

Eficacitatea și siguranța Duloxetinei (Dulsevia®) în doza de 90 mg la pacienții cu tulburare depresivă majoră sau tulburare de anxietate generalizată în practica clinică

Andreja Čelofiga
Breda Barbič-Žagar
Marina Vrzel
Jasna Meško Obretan

Publicat în VICEVERSA 2020; 65:
66–78.

Cuvinte cheie:

duloxetină, doză 90 mg,
titrare, depresie, durere,
tulburare de anxietate
generalizată, eficacitate,
siguranță

Abstract

BACKGROUND Rata remisiei pentru pacienții tratați cu antidepresive este de sub 50%. Chiar dacă sunt în remisie, majoritatea pacienților rămân cu cel puțin un simptom rezidual, care poate fi consecința selecției inadecvate a antidepresivului sau a subdozării acestuia. Duloxetina are un mecanism dublu de acțiune și, prin urmare, ameliorează în mod eficient o gamă largă de simptome, inclusiv simptomele somatice dureroase ale depresiei. Eficacitatea duloxetinei crește odată cu doza, rezultând mai puține simptome reziduale și rate mai mari de remisie. Scopul studiului non-intervențional a fost de a monitoriza eficacitatea clinică și siguranța duloxetinei (Dulsevia®), în special a dozei zilnice de 90 mg, în practica clinică.

METODĂ: Studiul non-intervențional a inclus 527 de pacienți cu depresie și (sau) tulburare de anxietate generalizată. Fiecare pacient a fost monitorizat timp de două luni și, în acest timp, pacientul a fost programat pentru trei vizite, în conformitate cu practica clinică regulată. Mai mult de 50% dintre pacienții tratați anterior era deja în tratament cu duloxetină în doză zilnică medie de 64,7 mg. La prima lor vizită, 48,0% dintre pacienți au primit 90 mg de duloxetină și, după două luni, 76,2% dintre pacienți au primit 90 mg de duloxetină. Investigatorii au folosit scala de evaluare a impresiei globale clinice pentru severitate (CGI-S), scala de evaluare a impresiei globale clinice pentru îmbunătățire (CGI-I) și scala de evaluare numerică (NRS) pentru a evalua eficacitatea terapeutică. S-a înregistrat, de asemenea, satisfacția investigatorilor față de eficacitate în ceea ce privește capacitatea de concentrare, funcționarea zilnică, oboseala și incidența reacțiilor adverse.

REZULTATE După un tratament de două luni, toți parametrii de eficacitate monitorizați (CGI-S, CGI-I, NRS) au prezentat o îmbunătățire importantă statistic. După opt săptămâni, starea clinică s-a îmbunătățit la 91.0% dintre pacienții tratați, în timp ce statusul bolii s-a îmbunătățit mult până la foarte mult la 79.7% dintre pacienți. La a treia vizită, 66.3% dintre pacienți nu au raportat dureri sau au raportat dureri ușoare, iar 43.9% dintre pacienți erau sănătoși, deloc bolnavi sau cu afecțiune borderline. La sfârșitul studiului, aproximativ 80% dintre investigatori au fost mulțumiți sau foarte mulțumiți de efectul terapeutic al Dulsevia® asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și reducerea oboselii. Pacienții ale căror doze au fost titrate în timpul perioadei de observație de la 60 mg la prima vizită la 90 mg la a doua vizită au prezentat o reducere statistic semnificativă

a CGI-S comparativ cu pacienții ale căror doze au rămas aceleași pe întreaga perioadă de observare non-intervențională, iar investigatorii au fost mulțumiți de efectul terapeutic al duloxetinei privind capacitatea de concentrare, funcționarea zilnică și reducerea stării de oboseală. Pacienții au tolerat bine terapia cu duloxetină, 86.7% dintre pacienți nu au prezentat reacții adverse în timpul studiului. La sfârșitul perioadei de observație, reacțiile adverse de cauzalitate au apărut doar la 5.1% dintre pacienți.

CONCLUZII Studiul non-intervențional a demonstrat eficacitatea și siguranța duloxetinei (Dulsevia®), în special la doza zilnică de 90 mg, în practica clinică. Îmbunătățirea unor rezultate clinice ale terapiei poate fi realizată prin creșterea dozei.

Introducere

Depresia este una dintre cele mai frecvente tulburări mentale din Europa. Conform datelor statistice, acesta este, de asemenea, cea mai mai frecventă cauză pentru incapacitate sau invaliditate persistentă. (1, 2) Rata remisiei la pacienții tratați cu antidepresive este de numai 20-40%. După atingerea remisiei, aproape toți pacienții rămân cu cel puțin un simptom rezidual. (3) Cele mai frecvente simptome reziduale includ durere, oboseală, insomnie și dificultățile de concentrare. Acestea cresc gravitatea bolii și riscul de reapariție al acesteia, precum și riscul de sinucidere și reduc semnificativ calitatea vieții pacienților. (3, 4, 5) Faptul că unul din doi pacienți cu depresie din Europa este încă tratat cu un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei (SSRI), care acționează numai asupra simptomelor depresiei legate de serotonină și prescrierea unor doze prea mici, contribuie la eficacitatea mai scăzută a tratamentului depresiei. (6, 7)

Duloxetina este un antidepresiv din grupul inhibitorilor recaptării serotoninei și noradrenalinei (SNRI). Datorită mecanismului său dual de acțiune, este eficientă în ameliorarea unei game largi de simptome, inclusiv simptomele dureroase ale depresiei. Medicamentul are un efect echilibrat asupra ambelor sisteme chiar și la doze mici. Prin titrarea dozei de duloxetină, pe lângă efectul asupra sistemului serotoninergic, efectul său asupra sistemului noradrenergic crește; prin urmare, efectul său asupra durerii și a altor simptome noradrenergice este mai mare la doze mari. Dozele mari de duloxetină acționează și asupra sistemului dopaminergic. Prin urmare, ne putem aștepta la mai puține simptome reziduale și la o rată mai mare de remisie atunci când doza este crescută. (5, 8, 9, 10, 11) În ciuda acestui fapt, unul din doi pacienți din Europa care sunt tratați cu duloxetină este tratat cu o doză de 30 mg, care conform rezumatului caracteristicilor produsului este adecvată numai pentru tratamentul inițial al anxietății. (6, 12)

