

Doświadczenia własne ośrodków klinicznych – duloksetyna

WYDAWCA:

© Medical Education sp. z o.o. sp.k.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa
tel.: (22) 862-36-63

PREZES ZARZĄDU:

Jagoda Kowalczyk

DYREKTOR ZARZĄDZAJĄCY:

Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

REKLAMA:

Dagmara Melanowicz
dagmara.melanowicz@mededu.pl, kom.: 500 021 471

PRODUCT MANAGER:

Maria Liedke
maria.liedke@mededu.pl

DZIAŁ GRAFICZNY:

Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA I KOREKTA:

Marcin Kuźma, Dominika Krokowska, Łukasz Karolewski

Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone.

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Zastosowanie duloksetyny u pacjentów z bólem przewlekłym – doświadczenia własne

The use of duloxetine for chronic pain patients treatment
– own experiences

dr n. med. Anna Przeklasa-Muszyńska

Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum

Streszczenie:

W leczeniu różnych zespołów bólu przewlekłego udowodniono skuteczność leków przeciwdepresyjnych jako składowej leczenia wielokierunkowego. Leki te mogą być szczególnie przydatne w zespołach bólu przewlekłego z towarzyszącą depresją, w bólu neuropatycznym i fibromialgii, bólu dolnego odcinka kręgosłupa. Istotne dla powodzenia leczenia jest dobranie właściwego leku, z rozważeniem ryzyka wystąpienia działań niepożądanych i interakcji lekowych. U wielu pacjentów z bólem przewlekłym współwystępują objawy depresji. Niektóre objawy, jak zaburzenia snu, apetytu, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, są charakterystyczne zarówno dla bólu, jak i depresji. W tej grupie pacjentów wdrożenie leków przeciwdepresyjnych może znacząco poprawić jakość życia. W leczeniu bólu przewlekłego znalazły zastosowanie leki przeciwdepresyjne z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA, *tricyclic antidepressants*), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Leki przeciwdepresyjne nowszej generacji, SSRI, SNRI, powodują mniej działań niepożądanych i są zazwyczaj lepiej tolerowane niż TCA.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, depresja, leki przeciwdepresyjne, ból neuropatyczny

Abstract:

In the treatment of various chronic pain syndromes it was proved that antidepressants are effective as a component of the multimodal treatment. These drugs may be particularly useful in chronic pain syndromes associated with depression, neuropathic pain syndromes, fibromyalgia and low back pain. Essential for the success of the treatment is to choose the right drug we should take into consideration the possibility of adverse effects and drug interactions. In many patients with chronic pain depression symptoms often coexist. Some symptoms, such as sleep disturbances, appetite disturbances of the gastrointestinal tract diseases, are characteristic symptoms of both conditions: the pain and depression. In these patients, the use of antidepressants can significantly improve the quality of life. In the treatment of chronic pain conditions the most common used antidepressants are tricyclic antidepressants (TCAs), serotonin reuptake inhibitors (SSRI), serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI). Newer generation antidepressants, SSRI, SNRI, cause fewer side effects and are usually better tolerated in pain treatment in comparison with TCA.

Key words: chronic pain, depression, antidepressants, neuropathic pain

Udowodniono skuteczność leków przeciwdepresyjnych w terapii różnych zespołów bólu przewlekłego. Na podstawie badań klinicznych zastosowanie w leczeniu wielokierunkowym zespołów bólu przewlekłego znalazły:

- trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TCA, *tricyclic antidepressants*): aminy trzeciorzędowe – amitryptylina, imipramina, klomipramina, doksepina; aminy drugorzędowe – nortryptylina, dezypramina
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram
- inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*): wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipram, sibutramina.

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polega na zahamowaniu zwrotnego wchłaniania monoamin (noradrenaliny i/lub serotoniny) ze szczeliny synaptycznej, co powoduje nasilenie działania hamującego procesu nocycepcji przez aminy biogenne na poziomie rdzenia kręgowego (aktywacja endogennych układów antynocyceptywnych). Analgezia wywołana przez leki przeciwdepresyjne może również wynikać z działania hamującego na receptory NMDA, zablokowania przewodnictwa kanałów sodowych oraz działania sympatykolytycznego. Zastosowanie antydepresantów może być pomocne w leczeniu dodatkowych objawów występujących u pacjentów z bólem przewlekłym, takich jak: depresja, niepokój i bezsenność.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mają najlepiej udokumentowaną skuteczność jako koanalgetyki. Były pierwszą grupą środków farmakologicznych, których skuteczność udowodniono w randomizowanych badaniach z użyciem placebo u chorych z przewlekłym bólem neuropatycznym. Istnieje szereg badań i metaanaliz potwierdzających ich efektywność w leczeniu fibromialgii, przewlekłych zespołów bólowych głowy i wielu zespołów bólu neuropatycznego: neuralgii popółpaścowej, neuropatii cukrzycowej, a także w leczeniu bólu dolnego odcinka kręgosłupa. TCA nie tylko oddziałują na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, ale także mogą wpływać na układ dopaminergiczny, GABA-ergiczny i cholinergiczny, dlatego też ta grupa leków może wywoływać liczne działania niepożądane: suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia rytmu ser-

ca i podwójne widzenie. Występują również: zaburzenia poznawcze, nadmierna sedacja, hipotonia ortostatyczna i zmniejszenie libido. Objawy te można zminimalizować, rozpoczynając stosowanie leków z tej grupy od małych dawek przed snem i stopniowo je zwiększając. Mniejsze ryzyko działań niepożądanych obserwowano również dla amin drugorzędowych, takich jak nortryptylina i dezypramina. Podkreśla się także ryzyko kardi toksyczności TCA. W kilku badaniach obserwowano zwiększone ryzyko tachykardii zatokowej i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w analizie kohortowej stwierdzono zależność pomiędzy ryzykiem nagłego zgonu sercowego u pacjentów stosujących dawki TCA większe niż 100 mg/24 h. Stąd *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) zaleca ostrożne stosowanie TCA u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego – o ile to możliwe w dawkach poniżej 100 mg/24 h oraz po wykonaniu badania elektrokardiograficznego (EKG) u pacjentów po 40. r.ż. *American Geriatrics Society* nie zaleca stosowania tych leków u pacjentów po 65. r.ż.

W leczeniu bólu przewlekłego zastosowanie znalazły leki wybiórczo hamujące wychwyt zwrotny serotoniny, takie jak paroksetyna czy fluoksetyna, a także leki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, takie jak wenlafaksyna czy duloksetyna. Uważa się, że w leczeniu bólu z zastosowaniem koanalgetyków większe znaczenie ma hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny, ponieważ SSRI, takie jak paroksetyna czy fluoksetyna, chociaż wykazują znacznie mniej działań niepożądanych, mają znacznie słabsze działanie analgetyczne (NNT – 6,7) niż amitryptylina lub imipramina (NNT – 2,4). Duloksetyna, należąca do SNRI, jest zatwierdzona przez FDA (*Food and Drug Administration*) do leczenia bólu u pacjentów z fibromialgią, neuropatią cukrzycową i w bólach dolnego odcinka kręgosłupa. W badaniach z randomizacją potwierdzono skuteczność tego leku w porównaniu z placebo w neuropatii cukrzycowej. Dane z piśmiennictwa wskazują z kolei na skuteczność duloksetyny w leczeniu zespołu wieloobjawowego bólu miejscowego. W badaniu otwartym wykazano, że ryzyko sercowo-naczyniowe związane z zastosowaniem tego leku jest porównywalne z ryzykiem w grupie stosującej placebo. Część badań potwierdza skuteczność duloksetyny w leczeniu fibromialgii. Duloksetyna jest bezpieczniejsza i lepiej tolerowana niż TCA, jednak nagłe zaprze-

stanie stosowania tego leku również może wywołać zespół objawów z odstawienia. Najczęstszym działaniem niepożądanym duloksetyny są nudności. Stosuje się ją w dawkach 30–60 mg/24 h.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Kobieta, lat 26, skarży się na ból podudzia prawego utrzymujący się od 8 miesięcy. Ma on charakter stały o natężeniu 5 pkt w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*), nasila się do 9 pkt. Przyczyną powstania dolegliwości był uraz skrętny kostki z następowym uszkodzeniem nerwu strzałkowego. Ból ma charakter mrowienia, jest okresowo palący, strzelający. Czynniki nasilające dolegliwości to obciążanie kończyny, np. chodzenie, ruch. Ból znacząco wpływa na sen, nastrój, codzienne funkcjonowanie. Ulgę przynosi ułożenie z odwiedzioną kończyną. W badaniu klinicznym stwierdzono obrzęk stopy i podudzia do wysokości 1/3 kończyny dolnej prawej, opadanie stopy prawej, znaczną przeczulicę w zakresie grzbietu stopy prawej i okolic kostek, stopę zaczerwienioną.

Postawiono diagnozę: zespół wielobjawowego bólu miejscowego (CRPS, *complex regional pain syndrome*). Jest to ból przewlekły, dotyczący obwodowych części kończyn (górnych i dolnych), zwykle inicjowany przez obwodowo działający bodziec uszkadzający (często nieznaczny uraz) lub unieruchomienie obwodowej części kończyny. Może dotyczyć tylko uszkodzonej kończyny lub rozprzestrzeniać się na inne. Ma charakter stały (spontaniczny i/lub prowokowany), miejscowy, jest nieproporcjonalny do urazu lub uszkodzeń go wywołujących. Występuje miejscowo (nie ogranicza się do zakresu unerwienia nerwu obwodowego lub dermatomu), współwystępują z nim: obwodowe zaburzenia czucia, zaburzenia motoryczne, zaburzenia wegetatywne i troficzne. Leczenie pacjentów z CRPS stanowi problem ze względu na różnorodność kliniczną tego zespołu, wynikającą z różnic patofizjologicznych jego powstawania. W zespole tym dochodzi do zmian na wielu poziomach zaangażowanych w proces nocyciepcji. Często współwystępują z nim: lęk, depresja, skłonność do katastrofizowania bólu i innych objawów, zachowania bólowe, koncentrowanie się na objawach, obawa przed skutkami

choroby. Ze względu na złożony charakter powstawania i różnorodne objawy CRPS jest trudnym do leczenia zespołem bólowym, którego leczenie powinno przebiegać wielokierunkowo.

Dotychczas stosowano pregabalinę 2 × 150 mg/24 h, witaminę C 1 g/24 h, paracetamol 500 mg + kodeinę 30 mg 4 razy dziennie, tyzanidynę 4 mg/24 h. Wcześniej – połączenie tramadol + paracetamol, które powodowało działania niepożądane: szumy uszne, podwyższone próby wątrobowe, oraz wenlafaksynę 75 mg/24 h, co skutkowało złym samopoczuciem, niepokojem i bezsennością.

