

# Duloksetiin (CYMBALTA) – efektiivne ravim depressiooni emotsionaalsete ja somaatiliste sümptomite raviks

Katrin Lätt – Eli Lilly (Suisse) Eesti filiaal

Depressioon on väga sage ja üks peamistest haigestumise ning töövõimetus põhjustajast maailmas. Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel oli 2000. aastal haigestumus depressiooni sagedaim 15 kuni 44 a inimeste haigestumise põhjus. Depressiooni puhul kannatab inimene tavaliselt alanenud meeleolu, huvi ja elurõõmu kadumise ning energia vähenemise all, mis toob kaasa suurenenud väsimuse ja vähenenud aktiivsuse. Põhisümptomite kõrval eristatakse järgmisi lisasümptomeid: tähelepanu ja kontsentratsioonivõime alanemine, alanenud enesehinnang ja enesesusaldus, süü- ja väärtusetusetunne, trööstitu ja pessimistlik suhtumine tulevikku, enesekahjustuse või suitsiidi mõtted/teod, häiritud uni, isu alanemine. Lisaks sellele on leitud, et valitseb seos somaatiliste sümptomite ja depressiooni vahel. Meditsiiniliselt seletamatud somaatilised kaebused on seotud väsimuse ja füüsiliste sümptomitega, näiteks liigese- või jäsemevalu, seljavalu, peavalu, rinnavalgu, kõhuvalu ja väsimus, mis võivad olla esmaseks arsti poole pöördumise põhjuseks.

Duloksetiin, kaubamärkinimega CYMBALTA, on tasakaalustatud ja tugev serotoniini (5-HT) ja noradrenaliini (NA) tagasihaarde inhibiitor, mis on efektiivne just depressiooni ja valu koosinemisel (1, 2). Serotoniin ja noradrenaliin on seotud valu ülekandega ajukoore läbi seljaaju, ajutüve ja limbilise süsteemi. Serotoniini ja noradrenaliini produktsiooni düsregulatsioon põhjustavad somaatiliste vaevuste tekke depressiivsel patsiendil (vt jn 1). Ravi serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega (SSSR) võib osutada sel juhul väheefektiivseks ja valu leevendamiseks on vajalik preparaat, mis toimib mõlemasse neurotransmitterisse, mõjudes nii depressiooni emotsionaalsetele kui ka somaatilistele sümptomitele (3).

CYMBALTA toimet on uuritud 2951 patsiendil, kes vastasid raske depressiooni DSM-IV kriteeriumidele. CYMBALTA soovitusliku annuse (60 mg üks kord ööpäevas) efektiivsus tõestati raske depressiooniga patsientidel korraldatud kahes randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud fikseeritud annusega akuutses uuringus. CYMBALTA ööpäevaste annuste 60–120 mg efektiivsus on tõestatud raske depressiooniga täiskasvanud ambulatoorsete patsientidega korraldatud neljas uuringus. Võttes aluseks 17 hinnangu-punktiga Hamiltoni depressiooniskaala (HAM-D) punktisumma paranemise, tõestati, et CYMBALTA toime on statistiliselt parem võrreldes platseeboga (sh nii depressiooni emotsionaalsete kui somaatiliste sümptomite osas). CYMBALTA korral olid võrreldes platseeboga ka statistiliselt tunduvalt suuremad ravivastuse ja remissiooni määrad (4, 5).

Retsidiivi preventsiiooni uuringus osalesid patsiendid, kel CYMBALTA-ravi annuses 60 mg ööpäevas andis hea või rahuldava kliinilise tulemuse. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse ja neile manustati järgneva 6 kuu jooksul kas CYMBALTA't 60 mg ööpäevas või platseebot. Ret-



Joonis 1. Valusignaali ülekande kesknärvisüsteemis.

sidiivini kulunud aja põhjal ilmnes, et CYMBALTA-ravi annuses 60 mg ööpäevas oli esmase tulemusnäitaja – depressiooni retsidiivi profülaktika – osas statistiliselt tunduvalt parema tulemusega kui platseebo ( $p = 0,004$ ). Retsidiivide esinemissagedus 6kuulise topeltpimedaja jälgimisperioodi jooksul oli duloksetiini ja platseebo rühmas vastavalt 17% ja 29%.

### Farmakokineetilised omadused

Duloksetiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ning maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{max}$ ) saabub 6 tundi pärast manustamist. Absoluutne suukaudne bioaadavus on 32–80% (keskmiselt 50%). Toit pikendab  $C_{max}$  saabumise aega 6 tunnilt 10 tunnini ning vähendab vähesel määral imendumist (ligikaudu 11%). Neil muutustel ei ole kliinilist tähendust. Duloksetiin seondub ligikaudu 96% ulatuses inimese plasmavalkudega. Neeruvõi maksakahjustus ei mõjuta valguseonduvust.

Duloksetiin metaboliseerub suurel määral ning metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga. Nii tsütokroom P450-2D6 kui ka 1A2 katalüüsivad kahe peamise metaboliidi 4-hüdroksüduloksetiini glükuroniidkonjugaadi ja 5-hüdroksü-6-metoksüduloksetiini sulfaatkonjugaadi moodustumist. Vastavalt *in vitro* uuringutele peetakse duloksetiini tsirkuleerivaid metaboliite farmakoloogiliselt inaktiivseks.

