



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Oddziału  
Fizjoterapii  
II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego, Kierownik  
Klinicznego Centrum  
Zdrowia Psychicznego  
Warszawa-Ochota, Prezes  
Polskiego Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Zainteresowania:  
innovacyjne  
przedsięwzięcia  
naukowe.

# Dlaczego warto wybrać duloksetynę?

## Why should we choose duloxetine?

### Bartosz Łoza

Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego, SZPZLO Warszawa-Ochota

### STRESZCZENIE

Duloksetyna jest jednym z najczęściej stosowanych, pierwszorazowych leków przeciwdepresyjnych. Jest przedstawicielem klasy SNRI leków przeciwdepresyjnych, czyli selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Ponadto, choć w nieco mniejszym stopniu, hamuje także wychwyt zwrotny dopaminy. Najważniejszymi wskazaniami do stosowania duloksetyny są: zaburzenia depresyjne (tzw. duża depresja), zespół lęku uogólnionego oraz ból neuropatyczny.

**Słowa kluczowe:** duloksetyna, depresja, lęk, bóle neuropatyczne, SNRI

### ABSTRACT

Duloxetine is one of the most commonly used first-line antidepressants. It is a member of SNRI class antidepressants, i.e. a selective neurotransmitter reuptake inhibitors for serotonin and norepinephrine, and to a lesser degree dopamine. Duloxetine is mostly prescribed for major depressive disorder, generalized anxiety disorder, and neuropathic pain.

**Key words:** duloxetine, depression, anxiety, neuropathic pain, SNRI

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Duloksetyna to lek multipotencjalny, stosowany w leczeniu depresji, lęku uogólnionego i w bólach neuropatycznych.**

#### HIGHLIGHTS

**Duloxetine is a multipotent drug used to treat depression, generalized anxiety disorder and neuropathic pain.**

## WSTĘP

W latach 50. XX wieku wprowadzono na rynek 2 pierwsze klasy leków przeciwdepresyjnych: inhibitory monoamino-oksydazy (IMAO) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD). Ponieważ leki te wywoływały uciążliwe lub nawet zagrażające życiu objawy niepożądane, zostały – gdy pojawiła się tylko alternatywa – zastąpione niemal całkowicie przez selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz przez inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI).

W tej farmakologicznej ewolucji ostatnia klasa leków (SNRI) jest uważana za najskuteczniejszą i najbezpieczniejszą, co podsumował profesor Stephen M. Stahl w swoim słynnym artykule „Po co ci srebro, skoro możesz mieć złoto?” [1]. Praca ta nawiązywała do podwójnego mechanizmu działania farmakologicznego nowych leków przeciwdepresyjnych (serotonina + noradrenalina), co w rezultacie dawało im przewagę efektywności klinicznej w porównaniu z SSRI.

## CZYM SĄ LEKI SNRI?

Grupę SNRI można definiować na wiele sposobów, podkreślając różnorodne właściwości farmakologiczne (a praktycznie – korzyści ze stosowania) tej grupy.

1. SNRI to leki działające farmakodynamicznie podobnie jak TLPD, jednak pozbawione ich najpoważniejszych działań niepożądanych, w tym w szczególności efektu cholinolitycznego i kardiotoksycznego [2]. Oprócz duloksetyny należą do nich również milnacipran, lewomilnacipran, wenlafaksyna i deswenlafaksyna.
2. To leki o podwójnym mechanizmie działania, serotoninowo-noradrenergicznym. Określenie „podwójny mechanizm” jest bliskie SNRI, ale nie tożsame, np. mirtazapina oddziałuje na oba typy przekaźnictwa (noradrenergiczne i serotonergiczne), chociaż zarazem nie jest inhibitorem wychwytu zwrotnego.
3. SNRI to leki właściwie o potrójnym mechanizmie działania. Substancje takie jak duloksetyna czy wenlafaksyna mają dodatkowy potencjał dopaminergiczny, powstający wskutek hamowania wychwytu zwrotnego dopaminy (SNDR1: *serotonin-norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*). Oddziaływanie to ma istotny wpływ na układ nagrody, wzrost aktywności i zdolność do podejmowania decyzji, co jest kluczowe w leczeniu zaburzeń depresyjnych. Jednocześnie potencjał ten jest na tyle ograniczony, że nie dochodzi do uzależnienia. Wiele leków o „potrójnym” mechanizmie jest obecnie badanych w zakresie efektu przeciwdepresyjnego, np. esketamina.
4. SNRI jako leki III generacji. W ramach tego podziału, po I generacji (IMAO i TLPD) oraz II generacji (SSRI) przy-

szedł czas na SNRI – leki przeciwdepresyjne III generacji: w tym porównaniu najskuteczniejsze i najbezpieczniejsze.