Podczas pierwszej wizyty zaproponowano:

- wprowadzenie terapii poznawczo-behawioralnej
- kontynuację dotychczasowego leczenia farmakologicznego.

Dodatkowo zalecono duloksetynę 30 mg przez 7 dni, następnie 1 × 60 mg, lidokainę w plastrach miejscowo, kwas α-liponowy 1 × 600 mg.

Podczas wizyty kontrolnej oceniono nasilenie bólu w spoczynku na 3 pkt w skali NRS, stwierdzono maksymalne nasilenie dolegliwości nieprzekraczające 6 pkt, zmniejszenie się obrzęku i zaczerwienienia kończyny, znacznie mniejszą przeczulicę. Rozpoczęto zabiegi rehabilitacyjne, kontynuowana jest terapia poznawczo-behawioralna, zalecono także kontynuację leczenia farmakologicznego.

Wniosek: w przedstawionym przypadku pacjentki z zespołem wielobjawowego bólu miejscowego duloksetyna zastosowana jako element wielokierunkowego leczenia spowodowała zmniejszenie dolegliwości bólowych i umożliwiła dalszą terapię usprawniającą.

Przypadek 2.

Kobieta, lat 31, zgłasza ból podudzia lewego, utrzymujący się od 18 miesięcy. Ma on charakter stały o natężeniu 6 pkt w skali NRS, nasila się do 9 pkt. Przyczyną powstania dolegliwości było urazowe złamanie kostek bocznej i przyśrodkowej, leczone operacyjnie z następowym unieruchomieniem kończyny. Ból utrzymuje się od urazu, stopniowo narastał, ma charakter parzący, palący, rozrywający. Każdy ruch nasila dolegliwości, sprawia, że pacjentka nie może chodzić. Ból znacząco wpływa na jej sen, nastrój, codzienne funkcjonowanie – chora obecnie nie pracuje. Praktycznie nic nie przynosi ulgi. W ba-

daniu klinicznym stwierdzono obrzęk stopy i podudzia do wysokości kolana kończyny dolnej lewej, znaczną przeczulicę w zakresie całego podudzia, kończynę bladą nadmiernie owłosioną w porównaniu z nogą prawą. Dodatkowe objawy stanowiły: płaczliwość, depresyjny nastrój, trudny kontakt. Pacjentka porusza się o dwóch laskach łokciowych.

Postawiono diagnozę: zespół wielobjawowego bólu miejscowego. Dotychczasowo stosowano leczenie: buprenorfinę w plastrach 70 µg/h, ketoprofen 2 × 100 mg p.o. (*per os*), amitryptylinę 75 mg/24 h. Chora źle tolerowała działania niepożądane: kołatania serca, niepokój psychoruchowy, uczucie osłabienia. Wcześniej zażywała tramadol, który wywoływał nudności, zawroty głowy, splątanie, zaparcia.

Podczas pierwszej wizyty zaproponowano modyfikację terapii: konsultację psychologiczną i rozpoczęcie terapii poznawczo-behawioralnej. Zaproponowano pregabalinę w dawkach wzrastających – od 75 mg/24 h do 2 × 150 mg/24 h, duloksetynę 30 mg przez 7 dni, a następnie 1 × 60 mg, lidokainę w plastrach miejscowo, kwas α-liponowy 1 × 600 mg. Utrzymano buprenorfinę w postaci plastra do kolejnej wizyty.

Po zastosowanym leczeniu wykazano w spoczynku 3 pkt w skali NRS, maksymalne nasilenie dolegliwości nieprzekraczające 5 pkt, zmniejszenie się obrzęku, zabarwienie kończyny podobne do przeciwległej kończyny. Pacjentka zaczęła obciążać nogę, ponieważ ból był mniejszy. Zdecydowano o zmniejszaniu dawki buprenorfiny, pozostałe leki zalecano stosować jak dotychczas. Dodatkowo zaproponowano rehabilitację.

Aktualnie pacjentka jest w stanie ogólnym dobrym. Odstawiono buprenorfinę, kontynuowane jest leczenie pregabaliną i duloksetyną. Natężenie bólu w skali NRS wynosi maksymalnie do 3 pkt. W zaostrzeniu bólu chora doraźnie stosuje paracetamol. Chodzi bez lasek, obciąża nogę normalnie. Podjęła pracę.

Wniosek: w przedstawionym przypadku pacjentki z zespołem wielobjawowego bólu miejscowego duloksetyna zastosowana jako element wielokierunkowego leczenia spowodowała zmniejszenie dolegliwości bólowych oraz umożliwiła odstawienie leków opioidowych. Dzięki zmniejszeniu nasilenia objawów pacjentka mogła wrócić do pracy zawodowej i podjąć dalszą terapię usprawniającą.

Przypadek 3.

Kobieta, lat 40, skarży się na rozlane dolegliwości bólowe dotyczące praktycznie każdej części ciała, najbardziej nasilone w okolicy obręczy barkowej, okolicy lędźwiowej, dłoni i stóp, utrzymujące się od 2 lat. Pacjentka nie potrafi określić przyczyny ich powstania. Ból ma charakter stały o natężeniu 7 pkt w skali NRS, nasila się do 9 pkt w sytuacjach stresowych, po wysiłku. Jest palący, rozdzierający, znacząco wpływa na sen, nastrój i codzienne funkcjonowanie. Pacjentka niechętnie wychodzi z domu, ma trudności z kontaktem z bliskimi. Dodatkowo zgłaszała uczucie przykurczu w dłoniach i stopach, problemy z koncentracją, depresyjny nastrój. Okresowo występują bóle brzucha i wzmożone parcie na mocz (bez cech infekcji dróg moczowych). Schorzenia współistniejące to: niedoczynność tarczycy stale kontrolowana przez endokrynologa, omdlenia, zespół jelita drażliwego.

W badaniu klinicznym stwierdzono nieznaczne ograniczenie zakresu ruchomości obu stawów ramiennych, ograniczenie zgięcia do przodu w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, objaw Raynauda obu dłoni, bolesność punktów tkliwych obręczy barkowej, biodrowej.

Postawiono diagnozę: fibromialgia (FM), definiowana jako często występujący zespół reumatologiczny, charakteryzujący się przewlekłym rozlanym bólem mięśniowo-szkieletowym i tkliwością uciskową ze współwystępującymi objawami, wśród których najczęściej spotykane są: zaburzenia snu, zmęczenie i zaburzenia afektywne. Dotyka 2–10% ogólnej populacji, występuje do 7 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Wywiera znaczący wpływ na jakość życia i fizyczne funkcjonowanie jednostki. Patofizjologia FM nie jest w pełni wyjaśniona, wiadomo jednak, że w jej powstawaniu mają udział zaburzenia neuroendokrynne i nerwowo-czuciowe, zaburzenia związane z neurotransmiterami, jak również predyspozycje genetyczne. FM rozwija się stopniowo samoistnie lub wskutek urazu. Ból jest opisywany jako uporczywe, rozlane, głębokie, tępe, tętniące odczucie w mięśniach, najczęściej o charakterze stałym. Objawy kliniczne związane z FM to: zaburzenia afektu, deficyty poznawcze, krótkotrwałe utraty pamięci, bóle głowy, sen nieprzynoszący odpoczynku i męczliwość w ciągu dnia przypominająca fizyczne zmęczenie. U pacjentów

z FM mogą współwystępować liczne zespoły kliniczne (depresja, lęk, zespół jelita drażliwego, zespół przewlekłego zmęczenia, zaburzenia snu).

Kryteria diagnostyczne to: obecność rozlanego bólu (włączając wszystkie cztery kończyny i tułów) przez okres co najmniej 3 miesiące, tkliwość uciskowa palpacyjna (nacisk 4 kg) w przynajmniej 11 z 18 (9 symetrycznych) określonych obszarach ciała zwanych punktami tkliwymi. FM nie stanowi zagrożenia dla życia pacjenta, ale może powodować poważną niesprawność i w ten sposób znacząco obniżać jego jakość. Prawie nigdy nie udaje się uzyskać zupełnego ustąpienia objawów, ale przy adekwatnej terapii można osiągnąć znaczną poprawę. Leczenie FM jest zwykle wielokierunkowe, składa się na nie: edukacja chorego, wspieranie pacjenta w przyjęciu aktywnej roli w leczeniu, wsparcie psychologiczne lub psychiatryczne, fizykoterapia. Efektywna może być także farmakoterapia. Wykazano skuteczność w leczeniu fibromialgii niskimi dawkami trójkcyjicznych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, selektywnymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny, lekami przeciwpadaczkowymi (gabapentyną, pregabalina).

Dotychczas stosowano leczenie tramadolem 2 × 150 mg, sertralina 1 × 100 mg, gabapentyną 3 × 100 mg, zolpidemem 1 × 10 mg doraźnie. Zaproponowano terapię poznawczo-behawioralną, ćwiczenia oddechowe, zabiegi akupunktury lub ostrzykiwanie punktów spustowych lekiem znieczulenia miejscowego. Stosowano rotację sertraliny na duloksetynę, w początkowej dawce 30 mg, zwiększonej do 60 mg/24 h, zwiększono dawkę gabapentyny do 3 × 300 mg, dołączono paracetamol do 4 × 500 mg, utrzymowano tramadol 2 × 150 mg.

Aktualnie kontynuowane są farmakoterapia i terapia psychologiczna. Wykonywane są zabiegi ostrzykiwania punktów spustowych. Pacjentka podaje znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych (3–4 pkt w skali NRS, maksymalnie do 6 pkt). Zaczęła aktywniej uczestniczyć w życiu rodzinnym, lepiej śpi w nocy. Ćwiczenia spowodowały poprawę jej sprawności.

Wniosek: w przedstawionym przypadku pacjentki z fibromialgią zastosowanie wielokierunkowego leczenia z duloksetyną jako jednej ze składowych farmakoterapii spowodowało zmniejszenie dolegliwości bólowych i wpłynęło na poprawę jakości jej życia.

Przypadek 4.

Kobieta, lat 68, skarży się na rozlane dolegliwości bólowe praktycznie każdej części ciała, najbardziej nasilone w okolicy obręczy barkowej, okolicy lędźwiowej, dłoni, stóp, bioder i kolan, utrzymujące się od 5 lat, a natężone po śmierci męża. Ból ma charakter stały o nasileniu 5–6 pkt w skali NRS, do 9 pkt w sytuacjach stresowych. Jest oceniany przez pacjentkę jako palący, rozdzierający, obezwładniający. Znacząco wpływa na jej sen, nastrój i codzienne funkcjonowanie, przez co chora niechętnie wychodzi z domu. Dodatkowo pacjentka zgłasza uczucie zimna, trudności z pamięcią i koncentracją, skłonność do płaczu. Okresowo występują bóle brzucha, które kojarzy z lekami przeciwbólowymi z grupy NLPZ, częste oddawanie moczu w godzinach nocnych. Schorzenia współistniejące to: nadciśnienie tętnicze (w stałej kontroli), osteoporoza leczona od 7 lat.

