

# ***Učinkovitost in varnost duloksetina v zdravljenju depresije, generalizirane anksiozne motnje in boleče diabetične periferne nevropatije***

***Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment  
of Depression, Generalized Anxiety Disorder  
and Diabetic Peripheral Neuropathic Pain***

---

**Mag. Mirjana Radovanovič, dr. med., spec. psih.**

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

**Dr. Marko Pišljar, dr. med., spec. psih.**

Psihiatrična bolnišnica Idrija

**Breda Barbič-Žagar, dr. med.**

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

**Mojca Hiti, univ. dipl. biol.**

Krka, d. d., Novo mesto, Slovenija

---

## Izvelek

**Ključne besede:** duloksetin, depresija, generalizirana anksiozna motnja, boleča diabetična periferna nevropatija, učinkovitost, varnost

**Izhodišča** Duloksetin je dvojno delujoči antidepresiv iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina, ki je registriran za zdravljenje depresije, generalizirane anksiozne motnje (GAM) ter boleče diabetične periferne nevropatije (BDPN). Namen neintervencijskega spremljanja varnosti in učinkovitosti je bil potrditi varnost in učinkovitost duloksetina (Dulsevia®) v vsakodnevni praksi, z epidemiološko raziskavo pa smo pridobili vpogled v vsakdanjo klinično uporabo duloksetina.

**Metode** V neintervencijsko spremljanje je bilo vključenih 993 bolnikov, ki so na koncu spremljanja (po osmih tednih zdravljenja) jemali povprečno 62,2 mg duloksetina na dan. Zdravniki so ocenjevali učinkovitost zdravljenja s kliničnima globalnima kazalnika resnosti bolezni (CGI-S) in izboljšanja bolezni (CGI-I) ter vizualno analogno lestvico (VAS) in spremljali neželene učinke.

**Rezultati** Klinično stanje se je po osmih tednih zdravljenja izboljšalo pri 82% bolnikov, resnost bolezni pa se je zmanjšala za 30%. Z zdravljenjem se je zmanjšala tudi jakost bolečine, vrednost na VAS pa se je do konca zdravljenja zmanjšala za absolutno povprečno vrednost 3 na lestvici z maksimalno vrednostjo 10. Večina bolnikov je duloksetin dobro prenašala, saj pri 852 (85,8%) ni bilo zabeleženih neželenih učinkov. Ob koncu zdravljenja je imelo vzročno povezane neželene učinke le še 3,5% bolnikov.

**Zaključki** Neintervencijsko spremljanje je potrdilo varnost in učinkovitost duloksetina v vsakodnevni klinični praksi.

## Abstract

**Key words:** duloxetine, depression, generalised anxiety disorder, diabetic peripheral neuropathic pain, efficacy, safety

**Background** Duloxetine is a dual-action antidepressant from the group of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. It is approved for indications including depression, generalised anxiety disorder (GAD) and diabetic peripheral neuropathic pain (DPNP). This article reports on a non-interventional study conducted with the aim of demonstrating the safety and efficacy of duloxetine (Dulsevia®) in clinical practice, and on an epidemiological study that provided an insight into the use of duloxetine in daily clinical practice.

**Methods** At the end of the non-interventional study (after eight weeks of treatment) in 993 patients, the mean daily dose of duloxetine was 62.2 mg. The investigators used the Clinical Global Impression Rating Scale for Severity (CGI-S), the Clinical Global Impression Rating Scale for Improvement (CGI-I) and the visual analogue scale (VAS) to assess therapeutic efficacy, and they monitored the safety of the treatment.

**Results** The clinical state improved in 82% of the patients in eight weeks. The severity of the disease decreased by 30%. Moreover, the treatment reduced pain severity, as demonstrated by a mean absolute reduction of the VAS score of 3 out of maximal value 10 at the end of the treatment. Duloxetine was well tolerated by most of the patients. No adverse events were reported in 852 (85.8%) of the patients. Only 3.5% of the patients still had causally related adverse reactions at the end of the treatment.

**Conclusions** The results of the study demonstrated that duloxetine was safe and effective in daily clinical practice.

## Uvod

Duloksetin je zdravilo, ki je v Evropski uniji registrirano za zdravljenje velike depresivne motnje, generalizirane anksiozne motnje (GAM) in bolečine diabetične periferne nevropatije (BDPN) (1, 2), v Združenih državah Amerike pa ima še dodatne indikacije (fibromialgija, kronične mišično-skeletne bolečine) (3). Smernice ga priporočajo tudi pri drugih vrstah nevropatske bolečine (2, 4, 5).

Depresija je ena izmed najpogostejših duševnih motenj, ki pomembno vpliva na kakovost življenja, izide zdravljenja pridruženih bolezni, stroške zdravljenja ter na obolevnost in smrtnost. Ocenjujejo, da ima to bolezen več kot 300 milijonov ljudi po vsem svetu, kar je 4,4% svetovnega prebivalstva. Skoraj toliko ljudi, 264 milijonov na svetovni ravni, se sooča z anksioznimi motnjami. Ocena letne prevalence depresije v Evropi se giblje okrog 7%, anksioznosti pa okrog 14% (6, 7). V klinični praksi se depresija in anksiozne motnje pogosto pojavljajo skupaj, saj naj bi približno dve tretjini bolnikov z GAM imelo tudi depresijo, GAM pa ima tudi malo manj kot tretjina depresivnih bolnikov (8). Depresija se pogosto kaže tudi z bolečinsko simptomatiko, saj po nekaterih raziskavah 7 od 10 bolnikov navaja zgolj bolečinske simptome (9). Bolečina je prisotna pri treh četrтинah depresivnih bolnikov in napoveduje slabši izid zdravljenja z zmanjšano verjetnostjo za doseganje remisije (10).

Diabetična nevropatija je skupen izraz za različne klinične ali subklinične oblike primarnih bolezenskih sprememb živčevja, ki so povezane s sladkorno boleznijo. BDPN prizadene od 16 do 26% bolnikov s sladkorno boleznijo (2). Bolečina je kronična, bolniki jo na vizualno analogni lestvici (Visual Analogue Scale, VAS) v povprečju ocenjujejo z oceno 5, in negativno vpliva na kakovost življenja posameznikov, saj je prizadeto njihovo vsakodnevno fizično in čustveno delovanje, spanje in delo (10, 11). Zato ni presenetljivo, da imata dve tretjini bolnikov z BDPN sočasno depresijo z zmerno ali resno izraženimi simptomi ali anksiozno motnjo (12, 13). BDPN tudi močneje napoveduje depresijo kot ostali zapleti sladkorne bolezni (14).