Concentrațiile plasmatice ale duloxetinei pot fi afectate de starea enzimatică a pacientului, deoarece enzimele CYP1A2 și CYP2D6 sunt implicate în metabolismul hepatic al duloxetinei. Pacienții care iau concomitent un inductor al enzimelor menționate mai sus (carbamazepină, omeprazol, dexametazonă etc.) sau cei care fumează, au concentrații plasmatice de duloxetină cu 50% mai mici. Prin urmare, au nevoie de o doză mai mare pentru a se atinge răspunsul terapeutic dorit. (12, 13, 14)

Krka, d. d., Novo mesto este prima și singura companie farmaceutică din Europa care a introdus pe piață concentrații de 90 mg duloxetină, în plus față de concentrațiile duloxetinei de 30 mg și 60 mg. (15) Doza de 90 mg de duloxetină permite optimizarea tratamentului la pacienții care nu realizează remisia completă cu doze mai mici sau prezintă simptome reziduale desi sunt în remisie. Doza de 90 mg într-un comprimat este, de asemenea, o alegere mai simplă pentru tratarea pacienților care trebuie să ia două comprimate. Urmărirea non-intervențională a siguranței și eficacității dozei de Dulsevia® 90 mg pe zi a oferit în premiera informații despre rezultatele acesteia în tratamentul clinic normal al pacienților cu depresie sau tulburare de anxietate generalizată. (6, 12)

Metodă

Studiul non-intervențional al siguranței și eficacității duloxetinei utilizate în practica clinică pentru tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră sau tulburare de anxietate generalizată, axat pe doza unică de 90 mg, a fost realizat din noiembrie 2018 până în iulie 2019. El a fost efectuat în conformitate cu Declarația de la Helsinki și Codul sloven de etică medicală. Studiul a fost aprobat de Comitetul pentru etică medicală al Republicii Slovenia și a fost notificat Agenției pentru produse medicamentoase și dispozitive medicale din Republica Slovenia.

Studiul a inclus pacienți bărbați și femei cu vârsta de peste 18 ani cu diagnostic de tulburare depresivă majoră și / sau tulburare de anxietate generalizată. Studiul a inclus, de asemenea, pacienți deja tratați cu duloxetină, dar care necesitau doze mai mari, pacienți deja tratați cu alte antidepresive, dar pentru care terapia nu a fost eficientă sau nu a fost bine tolerată și pacienții tratați cu o doză zilnică de 90 mg de duloxetină administrată în două doze (30 mg și 60 mg). Fiecare pacient a fost monitorizat timp de două luni și în acest timp, pacientul a fost programat pentru trei vizite în conformitate cu practica clinică regulată: vizita 1 la includerea în studiu, vizita 2 (opțională) la o lună după includere și vizita 3 la două luni după includerea în studiu.

Investigatorii au evaluat severitatea bolii pe baza scalei de evaluare a impresiei globale clinice - severitate (CGI-S) la toate cele trei vizite și eficacitatea tratamentului pe baza scalei de evaluare a impresiei globale clinice - îmbunătățire (CGI-I) la vizita 2 și 3. CGI-S este o scală de 7 puncte, unde 1 înseamnă „nu este bolnav” și 7 înseamnă „foarte bolnav”. CGI-I este utilizată pentru a evalua îmbunătățirea. Este, de asemenea, o scală de 7 puncte, unde 1 înseamnă „îmbunătățire semnificativă” și 7 „înrăutățire semnificativă”

La toate cele trei vizite, fiecare pacient a evaluat, de asemenea, severitatea durerii folosind scala de evaluare numerică (NRS). Valoarea 0 pe NRS indică „nici o durere”, 1 înseamnă că durerea este foarte ușoară și greu vizibilă, iar 10 indică faptul că durerea este foarte severă. Pe baza scorului evaluat pe scara numerică, pacienții au fost clasificați în trei grupe: 0-3 (pacienți fără durere sau cu durere ușoară), 4-7 (pacienți cu durere moderată), 8-10 (pacienți cu durere severă).

La vizita 2 și vizita 3, investigatorii și-au evaluat nivelul de satisfacție față de efectul Dulsevia® asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a oboselii pe baza unei scale de 5 puncte, unde 1 înseamnă „foarte nemulțumit” și 5 „foarte mulțumit”.

Separat a fost analizat cu privire la eficacitatea tratamentului grupul de pacienți cărora li s-a administrat zilnic 60 mg de duloxetină pe parcursul întregului curs al studiului și grupul de pacienți care au primit 60 mg/zi de duloxetină la vizita 1 și apoi au crescut doza la 90 mg de duloxetină/zi la vizita 2. Siguranța tratamentului cu Dulsevia® a fost evaluată pe baza tuturor reacțiilor adverse observate pe parcursul întregului curs al studiului non-intervențional.

Rezultate

Pacienți

Studiul non-intervențional a inclus 527 de pacienți cu depresie sau tulburare de anxietate generalizată (TAG). Vârsta lor medie a fost de 53.6 ani; cel mai tânăr pacient avea 22 de ani și cel mai în vârstă avea 89 de ani. Două treimi dintre pacienții implicați erau femei și o treime erau bărbați.

Cele mai mari procente de pacienți sufereau de depresie (64.3%) și de depresie asociată cu TAG (25.2%).

Majoritatea pacienților (78.9%) erau deja tratați cu unul sau mai multe medicamente care acționează asupra sistemului nervos central. Dintre aceștia, majoritatea primiseră tratament cu inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (54.6%), antipsihotice (28.1%) și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (25.0%). În ceea ce privește substanța activă utilizată, cel mai mare procent de pacienți erau tratați anterior cu duloxetină (51.9%) în doză zilnică medie de 64.7 mg, cu quetiapină (15.4%) în doză zilnică medie de 66.1 mg și cu sertralină (10.1%) în doză zilnică medie de 92.5 mg.

La vizita 1, la 21.3% dintre pacienți, tratamentul cu unul sau mai multe medicamente cu efect asupra sistemului nervos central a fost inițiat concomitent cu duloxetina. Dintre aceștia, cel mai mare procent a primit un antipsihotic (45.5%) sau un anxiolitic (22.3%). Terapia inițiată concomitentă nu a fost practic modificată la vizitele de control.

