

Duloxetín v liečbe pacientov s depresiou so sprievodnou bolesťou a kognitívnymi príznakmi

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA, MUDr. Zuzana Vančová, PhD.

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Depresia a chronická bolesť sú dva z najrozšírenejších problémov verejného zdravia v súčasnosti, sú to zaťažujúce ochorenia, ktoré sa často vyskytujú súčasne. Úzkostné príznaky sprevádzajú vysoké percento depresívnych porúch, rovnako ako sa depresia a úzkosť často prejavujú rôznymi bolestivými spôsobmi, alebo naopak, pričom bolestivé prejavy buď spôsobujú, alebo zhoršujú depresívne a úzkostné príznaky. Jedným z rozšírených a zvyčajne trvalých primárnych príznakov depresie je porucha kognitívnych funkcií. Duloxetín okrem symptómov depresie, úzkosti a bolesti signifikantne zlepšuje aj úroveň kognície. V článku sú prezentované terapeutické skúsenosti s duloxetínom v liečbe depresie, kombinovanej s pretrvávajúcimi príznakmi bolesti, ako aj kognitívnym deficitom, formou dvoch prípadových štúdií.

Kľúčové slová: depresia, chronická bolesť, kognitívne symptómy, duloxetín

Duloxetine in the treatment of patients with depression with comorbid pain and cognitive symptoms

As two of the most prevalent public health issues at the moment, depression and chronic pain are debilitating conditions that frequently coexist. Anxious symptoms accompany a high percentage of depressive disorders, just as depression and anxiety often exhibit in a variety of painful ways, or vice versa, with painful manifestations either causing or exacerbating depressive and anxious symptoms. One prevalent and usually permanent primary sign of depression is cognitive impairment. Duloxetine significantly improves cognition in addition to symptoms of depression, anxiety and pain. In this article, therapeutic experience with duloxetine in the treatment of depression, combined with persistent pain symptoms as well as cognitive deficits, is presented in the format of two case studies.

Key words: depression, chronic pain, cognitive symptoms, duloxetine

Psychiatr. prax, 2024;25(1):25-30

Depresívna porucha a bolestivé príznaky

Veľká depresívna porucha (MDD) je komplexná psychiatrická porucha, ktorá si samostatne alebo s inými komorbiditami vyžaduje osobitnú pozornosť a individuálny manažment antidepresívnej liečby. Z klinického hľadiska je MDD charakterizovaná súčasným výskytom buď depresívnej nálady, alebo anhedónie (ako základné príznaky) s najmenej štyrmi somatickými a nesomatickými položkami s nepriaznivými dôsledkami pre pacienta (t. j. zmeny spánku, zmeny chuti do jedla, bolesť, pocit bezcennosti, samovražedné myšlienky atď.) (1). Viac ako 50 % pacientov s depresiou uvádza somatické príznaky a najmenej 60 % týchto príznakov je spojených s bolesťou. Početné príznaky bolesti sú spojené s vyššou závažnosťou depresie, pričom silnejšia bolesť predpovedá horšiu prognózu liečby depresie (2).

Chronická bolesť je pretrvávajúci bolestivý stav s dvojakým aspektom na základe signálnych mechanizmov: nociceptívnej a neuropatickej bolesti. Konkrétne neuropatická bolesť má silný

emocionálny vplyv a spája sa s horšou kvalitou života a klinicky ovplyvňuje predovšetkým afektívne príznaky. Okrem toho chronická bolesť zahŕňa aj stresovú zložku, ktorá môže zohrávať obojsmernú prediktívnu úlohu. To znamená, že chronické stresové udalosti spôsobujú biochemické a patofyziologické zmeny, ktoré vedú k poruchám nálady súvisiacim so stresom, ktoré môžu tiež zvyšovať riziko chronickej bolesti alebo ju zhoršovať.

Fibromyalgia, resp. fibromyalgický syndróm (FMS) je chronické bolestivé ochorenie s vysokou klinickou a etiologickou heterogenitou. Odhaduje sa, že celosvetovo trpí FMS 4 – 6 % dospelých, pričom jeho výskyt je zvýšený u žien. Najvyčerpávajúcejším príznakom FMS je generalizovaná bolesť. Súčasťou základných symptómov FMS sú aj ďalšie príznaky, ako napríklad únava, poruchy spánku, kognitívne poruchy alebo bolesť hlavy. Súčasne sa s príznakmi FMS prekrývajú aj príznaky MDD, ako aj príznaky generalizovanej úzkostnej poruchy, ktorá je u pacientov s FMS významne vyššia (3). Pacienti s fibromyaliou trpia inými psy-

chickými poruchami, najmä depresiou alebo úzkostnými poruchami, dvakrát častejšie, ako pacienti bez fibromyalgie.

