišanja krvnega pritiska bi naj bila povezana s potenciacijo noradrenergične aktivnosti (18). Razlike v povišanju krvnega pritiska med duloksetinom in venlafaksinom so morda povezane tudi z vezavo na plazemske proteine. Le majhen delež duloksetina je prostega v plazmi (98% vezava na beljakovine plazme), medtem ko je le 25-30% venlafaksina vezanega na beljakovine plazme (18). V primerjavi s SSRI antidepresivi (fluoksetin, paroksetin) duloksetin nima statistično značilnega učinka na krvni tlak (18). Duloksetin v primerjavi s placebom ni povzročal podaljšanje QTc intervala (12).

V kliničnih študijah z duloksetinom so ugotavljali blago znižanje telesne teže v času akutnega zdravljenja, v vplivu na spolne funkcije pa niso ugotavljali pomembnih razlik s placebom (20).

### Zaključek

Do sedaj je bilo zdravljenje depresije in anksioznosti usmerjeno predvsem v izboljšanje čustvenih simptomov. Iz tega relativno enostavnega modela zdravljenja akutnih simptomov moramo preiti v model, v katerem zdravimo do polne remisije vse simptome – do resnično asimptomatskega stanja. Dual acting – dvojno delovanje antidepresivov na serotoninski in noradrenalinški sistem je pomembno v zdravljenju depresije, vendar ne le čustvenih simptomov, temveč celega spektra simptomov, ki so pridruženi depresiji (anksioznost, boleči telesni simptomi ali kronična boleča telesna stanja). Popolna remisija vseh simptomov tudi omogoča, da se zmanjšajo nekateri neposredni stroški (obisk zdravnika), predvsem pa imajo velik vpliv na posledne stroške – odsotnost z dela, zmanjšano produktivnost.

SNRI antidepresivi so pokazali višjo stopnjo remisije kot SSRI antidepresivi, učinkovitost pri širokem spektru bolnikov in olajšanje številnih čustvenih in fizičnih simptomov depresije.

## Literatura

1. RuoffGE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43 Suppl 6: 25-33.
2. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. *J Affect Disord* 2001; 63: 35-61.
3. Silverstein B. Gender difference in the prevalence of somatic versus pure depression: a replication. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1051-2.
4. Fava M. Somatic symptoms, depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 305-7.
5. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general practice. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12: 5-9.
6. Stahl SM. Antidepressants and somatic symptoms: therapeutic actions are expanding beyond affective spectrum disorders to functional somatic syndromes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 745-6.
7. Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentation of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res* 1985; 29: 563-9.
8. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 87-86.
9. 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.
10. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanism of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 503-9.
11. Zajecka JM, Albano D. SNRIs in the management of acute major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 17: 11-8.
12. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60mg once daily, for the major depressive disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 308-15.
13. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002; 36: 383-90.
14. Thase ME, Lu Y, Joliat M, et al. Remission in placebo controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. Presented at 156th APA Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco
15. Burt VK. Plotting the course of remission: the search for better outcomes in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 12: 20-25.
16. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-56.
17. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al, for the Duloxetine Fibromyalgia Trial Group. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 297-84.
18. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 132-40.
19. Kent J. SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 1: 116-21.
20. Hirschfeld RMA, Vornik LA. Newer antidepressants: review of efficacy and safety of escitalopram and duloxetine. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 4: 46-52.