

ДУЛОКСЕТИН: ЛІКУВАННЯ депресивних і тривожних розладів та хронічного болю

У продовж тривалого часу депресивні та тривожні розлади залишаються одними з найпоширеніших психічних захворювань, що суттєво знижують якість життя і призводять до втрати працездатності. Відповідно до систематичного аналізу даних, отриманих у 204 країнах із 1990 по 2019 рр. щодо глобального тягаря 12 психічних хвороб, саме ці розлади спричиняють найсуттєвіше погіршення якості життя за показником DALYs (роки життя із пошкодженням на непрацездатність) (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

Психічні розлади зумовлюють близько 13 % загального тягаря хвороб у світі. Очікується, що велика депресія буде найсуттєвішим його чинником до 2030 р. (Jacob, 2012). Нині, коли в Європі вже майже чотири роки триває жорстока війна, розв'язана рф проти України, а по всьому світу спалахують воєнні конфлікти, які можуть перерости у третю світову, частота й тяжкість психічних розладів суттєво зростає. Відповідно, збільшується потреба у наданні якісної психіатричної допомоги. Для України ця проблема є особливо актуальною через тривалий психоемоційний стрес і травматичний досвід як для військових, так і для цивільного населення, високу коморбідність депресії, тривожності, соматичних скарг та хронічного болю. Проблему ускладнює обмежений доступ до отримання психотерапії, що підвищує роль медикаментозного лікування. Все це зумовлює зростання запиту на ефективні препарати із широким спектром антидепресивної та анксиолітичної дії, впливом на соматичні симптоми та сприятливим профілем безпеки.

Цим запитам цілком відповідає дулоксетин, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СИЗСН). Завдяки ефективному впливу на психоемоційні симптоми, коморбідні больові синдроми та доведений сприятливий переносимості, він визнаний препаратом першої лінії для лікування депресивних і тривожних розладів.

Механізм дії та фармакологічні особливості дулоксетину

Окрім пригнічення зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, дулоксетин сприяє підвищенню рівня дофаміну шляхом інгібування транспортерів норадреналіну, які мають також значну спорідненість до дофаміну. Збільшення вмісту дофаміну відбувається у префронтальній корі, де його транспортери є рідкісними, а зворотне захоплення більшою мірою залежить від транспортерів норадреналіну. Такий механізм дії дулоксетину зумовлює його терапевтичні можливості для лікування як депресивних, так і тривожних розладів.

Ефективність дулоксетину за нейропатичних та хронічних больових станів зумовлена тим, що він сприяє збільшенню активності норадренергічних та серотонінергічних

нейронів у низхідному спинномозковому шляху дорсального рогу. Це пригнічує надмірне надходження больових сигналів до мозку, посилює низхідні гальмівні шляхи болю в центральній нервовій системі (ЦНС), що робить дулоксетин ефективним при діабетичній нейропатії, фіброміалгії та хронічному м'язовому болю. Дулоксетину не притаманна значна активність щодо мускаринових, холінергічних, α_2 -адренергічних або гістамінергічних H_1 -рецепторів, що зумовлює його кращу переносимість порівняно із трициклічними антидепресантами (Dhaliwal et al., 2025).

Ефективність дулоксетину за великого депресивного розладу

Великий депресивний розлад (ВДР) є найпоширенішим психічним захворюванням у світі й визнаний критичною мішенню для терапевтичного втручання у психіатрії (Rodrigues-Amorim et al., 2020). Однак натеper депресія залишається недостатньо діагностованою та, як наслідок, не всі пацієнти із ВДР отримують належне лікування. Тому питання вибору ефективного й безпечного антидепресанту залишається надзвичайно актуальним.