W badaniu klinicznym stwierdzono nieznaczne ograniczenie zakresu ruchomości obu stawów ramiennych, ograniczenie zakresu ruchomości w dużych stawach kończyn dolnych i ruchomości kręgosłupa, bolesność punktów tkliwych obręczy barkowej, biodrowej, kolan i bioder. Postawiono diagnozę: fibromialgia (FM). Dotychczas stosowano leczenie nimesulidem 2 × 100 mg p.o., tramadolem 37,5 mg + paracetamolem 375 mg 2–3 razy dziennie, hydroksyzyną 25 mg, co wywołało kołatania serca, zolpidemem 10 mg na noc. Zaproponowano zabiegi akupunktury, ćwiczenia rozluźniające, fizykoterapię. Odstawiono nimesulid, utrzymowano tramadol 37,5 mg + paracetamol 375 mg do 4 razy dziennie, włączono duloksetynę w początkowej dawce 30 mg zwiększanej do 60 mg/24 h w przypadku dobrej tolerancji leku, gabapentynę od 100 mg do 3 × 300 mg/24 h.

Podczas wizyty kontrolnej pacjentka zasygnalizowała, że ze względu na działania niepożądane: kołatania serca, złe samopoczucie, nadmierną senność, zaburzenia równowagi, odstawiła po 4 dniach stosowania zarówno gabapentynę, jak i duloksetynę. Kontynuowane są zabiegi neuromodulacyjne. Utrzymano terapię tramadolem 37,5 mg + paracetamolem 375 mg 4 razy dziennie.

Wniosek: stosując koanalgetyki, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i w związku z tym brak możliwości skutecznego leczenia, co miało miejsce w prezentowanym przypadku.

Poszukuje się ciągle nowych propozycji skutecznych terapii w różnych zespołach przewlekłego bólu. Optymalizacja leczenia farmakologicznego chorych z przewlekłym bólem polega m.in. na odpowiednim, indywidualnym dobraniu kombinacji dostępnych leków ukierunkowanych na mechanizm powstawania bólu na podstawie miejsca działania poszczególnych składników proponowanej terapii. Niezmiennie istotnym elementem, często decydującym o powodzeniu terapii, jest wnikliwa analiza wszystkich objawów przewlekłego bólu występujących u danego pacjenta, która pozwala ocenić dominujący rodzaj dolegliwości. Należy również pamiętać o tym, iż u jednego pacjenta mogą współistnieć różne mechanizmy powstawania bólu, np. może występować równocześnie ból receptorowy z komponentem bólu neuropatycznego. Postępowanie farmakologiczne może zostać precyzyjnie ukierunkowane dzięki właściwemu rozpoznaniu. Należy pamiętać rów-

nież o tym, że zastosowana terapia może spowodować działania niepożądane, które zmniejszają skuteczność leczenia. Należy więc dobrać terapię tak, aby nie tylko uzyskać złagodzenie dolegliwości bólowych, ale także poprawić jakość życia pacjenta. Do poprawy skuteczności leczenia może się przyczynić zastosowanie koanalgetyków, w tym leków przeciwdepresyjnych. Wybierając leki nowszej generacji, które mają lepszy profil bezpieczeństwa, możemy poprawić skuteczność leczenia przeciwbólowego.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Przeklasa-Muszyńska
Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii
i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński
– Collegium Medicum
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
e-mail: aprzemusz@wp.pl

Piśmiennictwo:

1. Bair M.J., Robinson R.L., Katon W., Kroenke K.: Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2433-2445.
2. Brannan S.K., Mallinckrodt C.H., Brown E.B. et al.: Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr. Res.* 2005; 39: 43-53.
3. Fava M., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. et al.: The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J. Clin. Psychiatry* 2004; 65: 521-530.
4. Fava M.: Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J. Clin. Psychiatry* 2002; 63: 305-307.
5. Harden R.N., Oaklander A.L., Burton A.W. et al.: Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med.* 2013; 14(2): 180-229.
6. Jann M.W., Slade J.H.: Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1571-1587.
7. Knotkova H., Pappagallo M.: Adjuvant analgesics. *Med. Clin. North Am.* 2007; 91(1): 113-124.
8. Kroenke K., Bair M.J., Damush T.M. et al.: Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(20): 2099-2110.
9. Przeklasa-Muszyńska A., Kocot-Kępska M., Dobrogowski J.: Leki przeciwdepresyjne stosowane w leczeniu bólu. W: Dobrogowski J., Wordliczek J., Woroń J. (red.): *Farmakoterapia bólu*. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2014: 105-156.
10. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society – part one. *Neurol. Neurochir.* 2014; 48(4): 262-271.

Rola duloksetyny w leczeniu bólu neuropatycznego

The role of duloxetine in treatment of neuropathic pain

dr n. med. Katarzyna Kotfis

Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrego Zatrucia, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Poradnia Leczenia Bólu, Centrum Medyczne Euromedis w Szczecinie

Streszczenie:

Ból neuropatyczny to złożone zjawisko neuropatologiczne, które stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Trudne do interpretacji objawy powodują, że rozpoznanie stawiane jest za późno, a chory z wielomiesięcznym opóźnieniem otrzymuje właściwy schemat leczenia. W terapii stosowane są leki przeciwdepresyjne, takie jak: trójpierścieniowe antydepresanty (amitryptylina czy nortryptylina), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna czy duloksetyna) i leki przeciwpadaczkowe (gabapentyna czy pregabalin), a w bardzo nasilonych dolegliwościach bólowych – opioidy. Jednym z leków dostępnych w leczeniu bólu neuropatycznego jest duloksetyna, silny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Według charakterystyki produktu leczniczego i danych rejestrowych na terenie Polski jest on zalecany w leczeniu depresji, zaburzeń lękowych oraz bólu neuropatycznego związanego z obwodową neuropatią cukrzycową. Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca to 60 mg raz dziennie, jednak w przypadku braku skuteczności dawkowanie można zwiększyć do 120 mg/24 h. Badania wykazują, że najczęściej występujące działania niepożądane podczas stosowania duloksetyny są łagodne i obejmują bóle głowy, nasiloną senność, nudności oraz suchość w jamie ustnej. Niniejsze opracowanie zawiera opis czterech przypadków pacjentów z bólem neuropatycznym, u których z powodzeniem zastosowano duloksetynę w leczeniu bólu przewlekłego.

Słowa kluczowe: duloksetyna, ból neuropatyczny, ból przewlekły, neuropatia cukrzycowa

Abstract:

Neuropathic pain is a complex neuropathologic condition that imposes both diagnostic and therapeutic challenge. Its symptoms are difficult to interpret, therefore the diagnosis is postponed and it takes months for the patient to achieve an effective therapeutic scheme. Medications used in this condition include antidepressants, both tricyclic antidepressants (amitriptyline and nortriptyline) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (venlafaxine or duloxetine), antiepileptics (gabapentin or pregabalin) and in very severe pain – opioids. One of the drugs available in treatment of neuropathic pain is duloxetine, that is a potent inhibitor of the reuptake of serotonin and norepinephrine. According to the manufacturer's information and registration in Poland it is recommended in the treatment of depression, anxiety and neuropathic pain associated with painful diabetic neuropathy. The recommended initial and maintenance dose is 60 mg, which can be increased to 120 mg in case of ineffectiveness. Research has shown that its side effects are mild and include headaches, drowsiness, nausea and dry mouth. This article covers four case reports of patients with neuropathic pain in whom duloxetine was initiated successfully in the treatment of chronic pain.

Key words: duloxetine, neuropathic pain, chronic pain, diabetic neuropathy

WSTĘP

Ból neuropatyczny to niezwykle trudne i złożone zjawisko patologiczne, któremu współczesna medycyna poświęca niewystarczająco dużo uwagi, a odsetek pacjentów z tym schorzeniem jest niedoszacowany. To zaburzenie przewlekłe pojawiające się w konsekwencji uszkodzenia lub zaburzeń funkcjonowania somatosensorycznego układu nerwowego. Za zespół objawów występujących w bólu neuropatycznym odpowiadają choroby OUN, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych czy układów kontroli bólu. Jego złożony obraz stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne, a trudne do interpretacji objawy powodują, że rozpoznanie stawiane jest z opóźnieniem, dopiero przez kolejnego lekarza, z którym pacjent ma styczność.

Postrzeganie bólu neuropatycznego przez jego znaczną komponentę psychiczną utrudnia pacjentowi uzyskanie skutecznego leczenia we wczesnej fazie, ponieważ odsyłany jest on do psychologa lub psychiatry bez postawienia rozpoznania przez lekarza neurologa lub anestesjologa w poradni leczenia bólu.

Zalecana farmakoterapia bólu neuropatycznego obejmuje różne grupy leków, które powinno się łączyć w multimodalne schematy lekowe, aby móc wykorzystać różne mechanizmy działania. Pozwala to na stosowanie najmniejszych skutecznych dawek i ograniczenie występowania działań niepożądanych. W leczeniu wykorzystywane są leki przeciwdepresyjne, takie jak: trójpierścieniowe antydepresanty (amitryptylina czy nortryptylina), inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna czy duloksetyna) i/lub leki przeciwpadaczkowe, jak gabapentyna lub pregabalina, a w bardzo nasilonych dolegliwościach bólowych – opioidy.

Jednym z leków stosowanych powszechnie w leczeniu bólu neuropatycznego jest duloksetyna, silny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Według charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) w Polsce zarejestrowane wskazania obejmują leczenie depresji i zaburzeń lękowych oraz leczenie obwodowej neuropatii cukrzycowej. Od momentu zarejestrowania duloksetyny przez amerykańską Agencję do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) pojawiło się wiele badań, które oceniały jej przydatność w leczeniu innych rodzajów bólu neuropatycznego i zaburzeniach czucia bólu, dlatego aktualnie FDA zatwier-

dziło ją również do leczenia bólu u pacjentów z fibromialgią i w bólach dolnego odcinka kręgosłupa.

Zalecana dawka początkowa i podtrzymująca to 60 mg raz dziennie, lek może być przyjmowany podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku braku skuteczności dawkowanie można podwoić do maksymalnej dawki 120 mg/24 h, ponieważ stężenie leku w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą. U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki do 120 mg może przynieść korzyści. Należy jednak pamiętać, że skuteczność leku powinno się ocenić po 2 miesiącach terapii, ponieważ odpowiedź kliniczna może być opóźniona.

