

Farmakologický profil Cymbalty

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN, a.s. a FZS Univerzity Pardubice

Cymbalta je produkt firmy Eli Lilly. Účinnou látkou je duloxetin hydrochlorid v dávce 30 anebo 60 mg v enterosolventních tabletách. Duloxetin je duální selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) na neuronálních synapsích. Efekt duloxetinu na další mediátory je zanedbatelný – relativně nejvíce působí na dopamin, podstatně méně na adrenalin, histamin, acetylcholin, opioidy, glutamát a kyselinu gama-amino-máselná (GABA). Oba cílové mediátory – serotonin a noradrenalin – se účastní na modulaci centrálních drah bolesti, a to převážně cestou descendentních inhibičních drah. Nerovnováha inhibičních pochodů se podílí na centrální senzitivaci a hyperexcitabilitě spinálních i supraspinálních drah. Dysbalance inhibičních pochodů se může manifestovat několika typy bolestí, včetně bolesti neuropatické (Ambler, 2009).

Klíčová slova: Cymbalta, farmakologický profil.

Pharmacological profile of Cymbalta

Cymbalta is manufactured by Eli Lilly. The active substance is duloxetine hydrochloride in a dose of 30 or 60 mg in enteric soluble tablets. Duloxetine is a dual selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) at neuronal synapses. The effect of duloxetine on other mediators is negligible, acting relatively most on dopamine and substantially less on epinephrine, histamine, acetylcholine, opioids, glutamate, and gamma-aminobutyric acid (GABA). Both the target mediators, i.e. serotonin and norepinephrine, are engaged in the modulation of central pain pathways, predominantly via descending inhibitory pathways. Imbalance of inhibitory processes is involved in central sensitization and hyperexcitability of the spinal and supraspinal pathways. Imbalance of inhibitory processes can be manifested by several types of pain, including neuropathic pain (Ambler, 2009).

Key words: Cymbalta, pharmacological profile.

Seznam zkratk

BPI-MSF – brief pain inventory modified short form
CGI-I – clinical global impression of improvement
CK – kreatin kináza
DUL – duloxetin
FDA – food and drug administration
GABA – kyselina gama-amino-máselná
HADS – hospital anxiety and depression scale
IMAO – inhibitory monoaminoxidázy
NNT – number needed to treat
PGB – pregabalin
PGI-I – patient global impression of improvement
SNRI – inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu a noradrenalinu
SSRI – inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu

Farmakologie

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva. Kód ATC: N06AX21

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu s minimálním efektem na další mediátory. V závislosti na dávce zvyšuje koncentraci serotoninu a noradrenalinu v různých oblastech mozku a míchy. V preklinických modelech duloxetin normalizoval práh bolesti. Inhibiční účinek du-

loxetinu na bolest je výsledkem potenciace descendentních bolest inhibujících drah v centrálním nervovém systému.

Duloxetin je ve velké míře metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfním CYP2D6) s následnou konjugací. Farmakokinetika vykazuje velkou interindividuální variabilitu, částečně kvůli pohlaví, věku, kuřáckým návykům a typu metabolizátorů CYP2D6. Duloxetin se dobře vstřebává a maximální hladinu dosahuje za 6 hodin po požití. Jídlo prodlužuje dobu nutnou k dosažení maxima ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (o 11 %). Tyto změny nejsou klinicky významné, ale podání duloxetinu s jídlem lze využít k prevenci potenciálních úvodních vedlejších účinků (nauzea). Přibližně z 96 % se duloxetin váže na plazmatické bílkoviny. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí jater nebo ledvin. Duloxetin je ve velké míře metabolizován a metabolity se vylučují močí. Poločas eliminace je od 8 do 17 hodin (v průměru 12 hodin). Mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen o 50 % nižší). Poločas eliminace duloxetinu se u starších pacientek (nad 65 let) zvyšuje o 25 %. Pacienti s ledvinným onemocněním v konečné fázi (na dialýze) měli maximální koncentraci duloxetinu dvojnásobnou. Středně těžká jaterní choroba významně ovlivní farmakokinetiku duloxetinu – zdánlivá plazmatická clearance byla o 79 % nižší a zdánlivý konečný poločas 2,3× delší.

Neurol. praxi 2014; 15(3): 161–163

Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti preparátu. Ve standardní sérii testů duloxetin nevykazoval genotoxicitu a u potkanů nebyl karcinogenní.