D. Rodrigues-Amorim et al. (2020) здійснили масштабний систематичний огляд із метою аналізу даних щодо потенційних переваг дулоксетину, зокрема для лікування пацієнтів із ВДР. До огляду було включено результати досліджень за участю загалом 1836 осіб із ВДР, які отримували лікування дулоксетином у дозі 20–120 мг протягом $8 \pm 17,05$ тижня. Ефективність дулоксетину в більшості випробувань вимірювали за допомогою шкали оцінювання депресії Гамільтона (HAM-D), геріатричної шкали оцінювання депресії (GDS), шкали оцінювання депресії Монтгомері й Асберг (MADRS) або, за наявності коморбідного больового синдрому, короткого опитувальника щодо виразності болю (BPI). Результати 26 досліджень переконливо продемонструвати перевагу дулоксетину над плацебо або іншими антидепресантами, такими як сертралін, флувоксамін, венлафаксин, пароксетин, есциталопрам, флуоксетин та бупропіон.

Метааналіз даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) ефективності дулоксетину для лікування ВДР (загалом 4562 учасники отримували дулоксетин і 3310 — плацебо) показав, що активна терапія порівняно із плацебо сприяла достовірному зменшенню симптомів депресії. Середня різниця показників за 17-пунктовою шкалою HAM-D (HAM-D-17) становила -1,81 бала (95 % довірчий інтервал [ДІ] від -2,34 до -1,28; $p < 0,01$). Лікування дулоксетином також сприяло поліпшенню якості життя; середня різниця показників за шкалою оцінювання якості життя за депресії (QLDS) становила -3,79 бала (95 % ДІ від -5,11 до -2,46; $p < 0,001$) (Siddiqui et al., 2005).

ВДР характеризується когнітивним дефіцитом, що включає порушення уваги, пам'яті та виконавчих функцій, які зберігаються під час як гострих епізодів, так і ремісії, підвищуючи ризик рецидиву. Усунення когнітивної дисфункції має вирішальне значення для відновлення функціональної спроможності та запобігання рецидивам. Дослідження С. Coban і S.D. Bulut (2025) показало, що 8-тижнева терапія антидепресантами, зокрема дулоксетином, асоціювала із такими позитивними змінами, як:

- поліпшення показників уваги;
- підвищення швидкості обробки інформації;
- поліпшення пам'яті;
- зростання ефективності здійснення виконавчих функцій.

Згідно із настановою, розробленою експертами Канадської мережі з проблем лікування афективних і тривожних розладів (CANMAT, 2023), дулоксетин належить до препаратів першої лінії терапії ВДР на підставі достовірних доказових даних, отриманих у плацебо-контрольованих РКД, які підтверджують його ефективність і безпеку.

Дулоксетин у лікуванні тривожних розладів

Тривожні розлади характеризуються надмірною тривогою, страхом та униканням ситуацій, які їх зумовлюють. Вони часто наявні в осіб із депресією, зокрема, супутні симптоми тривоги мають до 65 % осіб похилого віку із депресивним розладом. Термін «тривожна депресія» використовують для характеристики станів з ознаками як депресивного, так і тривожного синдрому, хоча в Діагностичному та статистичному посібнику із психічних розладів 4 і 5-го переглядів (DSM-IV і DSM-5) такого діагнозу немає (Lenze et al., 2001). Зазвичай у таких пацієнтів наявний ВДР із супутнім тривожним дистресом або коморбідним генералізованим тривожним розладом (ГТР).

Зв'язок між тривожними і депресивними розладами має не лише патофізіологічну, але й клінічну кореляцію. Один із перших метааналізів, проведених з метою виявлення коморбідності тривоги й депресії, показав, що 58 % пацієнтів із депресією мали певний тип тривоги, а поєднання депресивних і тривожних розладів спостерігалось в 52,2 % випадків упродовж попереднього року. І навпаки, 56 % осіб із тривожністю страждали на депресію (Hudson et al., 2004).

ГТР є одним із найпоширеніших психічних розладів, який протягом життя уражає 6 % населення; це хронічний стан, що серйозно погіршує якість життя через його вплив на професійну діяльність і соціальне функціонування (Roberge et al., 2015). Встановлення діагнозу ГТР потребує складного процесу скринінгу, до того ж він зазвичай асоційований з іншими клінічними станами, як-от ВДР або больові синдроми, що суттєво впливає на прогноз та ефективність лікування (Katzman et al., 2014).