Dozaj

La vizita 1, doza de 90 mg de duloxetină zilnic a fost inițiată la aproape 50% dintre pacienți. Procentul pacienților tratați cu această doză a fost în continuare crescut la următoarele vizite (la 72.4% dintre pacienții la vizita 2 și la 76.2% dintre pacienții la vizita 3). Pe parcursul studiului, a fost observată o creștere a procentului de pacienți cărora li s-a administrat duloxetină în doza de 120 mg și o reducere a procentului de pacienți care au primit doza de 30 mg sau 60 mg (Figura 1). Doza medie de duloxetină inițiată la vizita 1 a fost de 71.8 mg, 86.9 mg la vizita 2 și 93.4 mg la vizita 3.

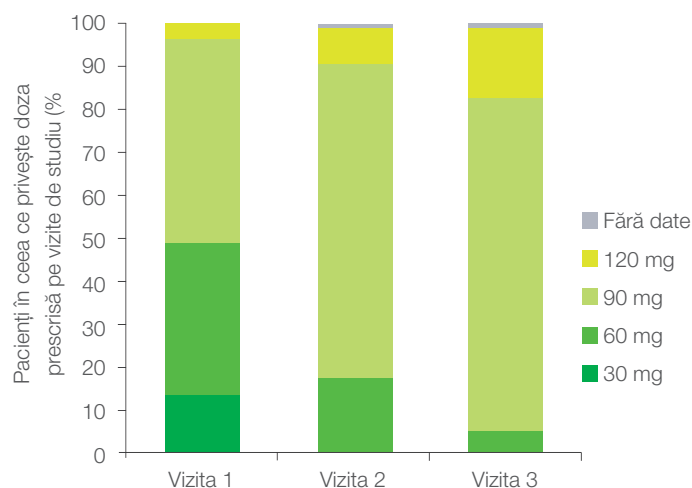


Figura 1. Distribuția procentului de pacienți în ceea ce privește doza de Dulsevia® prescrisă pe vizite de studiu.

La prima vizită, tratamentul cu Dulsevia® a fost inițiat la 21.1% dintre pacienții nou diagnosticați. Cel mai mare procent dintre pacienți a început tratamentul cu o doză de 60 mg duloxetină (56.8%). La vizita 2 și vizita 3, majoritatea acestor pacienți primeau o doză de 90 mg (69.1% la vizita 2 și 79.1% la vizita 3).

Eficacitate

După opt săptămâni de tratament cu duloxetină, s-a observat o reducere semnificativă statistic a severității bolii evaluată în funcție de scorul pe scala CGI-S ($p < 0,0001$), adică de la $4,28 \pm 0,80$ la vizita 1 la $3,46 \pm 0,88$ la vizita 2 și $2,63 \pm 0,99$ la vizita 3. În termeni relativi, severitatea bolii a fost redusă cu 38% până la vizita 3. La vizita 1, procentul pacienților care erau moderat bolnavi până la cei mai grav bolnavi a fost de 88.6%, după o lună de tratament de 50.4%,

iar după două luni de tratament de 19.7%. În ceea ce privește pacienții care erau bolnavi ușor sau la limită și cei care erau sănătoși, deloc bolnavi, procentul acestora a crescut la 78.2% după două luni de tratament (Figura 2).

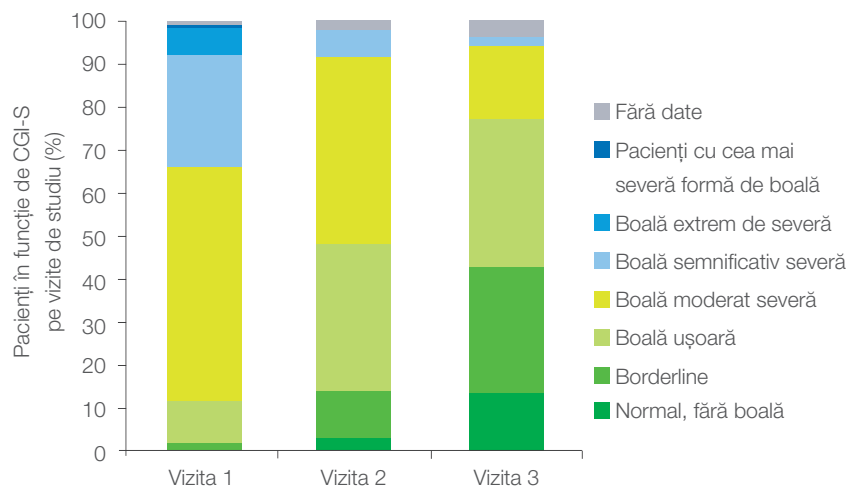


Figura 2. Procentul de pacienți conform CGI-S pe vizite de studiu.

După două luni de tratament cu duloxetină, s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic ($p < 0.0001$) a stării clinice a pacienților evaluați conform scalei CGI-I. Scorul mediu CGI-I după o lună de tratament a fost de $2,41 \pm 0,82$; după două luni, scorul a fost de $1,92 \pm 0,90$. După o lună de tratament, starea clinică a pacienților s-a îmbunătățit mult până la foarte mult la 59.6% dintre pacienți; după două luni, procentul a fost chiar de 79.7% (Figura 3).