Rôzne klasifikačné systémy v psychiatrii buď chronickú bolesť medzi príznaky depresie nezahŕňajú, alebo jej pripisujú len malý význam. To viedlo k všeobecnému prijatiu myšlienky, že depresia má veľmi malú súvislosť s chronickou bolesťou. Bolesť sa nevyskytuje ako dominujúci príznak žiadnej poruchy nálady alebo generalizovanej úzkosti a medzi kritériami chronickej bolestivej poruchy sú depresívne symptómy v zozname požadovaných príznakov zastúpené len okrajovo. Nedávny medicínsky výskum naznačil, že takéto oddelovanie z hľadiska klasifikácie porúch a symptómov nie je v súlade s klinickou a neurobiologickou realitou (2). Viaceré príznaky depresie zhoršujú a zvýrazňujú príznaky bolesti a naopak, k podobnému potencovaniu dochádza aj pri nespavosti a symptómoch úzkosti. Vzťah medzi bolesťou, poruchami spánku a kognitívnymi ťažkosťami predstavuje syndróm podobný depresii, ktorý sťažuje rozlíšenie jednotlivých psychopatologických zložiek. Všetky tieto

okolnosti spôsobujú, že terapeutická intervencia býva náročná a vzhľadom na prekryvanie sa symptómov účinnosť liečby často nie je adekvátne pre konkrétny okruh klinických symptómov, osobitne s domináciou depresívnych a kognitívnych príznakov v kombinácii s príznakmi chronickej bolesti.

Depresívna porucha a kognitívne príznaky

Zhoršená kognícia sa v klinickom manažmente depresie často prehliada napriek tomu, že je spojená s narušeným psychosociálnym fungovaním a zníženou mierou životnej angažovanosti (4). Kognitívne poruchy sú teda častým a obvykle aj pretrvávajúcim primárnym príznakom depresie, ktorý sa týka pomerne vysokého percenta pacientov, u ktorých nedošlo k úplnej úprave psychosociálnych funkcií. Podľa parametrov výskumných doménových kritérií (RDoC) patria kognitívne poruchy medzi najvýraznejšie prejavy MDD, ktoré sú všeobecne charakterizované heterogénnym znížením exekutívnych funkcií, učenia a pamäti. Typické kognitívne príznaky ľudí s depresiou sú však menej výrazné, ako u ľudí so schizofréniou alebo bipolárnou poruchou.

Kohortové štúdie ukázali, že kognitívne poruchy, ako sú nepozornosť, oslabená pamäť a ťažkosti s rozhodovaním, sú bežnými príznakmi pacientov s MDD (5). Hoci sa kognitívne poruchy vyskytujú vo väčšine klinických prípadov depresie (približne v 85 – 94 % prípadov počas trvania epizódy a v 39 – 44 % prípadov počas remisie), v porovnaní s inými základnými znakmi MDD (napr. poruchami nálady) sú zriedkavo hlavným cieľom rutínnej klinickej liečby (4), hoci často pretrvávajú ako reziduálne príznaky. Zdá sa, že kognitívne symptómy majú významný vplyv nielen na fungovanie a kvalitu života pacientov, ale aj na riziko recidívy depresie. V súčasnosti sa na základe pozorovaní a vedeckých dôkazov uznáva, že kognitívne poruchy sú základným rysom klinického obrazu depresie a nemali by sa považovať len za jej sekundárnu súčasť, okrem toho patria medzi hlavné príčiny funkčného postihnutia pacientov s depresiou. Kognitívne symptómy by sa preto mali považovať za

sčasti nezávislý aspekt MDD a za dôležitý cieľ každej začatej liečby depresie (6).

Antidepresívna liečba však môže zmeniť nešpecifické faktory, ako je napríklad motivácia, čo môže zvýšiť úsilie pri kognitívnych úlohách, čo vedie k zlepšeniu výkonu, ktoré ale neodráža skutočné zlepšenie kognitívnych funkcií (4).

Duloxetín ako multifunkčné antidepresívum

Niektoré výskumy preukázali, že antidepresíva, ako sú inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu (SNRI), môžu mať účinnejší a rýchlejší antidepresívny účinok, ako iné bežne používané lieky, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI). Multifunkčné liečivá sú látky s viac než jedným známym farmakologickým mechanizmom pôsobenia. Väčšina psychofarmák má okrem multifunkčného efektu aj viac než jeden terapeutický účinok, obvykle pri bežných prípadne vyšších terapeutických dávkach. K zrejším multifunkčným psychofarmakám patria napríklad antidepresíva zo skupiny SNRI (7).

Duloxetín možno vzhľadom na jeho dualistický farmakologický účinok považovať za multifunkčné liečivo ovplyvňujúce serotonínergickú aj noradrenergickú neurotransmisiu. Jeho postavenie nie je definované len jeho duálnym účinkom, ale aj multipotentným pôsobením na široké spektrum telesných ochorení a duševných porúch. Okrem inhibície monoamínových transportérov vykazuje len veľmi slabú afinitu k $\alpha 1$ a $\alpha 2$ adrenergickým receptorom, D2, H1, muskarínovým, opioidným a serotonínovým receptorom. Podobne má nízku afinitu k väzbovým miestam iónových kanálov a k iným neurotransmiterovým transportérom (cholin, GABA). Duloxetín neinhibuje monoaminoxidázu A ani B. Zdá sa, že desenzibilizuje 5HT 1A receptory, ako aj β adrenergické receptory. Slabo ovplyvňuje aj dopamínový transportér, môže zvýšiť dopamínovú neurotransmisiu (8). Jeho pomer afínit k serotonínergickému (SERT) a noradrenergickému (NERT) transportéru je podstatne vyrovnanější ako pri venlafaxíne (9) a dualisticky pôsobí už od nízkych dávok.