SNRI przyczyniły się do ustalenia wielu standardów terapeutycznych. Jedną z najbardziej żywych dyskusji dotyczy porównań skuteczności i tolerancji poszczególnych klas leków, zwłaszcza SNRI i SSRI. Generalnie ścierają się 2 stanowiska – według jednego leki z grupy SNRI oferują przewagę skuteczności nad SSRI, natomiast drugie mówi o porównywalnej skuteczności [1, 3]. Co kluczowe, w tym nieco akademickim sporze, nikt jak dotychczas nie dowodził przewagi skuteczności SSRI nad SNRI i być może to jest najlepsza rekomendacja dla leków z grupy SNRI.

Przewaga SNRI nad innymi klasami leków przeciwdepresyjnych wyraża się w kilku aspektach działania farmakologicznego [3, 4]:

1. Leki SNRI zapewniają podobną skuteczność terapii jak TLPD, jednak zdecydowanie lepszą tolerancję.
2. Leki SNRI zapewniają podobną tolerancję terapii jak SSRI, jednak wyższą skuteczność i większą szybkość działania.

## DULOKSETYNA: POCZĄTEK I ROZWÓJ LEKU

Pierwsze publikacje nt. duloksetyny ukazały się w roku 1988, a pierwsza w ogóle rejestracja na świecie nastąpiła w USA w roku 2004 [2]. Duloksetyna to heterocykliczny lek przeciwdepresyjny, pochodna tiofenowa, prawoskrętny izomer optyczny, wyekstrahowany z racematu. Jest to pierwszy w historii lek przeciwdepresyjny, który uzyskał dodatkową rejestrację we wskazaniach innych niż psychiatryczne, konkretnie – w leczeniu bólów neuropatycznych (2004, USA) [2].

Lek został znakomicie przyjęty przez lekarzy oraz pacjentów i w roku 2013 duloksetyna osiągnęła bezprecedensowy sukces – jej sprzedaż w USA osiągnęła czwartą pozycję w ogóle wśród wszystkich leków na rynku i co może ważniejsze – duloksetyna była zapisywana 3 razy częściej niż kolejny na tej liście lek przeciwdepresyjny – deswenlafaksyna, także należąca do grupy SNRI [5].

## POLSKIE WSKAZANIA DO STOSOWANIA DULOKSETYNY

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (CHPL) [6] duloksetynę stosujemy w Polsce w 3 wskazaniach:

1. leczenie dużych zaburzeń depresyjnych
2. leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej
3. leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Dlaczego warto wybrać duloksetynę?

B. Łoza

Wskazania te wymagają objaśnienia.

## Duże zaburzenia depresyjne

Wskazanie „duże zaburzenia depresyjne”, zawarte w charakterystyce duloksetyny [6], jest często mylnie interpretowane jako „ciężka depresja”. Tymczasem termin „duże zaburzenia depresyjne” jest jedynie kalką tłumaczeniową amerykańskiego określenia *major depression* i odnosi się zarówno do przypadków łagodnego, umiarkowanego, jak i ciężkiego nasilenia depresji. Duloksetyna nie ma więc – podkreślmy – jakiegoś ograniczenia stosowania w zaburzeniach depresyjnych o nasileniu łagodnym czy umiarkowanym. W praktyce „duża depresja” oznacza po prostu epizod depresyjny (zgodnie z klasyfikacją międzynarodową ICD-10). Sama geneza terminu „duża depresja” nawiązuje do historycznej koncepcji zaburzeń endogennych, w przypadku których domniemywano wewnętrzną autonomię rozwoju zaburzeń depresyjnych, a nie ich reaktywny charakter w sytuacjach stresowych.