Duloksetin je dvojno delujoč antidepresiv iz skupine zaviralcev ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. V manjši meri zavira tudi ponovni prevzem dopamina v presinaptične nevrone. Mehanizem analgetičnega delovanja antidepresivov je povezan s serotoninskim in noradrenalinskim sistemom. Duloksetin okrepi descendente zaviralne bolečinske poti v osrednjem živčevju in tako izboljša simptome bolečine. (9)

Duloksetin je na slovenskem tržišču prisoten od leta 2005, od leta 2015 pa je na voljo tudi Krkin duloksetin Dulsevia®. Z epidemiološko raziskavo o uporabi duloksetina v Sloveniji ter z neintervencijskim spremljanjem varnosti in učinkovitosti smo želeli pridobiti večji vpogled v vsakdanjo klinično uporabo duloksetina ter potrditi učinkovitost in varnost zdravila Dulsevia® v vsakodnevni praksi.

## Metode

Od marca do decembra 2016 je v Sloveniji potekalo neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, GAM ali BDPN. Spremljanje je potekalo v skladu z načeli helsinške deklaracije in dobre klinične prakse. Raziskavo je 25. 8. 2015 odobrila Komisija Republike Slovenije za medicinsko etiko (KME, št. 0120-364/2015-2), 23. 12. 2015 pa smo jo priglasili Javni agenciji za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP). (16)

Namen spremljanja je bil potrditi klinično učinkovitost in varnost zdravljenja velike depresivne motnje, GAM in BDPN z duloksetinom v klinični praksi. Za vsakega bolnika so bili med dvomesečnim spremljanjem predvideni trije obiski – začetni ter dva kontrolna, in sicer po enem mesecu in po dveh mesecih zdravljenja. Vsi bolniki so bili vključeni v statistično analizo učinkovitosti in varnosti. (16)

### *Spremljanje učinkovitosti*

Zdravniki so resnost bolezni ocenili na podlagi kliničnega globalnega kazalnika resnosti bolezni (Clinical Global Impression Rating Scale – Severity, CGI-S) na vseh treh obiskih, učinkovitost zdravljenja pa na podlagi kliničnega globalnega kazalnika izboljšanja bolezni (Clinical Global Impression Rating Scale – Improvement, CGI-I) na drugem in tretjem obisku. CGI-S je sedemstopenjska ocenjevalna lestvica, kjer vrednost 1 pomeni »ni bolan«, vrednost 7 pa »zelo hudo bolan«. CGI-I pa izboljšanje ocenjuje na podlagi sedemstopenjske lestvice, kjer vrednost 1 pomeni »izrazito izboljšanje«, vrednost 7 pa »izrazito poslabšanje«.

Bolnik je jakost bolečine ocenil na VAS na prvem, drugem in tretjem obisku. Vrednost 0 pomeni brez bolečine, vrednost 1 pomeni, da je bolečina zelo blaga in komaj opazna, 10 pa, da je bolečina zelo huda in močno izražena. (16)

### *Spremljanje varnosti*

Spremljanje neželenih učinkov je potekalo na osnovi

samoiniciativnega poročanja bolnikov, ki ga je raziskovalec lahko spodbudil s posrednim vprašanjem, ki se ni smelo neposredno nanašati na neželene učinke. Raziskovalci so ocenjevali jakost neželenega učinka (blag, zmeren, hud), njegovo trajanje (enkratno, občasno, stalno), izid in možno vzročno povezanost z duloksetinom ter ukrepe, povezane s pojavljanjem neželenega učinka (ni posledic, ukinitev zdravila, zmanjšanje odmerka, simptomatsko zdravljenje ali hospitalizacija). Raziskovalci so pisno prijavili izpolnili v primeru resnega, medicinsko pomembnega ali nepričakovanega neželenega učinka oziroma kadar je poraba zdravila povzročila, ali pa so sumili, da je povzročila, škodljivo medsebojno delovanje z drugimi zdravili. (16)

#### Statistična analiza

Parametri učinkovitosti so bili šteti za ordinalne slučajne spremenljivke. Jakost bolečine (VAS) lahko štejemo kot diskretizacijo razmernostne slučajne spremenljivke. Zaradi velikega vzorca je bila za ugotovitev statistične pomembnosti razlike med povprečema dveh meritev v isti populaciji meja postavljena na 0,05. Uporabljen je bil asimptotični z-test, za intervalske ocene povprečja pa asimptotični 95-odstotni interval zaupanja. Izračuni so bili opravljeni s programom Microsoft Office Excel 2013<sup>®</sup>. (16)

Hkrati je v Sloveniji med februarjem 2016 in majem 2017 potekala epidemiološka raziskava, s katero smo ugotavljali, kakšne so predpisovalne navade za duloksetin pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, GAM ali BDPN. V njej je sodelovalo 68 zdravnikov (psihiatri, nevrologi, diabetologi) iz celotne Slovenije. Raziskavo je 23. 6. 2015 odobrila Komisija za medicinsko etiko (KME, št. 34/06/15). Zdravniki so na podlagi

preprostega vprašalnika pridobili podatke o bolnikovi anamnezi (starost, spol, indikacija ob uvedbi duloksetina, predhodno zdravljenje), predpisanem dnevnem odmerku duloksetina in razlogih za izbiro duloksetina ter podatke o drugih zdravilih, ki jih je bolnik jemal sočasno. Izračuni so bili opravljeni s programom Microsoft Office Excel 2010<sup>®</sup>. (17)

## Rezultati

### Bolniki

V neintervencijsko spremljanje je bilo vključenih 993 bolnikov z depresijo, GAM ali BDPN, ki so bili starejši od 18 let in so potrebovali zdravljenje v skladu z indikacijami iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila Dulsevia<sup>®</sup>. Na drugi obisk je prišlo 982 bolnikov in na tretjega 909 bolnikov. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila  $63,1 \pm 14,05$  leta. Med njimi je bilo 68% žensk in 31% moških. (16)

Podobni rezultati so bili pridobljeni tudi v epidemiološki raziskavi (501 bolnik), saj je bila povprečna starost  $56 \pm 14,38$  leta. Tudi tukaj je bilo zdravljenih več žensk (64%) kot moških. (17)

V neintervencijskem spremljanju je bil duloksetin najpogosteje uveden zaradi depresije (42%), BDPN (24%) in GAM (22%). Ostali bolniki (11%) so imeli kombinacijo navedenih diagnoz, za 10 bolnikov (1%) ni podatka (tabela 1). (16)

Podobno sliko kažejo tudi podatki iz epidemiološke raziskave, saj je bil 41% bolnikom duloksetin uveden za zdravljenje depresije, 24% za GAM, 10% za BDPN. 16% bolnikov je imelo različne kombinacije zgoraj navedenih diagnoz, pri 9% bolnikov pa je bil duloksetin uveden zaradi drugih indikacij (tabela 1). Med drugimi indikacijami so bile najpogostejše druge oblike anksioznih motenj in različne oblike bolečine. Med vsemi z duloksetinom zdravljenimi bolniki jih je imelo kar 85% kot edino ali dodatno indikacijo navedeno depresivno ali anksiozno motnjo, 28% pa indikacijo, povezano z bolečino. (17)