Duloxetín je určený na liečbu veľkej depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy, diabetickej periférnej neuropatickej bolesti (10). Tieto stavy majú spoločné paralelné patofyziologické mechanizmy a liečba duloxetínom by mohla byť účinnou a bezpečnou alternatívou (3). Pod iným komerčným označením a v inom dávkovacom režime je indikovaný ženám na liečbu stredne závažnej až závažnej stresovej inkontinencie moču v dávke 2 x 40 mg (11). Podľa odbornej literatúry, v porovnaní s ostatnými antidepresívami, môže byť duloxetín účinnejší pri znižovaní úzkosti a suicidálnych myšlienok u pacientov s depresiou a tiež z hľadiska zmierňovania bolesti (1). Okrem redukcie depresívnej a úzkostnej symptomatiky duloxetín ovplyvňuje aj somatické symptómy, predovšetkým symptómy bolesti, čo pravdepodobne signifikantne prispieva k vyššej frekvencii remisie. Najčastejšími nežiaducimi účinkami duloxetínu pri liečbe veľkej depresie sú nauzea, zápcha, znížený apetít, únava, somnolencia a nadmerné potenie. Pri duloxetíne neboli pozorované zmeny na EKG, nárast srdcovej frekvencie a má len zanedbateľný účinok na hodnotu krvného tlaku a telesnú hmotnosť (7).

Duloxetín v liečbe bolesti

Novší cieľný výskum poukazuje na blokádu Na⁺ kanálov, čo by mohlo byť súčasťou analgetického účinku duloxetínu. Za hlavný mechanizmus duloxetínu pri zmiernení chronickej bolesti sa však považuje blokáda SERT a NERT v špecifickom pomere, a tým ovplyvnenie descendných modulačných dráh pre bolesť (9). Duloxetín má schválenú indikáciu liečby diabetickej periférnej neuropatickej bolesti. Počiatočná a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Plazmatická koncentrácia duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu. V dôsledku toho môže niektorým pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, vyššia dávka prospieť (10).

Využitie duloxetínu je aj v iných indikáciách spojených s bolesťou. Je odporúčaný ako liek prvého výberu na ovplyvnenie neuropatie indukovanej chemoterapiou a sú pomerne dobré dôkazy o účinnosti pri liečbe fibromyalgie (9). Uvažuje sa aj o jeho využití u pacientov s chronickou muskuloskeletálnou bolesťou (1). Zdá sa, že by mohol byť účinnejší u pacientov bez zjavných zápalových zmien v kĺboch, u pacientov s postihnutím proximálnejšie lokalizovaných kĺbov, alebo u pacientov, ktorých opis bolestivých príznakov sa podobá skôr neuropatickej bolesti (12).

Súhrnne duloxetín preukázal účinnosť pri liečbe chronickej diabetickej polyneuropatie v niekoľkých veľkých randomizovaných klinických štúdiách. Dávky 60 a 120 mg duloxetínu boli spojené s významným zlepšením 24-hodinového priemerného skóre bolesti. V skutočnosti bol duloxetín prvým liekom schváleným americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) na liečbu diabetickej polyneuropatie. Bezpečnostný profil duloxetínu je lepší v porovnaní s amitriptylínom používaným na ovplyvňovanie príznakov bolesti, s menej rozšírenými anticholinergickými vedľajšími účinkami v prospech duloxetínu (13). Dôkazy získané z randomizovaných klinických štúdií, pozorovaní reálneho sveta a ekonomických modelov podporujú používanie duloxetínu ako možnosti liečby prvej línie z pohľadu pacienta, lekára a aj platiteľov zdravotnej starostlivosti (14).

Duloxetín v liečbe kognitívneho deficitu pri depresii

Doteraz iba dve antidepresíva (t. j. duloxetín a vortioxetín) preukázali priamy, nezávislý a klinicky relevantný účinok na kognitívnu dysfunkciu pri MDD (15).

V staršej štúdii publikovanej v roku 2014 sa u dospelých v mladom až strednom veku s MDD, ktorí mali v rámci klinického obrazu problémy so sústredením a/alebo rozhodovaním, po 12 týždňoch liečby duloxetínom výrazne zlepšili kognitívne funkcie. Aspekty kognitívnych funkcií, ktoré sa zlepšili, sa týkali prevažne rýchlosti psychomotorického tempa. Špecifické zlepšenie sa zaznamenalo aj pri úlohách hodnotiacich vizuálnu pamäť, rozhodovanie/

kontrolu reakcií na emočne zafarbené informácie a verbálnu rozlišovaciu pamäť. Ako sa očakávalo, pri liečbe došlo aj k výraznému zníženiu depresívnych symptómov. S výnimkou slovnej úlohy okamžitého bezprostredného vybavovania bolo zlepšenie kognitívnych funkcií nezávislé od zlepšenia závažnosti depresívnych symptómov. Tieto údaje naznačujú, že osoby, ktoré subjektívne uvádzajú kognitívne symptómy ako súčasť svojho depresívneho syndrómu, môžu pri liečbe duloxetínom dosiahnuť kognitívne zlepšenie. Konkrétne sa pri liečbe duloxetínom môže zlepšiť psychomotorika a rýchlosť mentálneho spracovania, ktoré sa vzťahujú na niekoľko typov kognitívnych oblastí, a tieto zlepšenia nesúvisia výlučne so zmiernením depresívnych symptómov (16).