Duloksetiini eliminatsiooni poolväärusaeg jääb vahemikku 8–17 tundi (keskmiselt 12 tundi). Pärast veenisest manustamist on duloksetiini plasmakliirens vahemikus 22–46 l/t (keskmiselt 36 l/t). Pärast suukaudset annust on duloksetiini plasmakliirens 33–261 l/t (keskmiselt 101 l/t).

Algannus ja soovituslik säilitusannus on 60 mg üks kord ööpäevas nii koos toiduga kui ka ilma manustades. Kliinilistes uuringutes on ohutuse seisukohalt hinnatud annuseid, mis on suuremad kui 60 mg üks kord ööpäevas. Maksimaalsed uuritud annused olid 120 mg ööpäevas, mida manustati kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Siiski pole saadud mingeid kliinilisi tõendeid selle kohta, et esialgsele soovituslikule annusele mitteallunud

patsientidele võiks annuse suurendamine anda parema ravitulemuse. Tavaliselt tekib ravivastus 2–4 ravinädala järel. Pärast antidepressiivse toime saavutamist soovitatakse retsidiivi profülaktikaks jätkata ravi mitme kuu jooksul.

**Lapsed ja noorukid.** Duloksetiini ohutust ja efektiivsust ei ole neis vanuserühmades uuritud, mistõttu CYMBALTA't ei soovitata lastele ja noorukitele manustada.

**Ravi lõpetamine.** CYMBALTA ärajätmisel pärast rohkem kui 1-nädalase kestusega ravi on soovitatav annust vähendada vähemalt 2 nädala jooksul enne ravi täielikku lõppu, et vähendada ärajätunähtude teket. Üldine soovitus on, et annust tuleks vähendada poole võrra või manustada sel perioodil üle päeva. Täpne skeem peaks siiski arvestama patsiendi individuaalset seisundit, nt ravi kestust, kasutatud annust jms.

**Vastunäidustuseks on ülitundlikkus ravimi suhtes.** CYMBALTA samaaegne kasutamine mitteselektiivsete, pöördumatu toimega monoamiini oksüdaasi inhibiitoritega (MAOI) on vastunäidustatud. CYMBALTA't ei tohi kasutada kombinatsioonis fluvoksamiini, tsiprofloksatsiini ega enoksatsiini (s.t tugevate CYP1A2 inhibiitoritega), sest see kombinatsioon põhjustab duloksetiini suuremat kontsentratsiooni plasmas. Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens  $<30$  ml/min) on vastunäidustatud ravimi kasutamisel.

### Toime reaktsioonikiirusele

Ehkki kontrollitud uuringud ei ole näidanud, et duloksetiin halvendaks psühhomotoorseid võimeid, kognitiivseid funktsioone või mälu, võib tema kasutamisega kaasneda sedatsioon. Patsiente tuleb hoiatada, et nad jälgiksid ravi ajal oma autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

### Kõrvaltoimed

CYMBALTA'ga ravitud patsientidel olid kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeteks iiveldus, suukuivus ja kõhukinnisus. Siiski olid enamik sagedastest kõrvaltoimetest kerged või keskmise raskusega, algasid tavapäraselt ravi algfaasis ning ravi

jätkumisel enamasti vaibusid. Andmed pärinevad depressiooniga patsientide platseebokontrollitud kliinilistest uuringutest, kus 1139 patsiendile manustati duloksetiini ja 777 said platseebot (4, 5).

## Üleannustamine

Duloksetiini üleannustamise kohta inimestel on kliiniline kogemus vähene. Müügieelsete kliiniliste uuringute põhjal ei ole teatatud ühestki duloksetiini letaalse üleannustamise juhtumist. On teada juhtumeid, kus lühiaegselt on sisse võetud kuni 1400 mg kas üksikuna või kombinatsioonis teiste ravimitega. Spetsiifilist antidooti duloksetiinile ei

ole teada. Tuleb tagada vabad hingamisteed. Soovitatakse jälgida südamealulust ja teisi elulisi funktsioone ning rakendada sobivaid sümptomaatilisi ja toetavaid meetmeid. Peatselt pärast ravimi sissevõtmist või sümptomaatilistel patsientidel võib näidustatud olla maoloputus. Imendumise vähendamiseks võib kasu olla aktiivsöe manustamisest. Kuna duloksetiinil on suur jaotusruumala, siis diureesi forsseerimisest, hemoperfusioonist ja verevahetusest tõenäoliselt abi ei ole.

Cymbalta on retseptiravim. Lisainformatsioon: Eli Lilly (SUISSE) Eesti filiaal, tel 644 1100.

## Kirjandus

1. Detke A. Duloxetine, 60mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 8-15.
2. Detke A. Duloxetine 60mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment for major depression. *J Psychiatr Res* (2002);36:383-90.
3. Blier P, Abbott FV. Putative mechanisms of action of antidepressant drugs in affective and anxiety disorders and pain. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26(1):37-43.
4. Goldstein S. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* (in press).
5. Goldstein S. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63:225-31.