Систематичний огляд даних 11 досліджень за участю 2608 пацієнтів із ГТР, які отримували терапію дулоксетином (20–120 мг/добу) середньої тривалості $10 \pm 6,59$ тижня, показав значущу ефективність препарату, визначену за показниками шкали оцінювання тривожності Гамільтона (НАМА). Дулоксетин був ефективнішим і безпечнішим та краще переносився, ніж плацебо або інші антидепресанти — есциталопрам і венлафаксин (Rodrigues-Amorim et al., 2020).

Відповідно до настанови щодо лікування дорослих пацієнтів із тривожними розладами, розробленої фахівцями Національної служби охорони здоров'я Великої Британії (NHS, 2024) на основі рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та клінічної досконалості (NICE, 2011, 2013, 2019) та Агентства з регулювання обігу лікарських засобів і виробів медичного призначення (MHRA, 2021, 2022), якщо пацієнт із ГТР віддає перевагу фармако-терапії, рекомендоване призначення селективного інгібітору зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) сертраліну як засобу терапії першої лінії. У разі неефективності сертраліну необхідно розглянути можливість призначення іншого СІЗЗС або СІЗЗСН, зокрема дулоксетину.

Клінічні переваги дулоксетину порівняно з іншими антидепресантами

Яким антидепресантам варто віддавати перевагу?

СІЗЗС та СІЗЗСН найчастіше застосовують для лікування депресивних розладів. СІЗЗС є найпоширенішими препаратами першої лінії, але питання щодо їхньої ефективності порівняно із СІЗЗСН залишається дискусійним. Дані клінічних випробувань свідчать, що не існує єдиної універсальної групи ліків для терапії депресії.

Це підтверджують дані двох подвійних сліпих досліджень, в яких порівнювали ефективність дулоксетину і СІЗЗС пароксетину та плацебо для лікування ВДР. Значущі поліпшення спостерігалось як на тлі застосування дулоксетину, так і пароксетину порівняно із групою плацебо. Проте для дулоксетину було продемонстровано вищу ефективність, ніж для пароксетину; водночас частота припинення лікування через несприятливі явища не відрізнялася істотно між обома препаратами порівняно із плацебо (Detke et al., 2004; Perahia et al., 2006).

У метааналізі М.Е. Thase et al. (2007) вивчали, чи терапія СІЗЗСН може сприяти досягненню вищих показників ремісії за ВДР, ніж СІЗЗС. Було проаналізовано дані шести досліджень фази II/III, де порівнювали ефект дулоксетину (фіксовані дози; діапазон 40–120 мг/добу) і двох СІЗЗС (пароксетину та флуоксетину; 20 мг/добу) в 1833 амбулаторних пацієнтів із ВДР. Ремісію визначали як досягнення показника за HAMD-17 ≤ 7 балів. Загальна частота ремісії при застосуванні дулоксетину становила 40,3 % порівняно із 38,3 % для обох СІЗЗС. Для осіб із менш виразною депресією частота ремісії була 46,5 % на тлі терапії дулоксетином і 51,7 % за приймання двох СІЗЗС. В обох випадках ці відмінності вважалися статистично незначущими. Проте для пацієнтів, які страждали на тяжчі форми депресії, частота ремісії становила 35,9 % для дулоксетину і 28,6 % для двох СІЗЗС, причому різниця була визнана статистично значущою. Це може свідчити про вищу ефективність СІЗЗСН при лікуванні пацієнтів із виразнішою депресією.

Того ж року були опубліковані результати двох незалежних подвійних сліпих досліджень, в яких порівнювали ефекти СІЗЗС есциталопраму та СІЗЗСН дулоксетину протягом восьми тижнів (Khan et al., 2007) та восьми місяців (Pigott et al., 2007). Як у коротко-, так і в довгостроковому випробуванні швидкість та ефективність дії препаратів були порівнянними.