Preukázalo sa, že duloxetín aj vortioxetín zlepšujú učenie, pamäť a verbálne zapamätanie merané pomocou výsledkov Reyovho sluchového testu verbálneho učenia (RAVLT) (15).

Liečba duloxetínom významne zlepšila viaceré ukazovatele kognitívnych funkcií, depresie, úzkosti, bolesti a kvality života súvisiacej so zdravím u starších dospelých s MDD v dvoch 8-týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách (17). S ohľadom na vyššie uvedené uvádzame dve krátke prípadové štúdie reflektujúce našu dlhoročnú skúsenosť s liečbou pacientov duloxetínom.

Klinický prípad 61-ročnej ženy

Odporúčanie na liečbu

Pacientka (v čase, keď bola odporúčaná na vyšetrenie mala 52 rokov) bola odoslaná k psychiatrovi všeobecným lekárom a neurológom, hlavnými dôvodmi odoslania od všeobecného lekára boli depresívna nálada, psychosociálna dysfunkcia v zmysle prezentizmu na pracovisku, neschopnosť udržiavať domácnosť, strata energie a motivácie, praktický lekár sám neinicioval liečbu antidepresívami vzhľadom na skutočnosť, že pacientka bola od svojich 45 rokov veku liečená psychiatrom, mala časté relapsy depresívnej poruchy a nekvalitné remisie, bývala dlhodobo práceneschopná. Podľa odporúčania od neurológa boli hlavnými dôvodmi pouká-

zania chronická cefalea, vertebrogénny algický cervikálny syndróm a novozistená mierna kognitívna porucha.

Anamnestické údaje

Z rodinnej anamnézy stojí za pozornosť informácia o nevyjasnených okolnostiach smrti otca (48 r.), pričom nebolo vylúčené dokonané suicídium, psychiatricky liečený nebol. Dcéra pacientky sa liečila u psychiatra pre zmiešanú úzkostne-depresívnu poruchu a syn pre obsedantno-kompulzívnu poruchu (schizoobsesívny klinický obraz a priebeh).

Somaticky bola pacientka liečená dlhodobo pre tachykardiu, chronickú cefaleu, vertebrogénny algický syndróm, neurogennú tetáciu, je po operácii apendixu a po hysterektómii pre myómy. Užívala metoprolol, magnéziové doplnky, venlafaxín, trazodón, nesteroidné antiflogistiká.

Prvý kontakt so psychiatrom mala ako 45-ročná po tom, čo prestala zvládať nápor v práci aj v domácom prostredí, kde sa vystupňovali konflikty medzi jej druhom a synom, pričom v tom čase nemala ešte vysporiadané majetkové pomery s exmanželom. Cítila, že je celý deň v napätí, bola plačlivá, mala skleslú náladu, nevedela dobre spať. Diagnosticky bol klinický stav zhodnotený ako zmiešaná úzkostne-depresívna porucha, do liečby bol odporúčaný citalopram a alprazolam, neskôr aj mirtazapín v rámci augmentačnej liečby pri nedostatočnom účinku iniciálneho antidepresíva. Na uvedenej liečbe došlo k zlepšeniu klinického stavu so sporadickými krátkymi obdobiami zvýraznenej anxiety. Po roku a pol liečby sa zvýraznili psychické ťažkosti po gynekologickom zákroku, prítomný bol pokles nálady s početnými somatizáciami a iniciálnou insomniou. Vzhľadom na sezónnu osciláciu ťažkostí bola diagnosticky zvažovaná sezónna afektívna porucha. Pacientke bola zamenená terapia za milnacipran v kombinácii s trazodónom, neskôr po úprave spánku pacientka pokračovala v monoterapii milnacipranom, s dobrým terapeutickým efektom. Po ukončení distribúcie milnacipranu na Slovensku bola pacientka liečená venlafaxínom, s horšou toleranciou vyšších dávok (nad 150 mg/die), pacientka v tom čase aj opakovane hospitalizovaná v jesenných

a jarných termínoch v rôznych zdravotníckych zariadeniach, s pretrvávajúcimi reziduálnymi príznakmi depresie v obdobiach medzi epizódami a zhoršovaním chronickej bolesti chrbtice. Počas jej prvého hospitalizačného pobytu bol stav diagnosticky prehodnotený ako rekurentná depresívna porucha.