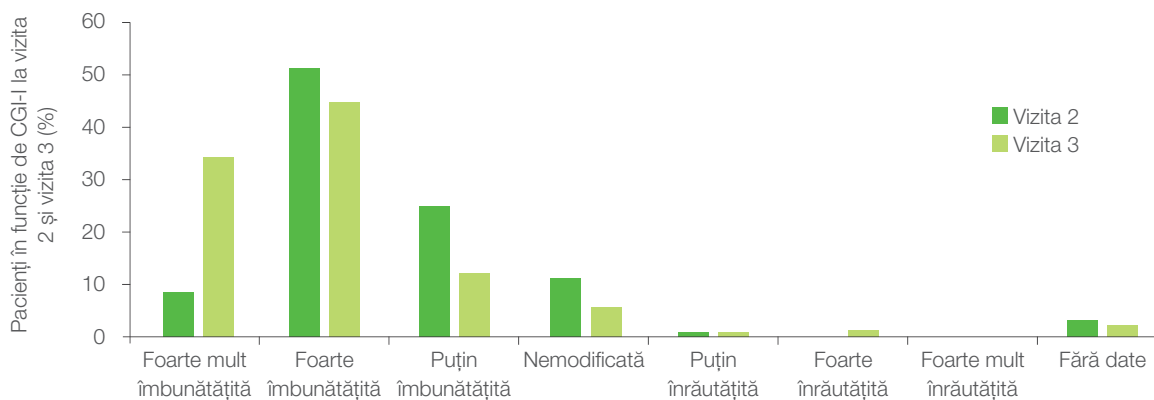


Figura 3. Procentul de pacienți în ceea ce privește îmbunătățirea stării clinice conform CGI-I la vizita 2 și vizita 3.

După opt săptămâni de monitorizare, s-a observat o reducere semnificativă statistic a severității durerii evaluate pe baza scalei numerice de evaluare ($p < 0.0001$). Scorul mediu pentru severitatea durerii a fost de $4,59 \pm 3,00$ la vizita 1; $3,47 \pm 2,52$ la vizita 2; și $2,45 \pm 2,19$ la vizita 3.

Eficacitatea tratamentului cu duloxetină a fost confirmată și de procentul pacienților fără durere sau cu durere ușoară (Figura 4).

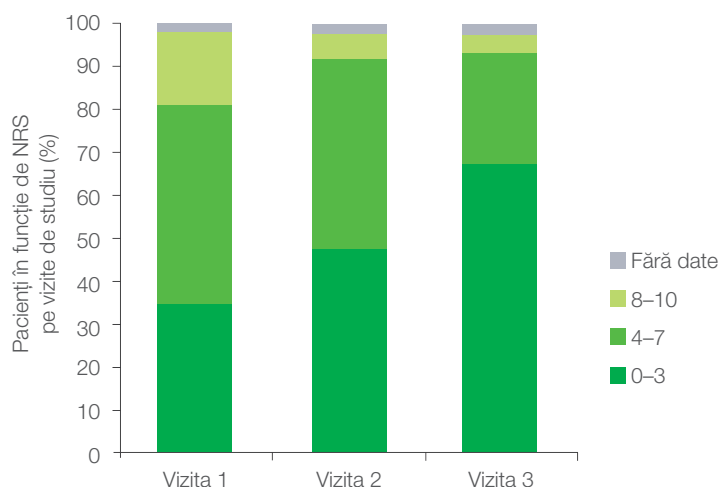


Figura 4. Procentul de pacienți în ceea ce privește severitatea durerii în conformitate cu NRS, pe vizite de studiu.

Comparația severității durerii evaluată utilizând o scală numerică cu severitatea bolii evaluată utilizând scala CGI-S a arătat că acestea sunt dependente proporțional una de cealaltă. Pacienții cu scorul de durere mai scăzut pe scala de evaluare numerică au, de asemenea, un scor mai scăzut pe scala CGI-S, ceea ce înseamnă o reducere a severității bolii. După două luni de tratament cu Dulsevia®, a fost observată o creștere a procentului celor cu scoruri CGI-S mai mici în ceea ce privește scorul de severitate a durerii la toate cele trei grupuri de pacienți (Figura 5). În perioada de la vizita 2 până la vizita 3, îmbunătățirea clinică a bolii a fost observată, indiferent de gradul de severitate a durerii la vizita anterioară.

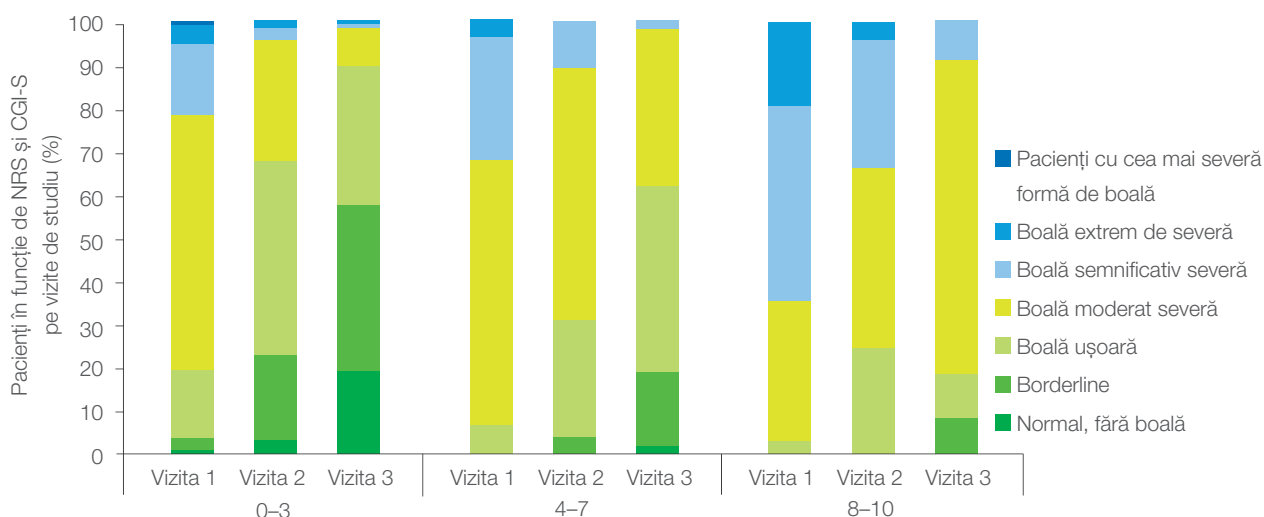


Figura 5. Distribuția pacienților în ceea ce privește severitatea durerii în funcție de NRS și de severitatea bolii în conformitate cu CGI-S, pe vizite de studiu.