Med bolniki, ki so bili vključeni v neintervencijsko spremljanje, jih 45% ni imelo predhodne psihiatrične terapije, 55% pa se jih je že zdravilo. Med bolniki s predhodno terapijo se jih je največ zdravilo z escitalopramom (170 bolnikov, 17,1%), sertralinom (94, 9,5%), alprazolamom (75, 7,6%), duloksetinom (62, 6,2%), paroksetinom (47, 4,7%), bromazepamom (40, 4%) in mirtazapinom (30, 3%). Upoštevati je treba, da so se bolniki lahko zdravili z več učinkovinami hkrati. (16)

V epidemiološki raziskavi je nekaj več kot polovica bolnikov (57%) pred uvedbo duloksetina že jemala

indikacija	neintervencijsko spremljanje		epidemiološka raziskava	
	N	%	N	%
depresija	413	41,6	205	41
BDPN	240	24,2	48	10
GAM	218	22	121	24
depresija in GAM	49	4,9	54	11
depresija in BDPN	36	3,6	19	4
GAM in BDPN	21	2,1	7	1
depresija in GAM in BDPN	6	0,6	2	0
ni podatka	10	1		
druge indikacije			45	9
	<b>993</b>	<b>100</b>	<b>501</b>	<b>100</b>

**Tabela 1:** Indikacije za uvedbo duloksetina v neintervencijskem spremljanju (N = 993) in v epidemiološki raziskavi (N = 501)

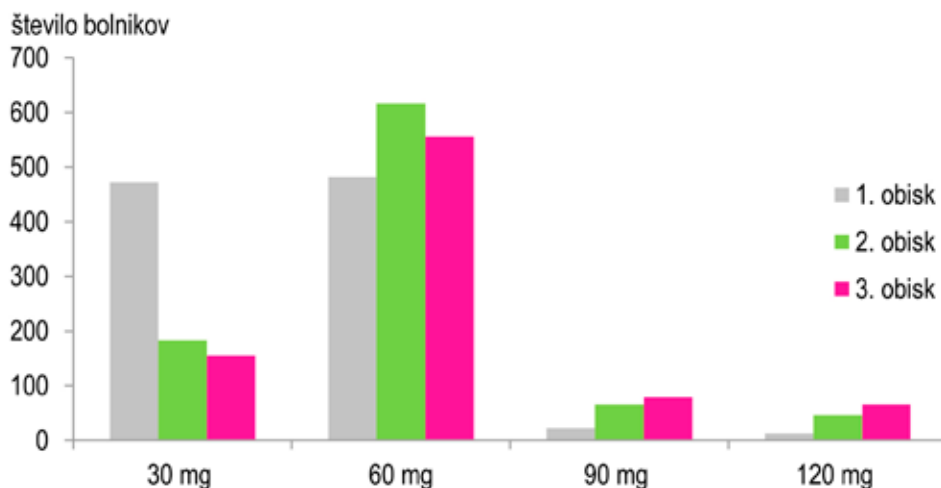
druga zdravila, pri 43% pa je bil duloksetin uveden kot prvo zdravilo za navedene indikacije. Večina že zdravljenih bolnikov je pred uvedbo duloksetina jemala eno zdravilo (75%), četrtnina bolnikov pa kombinacije različnih zdravil. Največ bolnikov se je predhodno zdravilo z antidepresivi (88%), najpogosteje iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (67% bolnikov z uvedenim antidepresivom), 11% z antiepileptiki, 4% z antipsihotiki, 3% z anksiolitiki ter 2% z analgetiki. Večina bolnikov (58%), vključena v raziskavo, je duloksetin začela jemati v zadnjem mesecu in je bila v fazi uvajanja zdravila, 32% bolnikov pa je duloksetin jemalo že več kot en mesec. Več kot eno leto je duloksetin jemalo vsaj 6 bolnikov, najdaljši čas jemanja, o katerem so poročali, pa je bilo 30 mesecev. (17)

### Odmerki

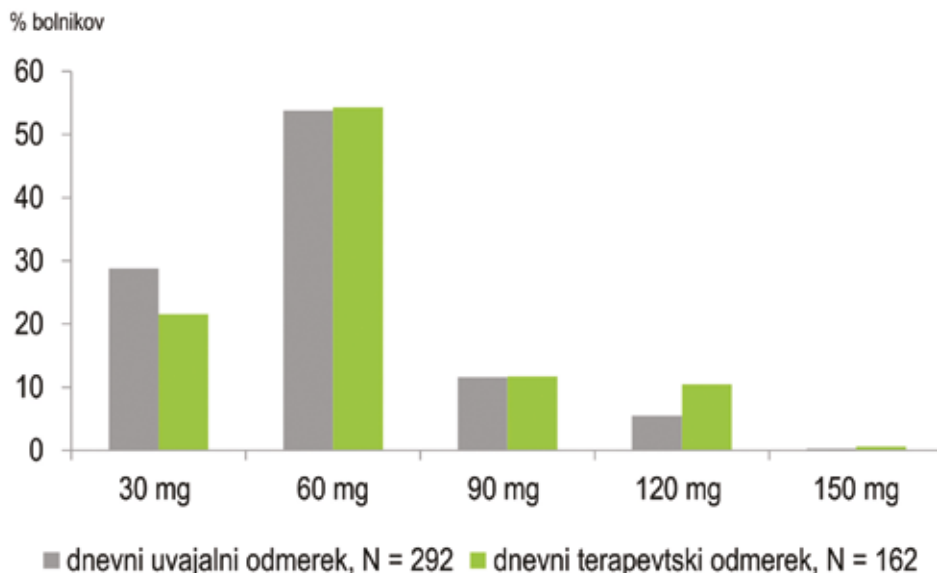
V neintervencijskem spremljanju je bil duloksetin največkrat uveden v dnevnem odmerku po 30 mg (48%)

in 60 mg (48%), 2% bolnikov sta dobila 90 mg, 1% pa 120 mg. Skupni povprečni dnevni odmerek na prvem obisku je znašal 47,2 mg. Med spremljanjem se je povprečni dnevni odmerek duloksetina povečal in je na drugem obisku znašal 59,4 mg, na tretjem pa 62,2 mg (slika 1). (16)