Pacientka je vysokoškolsky vzdelaná, pracovala na rôznych pozíciách vrátane učiteľského miesta na strednej a vysokej škole, zastávala aj úradnícke pozície, t. č. je niekoľko mesiacov pred dovŕšením dôchodkového veku. Žije v byte so synom.

Klinické ťažkosti v čase poukázania

Pacientka sa sťažovala na zlú náladu pretrvávajúcu 2 – 3 mesiace spojenú s pocitmi vyčerpania, životnej prázdnoty, únavy počas dňa a straty radosti zo života, okrem toho sa u nej zvýraznila bolesť hlavy, bolesť krčnej chrbtice a strata chuti do jedla. Pacientka tiež začala zjavnejšie pochybovať o sebe a cítila sa pesimisticky, pričom stratila záujem o väčšinu svojich predchádzajúcich koníčkov. Bála sa, že sa členom jej rodiny stane niečo zlé, a mala problém so sústredením a zapamätaním si nových vecí.

Zároveň začala zanedbávať starostlivosť o domácnosť, nemala dostatok energie na bežné činnosti, ako je nakupovanie, varenie alebo upratovanie. Zrušila opakovane niekoľko stretnutí s rodinou a priateľmi s odôvodnením, že má silné bolesti hlavy alebo chrbta. V práci začala byť veľmi pomalá a trvalo jej oveľa dlhšie, kým veci dokončila, pred kolegami sa zamykala v pracovni, posledných niekoľko dní chodila do práce, ale nedokázala sa prinútiť urobiť prácu, ktorú potrebovala. Začala sa kvôli tomu cítiť veľmi previnilo, vnímala to ako svoju vlastnú neschopnosť alebo nekompetentnosť. Všimla si, že v dôsledku prežívania nedostatku energie a zhoršenia bolesti sa začala vyhýbať aj športovým aktivitám, ktoré ju podľa jej názoru vždy udržiavali v lepšej nálade a kondícii.

Klinickému stavu dominoval depresívny syndróm s mierne inhibovaným psychomotorickým tempom, depresívnou, ťažšie odkloniteľnou náladou, s hypobúliou a anhedóniou. Bol prítomný

aj zvýraznený pocit somatopsychickej insuficiencie, neurovegetatívna symptomatika, zvýraznenie pociťovania bolesti, hyposomnia, prítomné boli aj poruchy koncentrácie pozornosti.

V rovnakom čase pacientka pokračovala v liečbe u neurológa pre exacerbáciu vertebrogénneho bolestivého cervikálneho, resp. cervikobrachiálneho syndrómu a chronickej bolesti hlavy s nedostatočnou terapeutickou odpoveďou na kombinovanú analgetickú a systémovú liečbu. Pre subjektívne opisované ťažkosti so zabúdaním a poruchou koncentrácie pozornosti pacientka poukázala na psychiatrické a psychologické vyšetrenie s diagnózou miernej kognitívnej poruchy.

Bolo zrealizované CT mozgu bez preukázaných patologických ložiskových zmien denzity mozgového a mozočkového parenchýmu. Na MRI prítomné len ojedinеле drobné bielošedé lézie diskretného rozmeru (Fazekas 1). Laboratórne prítomná hypovitaminóza B12, hladiny kyseliny listovej boli v norme.

V psychologickom vyšetrení bola preukázaná úroveň depresivity ťažkého stupňa, kognitívne funkcie v diskrepancii s úrovňou intelektu. Pacientka zaostávala v úlohách týkajúcich sa vizuálno-percepčnej koordinácie, vizuálnej analýzy a diskriminácie. Pozornosť a psychomotorické tempo znížené do pásma podpriemeru boli dané do súvislosti s depresívnym prežívaním, bola prítomná diskrepacia v kognitívnych výkonoch aj s agračným nastavením o subjektívnom prežívaní.

Diagnostické úvahy a zmena terapeutickú intervencie

Berúc do úvahy prevažujúce klinické symptómy a predchádzajúci priebeh ochorenia bola potvrdená recidivujúca depresívna porucha, jej ťažká fáza bez psychotických príznakov. Kognitívne symptómy hodnotené neurológom ako mierna kognitívna porucha boli po doplnení výsledkov zobrazovacích metód, psychodiagnostiky a psychopatologického zhodnotenia vyhodnotené ako kognitívne symptómy asociované s depresiou. Pre túto úvahu svedčal aj pomerne rýchly náhly nástup kognitívnych ťažkostí, ich rýchla progresia, plne zachovaný náhľad

pacientky, subjektívne zvýrazňovanie ťažkostí, časté nekonkrétne odpovede typu „neviem“, a dominujúca depresívna a somatovegetatívna symptomatika.

Hlavným dôvodom pre výber duloxetínu bola prítomnosť klinickej symptomatiky s prevahou inhibovanej depresie, nedostatku energie a chronickej bolesti chrbta. Bola zvolená úvodná dávka 30 mg s pomalou titráciou počas 6 týždňov na dávku 120 mg rozdelenú do dvoch denných dávok. Vzhľadom na predchádzajúcu horšiu znášanlivosť antidepressívnej liečby sa začala podávať znížená dávka duloxetínu. Tolerancia dávky 30 mg bola bez výraznejších ťažkostí, pri postupnom zvyšovaní dávky sa prechodne objavila mierna nevoľnosť, zvládnuteľná nefarmakologicky. Ťažkosti boli len prechodného charakteru a pacientka zvládla prechod na vyššiu dávku bez ťažkostí.