A fost efectuată o analiză separată a pacienților care au primit duloxetină în doza de 60 mg la vizita 1 și au crescut doza la 90 mg la vizita 2. După două luni de tratament, s-a observat o reducere semnificativă statistic a severității bolii și la acest grup de pacienți; s-a observat o reducere a scorului CGI-S cu o valoare absolută medie de 1,9. În grupul de pacienți care a continuat administrarea de duloxetină 60 mg, adică fără modificări ale dozei, scorul a fost redus cu o valoare absolută medie de 1,5 puncte. La pacienții a căror doză a fost crescută de la 60 mg la 90 mg,

s-a observat o reducere semnificativ statistic mai mare a scorului CGI-S ($0.01 < p < 0.05$) decât la pacienții care au primit doza de 60 mg pe parcursul întregului studiu. După două luni de tratament cu duloxetină, grupul de pacienți cărora li s-a mărit doza de la 60 mg la 90 mg la vizita 2 a prezentat o îmbunătățire semnificativă statistic a stării clinice ($p < 0,0001$). În termeni relativi, a existat o îmbunătățire cu 20% a scorului CGI-I. În plus, la acești pacienți s-a observat o reducere semnificativă statistic a severității durerii ($p < 0.0001$) în conformitate cu scala numerică de evaluare, adică cu valoarea absolută medie de 2,3 puncte.

Evaluarea satisfacției față de efectul medicamentului asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și reducerea oboselii

Încă după prima lună de tratament cu Dulsevia®, peste 60% dintre investigatori au fost mulțumiți sau foarte mulțumiți de efectul său asupra îmbunătățirii concentrării, a funcționării zilnice și a reducerii oboselii. Până la vizita 3, s-a observat o creștere semnificativă statistic a acestui procent. La sfârșitul studiului, 79.5% dintre investigatori erau mulțumiți sau foarte mulțumiți de efectul Dulsevia® asupra capacității de concentrare; cu efectul asupra funcționării zilnice 86,5% dintre investigatori; și cu efectul asupra reducerii oboselii 82.5% dintre investigatori. Scorul mediu pentru satisfacția cu eficacitatea Dulsevia® la vizita 3 a fost de $4,09 \pm 0,77$ în ceea ce privește concentrarea; $4,24 \pm 0,70$ în ceea ce privește funcționarea zilnică; și $4,17 \pm 0,74$ în ceea ce privește oboseala. Distribuția pacienților în ceea ce privește scorului de satisfacție este prezentată în Figura 6.

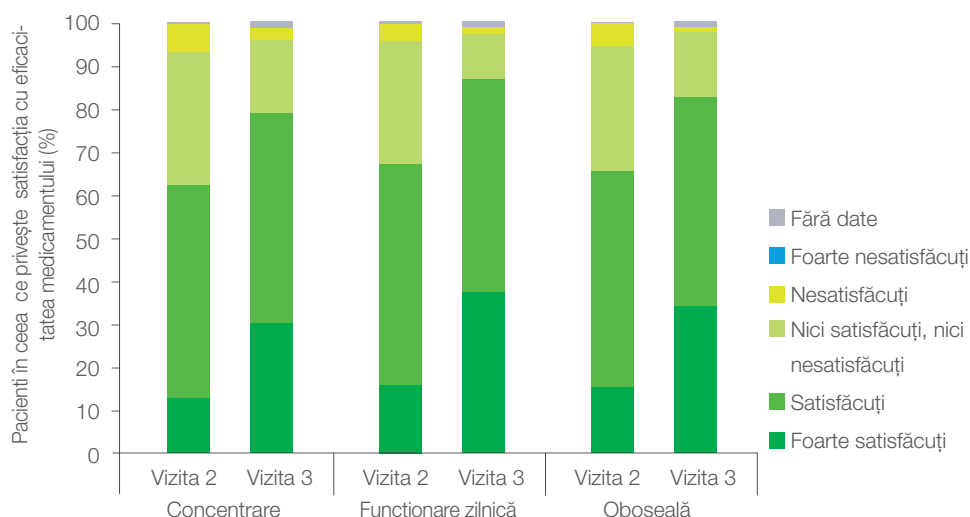


Figura 6. Procentul de pacienți în ceea ce privește evaluarea satisfacției cu efectul Dulsevia® asupra concentrării, funcționării zilnice și a oboselii la vizita 2 și vizita 3.

În grupul de pacienți, cărora le-a fost crescută doza de duloxetină de la 60 mg la 90 mg la vizita 2, a fost observată o satisfacție mai mare a investigatorilor față de efectul medicamentului asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a reducerii oboselii în comparație cu pacienții care au fost tratați cu doza de 60 mg pe parcursul întregului studiu (Tabelul 1).

Parametru	Subgrup de pacienți	Număr de pacienți	Creșterea relativă a satisfacției
Concentrare	60 mg	35	11.3% ± 18.0%
	60 mg → 90 mg	141	19.7% ± 27.7%
Funcționare zilnică	60 mg	35	8.8% ± 13.4%
	60 mg → 90 mg	140	21.5% ± 28.9%
Oboseală	60 mg	35	7.0% ± 18.6%
	60 mg → 90 mg	141	21.1% ± 32.5%

Tabelul 1. Creșterea relativă a satisfacției investigatorilor cu efectul Dulsevia® asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a reducerii oboselei de la vizita 2 până la vizita 3 pe subgrupuri de pacienți (60 mg: grupul de pacienți care au primit doza de 60 mg pe tot parcursul studiului; 60 mg ± 90 mg: grupul de pacienți cărora li s-a mărit doza de la 60 mg la 90 mg la vizita 2).

Tolerabilitate

La sfârșitul studiului, 86.7% dintre pacienți nu prezentau reacții adverse. La doar 12.0% dintre pacienți au fost observate reacții adverse legate de cauzalitate, care au fost ușoare în majoritatea acestora. La pacienții tratați cu o anumită doză, procentul celor cu reacții adverse (RA) după o lună sau două luni de tratament nu a crescut prin creșterea dozei (Tabelul 2).