Epidemiološka raziskava je pokazala, da se specialisti najpogosteje odločijo za zdravljenje z dnevnim odmerkom po 60 mg duloksetina (55%), ki ga najpogosteje (v 93%) dajejo v obliki ene kapsule po 60 mg na dan, manjšemu številu bolnikov (7%) pa dajejo po 30 mg dvakrat na dan. Četrtnina bolnikov (27%) je jemala 30 mg duloksetina na dan, 18% bolnikov pa več kot 60 mg duloksetina na dan. Povprečni dnevni odmerek je bil 59,6 mg duloksetina. Zanimivo je, da sta povprečna odmerka podobna pri bolnikih, pri katerih je bil duloksetin uveden v zadnjem mesecu (povprečni uvajalni odmerek je bil 58,5 mg), in pri bolnikih, ki so se z duloksetinom zdravili že več kot en mesec (povprečni terapevtski odmerek je bil



Slika 1: Neintervencijsko spremljanje, skupni dnevni odmerek duloksetina



Slika 2: Delež bolnikov glede na dnevni odmerek duloksetina v uvajalnem in terapevtskem obdobju

63,2 mg). Med bolniki, ki so jemali terapevtski odmerek, se je povečal delež bolnikov, ki so se zdravili s 120 mg na dan, in zmanjšal delež bolnikov, ki so se zdravili z odmerkom po 30 mg na dan (slika 2). (17)

Zdravniki menijo, da je jemanje duloksetina enostavno. Kar pri 42% bolnikov je bil kot razlog za izbiro duloksetina navedeno enostavno odmerjanje (tabela 2). (17)

razlog	%
učinkovitost zdravila	79
varnost zdravila	54
enostavnost jemanja	42
neuspeh zdravljenja s predhodno terapijo	44
preobčutljivost za druga zdravila	3
drugo	6

**Tabela 2:** Razlog za uvedbo zdravljenja z duloksetinom (v deležih, preračunanih na skupno število bolnikov, N = 501)

### Učinkovitost

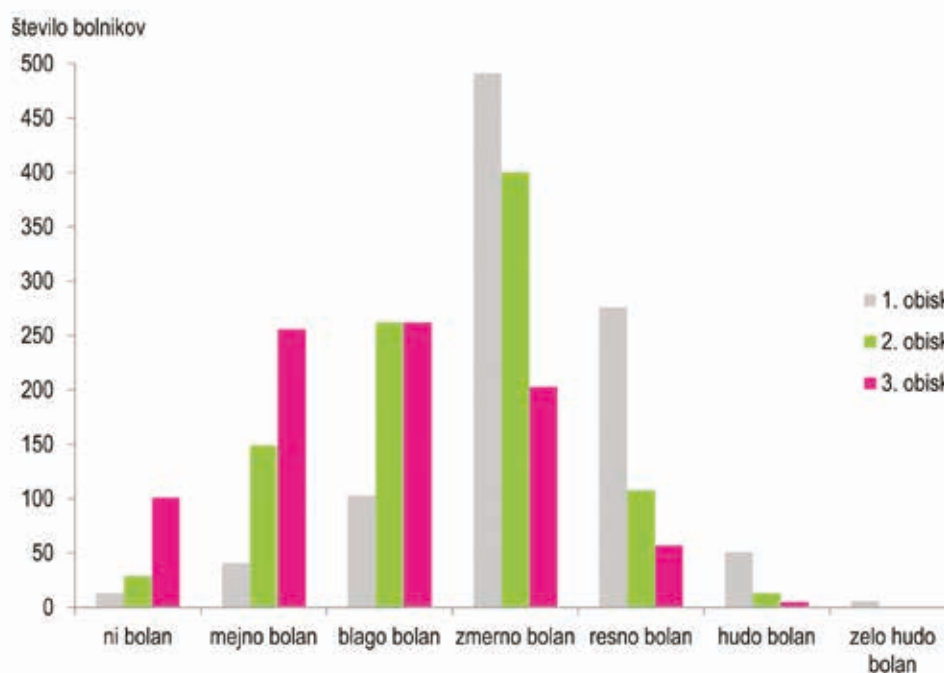
V neintervencijskem spremljanju so rezultati CGI-S potrdili, da se je resnost bolezni po osmih tednih zdravljenja z duloksetinom statistično pomembno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšala. Resnost bolezni po CGI-S je bila na prvem obisku ocenjena s povprečno oceno  $4,18 \pm 0,95$ , na drugem s  $3,47 \pm 1,02$ , na tretjem pa z  $2,86 \pm 1,13$ . Med prvim in drugim obiskom se je CGI-S zmanjšal za absolutno povprečno vrednost  $0,74 \pm 0,91$  in relativno vrednost  $16\% \pm 22\%$ . Absolutno zmanjšanje CGI-S med prvim in tretjim obiskom je bilo  $1,35 \pm 1,16$ , relativno pa  $30\% \pm 26\%$ . Resnost bolezni

(CGI-S) med obiski je prikazana na sliki 3. Na prvem obisku je bilo kot »ni bolan« ali »mejno bolan« ocenjenih 5,4% bolnikov, na tretjem obisku pa 36,0% bolnikov. Oceno hudo ali zelo hudo bolan je na prvem obisku dobilo 5,7% bolnikov, na tretjem pa 0,5% bolnikov. (16)

Po osmih tednih zdravljenja z duloksetinom se je statistično pomembno ( $p < 0,0001$ ) izboljšalo klinično stanje, vrednoteno s CGI-I. Povprečni CGI-I je bil na drugem obisku  $2,36 \pm 0,93$ , na tretjem pa  $1,78 \pm 0,83$ . CGI-I se je med obiskoma statistično pomembno ( $p < 0,0001$ ) izboljšal za absolutno vrednost  $0,51 \pm 0,79$  in relativno vrednost  $18\% \pm 31\%$ . Na drugem in tretjem obisku je 82% bolnikov doseglo izboljšanje kliničnega stanja. Na tretjem obisku je vsaj srednje izboljšanje kliničnega stanja doseglo 75% bolnikov. Slika 4 prikazuje oceno klinične učinkovitosti (CGI-I) na drugem in tretjem obisku. (16)

Po osmih tednih spremljanja se je jakost bolečine na VAS statistično pomembno ( $p < 0,0001$ ) zmanjšala. Na prvem obisku je bila povprečna vrednost  $5,78 \pm 2,40$ , na drugem obisku  $3,88 \pm 2,15$  in na tretjem obisku  $2,70 \pm 1,85$ . Vrednost na VAS se je med prvim in tretjim obiskom zmanjšala za absolutno povprečno vrednost  $3,09 \pm 2,08$ . Slika 5 prikazuje jakost bolečine na VAS med obiski.

Na prvem obisku je bila povprečna ocena na VAS sicer višja pri bolnikih z indikacijo BDPN kot pri bolnikih z depresivno in/ali generalizirano anksiozno motnjo ( $6,83 \pm 1,55$  vs  $5,38 \pm 2,59$ ), vendar je bila jakost bolečine pri obeh skupinah precej izrazita.