Počas prvých dvoch týždňov sa psychomotorická aktivita a motivácia zreteľne zlepšili a prejasnila sa nálada pacientky, bolo evidentné jej vyššie zapojenie do každodenných aktivít. V priebehu mesiaca pacientka hlásila výrazné zmiernenie bolesti.

Pozitívnym sekundárnym účinkom liečby bolo podstatné zmiernenie inkontinencie moču, na ktorú pacientka spontánne poukázala až po zmiernení a odznení ťažkostí. Pozitívne sme hodnotili aj pomerne rýchlu úpravu kognitívneho deficitu. Pacientka sa začala postupne zapájať do tímových športových aktivít.

Aktuálne pacientka pokračuje v terapii duloxetínom 8. rokom, t. č. v monoterapii v dávke 90 mg, ktorá zabezpečuje účinok aj na symptómy bolesti, je klinicky stabilizovaná, zvláda dobre aj zvýraznenú reaktívnu záťaž. Počas sledovaného obdobia pacientka nebola rehospitalizovaná, počas zakolísania klinického stavu v predchádzajúcom období bola potrebná len adjustácia terapie, liečba duloxetínom v terapeutickú dávku 120 mg/die augmentovaná kvetiapiínom s predĺženým účinkom. Aktuálne je bez známok kognitívneho deficitu, plnohodnotne angažovaná v osobnom i pracovnom živote, svoju aktuálnu aktivitu sústreďuje predovšetkým na vnuka, starostlivosť o matku a na finančnú výpomoc deťom.

Klinický prípad 75-ročného muža

Odporúčanie na liečbu

Pacient prichádza bez odporúčania, v rámci zmeny ambulantného psychiatra, predtým u nás na pracovisku vedený ambulantne aj ústavne. Prichádza s požiadavkou na prehodnotenie a úpravu farmakologickej liečby, ako aj s prosbou o zhodnotenie kognitívnych funkcií vzhľadom na prekonanú cievnu mozgovú príhodu v minulosti a opakovane absolvovanú elektrokonvulzívnu terapiu. V uvedenom čase mal pacient 69 rokov.

Anamnestické údaje

U pacienta nebola zistená neuropsychiatrická záťaž.

Pacient nebol somaticky liečený až do 60. roku veku, v tom čase zistená autoimunitná tyreoiditída, klinicky sa prejavila aj ICHS s 2-cievnyim koronárnym postihnutím s realizáciou intervenčnej revaskularizácie, artériová hypertenzia, aortoskleróza, hypercholesterolémia, hyperplázia prostaty a benígny tumor nadobličky. CT nálezom potvrdený aj lakunárny iktus mozgu s drobným malatickým postischemickým ložiskom v oblasti bazálnych ganglií. Pacient bol fajčiar, fajčil denne 20 cigariet, bez konzumu alkoholu a iných psychoaktívnych látok. Pracuje ako lekár, býva s manželkou v rodinnom dome.

Prvý kontakt so psychiatrom mal pacient počas hospitalizácie na kardiológii, v čase diagnostikovania somatických ochorení sa u pacienta objavila úzkosť, skleslá nálada, nespavosť, do liečby bol odporúčaný escitalopram, hydroxyzín a cinolazepam. Po prepustení z nemocnice po intervenčnom výkone sa u pacienta zvýraznila depresívna symptomatika, prestal zvládať záťaž v práci, nevládal ani po telesnej stránke, odkedy sa u neho objavili zdravotné ťažkosti celkovo schudol asi 11 kg, mal pocit zbytočnosti, beznádeje, vlastnej neschopnosti, s obavami do budúcnosti. Klinický stav hodnotený ako epizóda stredne ťažkej depresie, upravená liečba najskôr s augmentáciou liečby mirtazapínom, neskôr so zámenou antidepressíva za fluvoxamín v kombinácii s kvetiapínom a zopiklónom.