Doza de Dulsevia®	Procentul de pacienți cu RA după prima lună de tratament la toți pacienții tratați cu doza respectivă	Procentul de pacienți cu RA după două luni de tratament la toți pacienții tratați cu doza respectivă
30 mg	21.1%	0.0%
60 mg	10.0%	6.3%
90 mg	8.7%	5.3%
120 mg	15.4%	2.3%

Tabelul 2. Frecvența RA după o lună și după două luni de tratament în ceea ce privește doza inițiată la vizita anterioară

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent includ greață, observată la 3.2% dintre pacienți, gură uscată și cefalee la 2.7% dintre pacienți, insomnie la 2.5% dintre pacienți și constipație la 2.1% dintre pacienți. Reacțiile adverse severe raportate includ greață, amețeli, cefalee, anxietate, vărsături, constipație, insomnie, retenție urinară, palpitații și transpirație. Majoritatea reacțiilor adverse severe s-au rezolvat fără a lua măsuri, cum ar fi întreruperea tratamentului cu medicamentul de studiu sau reducerea dozei. Cele mai multe reacții adverse cauzale au apărut în prima lună de tratament (la 10.8% dintre pacienți); frecvența acestora a scăzut la 5.1% la continuarea tratamentului. La 1.3% dintre pacienți, tratamentul a fost întrerupt din cauza reacțiilor adverse.

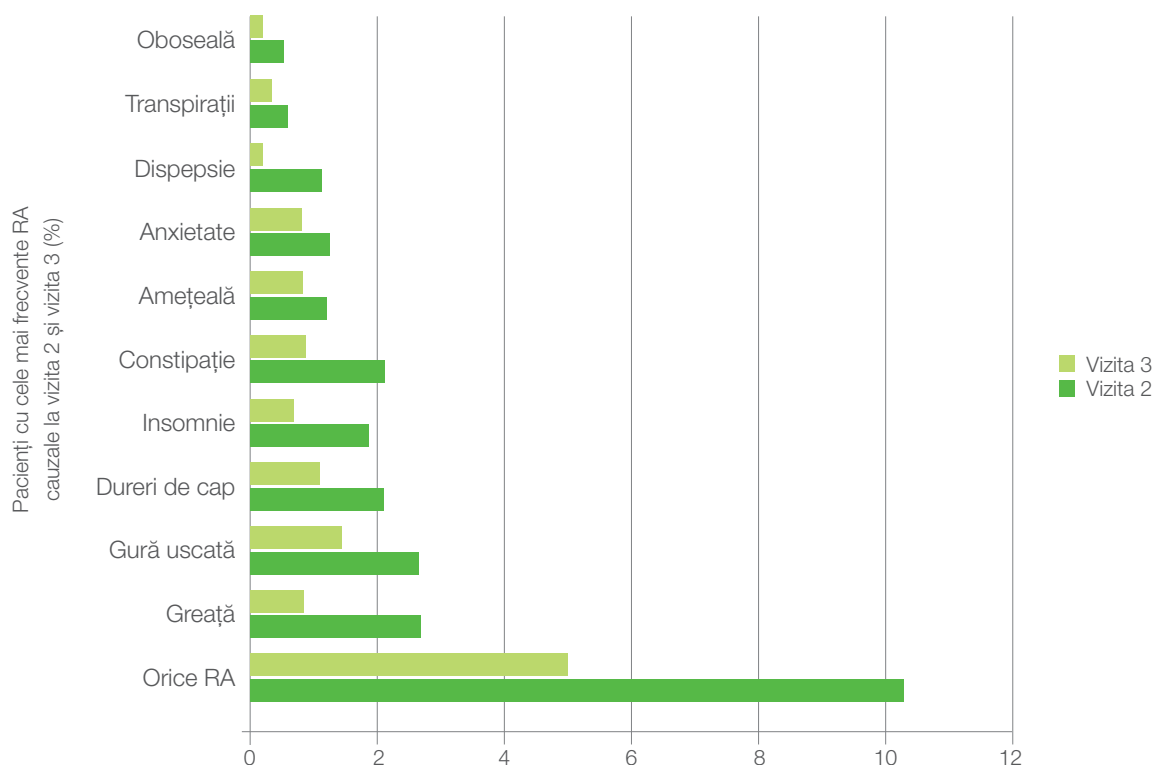


Figura 7. Procentul pacienților cu cele mai frecvente RA cauzale la vizita 2 și vizita 3

Discuții

Studiul non-intervențional al siguranței și eficacității duloxetinei (Dulsevia®), în special la doza zilnică de 90 mg, în practica clinică în tratamentul pacienților cu tulburare depresivă majoră sau TAG este primul studiu clinic din Europa realizat cu doza de 90 mg de duloxetină într-un singur comprimat. Utilizarea duloxetinei în doze zilnice medii mai mari de 60 mg a fost raportată în literatură, dar se referă la administrarea duloxetinei în doze zilnice de 90 mg sau 120 mg, compuse din mai multe tablete cu concentrații diferite. O doză zilnică unică de 90 mg ar facilita administrarea la acești pacienți și, în consecință, ar îmbunătăți aderența lor la tratament. (16, 17) Doza zilnică medie de 90 mg a fost utilizată în majoritatea studiilor ca doza necesară pentru a preveni reapariția bolii sau pentru tratament pe termen lung. (18, 19)

Majoritatea pacienților incluși în studiul non-intervențional au fost tratați anterior cu medicamente care acționează asupra sistemului nervos central. Dintre aceștia, 51.9% erau deja tratați cu duloxetină la o doză zilnică medie de 64,7 mg. Aproape la jumătate dintre pacienți li s-a prescris duloxetină într-o doză zilnică de 90 mg la prima vizită. Până la sfârșitul studiului, procentul pacienților tratați cu doza de 90 mg a crescut la 76.2%. Deși majoritatea pacienților au fost tratați anterior cu o doză zilnică relativ mare de duloxetină, s-a observat o reducere semnificativă statistic pentru toți cei trei parametri utilizați pentru evaluarea eficacității tratamentului (CGI-S, CGI-I, NRS). Aceasta confirmă faptul că titrarea duloxetinei la o doză de 90 mg sau mai mare este eficientă. După opt săptămâni, starea clinică s-a îmbunătățit la 91.0% dintre pacienții tratați, în timp ce boala s-a îmbunătățit mult până la foarte mult la 79.7% dintre pacienți. La ultima vizită, au existat 66.3% dintre pacienții fără durere sau cu durere ușoară și 43.9% dintre pacienți nu erau bolnavi sau erau bolnavi la limită, conform CGI-S. Raționalitatea și eficacitatea titrării duloxetinei la doze mari a fost susținută și de o analiză suplimentară a subgrupurilor de pacienți. Rezultatele prezentului studiu au demonstrat o reducere statistic semnificativ mai mare pe scara CGI-S la pacienții care au crescut doza de la 60 mg prescrisă la vizita 1 la 90 mg la vizita 2 față de pacienții cărora li s-a administrat doza de 60 mg pe tot parcursul studiului. Optimizarea tratamentului prin creșterea dozei contribuie la o eficacitate

mai mare a tratamentului cu duloxetină, care este importantă în special pentru pacienții care nu obțin remisie și / sau prezintă simptome reziduale. (16, 20)