Niniejsze opracowanie obejmuje opis czterech przypadków pacjentów z bólem neuropatycznym, u których z powodzeniem zastosowano duloksetynę w leczeniu bólu przewlekłego. Stosowanie duloksetyny w doświadczeniach własnych autorki niniejszego artykułu wykracza poza zarejestrowane wskazania. Cztery opisy przypadków obejmują chorych, których komponenta neuropatyczna bólu przewlekłego była dominującą skargą – jedna chora jest leczona zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami (obwodowa bolesna neuropatia cukrzycowa), pozostałe trzy pacjentki otrzymały leczenie poza ChPL z bardzo dobrym efektem leczniczym (neuralgia popółpaścowa, fibromialgia, neuralgia nerwu trójdzielnego).

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1. Bolesna neuropatia cukrzycowa

Pacjentka 45-letnia, z rozpoznaną w dzieciństwie cukrzycą typu 1, zgłosiła się do Poradni Leczenia Bólu skierowaną przez lekarza POZ oraz lekarza poradni neurologicznej. Cukrzycy towarzyszyły powikłania narządowe, w tym oftalmopatia i nefropatia cukrzycowa oraz bolesna neuropatia cukrzycowa. Dominującą dolegliwością był ból, głównie nocny, o charakterze pieczenia, z uczuciem mrowienia przechodzącego w rozrywanie, o natężeniu 8 pkt w skali NRS (*numerical rating scale*) w obrębie obu stóp, nieco słabszy w obrębie obu dłoni – 5–6 pkt w skali NRS. Bólowi towarzyszyły zaburzenia czucia powierzchownego w obrębie obu dłoni i stóp oraz zaburzenia czucia temperatury, zobjektywizowane

badaniami dodatkowymi. Badania laboratoryjne i obrazowe obejmujące rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) rdzenia kręgowego i głowy nie wykazywały odchyłań od normy. Prawidłowe stężenie hemoglobiny glikozylowanej wskazywało na właściwie prowadzoną insulinoterapię i wyrównanie cukrzycy.

W leczeniu bólu neuropatycznego dotychczas stosowano gabapentynę w dawce 3×300 mg oraz tramadol w dawce 3×50 mg. W opinii pacjentki leczenie było niewystarczająco skuteczne, a zawroty głowy i nudności występujące po zastosowaniu tramadolu nie pozwalały jej na kontynuowanie życia zawodowego. Po rozpoczęciu terapii w Poradni Leczenia Bólu tramadol został odstawiony, co zupełnie wyeliminowało nudności i wymioty, jednak spotęgowało bóle nocne, powodujące sen przerywany z przebudzeniem co 2–3 h. Z powodu występowania bólów nocnych zastosowano początkowo amitryptylinę, rozpoczynając od dawki 25 mg na noc, którą odstawiono z powodu hipotonii ortostatycznej i niewystarczającej skuteczności przeciwbólowej bez możliwości zwiększenia dawki leku. Do leczenia wprowadzono duloksetynę w dawce 60 mg na noc, co umożliwiło chorej przesypianie 6–7 h w ciągu nocy i zredukowało ból nocny do akceptowalnego. Do poprawy jakości odpoczynku nocnego przyczyniła się dodatkowo terapia w poradni psychologicznej i poprawa higieny snu. Po opanowaniu bólów nocnych możliwe było zmodyfikowanie leczenia gabapentyną, która w opinii pacjentki powodowała ociężałość umysłową, spowolnienie ruchowe zauważalne przez jej współpracowników i brak dawnej jakości pracy. Podjęto próbę wyeliminowania gabapentyny, stopniowo redukując dawki, a do terapii wprowadzono pregabalinę w dawce 2×75 mg. Zmiana schematu leczenia na zestaw: pregabalina w dawce 2×75 mg/24 h + duloksetyna w dawce 1×60 mg/24 h, w perspektywie miesiąca zredukowała ból do akceptowalnego przez pacjentkę poziomu 3 pkt w skali NRS w obrębie kończyn dolnych i 2 pkt w obrębie kończyn górnych oraz przyczyniła się do poprawy jakości życia. Pacjentka zaczęła normalnie funkcjonować, zarówno zawodowo, jak i towarzysko; nadal jest pod stałą kontrolą Poradni Leczenia Bólu.

Poprawa komfortu życia miała jednak wysoką cenę, ponieważ najbardziej skuteczne połączenie leków w terapii bolesnej neuropatii cukrzycowej, czyli równoczesne stosowanie duloksetyny i pregabaliny, to w Polsce leczenie drogie i przez to niedostępne dla wielu chorych. Połącze-

nie duloksetyny z gabapentyną jest opcją zdecydowanie tańszą, jednak aby wdrożyć takie leczenie, pacjent powinien tolerować działania niepożądane gabapentyny.

Przypadek 2. Neuralgia popółpaścowa

Pacjentka 76-letnia z rozpoznaną w lutym 2014 r. neuralgią popółpaścową (PHN, *post herpetic neuralgia*), która wystąpiła po przechorowaniu infekcji spowodowanej wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *varicella zoster virus*), pomimo wczesnego wdrożenia leczenia przeciwwirusowego. Półpasiec zdiagnozowano w obrębie dermatomów Th2–Th4 po stronie lewej. Od początku leczenia ból był bardzo nasilony, 9–10 pkt w skali NRS. Współistniały z nim: choroba niedokrwienna serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP), nadciśnienie tętnicze oraz osteoporoza.

Do Poradni Leczenia Bólu chora trafiła po 2 latach, w marcu 2016 r., po leczeniu w POZ i innej poradni leczenia bólu, którą zlikwidowano. Pacjentka opisywała ból jako nieznosne, uniemożliwiające egzystencję napady przypominające rażenia prądem, przypalania, odczucia dżgania nożem, na bardzo ograniczonym obszarze, ok. 12 cm^2 , z obszarem alodynii dwukrotnie większym niż sam obszar bólu spontanicznego. Dolegliwości zaburzały sen nocny, nie pozwalały chorej na funkcjonowanie w społeczeństwie z powodu niemożności ubrania się w cokolwiek. Pacjentka prezentowała myśli rezygnacyjne. Dotychczas w leczeniu stosowano karbamazepinę, gabapentynę, tramadol, buprenorfinę, amitryptylinę, lignokainę i.v. oraz kapsaicynę, które chora samodzielnie odstawiała, gdy redukcja natężenia bólu była niewystarczająca. W momencie konsultacji pacjentka przyjmowała jedynie gabapentynę w dawce 300 mg–600 mg–600 mg. Wszystkie pozostałe leki określiła jako „już nieskuteczne”. Przy przyjęciu ból został przez nią oceniony na 10 pkt w skali NRS. Pacjentka została skierowana na konsultację psychiatryczną i do poradni psychologicznej. W okresie oczekiwania na konsultację oraz w celu zapewnienia natychmiastowego leczenia zaproponowano następujący schemat terapeutyczny: gabapentyna 600 mg–600 mg–600 mg, oksykodon 20 mg–10 mg–10 mg oraz duloksetyna 30 mg na noc. Po blisko tygodniu leczenia ból został zredukowany do 8 pkt w skali NRS, a po miesiącu – podczas wizyty kontrolnej – oceniono go na 6 pkt w skali NRS. Pacjentka relacjonowała zmianę charakteru

bólu („mniej bezwzględny”), napady zostały zredukowane do kilku w ciągu doby (wcześniej występowało ich kilkanaście w ciągu godziny).

Z uwagi na wiek pacjentki, choroby współistniejące oraz stosowane leki zastosowano duloksetynę w dawce początkowej 30 mg/24 h, po blisko miesiącu wobec braku działań niepożądanych została ona zwiększona do 60 mg/24 h z dobrym efektem analgetycznym. Zwiększenie dawki duloksetyny pozwoliło na odstawienie oksykodonu, który ze względu na współistniejącą POChP nie był lekiem idealnym. Aktualnie, po półrocznym leczeniu, schemat terapeutyczny obejmuje: gabapentynę 300 mg–300 mg + duloksetynę 60 mg/24 h. Nowy zestaw leków przeciwbólowych pozwolił na redukcję NRS z wyjściowych 10 pkt do 2–4 pkt w skali NRS, a także ograniczył epizody bezsenności wywołanej bólem, co spowodowało, że liczba przesypianych godzin w nocy wzrosła z 4 do 7. Zaproponowane leczenie znacznie poprawiło komfort życia chorej i jej codzienne funkcjonowanie.

Przypadek 3. Fibromialgia

Pacjentka, lat 48, z rozpoznaną przez reumatologa w 2012 r. fibromialgią, z uogólnionym bólem o charakterze mięśniowo-szkieletowym, o natężeniu średnio 7 pkt w skali NRS. Bólowi towarzyszyło obniżenie nastroju, pomimo regularnych sesji psychoterapeutycznych. Dodatkowo okresowo występowały bóle brzucha i głowy, chora skarżyła się na bezsenność oraz uczucie przewlekłego zmęczenia i upośledzenie tolerancji wysiłku. Wśród chorób współistniejących występowały astma oskrzelowa oraz nadciśnienie tętnicze. Średnie natężenie bólu według skali NRS wynosiło 7–8 pkt, w okresach zaostrzenia – ok. 9 pkt. Pacjentka była pod opieką Poradni Leczenia Bólu od grudnia 2014 r.

W leczeniu bólu ośrodkowego towarzyszącego fibromialgii od początku stosowano pregabalinę w dawce 2×75 mg/24 h, jednak po początkowym sukcesie terapeutycznym i zmniejszeniu odczuwania bólu do 1–2 pkt w skali NRS chora zaczęła zgłaszać nasilające się stopniowo dolegliwości bólowe (ponownie 6–7 pkt w skali NRS) i zaburzenia snu pod postacią redukcji jego czasu do 4–5/24 h oraz wycofanie z wykonywania codziennych czynności z powodu nasilenia bólu. Próba zwiększenia dawki pregabaliny do 2×150 mg skutkowałą zaburzeniami widzenia, które uniemożliwiały pacjentce

codzienne funkcjonowanie i prowadzenie samochodu. Idea zastosowania duloksetyny w terapii bólu neuropatycznego pojawiła się z powodu jej łagodnego działania przeciwlękowego. Zalecono następujący schemat leczenia: pregabalina w dawce 2×75 mg oraz duloksetyna w dawce 1×60 mg doustnie. Początkowe 2–3 tygodnie nie przyniosły oczekiwanego rezultatu, dlatego dawkę duloksetyny zwiększono do 2×60 mg, co spowodowało ponowną redukcję natężenia bólu do 2 pkt w skali NRS i zdecydowaną poprawę nastroju pacjentki. Pacjentka jest w dalszym ciągu pod opieką Poradni Leczenia Bólu.