Обидві групи препаратів мають свої переваги, але в їхній ефективності є певні відмінності. Зокрема, застосування

СИЗСН дулоксетину дозволяє досягти вищої терапевтичної ефективності за тяжкої та резистентної депресії. СИЗСН можуть бути кориснішими за супутніх тривожних розладів або хронічних больових станів. Отже, вибір між СИЗСН та СИЗН має бути індивідуальним для кожного пацієнта, з урахуванням симптомів захворювання та побічних ефектів раніше застосовуваних ліків.

Коморбідність болю та соматичних симптомів

Депресивні та тривожні розлади пов'язані з підвищеним сприйняттям тяжкості болю, водночас тривалий гострий біль призводить до посилення дисрегуляції настрою. Саме біль може бути основною або єдиною скаргою пацієнтів із депресією, які звертаються до закладів первинної медичної допомоги. Зокрема, хронічний нейропатичний біль чинить сильний емоційний вплив і асоційований із погіршенням якості життя, а клінічно він пов'язаний з афективними розладами, як-от депресія, ангедонія, порушення короткочасної пам'яті, розлади сну, тривога, порушення когнітивних функцій (Torta et al., 2017; Rodrigues-Amorim et al., 2020).

Фіброміалгія (ФМ) є хронічним больовим синдромом, який важко піддається лікуванню й характеризується хронічним дифузним болем. Поширеність депресії в пацієнтів із ФМ протягом життя становить 74 %, а тривожних розладів — 60 %, при цьому на момент встановлення діагнозу приблизно в 30 % осіб із ФМ спостерігається тяжка депресія (Buskila et al., 2007). Дулоксетин є оптимальним вибором для пацієнтів із ФМ як за наявності депресії, так і без неї, що було продемонстровано в багатьох РКД. Терапія дулоксетином є стандартом лікування ФМ згідно із настановою Європейської ліги ревматологів (EULAR) (Macfarlane et al., 2017).

Кокранівський огляд даних шести РКД (загалом 2249 пацієнтів із ФМ) дозволив отримати такі позитивні результати (Lunn et al., 2014):

- зменшення болю ≥ 50 % при застосуванні дулоксетину 60 мг/добу протягом 12 тижнів (ВР 1,57; 95 % ДІ 1,20–2,06);
- стійкий анальгетичний ефект при тривалому лікуванні понад 28 тижнів (ВР 1,58; 95 % ДІ 1,10–2,27);
- зменшення фізичних симптомів депресії у пацієнтів із ФМ (ВР 1,37; 95 % ДІ 1,19–1,59);
- сприятливий профіль безпеки: більшість побічних ефектів були незначними.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями, які супроводжуються хронічним больовим синдромом, мають підвищену схильність до тривожних і депресивних розладів, що суттєво впливає на ефективність лікування раку та довгострокову якість життя. У дослідженні K. Zhao et al. (2024) проаналізували дані щодо ефективності терапії антидепресантами для поліпшення якості життя пацієнтів із діагнозом депресивних та/або тривожних розладів, яких розділили на групу осіб з онкопатологіями та контрольну групу без раку. Показники за опитувальником щодо стану здоров'я (PHQ-9) та опитувальником щодо ГТР (GAD-7) в онкологічних пацієнтів, які отримували антидепресанти, були значно нижчими на 4-му та 8-му тижнях лікування, ніж на початку дослідження ($p < 0,05$ для всіх показників). Група сертраліну продемонструвала значно менше поліпшення за GAD-7 на 4-му тижні та за обома інструментами

на 8-му тижні порівняно із групою есциталопраму, тоді як ефективність дулоксетину, венлафаксину й воріоксетину була порівнянною з такою есциталопраму. Лікування антидепресантами в онкологічних пацієнтів із тривогою та депресією було таким же дієвим, як в осіб без раку.

Результати численних РКД демонструють ефективність і безпеку дулоксетину для лікування фіброміалгії, остеоартриту колінного та тазостегнового суглоба, болю в нижній частині спини. Призначення дулоксетину не тільки дозволяє зменшити біль, але й сприяє редукції симптомів супутніх тривожних і депресивних розладів та порушень сну в таких пацієнтів (Чистик, 2023).