Rezultatele studiului sunt comparabile cu rezultatele studiului anterior cu Dulsevia®, care a inclus 993 de pacienți cu depresie, TAG și neuropatie periferică diabetică dureroasă. Comparativ cu studiul prezent, aproape jumătate dintre pacienții incluși au fost nou diagnosticați și netratați. La vizita 1, duloxetina a fost inițiată cel mai frecvent cu o doză de 30 mg pe zi; după ultima vizită, doza zilnică medie a fost de 62,2 mg. După opt săptămâni, starea clinică s-a îmbunătățit la 82% dintre pacienții aflați în tratament și s-a realizat o reducere cu 30% a severității bolii. Deși studiul de față a inclus pacienți care au fost tratați anterior cu o doză medie de duloxetină care a fost mai mare decât doza primită de pacienții din studiul anterior la vizita lor finală, a fost confirmată o îmbunătățire comparabilă a bolii. (16, 21) Rezultatele prezentului studiu sunt, de asemenea, comparabile cu rezultatele altor studii clinice. (22, 23, 24) Într-unul dintre studiile comparabile, în care pacienții cu depresie au fost tratați cu duloxetină în doză medie de 93 mg, starea clinică măsurată cu scara de evaluare a depresiei Hamilton cu 17 itemi (HAM-D-17) s-a îmbunătățit după aproximativ șapte săptămâni de tratament la 68% dintre pacienți. (22)

În timpul studiului, s-a observat îmbunătățirea scorului mediu pentru satisfacția cu efectul Dulsevia® asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a reducerii oboselii, care sunt cele mai frecvente simptome reziduale ale depresiei. După două luni, aproximativ 80% dintre investigatori au fost mulțumiți sau foarte mulțumiți de efectul terapeutic al medicamentului în ceea ce privește capacitatea de concentrare, funcționarea zilnică și reducerea oboselii. În grupul de pacienți cărora li s-a mărit doza de la 60 mg la vizita 1 la 90 mg la vizita 2, s-a observat o îmbunătățire relativă mai mare a satisfacției investigatorilor între vizite comparativ cu grupul de pacienți tratați cu doza de 60 mg pe întregul parcurs al studiului. Aceasta indică faptul că creșterea dozei de duloxetină ar putea ameliora simptomele reziduale. (5, 10, 16) Rezultatele noastre au susținut rezultatele studiilor clinice randomizate deja publicate, care au demonstrat efectul pozitiv al duloxetinei asupra capacității de concentrare și a lipsei de energie la pacienții depresivi. La pacienții tineri și adulți care suferă de depresie, tulburări de concentrare și capacitate decizională redusă, s-a observat o îmbunătățire cu 70% după 12 săptămâni de tratament cu duloxetină; încă de la prima săptămână de tratament, s-a observat și ameliorarea simptomelor în ceea ce privește lipsa de energie. (25, 26)

Deși doza medie de duloxetină a fost crescută pe parcursul studiului, pacienții au tolerat bine tratamentul și nu s-au observat reacții adverse la 86.7% dintre pacienți. Frecvența reacțiilor adverse nu a crescut odată cu creșterea dozei de Dulsevia®. Majoritatea reacțiilor adverse cauzale au fost ușoare sau moderate; au apărut mai frecvent în prima lună de tratament. La sfârșitul studiului, doar 5.1% dintre pacienți au prezentat reacții adverse cauzale. Siguranța Dulsevia® în doză medie zilnică de 62,2 mg a fost deja confirmată în studiul anterior non-intervențional. Tratamentul a fost bine tolerat, deoarece la 85.5% dintre pacienți nu au fost înregistrate reacții adverse. La sfârșitul tratamentului, doar 3.5% dintre pacienți au prezentat reacții adverse cauzale. În prezentul studiu, s-au obținut rezultate similare în ceea ce privește siguranța medicamentului, deși pacienții au primit duloxetină într-o doză care a fost în medie cu peste 30% mai mare. (16, 21) S-a confirmat într-o serie de alte studii clinice că duloxetina este un medicament sigur până la doza de 120 mg pe zi. Studiile clinice randomizate în care siguranța tratamentului cu duloxetină în doză zilnică de 60 mg a fost comparată cu siguranța dozei zilnice de 120 mg nu au prezentat diferențe semnificative în frecvența reacțiilor adverse între cele două grupuri. (23, 27, 28, 29, 30)

Concluzii

Studiul non-intervențional a demonstrat eficacitatea clinică și siguranța tratamentului cu duloxetină (Dulsevia®), în special cu doza de 90 mg, la pacienții cu depresie sau tulburare de anxietate generalizată. Tratamentul pacienților cărora li s-a administrat duloxetină în doze mari a fost eficient deoarece s-a observat o reducere semnificativă statistic a severității bolii, s-a îmbunătățit starea clinică a pacienților și s-a observat reducerea severității durerii. Investigatorii au fost mulțumiți de efectul Dulsevia® asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a reducerii oboselii. Aceste rezultate au fost susținute suplimentar de analiza subgrupurilor de pacienți. La pacienții ale căror doze au fost titrate de la 60 mg la 90 mg la vizita 2, reducerea CGI-S a fost statistic semnificativ mai mare decât la pacienții cărora li s-a administrat doza de 60 mg pe parcursul întregului studiu. Satisfacția investigatorilor cu eficacitatea medicamentului asupra capacității de concentrare, funcționării zilnice și a reducerii oboselii la acești pacienți a fost, de asemenea, mai mare.