Przypadek 4. Neuralgia nerwu trójdzielnego

37-letnia pacjentka z rozpoznaną przez neurologa neuralgią nerwu trójdzielnego, która pojawiła się po leczeniu stomatologicznym (leczenie kanałowe), co spowodowało u niej negatywne nastawienie do jakiejkolwiek terapii interwencyjnej. Pacjentka negowała jakiejkolwiek inne choroby, MRI mózgowia nie wykazał żadnych odchyłań, a wyniki badań laboratoryjnych były w normie. Chora zgłosiła się do Poradni Leczenia Bólu w listopadzie 2014 r. z bólem o natężeniu 9–10 pkt w skali NRS, w leczeniu stosowano karbamazepinę, której nie tolerowała. Początkowo z powodu nietolerancji karbamazepiny wdrożonej przez neurologa zastosowano leczenie pregabalina w dawce 2×150 mg, co spowodowało redukcję bólu z 10 do 7 pkt w skali NRS. W leczeniu proponowano leki przeciwdepresyjne, jednak próby zastosowania amitryptyliny zakończyły się nieakceptowalną przez pacjentkę hipotonią ortostatyczną i osłabieniem afektu, a późniejsza próba zastosowania doksepiny wywołała myśli rezygnacyjne, dlatego czasowo odstąpiono od podaży leków przeciwdepresyjnych. Następnie dołączono oksykodon w dawce 2×10 mg, co skutkowało dalszą redukcją natężenia bólu, do 4 pkt w skali NRS, jednak nasilone nudności i zaparcia towarzyszące terapii opioidowej uniemożliwiły kolejne zwiększenie dawki oksykodonu. W okresie zaostrzenia dolegliwości zastosowano dożylną podaż lignokainy z dobrym, jednak krótkotrwałym efektem terapeutycznym w postaci kilkudniowej poprawy. W obliczu niezadowalającej analgezji i konieczności zwiększenia dawek opioidów do leczenia włączono inhibitor zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny jako element farmakoterapii multimodalnej. Do terapii włączono duloksetynę w wyjściowej

dawce 60 mg/24 h, co znacznie zmniejszyło natężenie bólu do poziomu akceptowanego przez pacjentkę (2–4 pkt w skali NRS). Aktualnie chora opisuje tygodnie bez bólu, sporadyczne napady bólu (1–2 razy w miesiącu) ze znaczną poprawą jakości i długości snu. Od kwietnia 2016 r. pacjentka stosuje terapię w schemacie trójkowym: pregabalina 2 × 150 mg + duloksetyna 1 × 60 mg + oksykodon 2 × 5 mg z dobrym i trwałym efektem przeciwbólowym (1–2 pkt w skali NRS).

DYSKUSJA

Włączenie leków przeciwdepresyjnych do terapii neuropatycznego bólu przewlekłego wykorzystuje ich wpływ na wtórne mechanizmy zstępującego hamowania bólu oraz długoterminową plastyczność molekularną i neuronalną. Wpływ leków antydepresyjnych na noradrenalinę odgrywa dominującą rolę w kontekście leczenia bólu przewlekłego. Hipoteza mechanistyczna sugeruje uruchomienie zstępujących dróg noradrenergicznych, jak również obwodowe uruchomienie wypływu noradrenaliny z włókien współczulnych zaopatrujących zwoje grzbietowe korzeni rdzeniowych. Dominujące znaczenie ma aktywność receptorów α_2 i β_2 w torowaniu bólu neuropatycznego, dlatego inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin mogą wykazywać pośrednie działanie przeciwzapalne, a ich działanie terapeutyczne wzmacnia aktywność układu opioidowego, zwłaszcza z zakresu receptorów opioidowych μ i/lub δ .

Patofizjologiczne uzasadnienie dla stosowania duloksetyny wskazuje, że lek ten jako inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny w wielu krajach jest stosowany nie tylko w depresji, ale również w leczeniu bólu neuropatycznego, zwłaszcza bolesnej neuropatii cukrzycowej. Podsumowanie badań dotyczących skuteczności leczenia bólu neuropatycznego duloksetyną najpełniej zostało opisane jako metaanaliza *Cochrane* w 2010 r., a następnie w roku 2014 – ta wersja obejmowała analizę baz medycznych (*Cochrane Neuromuscular Group Specialized Register*, CENTRAL, DARE, HTA, NHSEED, MEDLINE i EMBASE) oraz aktualnie trwających badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Wybrano badania randomizowane i quasi-randomizowane, które dotyczyły stosowania duloksetyny w leczeniu bolesnej neuropatii obwodowej lub bólu przewlekłego u dorosłych. Zidentyfikowano 18 ba-

dań (6407 uczestników), z czego 8 (2728 pacjentów) dotyczyło bolesnej neuropatii cukrzycowej, 6 (2249 uczestników) obejmowało pacjentów z fibromialgią, 3 badania – pacjentów z depresją i zespołami bólowymi i 1 badanie – chorych z ośrodkowym bólem neuropatycznym. Z przeprowadzonej metaanalizy wynikało, że:

- duloksetyna w dawce 60 mg/24 h jest skuteczna w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej, z ≥ 50 -procentową redukcją bólu po 12 tygodniach leczenia – redukcją ryzyka (RR, *risk reduction ratio*) rzędu 1,73 (95% CI: 1,44 do 2,08), z NNTB rzędu 5 (95% CI: 4 do 7)
- duloksetyna w dawce 60 mg/24 h jest również skuteczna w terapii fibromialgii po 12 tygodniach, RR dla $\geq 50\%$ zmniejszenia bólu na poziomie 1,57 (95% CI: 1,20 do 2,06; NNTB = 8; 95% CI: 4 do 21) i po 28 tygodniach (RR = 1,58; 95% CI: 1,10 do 2,27).

W leczeniu każdego ze schorzeń działania niepożądane duloksetyny są dość częste i uzależnione od zwiększenia dawki leku. Są to zdarzenia o niewielkim stopniu nasilenia, jednak 16% badanych musiało zaprzestać terapii z powodu występowania działań niepożądanych. Dane z 8 badań przeprowadzonych przez producentów duloksetyny wykazały, że dawki od 60 mg do 120 mg/24 h są skuteczne w leczeniu bolesnej neuropatii cukrzycowej; takiego efektu nie osiągnięto jednak w przypadku niższych dawek. Zarówno skuteczność, jak i schemat dawkowania w tym schorzeniu zostały ustalone i nie potrzeba wykonywać kolejnych badań. W leczeniu fibromialgii dane literaturowe nie są już tak silne, a dominującą poprawę osiąga się bardziej poprzez łagodzenie objawów psychicznych niż somatycznych.

W pozostałych rozpoznaniach obejmujących ból neuropatyczny w dalszym ciągu występuje konieczność przeprowadzenia badań, zwłaszcza inicjowanych przez badacza (IIS, *investigator-initiated studies*), aby określić skuteczną dawkę leku. Brakuje badań bezpośrednio porównujących duloksetynę z innymi lekami przeciwdepresyjnymi lub pregabaliną w każdym z poszczególnych rozpoznań. Ponadto niezależne analizy farmakoekonomiczne będą znajdować uzasadnienie dla rutynowego stosowania duloksetyny w leczeniu bólu neuropatycznego.

W terapii bólu przewlekłego, zwłaszcza u osób aktywnych zawodowo i społecznie, niezwykle istotne znaczenie mają działania niepożądane towarzyszące jakiegokolwiek terapii czy interwencji medycznej. Niejednokrotnie

skuteczne leczenie przeciwbólowe jest nieakceptowalne przez pacjenta z powodu działań niepożądanych. W przypadku duloksetyny badania wykazują, że najczęściej występujące działania niepożądane obejmują bóle głowy, nasiloną senność, nudności oraz suchość w jamie ustnej. Do często występujących zaburzeń zaliczają się ponadto: brak apetytu, zaburzenia sfery seksualnej (zmniejszony popęd płciowy, trudność w osiągnięciu orgazmu lub niemożność jego osiągnięcia), zawroty głowy, zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy, zmęczenie.

Dodatkowo, z punktu widzenia anestezjologa piszącego ten artykuł, niezwykle istotne jest kontynuowanie leczenia bólu neuropatycznego w okresie okołoperacyjnym (przed zabiegami i po nich), zwłaszcza u osób starszych, jeśli zabiegi nie są związane z dużym ryzykiem hipotensji. Podobne znaczenie ma poznanie schematu leczenia bólu neuropatycznego pacjentów hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (dane od rodziny czy lekarzy POZ) i kontynuowanie go w zależności od stanu chorego, ponieważ przerwy w terapii powodują nasilone dolegliwości bólowe, niezwykle trudne do opanowania. Mogą one rzutować na występowanie zaburzeń psychicznych, w tym majaczenia stanu ciężkiego na OIT. Przerwanie opracowanego już schematu leczenia bólu neuropatycznego może powodować katastrofalne nasilenie dolegliwości bólowych pacjenta.

PODSUMOWANIE

1. Duloksetyna jest skutecznym lekiem w leczeniu bólu neuropatycznego w schemacie postępowania wielo-

lekowego, stanowiącym dobrą alternatywę dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) jako substancja bezpieczniejsza i lepiej tolerowana.

2. Aktualnie w Polsce duloksetyna jest zarejestrowana w leczeniu bólu neuropatycznego związanego z bolesną neuropatią cukrzycową, jednak na świecie dopuszczona jest w innych postaciach bólu neuropatycznego (fibromialgii, bólu dolnego odcinka kręgosłupa).
3. Nie można wykluczyć, że skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w przebiegu przewlekłej neuropatii oraz fibromialgii może w dużej mierze polegać na łagodzeniu objawów zaburzeń lękowych.
4. Według dostępnych badań dawki skuteczne to 60–120 mg/24 h; w rzadkich przypadkach u starszych pacjentów zastosowanie 30 mg/24 h będzie stanowiło kompromis między skutecznością leczenia a występowaniem działań niepożądanych.
5. Ryzyko sercowo-naczyniowe związane ze stosowaniem duloksetyny jest porównywalne z ryzykiem w grupie stosującej placebo.
6. Leczenie duloksetyną jest przeciwwskazane w chorobach wątroby, ciężkiej niewydolności nerek oraz u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko przełomu nadciśnieniowego.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Katarzyna Kotfis
Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Ostrych Zatruc,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wielkopolskich 72
e-mail: katarzyna.kotfis@pum.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Bouhassira D., Lantéri-Minet M., Attal N. et al.: Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136(3): 380-387.
2. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J.: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Jan 3; (1): CD007115.
3. Kremer M., Salvat E., Muller A. et al.: Antidepressants and Gabapentinoids in Neuropathic Pain: Mechanistic Insights. *Neuroscience* 2016 Jul 8. pii: S0306-4522(16)30296-2.
4. Attal N., Cruccu G., Baron R. et al.: European Federation of Neurological Societies: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17(9): 1113-1123.
5. Raskin J., Pritchett Y.L., Wang F. et al.: A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Am. Acad. Pain Med.* 2005; 6: 346-356.
6. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część pierwsza. *Ból* 2014; 15(2): 8-18.
7. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014; 15(3): 8-21.
8. Dworkin R.H., O'Connor A.B., Audette J. et al.: Recommendations for the Pharmacological Management of neuropathic pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(3): 3-514.
9. Charakterystyka produktu leczniczego. Dulsevia. 18.11.2015.