Počas obdobia ambulantnej liečby sa u pacienta nepodarilo dosiahnuť remi-

siu, bola opakovane upravovaná farmakoterapia, diagnosticky bol jeho stav preklasifikovaný na recidivujúcu depresívnu poruchu, so striedaním období stredne ťažkej a ťažkej depresie. S týmto klinickým obrazom bol pacient (ako 63-ročný) poukázaný na hospitalizáciu v spádovej nemocnici. Počas hospitalizácie sa nepodarilo upraviť klinický stav venlafaxínom a mirtazapínom, do liečby bol odporúčaný dibenzepín. Po krátkom čase nedostatočne upravený klinický stav vyžadoval rehospitalizáciu počas ktorej bolo realizovaných aj 5 podaní elektrokonvulzívnej terapie. Pre nedostatočnú úpravu klinického stavu bol pacient preložený do vyššieho zariadenia univerzitnej nemocnice, kde sa celkovo aplikovalo 12 ďalších podaní elektrokonvulzívnej liečby a v rámci farmakoterapie sa do liečby postupne v priebehu 8 týždňov zaviedol najskôr bupropión a neskôr aj duloxetín s kvetiapínom. Klinický stav pacienta sa na tomto type kombinovanej liečby výraznejšie upravil, pacient sa po prepustení a po dlhodobej práceneschopnosti a následnej invalidizácii zo somatickej aj psychiatrickej indikácie znovu vrátil na čiastočný úväzok k výkonu svojho pôvodného povolania. Liečba kvetiapínom bola postupne ukončená a pacient pokračoval v liečbe duloxetínom v dávke 60 mg/denne a bupropiínom v dávke 300 mg/denne.

Klinické ťažkosti v čase poukázania

Pacient vo veku 69 rokov prichádza na naše pracovisko po viacročnej liečbe v spádovej psychiatrickej ambulancii. Vzhľadom na predchádzajúcu dobrú terapeutickú skúsenosť z hospitalizačného pobytu prichádza s dôverou a požiadavkou na ďalšie ambulantné vedenie, prehodnotenie farmakologickej liečby, ako aj zhodnotenie kognitívnych funkcií vzhľadom na prekonanú cievnu mozgovú príhodu a z obáv z možných nežiaducich efektov absolvovanej elektrokonvulzívnej terapie v minulosti (celkovo podaných 17 konvulzií počas 6-týždňového obdobia).

V uvedenom období sa pacient sťažuje na zvýšenú popudlivosť, nervozitu, sťažené zaspávanie, čiastočne to pripisoval bolestiam ramena. Rovnako sa mu zdalo, že sa v práci nedokáže sústrediť,

zvažoval, že prestane pracovať, napriek naliehaniu zo strany zamestnávateľa aj najbližšieho okolia, aby v práci pokračoval. Klinickému obrazu dominovala skôr generalizovaná úzkostná symptomatika, obavy týkajúce sa somatického zdravia, poruchy koncentrácie pozornosti, pacient bol iritabilný, s naznačeným psychomotorickým nepokojom.

Zmena terapeutickej intervencie

V čase konzultácie pacient užíval 300 mg bupropiónu a 60 mg duloxetínu. Vzhľadom na predchádzajúci priebeh poruchy a terapeutickú odpoveď, ktorá bola dosiahnutá antidepressívami s noradrenergickým pôsobením, s dobrou účinnosťou augmentačnej liečby kvetiapínom a aktuálny klinický stav s prevahou úzkostných symptómov, emočnej lability, iritability a iniciálnej hyposomie, sme pristúpili k úprave farmakoterapie. V rámci tejto úpravy bola najskôr redukovaná dávka bupropiónu na 150 mg a navýšená denná dávka duloxetínu na 90 mg v snahe zmierniť stimulačný účinok bupropiónu a zvýrazniť anxiolytický a analgetický účinok duloxetínu. Navýšenie dávky duloxetínu nesprievádzali dysurické ťažkosti, ktorých sme sa obávali aj vzhľadom na prítomnosť benígnej hyperplázie prostaty. Vzhľadom na skutočnosť, že úprava liečby priniesla pacientovi výraznejšiu úľavu z hľadiska redukcie muskuloskeletálnej bolesti, zmiernenia úzkosti a podráždenosti, pokračovali sme v prerušení liečby bupropiínom, naopak liečba duloxetínom bola navýšená do celkovej dávky 120 mg/denne a vzhľadom na pretrvávajúcu ťažkosť so zaspávaním sme k antidepressívnej liečbe pridali 50 mg kvetiapínu pred spaním.

V rovnakom čase bolo realizované aj kontrolné psychologické vyšetrenie, ktoré potvrdilo nadpriemerný intelektový výkon vzhľadom na vekovú referenčnú skupinu, mnestický výkon bol vyrovnaný, v pásme nadpriemeru, výkon v teste organicity bol intaktný, oblasť afektivity bola komponovaná.

Na upravennej liečbe sa stav pacienta postupne upravil a stabilizoval, došlo k vymiznutiu úzkostnej symptomatiky, u pacienta sa zvýraznilo hedonické prežívanie pri eutýmnom vyladení.

Pacient pokračuje v liečbe duloxetínom v dávke 120 mg/denne aj v súčasnosti, počas obdobia ostatných 7 rokov nedošlo k výraznejšej zmene klinického stavu. Pacient vo svojich 69 rokoch stále pracuje v režime 2 x týždenne, venuje sa voľnočasovým aktivitám ako záhradke, sledovaniu športových prenosov, pravidelne aktívne športuje. Pacient si v rámci športovej činnosti naposledy roztrhol rotátorovú manžetu ramena s nutnosťou operačného riešenia, rekonvalescenciu zvládol bez výraznejších ťažkostí, bez nutnosti dlhodobého užívania analgetickej liečby. Manželka pacienta referuje v ostatných rokoch harmonické spoloňažovanie, úpravu vzťahov v najbližšej rodine. Obaja vyjadrujú obavy týkajúce sa navrhovanej postupnej redukcie dávky, z dôvodu návratu klinických symptómov a zhoršenia fungovania pacienta v osobnom, pracovnom a širšom spoločenskom kontexte.