Do roku 2012 efekt przeciwdepresyjny duloksetyny został zbadany, zanalizowany i opisany w 16 pracach z randomizacją i porównaniem z lekiem kontrolnym [7]. Badania te objęły łącznie prawie 6000 pacjentów. Dysponujemy porównaniami duloksetyny ze środkami z grupy SSRI (z paroksetyną, escitalopramem i fluoksetyną), SNRI (z wenlafaksyną i deswenlafaksyną) oraz z kwetiapiną (tu jako lekiem przeciwdepresyjnym). Wszystkie randomizowane badania porównujące duloksetynę z lekami referencyjnymi potwierdziły jej skuteczność przeciwdepresyjną [7].

## Leczenie bólu

Leczenie bólu za pomocą duloksetyny w przebiegu neuropatii cukrzycowej nie ma charakteru jedynie regulacji „emocjonalnej” – funkcjonującej „obok” zasadniczych mechanizmów powstawania bólu, lecz właśnie jest działaniem bezpośrednio wpływającym na podstawowe mechanizmy analgetyczne. Jak wskazano, duloksetyna była pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, który formalnie uzyskał rejestrację w leczeniu bólów neuropatycznych. Neuropatia cukrzycowa jest jednym z najczęstszych powikłań u diabetyków, a tradycja leczenia dolegliwości bólowych związanych z tą neuropatią sięga klasycznych leków trójcyklicznych [2].

Mechanizm działania przeciwbólowego duloksetyny jest dopiero stopniowo odkrywany. Niedawno wykazano [8], że lek hamuje aktywność receptora P2X4, zależnego od ATP, w mikrogleju rdzenia kręgowego. Temu efektowi towarzyszy cofnięcie się allodynii neuronów (nadwrażliwości nerwów powstającej po ich uszkodzeniu). Jednocześnie wykazano niezależność efektów przeciwbólowych zwią-

zanych z hamowaniem wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny od opisanego oddziaływania na receptor P2X4 [8].

Należy podkreślić, że obiecujące wyniki działania leków takich jak duloksetyna zachęciły do prób opracowania zupełnie nowej grupy leków przeciwbólowych opartych na mechanizmie hamowania wychwyty zwrotnego (typu SNDRi: *serotonin–norepinephrine–dopamine reuptake inhibitor*). Badania te aktualnie trwają.

## Zaburzenia lękowe uogólnione

Zastosowanie duloksetyny w lęku uogólnionym jest pozycjonowane na pierwszej linii leczenia tego zaburzenia [9]. Pozwala ona na uniknięcie stosowania w terapii lęku uogólnionego benzodiazepin, których podawanie wiąże się z jednoznacznym ryzykiem uzależnienia. Przeprowadzono 4 duże badania, zawierające porównanie z placebo, w których wykazano istotnie wyższą skuteczność duloksetyny w redukcji nasilenia lęku uogólnionego, z towarzyszącym równocześnie wzrostem jakości życia [9]. W terapii lęku istnieje możliwość stosowania duloksetyny raz lub 2 razy dziennie. Jest ona skuteczna także u osób powyżej 65. r.ż. Ryzyko nawrotu zaburzeń lękowych jest dzięki duloksetynie zredukowane praktycznie 2-krotnie.

## PRAKTYKA STOSOWANIA DULOKSETYNY

### Dawkowanie

Dawkowanie we wszystkich 3 zarejestrowanych w Polsce wskazaniach jest podobne. W zależności od potrzeb i tolerancji stosujemy od 60 mg do 120 mg/dobę, a jedynie w zaburzeniach lękowych warto rozpocząć leczenie od dawki 30 mg/dobę [6]. W przypadku zaprzestania stosowania leku należy go odstawić stopniowo.

### Czas stosowania

Efekt przeciwdepresyjny zwykle ujawnia się po 2–4 tygodniach. Generalnie, w przypadku niepełnej poprawy jest mało prawdopodobne, żeby kontynuacja leczenia powyżej 2 miesięcy przyniosła istotną zmianę stanu klinicznego. Każdorazowo, w przypadku uzyskania poprawy, należy w kolejnych miesiącach kontynuować leczenie utrwalające i jednocześnie (co 3 miesiące) weryfikować bilans korzyści prowadzonej terapii [6].

## POZAREJESTRACYJNE ZASTOSOWANIA DULOKSETYNY

Badania nad duloksetyną cały czas trwają. Potencjał leków o potrójnym mechanizmie działania (SNDRi) obejm-

muje, poza już uznanymi zastosowaniami – w depresji, lęku oraz stanach bólowych, cały szereg nowych, możliwych lub uprawdopodobnionych wskazań. **Wszystkie one mają w Polsce charakter pozarejestacyjny (off-label)**, ale z wielu powodów klinicyści powinni o nich wiedzieć. Wskazania te dobrze obrazują wielokierunkowy potencjał duloksetyny.