Doświadczenia własne z zastosowaniem duloksetyny w leczeniu bolesnej polineuropatii cukrzycowej

Experience with the use of duloxetine in treatment of the painful diabetic polyneuropathy

lek. Agnieszka Sękowska^{1,2}

¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Poradnia Leczenia Bólu
Kierownik Kliniki: dr n. med. Małgorzata Malec-Milewska

² II Klinika Ginekologii i Położnictwa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Romuald Dębski

Streszczenie:

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) należą, obok trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych oraz gabapentynoidów, do leków pierwszego wyboru w bolesnej polineuropatii cukrzycowej. Dotychczas w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanym przedstawicielem SNRI była wenlafaksyna, jednak należy pamiętać, że jej użycie w bolesnej polineuropatii cukrzycowej jest pozarejestracyjne. Powszechne stosowanie oryginalnego preparatu duloksetyny, mającego rejestrację w obwodowej neuropatii cukrzycowej, znacznie ograniczała cena. Dopiero wprowadzenie preparatu generycznego stworzyło realną alternatywę w leczeniu polineuropatii w przebiegu cukrzycy, szczególnie w sytuacjach, kiedy niezbędna jest szybka równoczesna blokada wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. W pracy przedstawiono opisy trzech przypadków klinicznych terapii duloksetyną.

Słowa kluczowe: duloksetyna, SNRI, bolesna polineuropatia cukrzycowa

Abstract:

Reuptake inhibitors of serotonin and norepinephrine (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) are, next to TCAs (tricyclic antidepressants) and gabapentin or pregabalin, the drugs of first choice in treatment of the painful diabetic polyneuropathy. So far, in clinical practice, the most widely used representative of SNRI was venlafaxine, but one should remember that its application in the treatment of painful diabetic polyneuropathy is an off-label praxis. Widespread use of the original preparation of duloxetine, which has a registration in peripheral diabetic neuropathy, is greatly limited by its price. Introducing the generic preparation of duloxetine opened a viable alternative for the treatment of neuropathy in diabetes, especially when fast simultaneous blockade of reuptake of norepinephrine and serotonin is desired. In this paper we present description of three clinical cases of duloxetine therapy.

Key words: duloxetine, SNRI, painful diabetic polyneuropathy

WSTĘP

Ból neuropatyczny stanowi duże wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Mimo że coraz więcej wiemy na temat jego mechanizmów i opublikowano wiele badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wielu leków, to leczenie tego rodzaju bólu wciąż budzi liczne wątpliwości. Ból neuropatyczny w praktyce jest rozpoznawany rzadziej niż wskazują na to badania epidemiologiczne, w efekcie wielu chorych nie uzyskuje satysfakcjonującego wyniku leczenia. Jego rozpoznanie może zostać ustalone na podstawie wyników wywiadu i badania przedmiotowego, uwzględniającego zwłaszcza zaburzenia czucia. Do najczęstszych i najlepiej poznanych zespołów obwodowego bólu neuropatycznego zalicza się:

- bolesną neuropatię cukrzycową
- neuralgię trójdzielną
- neuralgię popółpałcową.

Lekami pierwszego wyboru w farmakologicznym leczeniu bólu neuropatycznego są: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*), gabapentyna, pregabalina, opioidy i lidokaina w plastrach.

Duloksetyna należy do SNRI, słabo hamuje wychwyt zwrotny dopaminy i nie ma istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych ani adrenergicznych. W sposób zależny od dawki zwiększa zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu [1–3].

W badaniach na różnorodnych modelach bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym duloksetyna normalizowała próg bólowy i zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu bólu ciągłego. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez tę substancję polega na wzmocnieniu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [4].

Duloksetyna w Polsce jest zarejestrowana w terapii zaburzeń lękowych, dużych zaburzeń depresyjnych i w bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej [1, 4].

Natomiast przez FDA (*Food and Drug Administration*) została ona zatwierdzona także do leczenia bólu w fibromialgii i bólów dolnego odcinka kręgosłupa [1].

Dawka początkowa duloksetyny i jednocześnie zalecana podtrzymująca wynosi 60 mg/24 h i może być przyjmowana podczas posiłków lub między nimi. Stężenie duloksetyny w osoczu odznacza się dużą zmiennością osobniczą, dlatego u części pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na dawkę 60 mg, zwiększenie jej do 120 mg może przynieść korzyści.

Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Jeśli po tym okresie pozostaje ona niewystarczająca, to osiągnięcie lepszych wyników jest mało prawdopodobne [4].

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

W sierpniu 2016 r. do poradni leczenia bólu (PLB) zgłosił się 61-letni mężczyzna skierowany przez neurologa z rozpoznaniem wstępnym neuropatii cukrzycowej. W wywiadzie:

- cukrzyca typu 2
- nadciśnienie tętnicze
- napadowe zaburzenia rytmu
- przerost gruczołu krokowego
- nadwaga
- nikotynizm.

Pierwsze dolegliwości pod postacią drętwienia i mrowienia kończyn dolnych i górnych pojawiły się w maju 2015 r. We wrześniu 2015 r. pacjent zgłosił się do lekarza pierwszego kontaktu. Ten zdiagnozował cukrzycę typu 2, nadciśnienie tętnicze i nadwagę, przepisał hydrochlorotiazyd z walsartanem, betaksolol, metforminę oraz dał zalecenia dietetyczne. Około 4 tygodni później nastąpiła normalizacja ciśnienia tętniczego i stężenia glukozy.

Przed zgłoszeniem się do PLB pacjent przyjmował z powodu bólu: gabapentynę 1200 mg (3 × 400 mg), kwas α -liponowy, serię zastrzyków witaminy B₆. Leczenie nie przyniosło oczekiwanej poprawy.

Przy przyjęciu w PLB pacjent zgłaszał silny stały ból z zaostreniami. Miał on charakter pieczenia i klucia przede wszystkim w kończynach dolnych (w dystalnej części) oraz w dłoniach. W 10-stopniowej skali NRS (*Numerical Rating Scale*) dolegliwości zostały ocenione na 7, a ostre napady bólu na 9. Poziom bólu był wyraźnie uzależniony

od temperatury: zimno nasilało dolegliwości, natomiast ciepło przynosiło znaczną ulgę w bólu.

W badaniu elektromiograficznym (EMG) potwierdzono przewlekłą odsiebłą, ciężką polineuropatię czuciowo-ruchową typu aksonalnego.

W PLB zaproponowano zamianę dotychczas stosowanej gabapentyny na pregabalinę w dawce 150 mg/24 h (2 × 75 mg), utrzymano terapię kwasem α-liponowym oraz zalecenia dietetyczne.

Po 2 tygodniach leczenia zmniejszyło się nasilenie bólu podstawowego (z 7 do 5) i spadła liczba ostrych napadów bólu. Zaproponowano zwiększenie dawki pregabaliny do 300 mg/24 h. Jednak z powodu działań niepożądanych (zawrotów głowy, senności) zmniejszono ją do dawki początkowej (150 mg/24 h) i dołączono duloksetynę (60 mg/24 h).

Podczas wizyty kontrolnej odnotowano dalsze zmniejszanie się bólu, który został oceniony na 3–4, dodatkowo przestały występować ostre napady i dolegliwości w nocy. Planowana jest ponowna próba zwiększenia dawki pregabaliny do 300 mg/24 h.

Komentarz

Decyzja o rozpoczęciu leczenia duloksetyną wynikała z istnienia chorób dodatkowych i dotychczasowego przebiegu leczenia przeciwbólowego.

Grupą o ugruntowanej pozycji wśród leków zalecanych w bolesnej neuropatii cukrzycowej są TLPD, a szczególnie amitryptylina. Wielu ekspertów uważa je za leki z wyboru w tym wskazaniu ze względu na dobre wskaźniki terapeutyczne dla bólu neuropatycznego: NNT (*number needed to treat*) = 2,1 (1,8–3,9). Stosowanie amitryptyliny ogranicza jednak ryzyko poważnych działań niepożądanych.

TLPD mogą wywoływać wiele działań niepożądanych, np.: suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia rytmu serca i podwójne widzenie. W trakcie terapii mogą występować również: zaburzenia poznawcze, nadmierna sedacja, hipotonia ortostatyczna i zmniejszenie libido. Szczególną ostrożność podczas stosowania amitryptyliny należy zachować u pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami układu sercowo-naczyniowego, z jaskrą z wąskim kątem przesączania oraz u mężczyzn z przerostem gruczołu krokowego [3, 5]. Bardzo podkreśla się ryzyko kardi toksyczności po TLPD. *Neuropathic Pain Special Interest Group* (NeuPSIG) rekomenduje: zachowanie ostrożności u pacjentów z choro-

bami układu sercowo-naczyniowego, uprzednie wykonanie elektrokardiogramu u pacjentów powyżej 40. r.ż. i (o ile jest to możliwe) stosowanie dawek mniejszych niż 100 mg/24 h. Z kolei *American Geriatrics Society* w ogóle nie zaleca stosowania TLPD u pacjentów po 65. r.ż. Leczenie amitryptyliną rozpoczyna się od dawki dobowej 10–25 mg i stopniowo zwiększa ją do 50–150 mg/24 h. Ustalanie optymalnej dawki terapeutycznej trwa ok. 8–12 tygodni. O braku skuteczności i konieczności zmiany preparatu można mówić dopiero po 3–4 tygodniach stosowania stabilnej dawki leku. Natomiast leczenie do uzyskania efektu terapeutycznego powinno trwać co najmniej 6–8 tygodni, przy czym minimum przez 2 tygodnie powinna być stosowana maksymalna tolerowana dawka [2, 3, 5].