Klinické údaje

Terapeutické indikace: depresivní porucha, diabetická periferní neuropatická bolest, generalizovaná úzkostná porucha.

Dávkování: zahájení léčby 30 mg jednou denně (večer) po dobu několika dnů (3–7 dnů). Udržovací léčba 60 mg jednou denně a při nedostatečném efektu (u deprese a bolestivé diabetické neuropatie) 120 mg denně v rovnoměrně rozdělených dávkách. Cymbalta je na trhu k dispozici v baleních 7×30 mg a 28×60 mg enterosolventní tvrdé tobolky.

U **pediatrické populace** se nemá duloxetin užívat k léčbě depresivní poruchy a v indikacích bolestivá diabetická neuropatie a generalizovaná úzkostná porucha nebyla bezpečnost a účinnost stanovena.

U **starších pacientů** není dávka duloxetinu omezena; je však třeba zvýšené opatrnosti. Při zhoršené funkci jater je duloxetin kontraindikován. Rovněž jej nesmí užívat nemocní s výrazným omezením funkce ledvin (clearance pod 30 ml/min).

Aby se snížil výskyt příznaků z vysazení, je doporučeno duloxetin vysazovat postupně, v průběhu jednoho až dvou týdnů.

Tabulka 1. Nežádoucí vedlejší účinky duloxetinu

Porucha – systém	Častá	Méně častá	Vzácná
Srdeční poruchy	Palpitace	Tachykardie Fibrilace síní	
Cévní poruchy	Zvýšení krevního tlaku Návaly horka	Hypertenze Synkopa	Hypertenzní krize
Respirační poruchy	Zívání	Stažení hrdla Krvácení z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Zácpa, průjem, dyspepsie	Krvácení, gastritida, dysfágie	Stomatitida, enterorhagie
Dermatologické poruchy	Hyperhidróza	Kopřivka, dermatitida, krvácení do kůže	Steven-Johnsonův syndrom
Muskuloskeletální poruchy	Svalová bolest, křeč	Hypertonie svalů, Záškuby svalů	Trismus
Ledviny a močové cesty	Dysurie Časté močení	Retence moči Nykturie	Abnormní pach moči
Reprodukční systém	Erektální dysfunkce	Gynekologické krvácení	Galaktorea Hyperprolaktinémie
Celkové poruchy	Únava Pády	Bolesti na hrudi Pocit chladu, žízně	
Pomocná vyšetření	Pokles tělesné hmotnosti	Vzestup hmotnosti Hladina CK	Zvýšení cholesterolu

Kontraindikace: přecitlivělost na kteroukoliv složku Cymbalty, současná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), další léky se serotoninovým působením (tryptofan, tramadol) onemocnění jater, nesmí se užívat se silnými inhibitory CYP1A2 (fluvoxamin, ciprofloxacín, enoxacin), těžká porucha funkce ledvin, nekontrolovaná hypertenze.

Zvláštní upozornění a opatření při podávání: krevní tlak a srdeční frekvence (zvýšení v rámci noradrenergického efektu duloxetinu), serotoninový syndrom (agitovanost, autonomní instabilita, nervosvalové poruchy a gastrointestinální příznaky), akatizie/psychomotorický neklid, mánie a záchvaty (zhoršení mánie či bipolární psychózy), mydriáza (riziko akutního záchvatu glaukomu s úzkým úhlem), zvýšené suicidální riziko (u depresivní poruchy, zejména na počátku léčby), krvácivé projevy (ekchymózy, purpura, zažívací trakt), hyponatrémie, příznaky při ukončení léčby (až u 45 % nemocných), hepatitida.

Interakce s jinými léčivými přípravky: inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) – Cymbaltu je možno nasadit až 14 dnů po ukončení podávání IMAO a IMAO lze nasadit až po 5 dnech po vysazení Cymbalty, inhibitory CYP1A2 (zvyšují hladinu duloxetinu; fluvoxamin), léky ovlivňující CNS (sedace, nutná opatrnost – např. u benzodiazepinů, opioidů, antipsychotik), serotoninergní látky (možnost serotoninového syndromu; SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva, triptany, moklobemid, třezalka, pethidin).

Účinek duloxetinu na jiné léky: duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6 (možnost zvýšení

hladiny tricyklických antidepresiv, risperidonu či metoprololu), antikoagulační a inhibitory agregace trombocytů (vzhledem ke krvácivým projevům při léčbě duloxetinem je nutná zvýšená opatrnost; možnost zvýšení INR při léčbě warfarinem).