Переносимість терапії дулоксетином

Дані багатьох РКД свідчать, що дулоксетин загалом добре переноситься. Оцінювання безпеки й переносимості дулоксетину показало, що найпоширенішими побічними реакціями були нудота, сонливість, сухість у роті, гіпергідроз, закреп, седативний ефект, зниження апетиту та підвищене потовиділення. Немає переконливих клінічних даних, які б свідчили про значущий вплив препарату на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень або інтервал QT (Li et al., 2013). При цьому невисокий рівень вибуття пацієнтів через несприятливі явища у більшості досліджень свідчить про безпеку й хорошу переносимість дулоксетину (Rodrigues-Amorim et al., 2020).

Важливість лікарської форми

Лікарська форма препарату має забезпечувати його оптимальну ефективність, що залежить від концентрації діючої речовини у плазмі, сприяти зведенню до мінімуму побічних явищ і належній прихильності пацієнтів до лікування. З урахуванням профілю побічної дії дулоксетину, оптимальною є кишковорозчинна форма, що забезпечує захист діючої речовини та хорошу переносимість. Кишковорозчинна оболонка захищає дулоксетин від кислого середовища шлунка, а максимальне всмоктування відбувається у кишківнику.

Ефективність і безпеку дулоксетину в формі таблеток із кишковорозчинною оболонкою після одно- та багаторазового застосування оцінювали в дослідженні за участю здорових добровольців. Фармакокінетичні властивості дулоксетину були лінійними; показники площі під кривою, що описує залежність «концентрація/час» (AUC) та максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) були вищими у фазі багаторазового застосування (по 30 мг/добу впродовж семи днів) порівняно з одноразовим (у дозі 15, 30 або 60 мг), що вказує на ефект накопичення після багаторазового приймання (Li et al., 2013).

На вітчизняному фармацевтичному ринку доступний препарат Депртал (дулоксетин) у формі таблеток із кишковорозчинною оболонкою, що містить по 30 та 60 мг діючої речовини. Показаннями до застосування препарату є лікування пацієнтів із ВДР, ГТР та нейропатичним болем. Ефективність дулоксетину доведено в численних РКД, систематичних оглядах і метааналізах, а рекомендації щодо його застосування внесено до авторитетних настанов.

Підготувала **Наталія Купко**

①



таблетки кишковорозчинні

ДЕПРАТАЛ

Дулоксетин

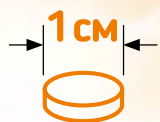
Комбінація селективних ефектів
для терапії депресії та болю



Щоб не накрило!



- ☀ Депресія в поєднанні з больовим синдромом²
- ☀ Великий депресивний розлад²
- ☀ Генералізований тривожний розлад²



Дулоксетин
на ринку України
в формі таблеток¹

**Кишково-
розчинні**
таблетки²

**Європейська
якість²**

1. Згідно даних моніторингу ринку фармстандарт 09.2024.

2. Інструкція для медичного застосування препарату Депртал.

**Скорочена інструкція для медичного застосування
лікарського засобу Депртал.**

Лікарська форма. Таблетки кишковорозчинні. **Склад:** діюча речовина: дулоксетину гідрохлорид; 1 таблетка кишковорозчинна містить дулоксетину гідрохлорид, що еквівалентно дулоксетину 30 мг або 60 мг. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованого тривожного розладу. **Побічні реакції.** Най-

частіше повідомляли про запаморочення, нудоту і головний біль, сухість у роті, сонливість як про несприятливі симптоми при прийомі дулоксетину (дивіться повну інструкцію). **Р.П.** МОЗ України UA/17428/01/02, UA/17428/01/01. **Виробник:** АТ «Адамед Фарма», Польща. Заявник: АТ «Адамед Фарма», Польща. Коротка інформація для медичного застосування препарату Депртал. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Матеріал призначено для професійної діяльності фахівців сфери охорони здоров'я, для розповсюдження на семінарах, конференціях, сим-позиумах з медичної тематики.**