W opisywanym przypadku ze względu na choroby towarzyszące (nadciśnienie tętnicze, napadowe zaburzenia rytmu, przerost gruczołu krokowego) amitryptylina nie była właściwym lekiem. Z wywiadu wiemy również, że zastosowanie gabapentyny w maksymalnej tolerowanej dawce (1200 mg/24 h) nie zapewniło korzystnego efektu terapeutycznego. Wydaje się, że z powyższych powodów terapią z wyboru u opisywanego chorego było połączenie pregabaliny z duloksetyną.

Za wyborem pregabaliny przemawiał również fakt, że powoduje ona bardziej specyficzny efekt przeciwbólowy w bólu neuropatycznym w stosunku do gabapentyny. Nie wchodzi także w klinicznie istotne interakcje z innymi lekami w polifarmakoterapii i obciążona jest małym ryzykiem wywołania polekowych działań niepożądanych.

Przypadek 2.

W lipcu 2016 r. do PLB zgłosiła się 72-letnia pacjentka skierowana przez lekarza medycyny rodzinnej z rozpoznaniem wstępnym mononeuropatii kończyny górnej lewej. W wywiadzie:

- cukrzyca typu 2 leczona insuliną (od 22 lat)
- choroba wieńcowa
- nadciśnienie tętnicze
- hipercholesterolemia
- nadwaga
- stan po cholecystektomii
- stan po operacji żyłaków
- stan po operacji zaćmy.

Pierwsze dolegliwości pod postacią mrowienia pojawiły się przed 4 laty. Przed zgłoszeniem się do PLB pacjentka przyjmowała z powodu bólu: gabapentynę 600 mg (3 × 200 mg), wenlafaksynę 150 mg/24 h, kwas α-liponowy, jednak nie odnotowano poprawy.

Przy przyjęciu w PLB pacjentka zgłaszała silny, stały ból przebiegający z zaostrzeniami. Miał on charakter mrowienia, drętwienia, klucia, zlokalizowany był przede wszystkim w lewej dłoni i nasilał się w nocy. Po zebraniu szczegółowego wywiadu i po badaniu przedmiotowym stwierdzono, że dolegliwości bólowe dotyczą również prawej kończyny górnej, obu kończyn dolnych (głównie stóp) i mają charakter pieczenia. W skali NRS dolegliwości zostały ocenione na 9 w kończynie górnej lewej, a w pozostałych obszarach na 5. Ból nasilał się w nocy.

Ponieważ silne dolegliwości bólowe utrzymywały się mimo stosowania farmakoterapii, zalecono jej zmianę: stopniowe odstawienie wenlafaksyny, włączenie duloksetyny (początkowo 30 mg/24 h) oraz zastąpienie gabapentyny pregabalina (75 mg/24 h). Powolne zwiększanie dawek koanalgetyków zalecono z powodu zgłaszanych przez pacjentkę działań niepożądanych (senności, zawrotów głowy, zaburzeń równowagi) przy wcześniejszej farmakoterapii.

Ze względu na stwierdzone w badaniu przedmiotowym cechy zespołu cieśni nadgarstka lewego zlecono w sierpniu 2016 r. weryfikujące badanie EMG. Potwierdziło ono ciężkie uszkodzenie nerwu pośrodkowego lewego (cieśń ekstremalna) z nakładającymi się objawami polineuropatii czuciowej.

Po 10 dniach przy dobrej tolerancji leczenia zwiększono dawkę duloksetyny do 60 mg/24 h (2 × 30 mg) i pregabaliny do 150 mg/24 h (2 × 75 mg). Po 4 tygodniach nastąpiła znaczna poprawa, z wyjątkiem bólu w kończynie górnej lewej.

Poproszono o konsultację w klinice chirurgii plastycznej, gdzie pacjentka została zakwalifikowana do pilnej operacji zespołu cieśni (sierpień 2016 r.).

Po kolejnych 6 tygodniach podczas wizyty kontrolnej stwierdzono utrzymywanie się znacznej ulgi w obrębie kończyn dolnych i kończyny górnej prawej oraz znaczne zmniejszenie bólu w kończynie zoperowanej.

Obecnie pacjentka jest w trakcie rehabilitacji. Przyjmuje zalecone dawki leków i czuje się znacznie lepiej, w nocy dobrze śpi. Ból utrzymuje się na poziomie 2–3 w skali NRS.

Komentarz

Również w przypadku tej pacjentki decyzja o rozpoczęciu leczenia duloksetyną wynikała z chorób dodatkowych i dotychczasowego przebiegu leczenia przeciwbólowego. Chorzy na cukrzycę są bardziej podatni na uszkodzenie nerwów obwodowych i dlatego znacznie częściej dochodzi u nich do powstania zespołów z ucisku, np. zespołu cieśni nadgarstka, który występuje w blisko 25% przypadków neuropatii cukrzycowej [1]. U opisywanej pacjentki wystąpiły dwie przyczyny bólu neuropatycznego: bolesna polineuropatia cukrzycowa oraz zespół cieśni nadgarstka. Zaordynowano zatem terapię wielokierunkową.

Z powodu chorób dodatkowych (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze) i wieku (> 65. r.ż.) amitryptylina była przeciwwskazana. Najlepszym wyborem pozostało więc połączenie pregabaliny i duloksetyny. Stopniowe miareczkowanie dawki tolerowanej i skutecznej terapeutycznie jest postępowaniem z wyboru, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym. Takie działanie okazało się efektywne także u opisaney pacjentki.

Przypadek 3.

W sierpniu 2016 r. do PLB zgłosił się 71-letni pacjent skierowany przez lekarza medycyny rodzinnej z rozpoznaniem wstępnym czuciowej polineuropatii cukrzycowej, bólu krzyża. W wywiadzie:

- cukrzyca typu 2 leczona doustnie (metforminą)
- nadciśnienie tętnicze
- hipercholesterolemia
- astma oskrzelowa
- zespół niespokojnych nóg
- niedobór witaminy B₁₂
- nietolerancja preparatów tramadolu.

Z powodu dolegliwości bólowych pacjent przyjmował kwas α-liponowy 600 mg (1 × 1), amitryptylinę 10 mg (1 × 1) oraz doraźnie paracetamol w dawce maksymalnej 3 g/24 h.

Przy przyjęciu w PLB chory odczuwał silny, stały ból o natężeniu 5 w skali NRS, przebiegający z zaostrzeniami do 8–9. Miał on charakter pieczenia i klucia przede wszystkim w obu podudziach i stopach, z uczuciem ciężkości stóp i zaburzeniami czucia, które nasilały się w nocy. Drugim rodzajem bólu był ból krzyża oceniany na 5 w skali NRS.

Ponieważ silne dolegliwości bólowe utrzymywały się mimo stosowania farmakoterapii, zalecono jej zmianę: stopniowe zwiększenie dawki amitryptyliny do 75 mg/24 h (w dawkach podzielonych), dołączenie gabapentyny w dawce 300 mg/24 h (3×100 mg), zwiększonej do 600 mg/24 h (3×200 mg).

Podczas wizyty kontrolnej po 4 tygodniach pacjent zgłosił zmniejszenie dolegliwości. Ból oceniał na 3–4 w skali NRS, ale pojawiły się działania niepożądane związane ze zwiększaniem dawki amitryptyliny: senność, uczucie kołatania serca, zaparcie. Zaproponowano odstawienie amitryptyliny i włączenie duloksetyny w dawce 30 mg/24 h, po kilku dniach zwiększonej dawki do 60 mg/24 h.

Zalecone dawki wywołały dalszą poprawę, która nadal się utrzymuje. Znacznie zmniejszyły się także dolegliwości ze strony odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa.

Komentarz

Decyzja o rozpoczęciu terapii duloksetyną w opisywanym przypadku wynikała z przebiegu dotychczasowego leczenia przeciwbólowego, wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem amitryptyliny oraz z preferencji pacjenta.

Zgodnie z rekomendacjami dotyczącymi bolesnej neuropatii cukrzycowej włączono gabapentynoid, w tym przypadku gabapentynę. Z powodu działań niepożądanych amitryptylinę zastąpiono duloksetyną.

PODSUMOWANIE

Neuropatia cukrzycowa to najczęstsze przewlekłe powikłanie cukrzycy. Występuje u ok. 8–10% pacjentów w momencie rozpoznania cukrzycy i u 45–60% po 25 latach choroby. Odsetek chorych z neuropatią jest największy w grupie najgorzej wyrównanej cukrzycy. Ból często stanowi pierwszy objaw choroby. Uszkodzeniu przez cukrzycę ulegają wszystkie rodzaje włókien nerwowych (czuciowych, ruchowych i autonomicznych): zarówno grube i mielinizowane, jak i cienkie, niemielinizowane. Mogą one dotyczyć aksonu (neuropatia aksonalna), a także mieliny (neuropatia demielinizacyjna). Najczęściej ulegają mu włókna nerwowe w nerwach obwodowych, splotach (pleksopatia) i korzeniach (poliradikuloneuropatia cukrzycowa), rzadziej w nerwach czaszkowych, np. gałkoruchowych [1–3].

U ok. 5% chorych, u których bolesna neuropatia wiąże się z zaburzeniami w autonomicznym układzie nerwowym, ból może być zależny od układu współczulnego.

Najczęstsza forma bolesnej neuropatii cukrzycowej to przewlekła dystalna symetryczna polineuropatia czuciowo-ruchowa, ból występuje w blisko 20–30% jej przypadków. Znacznie rzadsze są ostra bólowa polineuropatia czuciowa czy asymetryczna poliradikulopleksopatia oraz mononeuropatie, neuropatie nerwów czaszkowych i uszkodzenia układu współczulnego.

Czynniki ryzyka rozwoju bolesnej neuropatii nie zostały dokładnie określone. Do udowodnionych czynników mogących sprzyjać rozwojowi bólu neuropatycznego należą: słaba kontrola glikemii, wysokie stężenie triglicerydów, mikroalbuminuria w przebiegu neuropatii, długi czas trwania choroby, starszy wiek pacjenta, otyłość, nadciśnienie tętnicze oraz palenie papierosów [1–3].

Ból w neuropatii cukrzycowej ma charakter nocycyptywny (uszkodzenie tkanek) lub neuropatyczny (uszkodzenie układu nerwowego). W wielu przypadkach oba rodzaje współistnieją ze sobą.