**Slika 3:** Resnost bolezni (CGI-S) med obiski

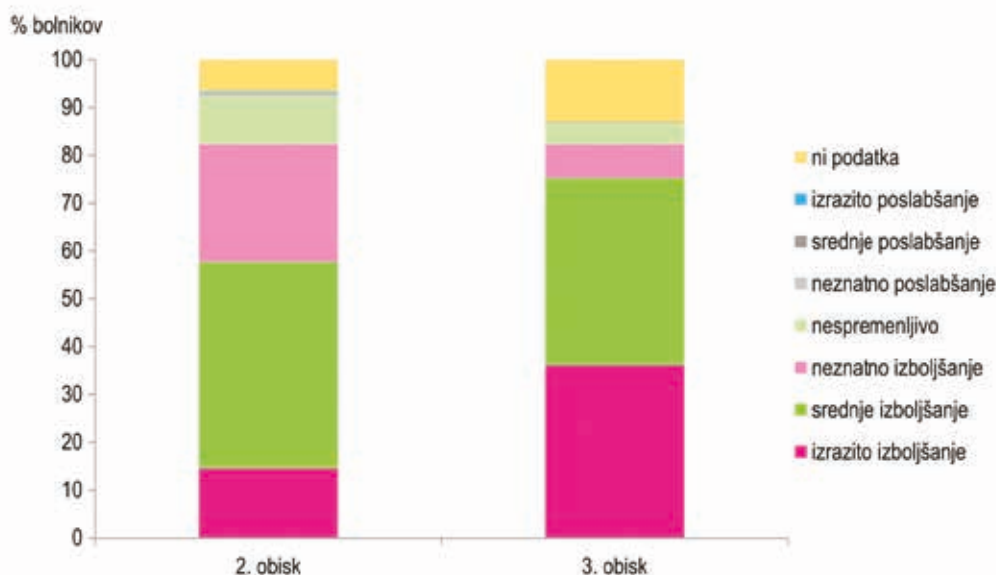
Do največjega izboljšanja bolečine je pri obeh skupinah bolnikov prišlo med prvim in drugim obiskom, končni vrednosti na VAS pa sta bili pri obeh skupinah pod 3 ( $2,98 \pm 1,68$  vs  $2,58 \pm 2,58$ ), kar predstavlja pri bolnikih z indikacijo BDPN 56-odstotno relativno izboljšanje od izhodiščne vrednosti, pri bolnikih z depresivno in/ali generalizirano anksiozno motnjo pa 50-odstotno. (16)

Tudi epidemiološka raziskava je pokazala, da zdravniki verjamejo, da je duloksetin učinkovito zdravilo, saj so pri osmih bolnikih od desetih kot razlog za izbiro duloksetina navedli njegovo učinkovitost, pri štirih od desetih pa neuspešno zdravljenje s predhodno terapijo (tabela 2). Sicer pa se zdravniki za duloksetin odločajo iz več razlogov. Pri več kot polovici bolnikov (70%),

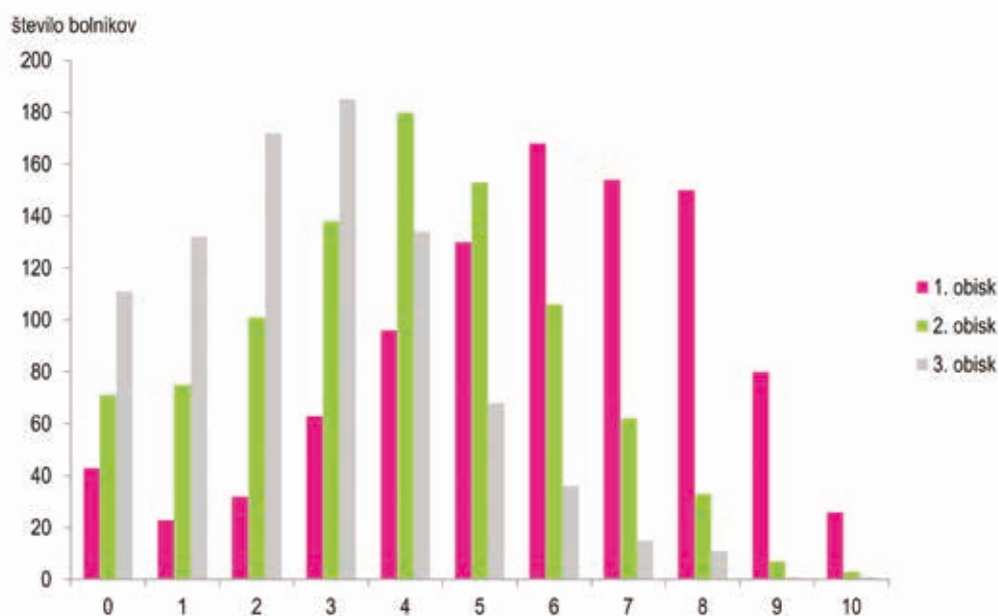
ki so jim ga predpisali, so namreč navedli več kot en razlog za izbiro tega zdravila. (17)

#### Varnost

Večina bolnikov je zdravilo dobro prenašala, saj pri 852 (85,8%) ni bilo zabeleženih neželenih učinkov (807 /81,3%/ bolnikov ni imelo neželenih učinkov, pri 45 /4,5%/ bolnikov so bili podatki preveč pomanjkljivi, da bi lahko z gotovostjo trdili, da neželenih učinkov niso imeli). Neželeni učinki so bili opisani pri 141 bolnikih, kar predstavlja 14,2%. Pri 134 bolnikih (13,5%) so se po mnenju zdravnikov pojavili neželeni učinki, vzročno povezani z duloksetinom. Največ se jih je pojavilo med prvim in drugim obiskom (pri 12,3% bolnikov), med drugim in tretjim obiskom je imelo vzročno



Slika 4: Ocenjena klinična učinkovitost (CGI-I) na drugem in tretjem obisku



Slika 5: Jakost bolečine na VAS med obiski

povezane neželene učinke le še 3,5% bolnikov. Največkrat so se pri bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki pojavili slabost (7,4%), omotica (4,4%), glavobol (2,8%), suha usta (2,7%), nespečnost (2,1%), anksioznost (1,9%), utrujenost (1,9%), zaspanost (1,8%) in dispepsija (1%). Ostali neželeni učinki so se pojavljali pri manj kot 1% bolnikov (slika 6). (16)

Največ vzročno povezanih neželenih učinkov je bilo blagih (68 bolnikov, 6,8%), 44 bolnikov je imelo zmerne neželene učinke (4,4%), 21 hude neželene učinke (2,1%), za enega bolnika (0,1%) pa ni bilo podatka o jakosti neželenega učinka. (16)