Záver

Jednotlivé okruhy klinických symptómov, ktoré sa snúbia v heterogénnom obraze depresívnej poruchy a obvykle bývajú komplikované aj sprievodnými somatickými a psychiatrickými komorbiditami, vyžadujú komplexné terapeutické úvahy osobitne nad zložitejšími klinickými prípadmi. V bežnej klinickej praxi od komplexnej farmakologickej a nefarmakologickej liečby očakávame okrem ovplyvnenia afektívnej symptomatiky aj celkový účinok na psychomotoriku, motivačný systém, somatické a kognitívne symptómy s vyústením do zlepšenia psychosociálneho fungovania pacienta.

Obidve prezentované prípadové štúdie poukazujú na skutočnosť, že často sa pacient k efektívnej terapii dostane s odstupom času, po „vyzretí klinickej diagnózy“, adekvátnom

prehodnotení klinickej symptomatiky, akceptovaní výsledku predchádzajúcich terapeutických intervencií, využití EBM postupov v kombinácii s prvkami „kreatívnej“ psychofarmakoterapie.

Duloxetín sa v oboch prezentovaných prípadoch preukázal ako vhodná liečebná stratégia v monoterapii i kombinovanej liečbe nielen pri riešení akútnych dominujúcich psychických a somatických symptómov, ale aj ako dlhodobý terapeutický postup prinášajúci benefit na úrovni účinnosti na širšie spektrum symptómových okruhov predstavujúcich v istých prípadoch reziduálnu klinickú symptomatiku, ako aj benefit v podobe plnej angažovanosti pacienta a jeho fungovaní v bežných životných situáciách.

Vyhlasenie o potenciálnom konflikte záujmov:

Obaja autori sa zúčastnili odborných podujatí podporených spoločnosťou KRKA, tiež prijali autorský honorár za prednáškovú činnosť od spoločnosti KRKA.

Vyhlasenie k etickým aspektom publikácie:

Spracovanie a publikovanie prípadových štúdií schválila Etická komisia Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach rozhodnutím č. 2024/EK/03032. Spracovanie údajov sa uskutočnilo v súlade s miestnou legislatívou a požiadavkami inštitúcie. Účastníci poskytli svoj písomný informovaný súhlas s publikovaním ich prípadových štúdií.

Literatúra

1. Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Quintero J, Fernandez-Rojo S, Mora F, et al. Current Opinions about the Use of Duloxetine: Results from a Survey Aimed at Psychiatrists. *Brain Sci.* 2023;13(2).
2. Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive Disorder, Anxiety Disorder and Chronic Pain: Multiple Manifestations of a Common Clinical and Pathophysiological Core. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2018;47(1):56-64.

3. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanás T. A Systematic Review of Efficacy, Safety, and Tolerability of Duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11(October).
4. Colwell MJ, Tagomori H, Chapman S, Gillespie AL, Cowen PJ, Harmer CJ, et al. Pharmacological targeting of cognitive impairment in depression: recent developments and challenges in human clinical research. *Translational Psychiatry* 2022;12:1.
5. Wen M, Dong Z, Zhang L, Li B, Zhang Y, Li K. Depression and Cognitive Impairment: Current Understanding of Its Neurobiology and Diagnosis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18(November):2783-94.
6. Perini G, Ramusino MC, Sinforiani E, Bernini S, Petrachi R, Costa A. Cognitive impairment in depression: recent advances and novel treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat [Internet].* 2019;15:1249.
7. Dragašek J. Multifunkčné preparáty v liečbe multifaktoriálnych porúch. *Psychiat. prax.* 2015;16(4):157-60.
8. Stahl S. Prescribers guide antidepressants stahls essential psychopharmacology 6th edition, Cambridge University Press; 2017
9. Pečeňák J, et al. Antidepressiva. In: Pečeňák J, Kořínková V, editors. *Psychofarmakológia*. 1. vydanie. Bratislava; 2016:126-90.
10. SPC Dulsevia 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly – ADC.sk. 2022.
11. SPC Loxentia 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly – ADC.sk. 2022.
12. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:267-77.
13. Javed S, Alam U, Malik RA. Burning through the pain: Treatments for diabetic neuropathy. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(12):1115-25.
14. King JB, Schauerhamer MB, Bellows BK. A review of the clinical utility of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1163-75.
15. Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr.* 2019 Feb 1;24(1):22-9.
16. Greer TL, Sunderajan P, Grannemann BD, Kurian BT, Trivedi MH. 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.
17. Dhillon S. Duloxetine: A review of its use in the management of major depressive disorder in older adults. *Drugs Aging.* 2013;30(1):59-79.

Mgr. MUDr. Jozef Dragašek, PhD., MHA

1. psychiatrická klinika UPJŠ LF a UNLP
Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jozef.dragasek@upjs.sk