Obraz kliniczny polineuropatii cukrzycowej nie różni się od obrazów polineuropatii wywołanych innymi chorobami. Jej przebieg jest indywidualny i słabo przewidywalny. Neuropatia cukrzycowa może przebiegać bez bólu, jedynie z zaburzeniami czucia, i przez długi czas pozostawać nierozpoznana, może też ujawniać się pod postacią niecharakterystycznych objawów narastających powoli i przypominających występujące w wielu innych chorobach. W typowych przypadkach zaczyna się od niewielkich i stopniowo narastających zaburzeń czucia powierzchownego i głębokiego, do których później dołączają: ból, dystalne osłabienie siły mięśniowej, osłabienie lub brak odruchów głębokich, zaniki mięśni oraz zmiany troficzne na skórze. Objawy są z reguły symetryczne, początkowo obejmują stopy i sukcesywnie rozszerzają się w kierunku proksymalnym. Równolegle lub nieco później pojawiają się takie same zmiany w kończynach górnych. Objawy uszkodzenia grubych włókien obejmują zaburzenia czucia ułożenia i wibracji, zwolnienie szybkości przewodzenia w nerwach i zanik odruchów głębokich.

Uszkodzenie włókien cienkich prowadzi do zaburzeń odczuwania bólu i temperatury. Charakterystyczne objawy opisywane przez pacjentów to zwykle zaburzenia czucia: symetryczne bóle samoistne i napadowe, pieczenie, mrowienie, alodynia, hiperalgezia, początkowo w oko-

licy stóp, następnie obejmujące także dłonie (w postaci „skarpetek i rękawiczek”), nasilające się bądź pojawiające przede wszystkim w nocy i pod wpływem stresu [1, 3, 5]. Leczenie neuropatii cukrzycowej, zwłaszcza zaawansowanej, jest trudne i często nieskuteczne. Całkowite ustąpienie bólu lub redukcję jego natężenia o połowę udaje się osiągnąć jedynie u 50% chorych. Z tego powodu szczególnego znaczenia nabierają działania profilaktyczne: wykrywanie cukrzycy i jej wyrównanie metaboliczne, leczenie insuliną lub lekami doustnymi zabezpieczające stałe utrzymywanie się wartości glikemii w granicach normy, odpowiedni tryb życia pacjenta, w tym przestrzeganie przez niego właściwej diety.

Dysponujemy wieloma dowodami na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie polineuropatii cukrzycowej. Dlatego w jej leczeniu stosowane są zarówno leki ukierunkowane na procesy prowadzące do jej rozwoju, jak i leki działające objawowo i powodujące zmniejszenie bólu oraz poprawę jakości życia. Wśród substancji nakierowanych na patogenezę polineuropatii cukrzycowej w zastosowaniu klinicznym jest kwas α -liponowy w dawce 600 mg/24 h [1–3].

W ostatnich latach ukazało się kilka zaleceń dotyczących leczenia bolesnej polineuropatii cukrzycowej. Wszystkie one wskazują TLPD, $\alpha_2\delta$ ligandy kanału wapniowego i SNRI jako leki pierwszego wyboru. Dopiero w kolejnych wyborach poleca się tramadol, sam lub z acetaminofenem, lub silne opioidy [2].

PODSUMOWANIE ZALECEŃ LECZENIA BOLESNEJ POLINEUROPATII CUKRZYCOWEJ

1. U chorych na cukrzycę należy podjąć działania profilaktyczne nakierowane na utrzymanie wartości glikemii ściśle w zalecanych granicach.
2. Lekami pierwszego wyboru w bolesnej polineuropatii cukrzycowej są: TLPD, pregabalina i gabapentyna oraz duloksetyna i wenlafaksyna ER.
3. Lekami drugiego wyboru są tramadol i silne opioidy.
4. Leczenie należy rozpocząć od jednego leku wybranego na podstawie indywidualnych przeciwwskazań i chorób współistniejących. Jeśli nie jest on skuteczny lub wywołał działania niepożądane, to zaleca się zmianę na inny preparat pierwszego wyboru, ale z innej grupy terapeutycznej.
5. W przypadku braku skuteczności leku z grupy pierwszego wyboru zaleca się zmianę na lek drugiego wyboru (również najlepiej na preparat o innym mechanizmie działania) lub dodanie innego leku pierwszego lub drugiego wyboru z zachowaniem zasad racjonalnej farmakoterapii [1].

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Sękowska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie,
Poradnia Leczenia Bólu
e-mail: asekosia@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo:

1. Szczudlik A., Dobrogowski J., Wordliczek J. et al.: Rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego: przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Towarzystwa Neurologicznego – część druga. *Ból* 2014; 15(3): 8-21.
2. Dobrogowski J., Wordliczek J.: Terapia bólu neuropatycznego. *Nowa Medycyna* 2002; 5: 10-16.
3. Kocot-Kępska M., Przeklasa-Muszyńska A., Dobrogowski J.: Leczenie bólu neuropatycznego. W: Malec-Milewska M., Woroń J. (red.): *Kompendium leczenia bólu*. Medical Education, Warszawa 2012: 75-85.
4. Charakterystyka produktu leczniczego. Dulsevia. 18.11.2015.
5. Andres J., Dobrogowski J. (red.): *Neurologia, znieczulenie regionalne i terapia bólu*. Ośrodek Regionalny CEEA w Krakowie, Kraków 2011: 239-253.

DULSEVIA®

duloksetyna

30 mg 60 mg 28 kapsulek dojelitowych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Dulsevia, 30 mg, kapsułka dojelitowa, twarda Dulsevia, 60 mg, kapsułka dojelitowa, twarda. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda kapsułka dojelitowa, twarda: zawiera 30 mg duloksetyny (*Duloxetine*) (w postaci duloksetyny chlorowodoru). Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 60 mg duloksetyny (*Duloxetine*) (w postaci duloksetyny chlorowodoru). Substancja pomocnicza o znaczącym działaniu: sacharoza, 30 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera do 43 mg sacharyzy 60 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera do 87 mg sacharyzy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Kapsułka dojelitowa, twarda 30 mg: białe do prawie białych peletki w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (średnia długość: 15,9 mm). Kapsuły kapsułki jest biały a większość kapsułek jest ciemnoniebieskie. Na kapsuś kapsułki znajduje się czarny napis „30”. 60 mg: białe do prawie białych peletki w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 1 (średnia długość: 19,4 mm). Kapsuły kapsułki jest żółtawozielony a większość kapsułek jest ciemnoniebieskie. Na kapsuś kapsułki znajduje się czarny napis „60”. **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** **4.1 Wskazania do stosowania** Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych. Produkt leczniczy Dulsevia jest wskazany do stosowania u dorosłych. Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania** **Dawkowanie** *Duże zaburzenia depresyjne* Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdrobnoustrojowe zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie i podjęli decyzję o zavrachajacych epizodach dużej depresji w wywiadzie można rozważyć dalsze długoterminowe leczenie dawką od 60 mg do 120 mg na dobę. *Zaburzenia lękowe uogólnione* Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli zavrachajacy stonowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów. U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę. Też zalecenia dotyczące dawkowania powyższe. Wykazano skuteczność dawki do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom. *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej* Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz punkt 5.2). Dlatego, u niektórych pacjentów u których nie uzyskano dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z występującą dawką początkową odpowiedź kliniczną mała prawdopodobnie jest osiągnięcie lepszych wyników. Należy regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oceniać korzyści z leczenia (patrz punkt 5.1). *Specjalne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku* Nie zaleca się dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Dulsevia u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub zaburzeniami lękowymi uogólnionymi w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 4.5.2). *Zaburzenia czynności wątroby* Stosowanie produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). *Zaburzenia czynności nerek* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (kłębski kreatyniny <30 do 80 ml/min). Stosowanie produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane (kłębski kreatyniny <30 ml/min; patrz punkt 4.3). *ciężka i młodość* Duloksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Brak dostępnych danych. *Przerwanie leczenia* Należy unikać nagłego przerwania stosowania duloksetyny. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym Dulsevia należy stopniowo zmniejszać dawkę w ciągu przynajmniej 1 i 2 tygodni w tym zmieniać rytmika wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie do zmielenia dla pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dawkę, stopniowo zmniejszając dawkę, ale w wolniejszym tempie. *Sposób podawania produktu leczniczego Dulsevia* jest przeznaczony do stosowania doustnego. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Przeciwwskazane jest jednocześnie stosowanie produktu leczniczego Dulsevia z nieselektywnymi, niedrobnoustrojowymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5). Choroba wątroby powod

Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego ¹ Zapalenie żołądka i jelit Objawianie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia polikaliana	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny oddech
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Zapalenie wątroby ¹ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby ¹ Żółtaczka ²
Zaburzenia skóry i ranki podskórnej	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Nadwrażliwość na światło Zwiększona skłonność do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ² Obrzęk naczyńioruchowy ² Zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i ranki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy Kurcze mięśni	Szyzmoczenie mięśni Organie mięśni	Szaczkosiskisk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parca na pecherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok w obrębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekiotok Hyperprolaktynemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Upadki ³ Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ¹ Złże samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze/Zmęczenie Uczucie gorąca Zaburzenia chodu	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

¹Długaki i sumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia. ²Nieodnośnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia. ³Patrz punkt 4.4. ⁴Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia. ⁵Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii doustnej lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). ⁶Częstość występowania działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. ⁷Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo. ⁸Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (>65 lat). ⁹c. opis wybranych działań niepożądanych Przerwanie stosowania doustnej (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub mrowienie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia sennie), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika. Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRi oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, kiedy kontynuacja leczenia doustnej nie jest już konieczna (patrz punkt 4.2 i 4.4). W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano doustne u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotnie statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych doustnie. Zarówno u pacjentów leczonych doustnie, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia badań badań, trwających do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej doustnie i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leżonej doustnie. Zaoberwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych doustnie. W grupie leżonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów. Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych doustnie nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych doustnie i u pacjentów otrzymujących placebo. ¹⁰Dzieci i młodzież Łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi były leczonych doustnie w badaniach klinicznych. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu doustnej u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Łącznie u 467 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży początkowo losowo przyporządkowanych do grupy otrzymującej doustną w badaniach klinicznych odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 1,1 kg po 10 tygodniach w porównaniu z obserwowanym zmniejszeniem o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, po okresie przedłużenia badania trwającego od czterech do sześciu miesięcy u pacjentów zazwyczaj obserwowano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanego procentowego masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników. W trwających do 9 miesięcy badaniach, u dzieci i młodzieży leczonych doustnie obserwowano mniej o 1% całkowitą średnią wzrost na siatce centylowej (mniej o 2% u dzieci w wieku od 7 do 11 lat i więcej o 0,3% u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat) (patrz punkt 4.4). Zgłaszanie podejrzewanych działań

DULSEVIA®

duloksetyna

30 mg 60 mg 28 kapsulek dojelitowych

SIŁA UMYŚŁU I UKOJENIE W BÓLU



**Dulsevia® - skuteczna dla pacjenta,
wygodna dla lekarza^{1,2}**