Pri 79 (7,9%) bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki se je zdravljenje nadaljevalo brez ukrepov. Pri 42 (4,2%) bolnikih z vzročno povezanimi neželenimi učinki je bilo treba zdravilo ukiniti. Simptomatsko zdravljenje je bilo potrebno pri 0,9% bolnikov, zmanjšanje odmerka pri 0,5% bolnikov, 1 bolnik (0,1%) je bil hospitaliziran zaradi resnega neželenega učinka (driska), za 1 bolnika (0,1%) pa ni podatka o ukrepu. (16)

Med spremljanjem sta bila zabeležena dva resna neželena učinka. En bolnik je med drugim in tretjim obiskom storil samomor, za katerega vzročna povezava z duloksetinom ni niti izključena niti potrjena (koda obrazca CIOMS: SI2016K6690). Pri drugem bolniku se je kot resen neželeni učinek pojavila driska, za katero je bila po zdravnikovi oceni majhna verjetnost za vzročno povezavo z duloksetinom (koda

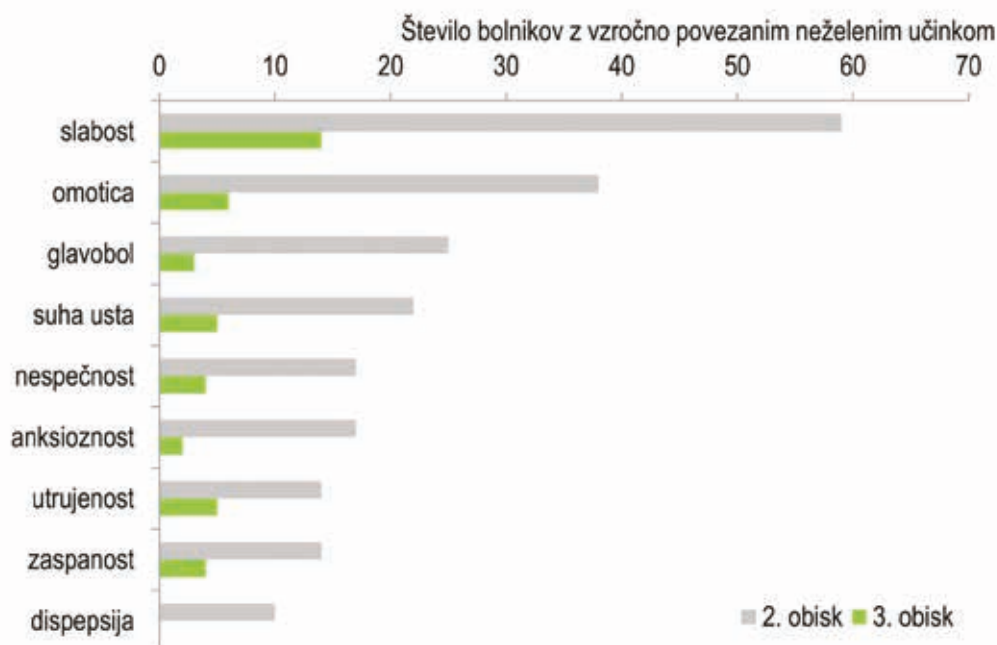
obrazca CIOMS: SI2017K8473STU). (16)

V epidemiološki raziskavi so zdravniki pri več kot polovici bolnikov (54%) izbrali duloksetin zaradi varnosti (tabela 2) (17).

#### Sočasno zdravljenje

Med neintervencijskim spremljanjem se je večina bolnikov sočasno zdravila z drugimi zdravili. Na prvem obisku se je sočasno zdravilo 78% bolnikov, na drugem 76%, na tretjem 71%. Najpogosteje so sočasno jemali acetilsalicilno kislino, zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (metformin, inzulin, gliklazid), pantoprazol, bisoprolol, statine, alprazolam, zdravila za lajšanje bolečin (tramadol v kombinaciji s paracetamolom, naproksen, diklofenak), perindopril in njegove kombinacije, zolpidem ter levotiroksin. (16)

Tudi v epidemiološki raziskavi je poleg duloksetina skoraj tri četrtine (74,3%) bolnikov jemalo še druga zdravila. Več kot polovica vseh bolnikov (57,9%) je jemala zdravila za zdravljenje bolezni centralnega živčnega sistema (CŽS), vsak deseti (9,6%) zdravila za lajšanje bolečin ter vsak tretji (33,9%) zdravila za zdravljenje ostalih bolezni. Med zdravili za zdravljenje bolezni CŽS so bili sočasno najpogosteje predpisani antipsihotiki (37,9% bolnikov), anksiolitiki (35,5%) anti-depresivi (27,9%) ter antiepileptiki (22,1%). Tretjina bolnikov s sočasno CŽS-terapijo (35,5%) je jemala več kot eno zdravilo za zdravljenje bolezni CŽS. (17)



Slika 6: Število bolnikov z najpogostejšimi vzročno povezanimi neželenimi učinki



## Razprava

Terapevtska učinkovitost duloksetina na čustvene in bolečinske simptome pri bolnikih z depresijo, GAM ter BDNP je bila dokazana v več s placebom kontroliranih in randomiziranih raziskavah (9, 18–25).

Opisano spremljanje je potrdilo, da je duloksetin ne glede na razlog uvedbe izboljšal klinično stanje in tudi bolečinsko simptomatiko. Rezultati potrjujejo učinkovitost duloksetina v odmerku po 60 mg na dan in več. Resnost bolezni, ocenjena s CGI-S, se je med prvim in tretjim obiskom zmanjšala povprečno za 1,35 točke oziroma 30%. Tako je bilo 36% bolnikov na tretjem obisku ocenjenih kot »ni bolan« ali »mejno bolan« in le 0,5% bolnikov kot »hudo bolan«. Rezultati so primerljivi z rezultati mednarodnih raziskav, omenjenih v nadaljevanju razprave. Prav tako so primerljivi kazalniki izboljšanja (CGI-I), na tretjem obisku je vsaj srednje izboljšanje kliničnega stanja doseglo 75% bolnikov, povprečna vrednost CGI-I pa je znašala 1,78 točke. (16)

V dvojno slepi, s placebom kontrolirani raziskavi učinkovitosti duloksetina pri bolnikih z depresijo se je resnost bolezni (CGI-S) po 8 tednih zdravljenja z duloksetinom statistično pomembno zmanjšala za 1,67 točke (izhodiščna vrednost 4,2;  $p = 0,007$ ) v primerjavi z 1,07 točke v skupini, zdravljeni s placebom. Vrednosti CGI-I so po osmih tednih zdravljenja znašale 2,69 pri bolnikih, zdravljenih s placebom, in 2,10 pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom. V tej raziskavi so bolniki, če so ga prenašali, jemali 120 mg duloksetina na dan, kar je tudi lahko povezano z večjim izboljšanjem kot v neintervencijskem spremljanju. (18) V drugi dvojno slepi s placebom kontrolirani 10-tedenski raziskavi je bila ugotovljena statistično pomembna razlika med duloksetinom in placebom: 62,2% bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in 42,1% bolnikov, zdravljenih s placebom, je po mnenju raziskovalcev doseglo izrazito ali srednje izboljšanje (CGI-I). 46,1% bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, je bilo po osmih tednih ocenjenih po CGI-S kot »ni bolan« ali »mejno bolan« (v primerjavi s 27,7% bolnikov, zdravljenih s placebom), le 3,9% bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, oziroma 6,9% bolnikov, zdravljenih s placebom, pa je bilo ocenjenih kot »hudo bolan«. (19)