## ZASTOSOWANIA DULOKSETYNY MAJĄCE REJESTRACJĘ POZA POLSKĄ

Zarejestrowane w innych krajach wskazania do stosowania duloksetyny to:

- w Wielkiej Brytanii – w leczeniu nietrzymania moczu spowodowanego stresem u kobiet (2006)
- w USA – w leczeniu fibromialgii (2008); ogółem jeszcze tylko 2 leki mają w tym wskazaniu rejestrację (pregabalin i milnacipran – także SNRI)
- w USA – w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych mięśniowo-szkieletowych, szczególnie zlokalizowanych w dolnym odcinku kręgosłupa (2010).

## POZOSTAŁE ZASTOSOWANIA DULOKSETYNY (BADANIA LEKU)

- Efekt przeciwdepresyjny duloksetyny może być „augmentowany” przez jej własny efekt przeciwbólowy. W dużym badaniu obserwacyjnym, porównującym jakość życia pacjentów z depresją przyjmujących duloksetynę lub środki przeciwdepresyjne z grupy SSRI, stwierdzono wyższą jakość życia u pacjentów leczonych duloksetyną, co – po analizie efektu przeciwbólowego – wskazało na **efekt poprawy jakości życia dzięki efektowi przeciwbólowemu** duloksetyny [10].
- Duży kierunek współczesnych badań naukowych pozycjonuje SNRI, w tym wenlafaksynę i duloksetynę, pod kątem przydatności w terapii **lekoopornych zaburzeń depresyjnych**. To skomplikowane metodologicznie badania, gdzie z jednej strony występują trudne do zdefiniowania zaburzenia, a z drugiej – różne warianty farmakoterapii. Użyteczność duloksetyny w tych standardach jest aktualnie oceniana [11].
- Zbadano wpływ leczenia duloksetyną na przypadki **współchorobowości psychiatrycznej i somatycznej** towarzyszącej zaburzeniom depresyjnym lub lękowym [12]. W grupie 165 pacjentów ujawniono, że 40% z nich cierpi na współchorobowość psychiatryczną (np. zaburzenia osobowości), a 68% – na współchorobowość somatyczną (np. nadciśnienie, cukrzyca). Duloksetynie, stosowanej średnio przez 11 miesięcy, w dawce średnio 70 mg/dzień, w 68% wespół z innymi lekami, towarzyszyły jedynie łagodne objawy niepożądane obserwowane u 15% pacjentów, głównie senność i za-

burzenia żołądkowo-jelitowe. Nie ujawniono żadnych istotnych różnic w występowaniu objawów niepożądanych pomiędzy podgrupami klinicznymi, w zależności od wieku czy od typu towarzyszącego leczenia. Generalnie, wskazuje to na bardzo dobrą tolerancję leczenia przy zastosowaniu duloksetyny.

- Podjęto bardzo ciekawą próbę zastosowania duloksetyny w **zespole przewlekłego zmęczenia** [13]. To dobrze zaprojektowane badanie, z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, potwierdziło potencjał duloksetyny w tym wskazaniu. Lek okazał się skuteczny, redukując u pacjentów zmęczenie psychiczne, dolegliwości bólowe i poprawiając całościowy stan zdrowia. Zespół przewlekłego zmęczenia jest wielkim wyzwaniem współczesnej psychiatrii. To jeden z tych zespołów zaburzeń cywilizacyjnych, które powstają w wyniku eksploatacyjnego trybu życia. To ważne, bo w roku 2015 w trakcie ogólnopolskich warsztatów „Oblicza współczesnej psychiatrii” większość psychiatrów (42% spośród 1024 uczestniczących w warsztatach) wskazała, że zespół przewlekłego zmęczenia jest najtrafniejszym określeniem dla narastającej nowej fali cywilizacyjnych zaburzeń nastroju.
- Rejestracja w zespole lęku uogólnionego nie wyczerpuje potencjału przeciwlękowego duloksetyny; istnieją doniesienia o skuteczności leku **w terapii fobii społecznej** [2], a przede wszystkim mamy dobrze udokumentowane badania skutecznego stosowania duloksetyny w przypadkach współchorobowych zaburzeń lękowych i depresyjnych [14].
- Leczenie bólu wydaje się wciąż niezaspokojonym wyzwaniem klinicznym, dlatego podejmowane są kolejne próby wykorzystania duloksetyny. Połączenie duloksetyny z  $\alpha$ -blokerem (doksazosyną) okazało się skuteczne **w leczeniu przewlekłych bólów zlokalizowanych w miednicy mniejszej/w stanach zapalnych prostaty** [15].
- **Siłę efektu przeciwbólowego** duloksetyny porównywano z akupunkturą w zespołach somatoformicznych [16]. W badaniu kontrolowanym placebo, za pomocą symulacji zabiegów akupunktury lub faktycznego jej wykorzystania, uzyskano znaczącą poprawę kliniczną w grupach stosujących zarówno akupunkturę, jak i duloksetynę.