Deși au fost utilizate doze mai mari de duloxetină pe parcursul studiului, nu au fost înregistrate reacții adverse la 86.7% dintre pacienți. De asemenea, frecvența RA a scăzut. Rezultatele demonstrează că Dulsevia® este un antidepresiv eficient și sigur și că îmbunătățirea rezultatelor clinice ale tratamentului poate fi realizată prin creșterea dozei.

Referințe

1. Depression in Europe [internet]. World Health Organization [cited 18.11.2019]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>.
2. Goldstein DJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3 (2): 193–209.
3. Van Rhoads R, Gelenberg AJ. Treating depression to remission. *Current Psychiatry* 2005; 4 (9): 14–28.
4. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. General Principles of Antidepressant Action. Third Edition. Cambridge University Press, 2008: 512.
5. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ. Effects of Duloxetine on Painful Physical Symptoms Associated With Depression. *Psychosomatics* 2004; 45: 17–28.
6. Sekundarna prodaja: CEGEDIM, ePharma Market, INTELLIX, IQVIA, MEDICUBE, PHARMAZOOM, PHARMSTANDART 1-6 2019 TM 20 + WE 4; TM – traditional markets – markets of Central, Eastern and South Eastern Europe HmR, WE – Western Europe (AT, DE, IE, PT).
7. SmPC Elicea.
8. Blier P. Neurotransmitter targeting in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2013; 74 (suppl 2): 19–24.
9. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC et al. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd Edition. American Psychiatric Association (2010).
10. Norris S, Blier P. Duloxetine and milnacipran. In: textbook of psychopharmacology 2009: 453–64. Available from: https://books.google.si/books?id=Xx7iNGdV25IC&pg=PR3&hl=sl&source=gbs_selected_pages&cad=2#v=onepage&q=dulox&f=false.
11. Girardi P, Pompili M, Innamorati M et al. Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 177–90.
12. SmPC Dulsevia.
13. Flockhart Table of Drug Interactions [internet]. Clinical Pharmacology of Indiana University [cited 23 October 2019]. Available from: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/Main-Table.aspx>.
14. Augustin M et al. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. *J Clin Psychiatry* 2018; 79 (5) (ISSN: 1555-2101).
15. Database MR Index [internet]. Heads of Medicines Agencies [cited 22.12.2019]. Available from: <http://mri.cts-mrp.eu/Human/>.
16. Čelofiga A. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina (Dulsevia®) v odmerku po 90 mg v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo. KPASES 01/2018 – DULSEVIA/SI. Zaključno poročilo. Podatki iz dokumentacije Krka, d. d., Novo mesto. 2019.
17. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5(1): 19–28.
18. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. *Depression and anxiety* 2007; 24: 41–52.

19. Perahia DGS. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double blind, placebo controlled trial. J Clin Psychiatry 2009; 70 (5): 706–16.
20. Smrekar J. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti duloksetina (Dulsevía®) v odmerku po 90 mg v klinični praksi pri bolnikih z veliko depresivno motnjo ali generalizirano anksiozno motnjo. Statistično poročilo. Podatki iz dokumentacije. Krka, d. d., Novo mesto, 2019.
21. Radovanović M, Pišljarić M, Barbič-Žagar B et al. Efficacy and Safety of Duloxetine in the Treatment of Depression, Generalized Anxiety Disorder and Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Viceversa 2017; 63: 60–72.
22. Karp JF, Whyte EM, Lenze EJ et al. Rescue Pharmacotherapy with Duloxetine for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Nonresponders in Late Life Depression: Outcome and Tolerability. J Clin Psychiatry 2008; 69: 457–63.
23. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Prakash A. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: safety and tolerability associated with dose escalation. Depression and anxiety 2007; 24: 41–52.
24. Laux G, Friede M, Müller WE. Treatment of Comorbid Anxiety and Depression with Escitalopram: Results of a Post-Marketing Surveillance Study. Pharmacopsychiatry 2013; 46: 16–22.
25. Greer TR, Sunderajan P, Grannemann BD et al. Does Duloxetine Improve Cognitive Function Independently of Its Antidepressant Effect in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Reports of Cognitive Dysfunction? Depress Res Treat. 2014; 2014: 627863. Published online 2014 Jan 19. [cited 23 November 2019]. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/drt/2014/627863/>.
26. Harada E, Kato M, Fujikoshi S et al. Changes in energy during treatment of depression: an analysis of duloxetine in double-blind placebo-controlled Trials. Int J Clin Pract, 2015; 69 (10): 1139–48.
27. Liu X, Cui Z, Niu L et al. Dosing Patterns for Duloxetine and Predictors of High-Dose Prescriptions in Patients With Major Depressive Disorder: Analysis from a United States Third-Party Payer Perspective. Clinical Therapeutics 2011; 33 (11): 1726–38.
28. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL et al. A randomized, double blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. J Clin Psychiatry 2008; 69 (9): 1383–92.
29. Dunner DL, Wilson M, Fava M, et al. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. Depress Anxiety. 2008; 25: E1–E8.
30. Kornstein SG, Dunner DL, Meyers AL, et al. A randomized, double blind study of increasing or maintaining duloxetine dose in patients without remission of major depressive disorder after initial duloxetine therapy. J Clin Psychiatry. 2008; 69: 1383–92.

Autori

Andreja Čelofiga, MD
Department of Psychiatry, University Medical Centre Maribor

Breda Barbič-Žagar, MD
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

Marina Vrzal, MPharm
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

Jasna Meško Obretan, MPharm
Krka, d. d., Novo mesto, Slovenia

Medicamentele Krka sunt comercializate în diferite țări sub diferite mărci.

Este posibil ca unele produse să nu fie disponibile în toate țările din cauza protecției brevetului încă valabilă.

Pentru informații complete despre produse, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului. O puteți obține de la reprezentanții medicali ai Krka.

Intellectual property rights

All the information and images presented on Krka's web pages are, within the legally permitted framework, subject to protection of copyright and other intellectual property rights. The documents published on present website pages may only be reproduced for non-commercial and personal purposes, and all the above-mentioned notices concerning the protection of copyright or other intellectual property rights must be respected. The information contained on present website pages must not be copied, displayed, downloaded, modified, reproduced or in any other way distributed for commercial purposes without the express written consent of Krka. The brand names and trademarks which appear on these pages are the registered trademarks of Krka, or Krka has the right to use.