V 52-tedenski randomizirani raziskavi zdravljenja bolnikov z GAM, v kateri so ocenjevali možnost za ponovitev, so bolnike ocenjevali na osnovi CGI-I. Bolniki so prvih 26 tednov jemali od 60 do 120 mg duloksetina na dan. V drugi del raziskave so nato vključili le bolnike, ki so se na zdravljenje z duloksetinom dobro odzivali in v prvih 26 tednih zdravljenja

dosegli izrazito ali srednje izboljšanje (CGI-I). Pri teh bolnikih je nadaljevanje zdravljenja s 60 do 120 mg duloksetina na dan statistično pomembno zmanjšalo tveganje za ponovitev boleznih v primerjavi s placebom. (20)

V 12-tedenski dvojno slepi randomizirani s placebom kontrolirani raziskavi učinkovitosti in varnosti duloksetina v odmerku po 60 do 120 mg za zdravljenje bolečine pri BDPN so kot sekundarni kazalnik učinkovitosti spremljali izboljšanje ocene po CGI-S. Tako v skupini, ki je jemala 60 mg duloksetina, kot v skupini, ki je jemala 120 mg duloksetina, je bilo izboljšanje po CGI-S večje kot pri placebo. (21)

V podobni 12-tedenski dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi so zajeli bolnike z BDPN in s komorbidno depresijo ali brez nje. Zdravljenje z duloksetinom v odmerku po 60 mg na dan in v odmerku po 120 mg na dan se je glede na izboljšanje ocene po CGI-S ( $-1,37$  sp  $< 0,05$  oz.  $-1,47$  sp  $< 0,01$ ) pokazalo kot učinkovito v primerjavi s placebom. (22)

V neintervencijskem spremljanju je povprečno izboljšanje bolečinske simptomatike, merjene z VAS, znašalo 3,09 točke. Na prvem obisku je 256 bolnikov svojo bolečino ocenilo z 8 ali več, na tretjem obisku je bilo takih bolnikov le še 13, kar 600 pa jih je jakost bolečine ocenilo s 3 ali manj. Pri bolnikih z depresivno in/ali GAM se je jakost bolečine med prvim in tretjim obiskom zmanjšala za 50%, pri bolnikih z indikacijo BDPN pa za 56%. (16)

V mednarodnih raziskavah, v katerih so učinkovitost duloksetina na bolečinske simptome pri depresiji vrednotili z VAS, je bilo pri depresivnih bolnikih, zdravljenih z 80 mg duloksetina na dan, zmanjšanje skupne jakosti bolečine statistično pomembno večje kot pri bolnikih, zdravljenih s placebom. Po 8 tednih zdravljenja z duloksetinom se je jakost bolečine zmanjšala za 47%. (23)

Rezultati druge randomizirane dvojno slepe raziskave pri bolnikih z depresijo in bolečinskimi simptomi so pokazali, da duloksetin v odmerku po 60 mg na dan po 9 tednih zdravljenja statistično pomembno izboljša bolečinske simptome, merjene z VAS v primerjavi s placebom. Poleg tega se je pri bolnikih, ki so jemali duloksetin, statistično pomembno znižala tudi ocena 13. točke Hamiltonove lestvice za oceno depresije (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D17), ki se nanaša na telesne znake (bolečina v hrbtu, glavobol, mišične bolečine itd.). (9)

Izsledki raziskav kažejo, da je izboljšanje bolečinskih simptomov močno povezano z večjo možnostjo za remisijo depresije. (10)

Rezultati analize dveh randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih raziskav pri bolnikih z GAM kažejo, da 60 do 120 mg duloksetina na dan statistično pomembno ( $p < 0,001$ ) bolj zmanjša skupno jakost bolečine na VAS kot placebo. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, se je jakost bolečine zmanjšala za 42 do 48,7%, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa za 26 do 31,1%. Pri bolnikih z nižjimi vrednostmi CGI-I (večje izboljšanje kliničnega stanja) se je jakost bolečine na VAS ob koncu zdravljenja bolj zmanjšala. Bolniki, pri katerih se je klinično stanje izrazito izboljšalo (CGI-I = 1), se je skupna jakost bolečine na VAS zmanjšala za 77,4%. Za primerjavo pa se je pri bolnikih, pri katerih se klinično stanje ni spremenilo (CGI-I = 4), jakost bolečine zmanjšala za 15,4%. (24)

V raziskavah učinkovitosti duloksetina na zmanjšanje bolečine pri bolnikih z BDPN so raziskovalci pogosteje uporabljali 11-mestno Likertovo lestvico za oceno bolečine<sup>1</sup>. Primarni kazalnik učinkovitosti je bila sprememba tedenske srednje vrednosti 24-urne povprečne jakosti bolečine. Kljub različnim ocenjevalnim lestvicam pa podobno kot v neintervencijskem spremljanju ugotavljajo, da je duloksetin v odmerku od 60 do 120 mg na dan statistično pomembno bolj kot placebo izboljšal bolečinsko simptomatiko (24-urna povprečna jakost bolečine). (21) Duloksetin izboljša oceno bolečine z neposrednim analgetičnim terapevtskim učinkom in je neodvisen od izboljšanja razpoloženjskih simptomov (merjeno po lestvici za oceno depresije; Beck Depression Inventory, BDI). (25)

V neintervencijskem spremljanju so bolniki zdravljenje z duloksetinom dobro prenašali, saj pri 85,8% bolnikov ni bilo zabeleženih neželenih učinkov (81,3% bolnikov ni imelo neželenih učinkov, pri 4,5% bolnikov pa so bili podatki preveč pomanjkljivi, da bi lahko z gotovostjo trdili, da neželenih učinkov niso imeli). Največ vzročno povezanih neželenih učinkov se je pojavilo v prvem mesecu zdravljenja, v nadaljevanju zdravljenja pa se je njihova pogostost zmanjšala. Največ neželenih učinkov je bilo po jakosti blagih (51%) ali zmernih (33%). (16)