## TOLERANCJA I BEZPIECZEŃSTWO TERAPII DULOKSETYNĄ

Generalnie, duloksetyna jest bardzo dobrze tolerowana. Biorąc pod uwagę objawy niepożądane o częstości > 5% i równocześnie częstsze od placebo, możliwe jest ewentualne wystąpienie: nudności, bólów głowy, suchości

Dlaczego warto wybrać duloksetynę?

B. Łoza

w ustach, senności lub bezsenności, poczucia zmęczenia, zaparć lub biegunki, zawrotów głowy, spadku apetytu, potliwości, a także bólów brzucha [17]. Jest to profil objawów ubocznych dość typowy dla współczesnych leków przeciwdepresyjnych.

Duloksetyna jest metabolizowana głównie z udziałem cytochromu 1A2, co znacząco ogranicza liczbę potencjalnych interakcji (większość leków jest metabolizowana z udziałem 2D6). Praktycznie więc ryzyko interakcji z tego powodu może dotyczyć np. fluwoksaminy, co skłania do ostrożności przy przestawianiu terapii pomiędzy tymi lekami.

Poza ostrzeżeniami i przeciwwskazaniami rutynowo umieszczanymi w ulotkach leków przeciwdepresyjnych warto podkreślić, że nie należy stosować duloksetyny w chorobach wątroby z zaburzeniem jej czynności. Przykładowo – do takiego uszkodzenia dochodzi w przebiegu spożycia nadmiernych ilości alkoholu.

Duloksetyny nie należy stosować u osób poniżej 18. r.ż., z kolei u osób w podeszłym wieku należy zachować typową ostrożność, np. poprzez redukcję dawek duloksetyny, ale nie jest to bezwzględnie konieczne [6].

Przy zastosowaniu amerykańskiego systemu kategorii ciąży, duloksetyna kwalifikuje się do kategorii C, a więc wprawdzie teoretycznie nie można wykluczyć jej szkodliwości, ale nie jest to potwierdzone i praktycznie decyduje każdorazowo indywidualna ocena oraz potrzeba dalszego stosowania leku [17].

Podobnie jak w przypadku pozostałych SNRI – należy zwrócić uwagę na ewentualne wzrosty ciśnienia tętniczego.

Nie ma zakazu prowadzenia pojazdów czy obsługi maszyn po duloksetynie. Pacjent powinien najpierw poznać swoją indywidualną reakcję na lek, a dopiero potem podejmować tego typu złożone aktywności [6].

Duloksetyna, analogicznie do pozostałych SNRI, jest praktycznie neutralna metabolicznie, a zmiany masy ciała w trakcie terapii są nieistotne (raczej występuje redukcja masy). Warto przypomnieć, że biochemicznie do tej klasy leków należy również sibutamina, obecnie wycofana, a stosowana w przeszłości jako lek odchudzający.

Zbadano częstotliwość występowania dysfunkcji seksualnych, porównując duloksetynę, escitalopram oraz placebo [18]. Częstotliwość występowania dysfunkcji po duloksetynie była identyczna po 8 tygodniach i po

8 miesiącach, obejmując każdorazowo 33,3% grupy. Odpowiednie wyniki dla escitalopramu wynosiły: 48,7% i 43,6%, a dla placebo: 16,7% i 25%. Tego typu profil wyników jest typowy dla różnic w indukcji dysfunkcji seksualnych pomiędzy SNRI (bardziej korzystne rezultaty) i SSRI (mniej korzystne rezultaty). Co być może najważniejsze, skuteczne leczenie przeciwdepresyjne poprawiało znacząco funkcjonowanie seksualne.