Duloxetin u experimentálních zvířat neměl žádný efekt na samčí plodnost a účinky na samičky byly pozorovány až u toxických dávek. Ani u člověka není podstatný účinek na **fertilitu**. V průběhu **gravidity** by se měla Cymbalta užívat jen v případech, že možný přínos převažuje riziko pro plod (možný vznik plicní hypertenze novorozenců a příznaků z vysazení po porodu).

Nemocným, kteří mají nežádoucí vedlejší účinky (závrte, gastrointestinální potíže, sedace), je nutno doporučit, aby se vyvarovali náročné činnosti, jako je **řízení motorových vozidel**.

Byly hlášeny případy **předávkování duloxetinem** ať již samotným či v kombinaci s jiným lékem, a to dávkami až 5 400 mg. Došlo k několika fatálním případům, a to většinou při kombinované intoxikaci. Známký předávkování jsou somnolence, serotoninový syndrom, zvracení, křeče, tachykardie, koma. Specifické antidotum duloxetinu není známo. Krátce po požití duloxetinu je účelný výplach žaludku s podáním aktivního uhlí. Při výskytu serotoninového syndromu je nutno zvážit specifickou léčbu (cyproheptadin, kontrola tělesné teploty). Při rozvoji poruchy vědomí pak symptomatickou terapii (volné dýchací cesty, dýchání, oběh) a zvážit forsírovanou diurézu či hemoperfuzi.

Klinická účinnost a bezpečnost u DPNP

V indikaci léčba periferní neuropatické bolesti u diabetické neuropatie byla s Cymbaltou provedena celá řada klinických studií. Efekt duloxetinu na zmírnění neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie byl mimo jiné testován ve třech klinických studiích a tyto výsledky byly souborně hodnoceny Armstrongem, a spol. (2007). Délka studií byla 12 týdnů a nemocní byli randomizováni na duloxetin v dávce 20, 60 či 120 mg/den proti placebo. Po 12 týdnech léčby došlo k 50 % snížení intenzity bolesti u 49 % resp. 68 % nemocných s dávkou 60 mg/den. Dávka 120 mg duloxetinu již nezvýšila analgetický efekt duloxetinu. Přitom duloxetin v dávce 20 mg/den neměl podstatný efekt. Pro podstatné zmírnění neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie (o 50 % a více) byl NNT (number needed to treat) 4,3. Mezi nežádoucími vedlejšími účinky se nejčastěji vyskytovala nauzea, spavost, závratě, zácpa a únava. Po 12 týdnech léčby se výjimečně zjišťovaly hyperglykemie nalačno.

Ve studii Tanenberga, a spol. (2011) byl srovnáván efekt na potlačení neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie, a to duloxetinu a pregabalínu. Jednalo se o 12týdenní otevřenou randomizovanou studii, do které byli zařazeni ti nemocní, kteří neudávali zmírnění neuropatické bolesti na dávce 900 mg gabapentinu denně. Nemocní byli randomizováni do 3 skupin – monoterapie duloxetinem (n = 138, 60 mg/d), monoterapie pregabalínem (n = 134; 300 mg) a kombinovanou terapii duloxetinem (60 mg/d) a gabapentinem (900 mg) (n = 154). Neuropatická bolest byla redukována ve stejné míře ve skupině s pregabalínem i s duloxetinem. Léčba duloxetinem se vyznačovala častějšími nežádoucími vedlejšími účinky (nauzea, hypersomnie, závratě, hyperhidróza; 73,2%) než terapie pregabalínem (otoky; 66,4%). Ve studii byla potvrzena non-inferiorita duloxetinu vůči pregabalínu.

Zhao, a spol. (2011) se soustředili na porovnání nákladů pregabalínu a duloxetinu v léčbě nemocných s bolestivou diabetickou neuropatií. Tato srovnávací ekonomická studie byla prováděna v USA. Do studie bylo zařazeno 794 nemocných léčených duloxetinem a 1 779 léčených pregabalínem, průměrného věku 56 let a ženy tvořily 58 %. Roční náklady činily u nemocného léčeného duloxetinem 34 146 dolarů a u nemocného léčeného pregabalínem 34 897 dolarů (p = 0,05).