Tudi v primerjavi z mednarodnimi raziskavami se v akutni fazi zdravljenja (8 tednov) neželeni učinki v skupini bolnikov, zdravljenih z duloksetinom (80 mg na dan), ne pojavljajo statistično pomembno bolj pogosto kot pri placebo. (19) Tudi v raziskavi s 60 mg

duloksetina na dan so raziskovalci večino neželenih učinkov ocenili kot blage ali zmerne. Kot najpogostejši neželeni učinek se je pojavljala slabost, o kateri so poročali zlasti v prvem tednu zdravljenja, kasneje pa se je zmanjšala. (9)

V ZDA so v nedavno objavljeni raziskavi primerjali pogostost samomorov od januarja 1997 do decembra 2007 med nezdravljenimi bolniki z depresijo in bolniki, ki so jemali antidepressive. Ugotovili so, da je med zdravljenimi bolniki največja verjetnost za poskus samomora v času pred potrditvijo diagnoze, nato pa pol leta počasi pada. Pri nezdravljenih je bila največja verjetnost za poskus samomora opažena v drugem mesecu po diagnozi. Pri bolnikih, ki so se zdravili z antidepressivi, ni bilo povečanega tveganja za samomor v primerjavi z nezdravljenimi bolniki, prav tako ni bilo opaznih razlik zaradi jemanja različnih skupin antidepressivov, npr. SNRI in SSRI. Pri bolnikih z depresijo pa je bilo tveganje v primerjavi s splošno populacijo ne glede na zdravljenje povečano, kar nakazuje, da depresija poveča tveganje za samomorilno vedenje. (26) Do zaključka, da jemanje antidepressivov ni povezano s povečanim tveganjem, je prišla tudi skupina ameriških raziskovalcev iz petih centrov, ki so v 27-letni longitudinalni opazovalni raziskavi spremljali 757 psihiatričnih bolnikov. Bolniki z resnejšo simptomatiko so bili bolj verjetno zdravljeni z antidepressivi, zaradi katerih se je tveganje za samomorilnost statistično pomembno zmanjšalo. (27) Povezave med povečanim tveganjem za samomorilnost in duloksetinom so ovrgli tudi v metaanalizi iz leta 2006, saj so prav tako ugotovili, da je jemanje duloksetina v primerjavi s placebom izboljšalo rezultat na 3. točki lestvice HAM-D, ki se nanaša na samomorilnost (28).

## Zaključki

Rezultati neintervencijskega spremljanja z duloksetinom (Dulsevia®), ki je potekalo v Sloveniji, vključeni pa je bilo 993 bolnikov z depresijo, GAM ali BDPN, so potrdili klinično učinkovitost in varnost zdravila Dulsevia®. Povprečni uporabljeni dnevni odmerek je bil na začetku zdravljenja 47,2 mg, na koncu spremljanja pa 62,2 mg. Tudi v epidemiološki raziskavi so zdravniki najpogosteje izbrali 1 kapsulo po 60 mg enkrat na dan, kar dokazuje, da je enostavnost uporabe pomemben dejavnik pri zdravljenju navedenih indikacij. Duloksetin se najpogosteje uporablja pri bolnikih z depresijo, približno vsak deseti bolnik pa ima več diagnoz. Večina bolnikov, ki so bili vključeni v neintervencijsko spremljanje in v epidemiološko

<sup>1</sup> Likertova lestvica za oceno bolečine: 0 – ni bolečine, 10 – najhujša možna bolečina

raziskavo, je poleg duloksetina jemala tudi druga zdravila iz različnih terapevtskih skupin. Zdravljenje z zdravilom Dulsevia® je statistično pomembno zmanjšalo resnost bolezni in klinično stanje bolnikov, ocenjeno s kliničnima globalnima kazalnikoma resnosti in izboljšanja bolezni (CGI-S, CGI-I), ter zmanjšalo jakost bolečine (VAS). Pri 85,8% bolnikov, zdravljenih z zdravilom Dulsevia®, ni bilo zabeleženih neželenih učinkov, večina vzročno povezanih neželenih učinkov se je pojavila v uvajalnem obdobju.

---

## Literatura

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Dulsevia®.
2. European Medicinal Agency EMA [internet, citirano 14 Nov 2017]. Dosegljivo na: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
3. U.S. Food and Drug Administration FDA [internet, citirano 14 Nov 2017]. Dosegljivo na: <http://www.fda.gov/>
4. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173. November 2013.
5. Attal N, Cruccu G, Baron R et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1113–23.
6. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
7. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. ECNP/EBC REPORT 2011. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655–79.
8. Laux G, Friede M, Müller WE. Treatment of Comorbid Anxiety and Depression with Escitalopram: Results of a Post-Marketing Surveillance Study. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 16–22.
10. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ et al. Duloxetine, 60 mg Once Daily, for Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 308–15.
11. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W et al. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27(10): 1849–58.
12. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A et al. Painful Diabetic Polyneuropathy: Approach to Diagnosis and Management. *Clin J Pain* 2012; 28(8): 726–43.
13. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E et al. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage*. 2005; 30(4): 374–85.
14. Chong S. NICE neuropathic pain guidelines: clarity for initial treatment. Editorial. *Prescriber* 19 March 2014.
15. D'Amato C, Morganti R, Greco C et al: Diabetic peripheral neuropathic pain is a stronger predictor of depression than other diabetic complications and comorbidities. *Diab Vasc Dis Res* 2016; 13(6): 418–28.
16. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Third Edition.* Cambridge University Press, 2008: 543–5.
17. Radovanovič M. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina (Dulsevia®) pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali bolečino diabetične periferne nevropatije. KPASES 10/2015 – DULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2017.
18. Pišljarič M. Epidemiološka raziskava uporabe duloksetina pri slovenskih bolnikih z veliko depresivno motnjo, generalizirano anksiozno motnjo ali bolečino diabetične periferne nevropatije. KEPSU 08/2015 – DULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2017.
19. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3): 225–31.
20. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C et al. Efficacy and Safety of Duloxetine 60 mg Once Daily in the Treatment of Pain in Patients With Major Depressive Disorder and At Least Moderate Pain of Unknown Etiology: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1707–16.
21. Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, Russell JM. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(9): 673–81.

22. 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(5): 346–56.
  23. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN et al. Randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67: 1411–20.
  24. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 389–99.
  25. Russell JM, Weisberg R, Fava M et al. Efficacy of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder in patients with clinically significant pain symptoms. *Depress Anxiety* 2008; 25(7): E1-11.
  26. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–18.
  27. Valuck RJ, Libby AM, Anderson HD et al. Comparison of antidepressant classes and the risk and time course of suicide attempts in adults: propensity matched, retrospective cohort study. *The British Journal of Psychiatry* 2016; 208: 271–279.
  28. Leon AC, Solomon DA, Li C et al. Antidepressants and risk of suicide and suicide attempts: a 27-year observational study. *J Clin Psychiatry* 2011; 72(5): 580–6.
  29. Acharya N, Rosen AS, Polzer JP et al. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26(6): 587–94.
-