## PODSUMOWANIE

Duloksetyna jest jednym z najnowszych leków przeciwdepresyjnych, przedstawicielem klasy SNRI. Skuteczność swoją czerpie z równoczesnego oddziaływania na układy przekazników serotoninowych i noradrenergicznych. Mniejszy, choć także istotny klinicznie, jest wpływ pobudzający na przekaznictwo dopaminergiczne. Dlatego duloksetyna jest określana jako lek o podwójnym lub potrójnym mechanizmie działania.

Duloksetyna to lek bezpieczny, dobrze tolerowany, sprawdzony w praktyce klinicznej. To lek multipotencjalny, użyteczny w szerokim spektrum zastosowań. Duloksetyna ma w Polsce rejestrację do stosowania w przebiegu zaburzeń depresyjnych, w lęku uogólnionym, a także w obwodowych neuropatiach bólowych w przebiegu cukrzycy. Istnieją też liczne możliwe zastosowania pozarejestrowane. Wskazania do stosowania duloksetyny są nadal rozwijane.

Ważne jest to, że nowe leki, takie jak duloksetyna, pozwalają mieć nadzieję na jeszcze efektywniejsze leczenie zaburzeń depresyjnych – coraz powszechniej występujących, stanowiących już obecnie drugą najczęstszą przyczynę inwalidyzacji na świecie [2].

## PIŚMIENNICTWO

1. Stahl SM. *Why settle for silver, when you can go for gold? Response vs. recovery as the goal of antidepressant therapy. J Clin Psychiatry 1999; 60(4): 213-214.*
2. Waitekus AB, Kirkpatrick P. *Fresh from the pipeline. Duloxetine hydrochloride. Nat Rev Drug Discov 2004; 3(11): 907-908.*
3. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. *Dual Monoamine Modulation for Improved Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychopharm 2003; (23): 78-86.*
4. Chen Z, Yang J, Tobak A. *Designing new treatments for depression and anxiety. IDrugs: the investigational drugs journal 2008; 11(3): 189-197.*

5. Hrenchir T. Newsmax Health [online: <http://www.newsmax.com/Health/Health-Wire/most-prescribed-antidepressant-medications/2015/09/02/id/673123/>].
6. CHPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego [online: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161223136763/anx\\_136763\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161223136763/anx_136763_pl.pdf)].
7. Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD006533.
8. Yamashita T, Yamamoto S, Zhang J et al. Duloxetine Inhibits Microglial P2X4 Receptor Function and Alleviates Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. *PLoS One* 2016; 11(10): e0165189.
9. Carter NJ, McCormack PL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs* 2009; 23(6): 523-541.
10. Hong J, Novick D, Montgomery W et al. Health-related quality of life in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in a naturalistic outpatient setting. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1481-1490.
11. Cheon EJ, Lee JY, Choi JH et al. Effectiveness of Duloxetine Monotherapy Compared to Combination Therapy with Other Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Short-Term, Retrospective Study. *Psychiat Invest* 2016; 13(4): 447-452.
12. Dell'osso B, Camuri G, Dobrea C et al. Duloxetine in affective disorders: a naturalistic study on psychiatric and medical comorbidity, use in association and tolerability across different age groups. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2012; 8: 120-125.
13. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA et al. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2015 May-Jun; 56(3): 242-253. doi: 10.1016/j.psych.2014.12.003. Epub 2014 Dec 16.
14. Mancini M, Perna G, Rossi A, Petralia A. Use of duloxetine in patients with an anxiety disorder, or with comorbid anxiety and major depressive disorder: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(7): 1167-1181.
15. Zhang M, Li H, Ji Z et al. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(10): e6243. doi:10.1097/MD.
16. Ren WW, Zhou ZY, Xu MM et al. Treatment of Persistent Somatoform Pain Disorder by Floating Needle Therapy and Duloxetine. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2016; 36(2): 166-171.
17. FDA. 01.04.2017 [online: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/021427s049lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021427s049lbl.pdf)].
18. Clayton A, Kornstein S, Prakash A et al. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007; 4(4): 917-929.

**Adres do korespondencji:**

Bartosz Łoza  
 Klinika Psychiatrii, Oddział Fizjoterapii,  
 Warszawski Uniwersytet Medyczny  
 02-495 Warszawa, ul. Sosnkowskiego 18