Zatím je k dispozici jenom jedno dvojité slepé randomizované srovnání duloxetinu s pregabalínem: Tesfaye, a spol. (2013) zařadili do studie

nazvané COMBO-DN (kombinace u diabetické neuropatie) nemocné s diabetickou periferní neuropatickou bolestí, které nejdříve léčili standardní dávkou duloxetinu či pregabalínu. V iniciační 8týdenní fázi studie byl efekt duloxetinu (60 mg/den) signifikantně vyšší než efekt pregabalínu (300 mg/den), a to jak v položkách BPI-MSF (Brief Pain Inventory Modified Short Form), tak na škále HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale, sub-škála deprese i úzkosti), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) a PGI-I (Patient Global Impression of Improvement). V tolerabilitě obou preparátů nebyl v monoterapii signifikantní rozdíl, s výjimkou výskytu závratí (7,2% DUL vs. 15,1% PGB; $P < 0,001$) a nauzey (14,2% DUL vs. 6,5% PGB; $P < 0,001$). Ve druhé části studie se následně zaměřili na non-respondéry z iniciační části studie a pokusili se prokázat, zda bude mít u non-respondérů v průběhu dalších 8 týdnů monoterapie v maximální dávce lepší či stejný efekt než kombinace obou léků ve standardních dávkách. Nemocní byli léčeni ve 4 paralelních skupinách (1. skupina – 120 mg duloxetinu, 2. a 3. skupina 60 mg duloxetinu a 300 mg pregabalínu, 4. skupina 600 mg pregabalínu). Ve všech 4 skupinách došlo k výraznému snížení neuropatické bolesti. U kombinace obou léků došlo ke snížení BPI-MSF skóre o 2,35 a při intenzifikované monoterapii o 2,16 bodů (nesignifikanční rozdíl). Ke snížení intenzity bolesti o 50% snížení bolesti

došlo při kombinované léčbě u 52,1% a při vysokodávkované monoterapii u 39,3%. Tolerabilita ve všech 4 skupinách byla srovnatelná. Mírně vyšší efekt kombinované terapie souvisí s předpokládaným komplementárním mechanismem účinků obou léků – pregabalínu i duloxetinu.

Ve Spojených státech amerických je Cymbalta navíc schválena od FDA také k léčbě muskuloskeletální bolesti a fibromyalgie. Tyto indikace však nejsou v EU a v ČR schváleny.

Na podkladě celé řady klinických studií byla prokázána velmi dobrá účinnost duloxetinu na potlačení neuropatické bolesti u bolestivé diabetické neuropatie. Cymbalta je bezpečným lékem a z pohledu ekonomického je i lékem výhodným. V České republice patří duloxetin – spolu s pregabalinem, gabapentinem, amitriptylinem a venlafaxinem – do skupiny léků první volby u bolestivé diabetické polyneuropatie (Bednařík et al., 2012). V USA je situace odlišná a duloxetin je zařazen až do skupiny léků druhé volby, a to vzhledem k nežádoucím vedlejším účinkům při nasazení (Brill et al., 2011).

Literatura

1. Ambler Z. Bolestivé diabetické neuropatie. Bolest 2009; 11(1): 9–14.
2. Armstrong DG, Chappel AS, Le TG, Kajdasz DK, Backonja M, D'Souza DN, Russell JM. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. Pain Medicine 2007; 8(5): 411–418.

3. Bednařík J, Ambler Z, Opavský J, Keller O, Rokyta R, Mazanec R, Lejško J, Kozák J, Suchý M, Pátá M, Kožený P. Klinický standard pro farmakoterapii neuropatické bolesti. Česk Slov Neurol N 2012;75/108(1):93–101.

4. Bril V, England J, Franklin GM, Bakonje M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins R, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Neurology 2011; 76: 1758–1765.

5. Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski J, Malcolm SK. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus pregabalin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. Mayo Clin Proc 2011; 86(7): 615–626.

6. Tesfaye S, Wilhelm S, Lloedo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. Duloxetine and pregabalin: High dose monotherapy or their combination? The „COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013; 154(12): 2616–2625.

7. Zhao Y, Watson P, Sun P. Medication adherence and healthcare costs among patients with diabetic peripheral neuropathic pain initiating duloxetine versus pregabalin. Current Medical Research and Opinion 2011; 27(4): 785–792.

8. Souhrn údajů o přípravku.

Článek doručen redakci: 16. 12. 2013

Článek přijat k publikaci: 5. 2. 2014

doc. MUDr. Edvard Ehler, CSc.

Neurologická klinika PKN, a.s.

a FZS Univerzity Pardubice

Kyjevská 44, 532 03 Pardubice

edvard.ehler@nemocnice-pardubice.cz

