Léčba deprese s kognitivní dysfunkcí

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
[1]CEITEC-MU, Brno
[2]Psychiatrická klinika FN Brno
[3]KNP LF Ostravské univerzity, Ostrava
[4]Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Kognitivní dysfunkce se často vyskytuje u akutní depresivní poruchy a může přetrvávat do remise. Narušení kognice negativně ovlivňuje fungování nemocného a jeho pracovní schopnost. Jak vyplývá z četných studií, látky s anticholinergním účinkem (tricyklická antidepresiva) negativně ovlivňují kognitivní funkce. Nejčastěji předepisovaná antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), mohou kognitivní dysfunkci u deprese mírně zlepšovat. Látky, které působí také na noradrenergní systém, např. specifické inhibitory serotoninu a noradrenalinu, mohou být v tomto směru účinnější než SSRI. Na základě dostupných dat se ukazuje, že nové multimodální antidepresivum vortioxetin může mít specifický prokognitivní efekt.

Klíčová slova: kognitivní dysfunkce, depresivní porucha, antidepresiva, negativní zkreslení.

Treatment of depressive disorder with cognitive dysfunction

Cognitive dysfunction frequently occurs in acute depression and can persist into remission. Cognitive impairments impacts on patient functioning and negatively influence ability to perform adequately at work. As evidenced by the results of numerous studies drugs with anticholinergic effect (e.g. tricyclic antidepressants) may adversly affect cognitive functions. The most frequently prescribed antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors may improve cognitivy dysfunction in depression. Agent also including a noradrenergic component such as selective serotonin and noradrenaline reuptak inhibitorts appears to be more effective in respect to cognitive functions compared to SSRI treatment. Based on the available data, the new multimodal antidepressant vortioxetine may have a specific pro-cognitive effects.

Key words: cognitive dysfunction, depressive disorder, antidepressants, negative bias.

Úvod

Kognitivní funkce jsou lidské aktivity, které jedinec potřebuje, aby porozuměl dějům ve svém okolí, získal a selektoval informace, vyhodnotil situaci a došel k patřičným rozhodnutím. Jejich porucha bývá přítomna u mnoha psychických poruch. V popředí zájmu se ocitá kognitivní dysfunkce u depresivní poruchy (DP), u které je mírnější než u jiných závažných psychických poruch, nicméně může přetrvávat i po ústupu depresivních příznaků. Většina studií udává u DP mírné postižení více kognitivních domén. Nečastěji a nejvíce konzistentně je udávána porucha exekutivních funkcí, paměťových funkcí a porucha pozornosti (1). Kognitivní dysfunkci u DP je věnováno málo pozornosti přes fakt, že kognitivní příznaky jsou signifikantními prediktory nejen reakce na léčbu, ale také každodenního psychosociálního fungování a hrají prominentní roli u reziduálních příznaků (2). Farmakoterapie DP je doposud cílena převážně na ústup příznaků.

Farmakologická léčba

Antidepresiva a kognitivní dysfunkce

V počátcích psychofarmakologické éry jsme dostali do rukou tricyklická antidepresiva (TCA), velmi účinná, avšak handicapovaná nežádoucími účinky, hlavně anticholinergními. Z řady studií vyplynulo, že léky s anticholinergním efektem mohou negativně ovlivňovat kognitivní funkce u pacientů s depresí (3). TCA mohou také zhoršovat kognitivní funkce zdravých jedinců (4).

Na rozdíl od antidepresiv (AD) s anticholinergním účinkem, látky bez anticholinergního efektu, ke kterým patří i dnes nejvíce rozšířená AD typu specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, SSRI, kognitivní funkce nezhoršují (5, 6). Farmakoterapie cílená na serotonergní systém snižuje s depresí související kognitivní deficit v doménách zahrnujících epizodickou a pracovní paměť, pozornost a exe-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eva.ceskova@gmail.com
Psychiatrická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno-Bohunice

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2017; 18(2): 60–63
Článek přijat redakcí: 16. 4. 2017
Článek přijat k publikaci: 21. 5. 2017

kutivní funkce, i když výsledky nejsou zcela jednoznačné (2). Escitalopram, i při relativně krátké léčbě, byl účinný v léčbě deprese a pozitivně ovlivnil kognitivní příznaky včetně reakce na sociální stimuly u starších jedinců (7). Constant (8) a Schrijvers (9) zjistili, že sertralin měl pozitivní vliv na psychomotorické zpomalení, pozornost a exekutivní funkce u nemocných s depresí.

Látky zahrnující také noradrenergní komponentu, jako např. specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), mohou být účinnější a lépe ovlivnit kognitivní funkce než SSRI. V předběžných studiích jak SSRI (escitalopram), tak i SNRI (duloxetin) zlepšily koncentraci, exekutivní funkce, paměť a zpomalené myšlení, duloxetin však více. Autoři upozorňují, že nemůže být vyloučen fakt zácviku, protože studie neměly placebo větev (10, 11).

Moklobemid, selektivní a reverzibilní inhibitor monoaminooxydázy typu A, který zvyšuje hladiny serotoninu, noradrenalinu a dopaminu v CNS a nemá anticholinergní efekt, také může příznivě ovlivňovat kognitivní funkce (12). Reboxetin, jako jediný selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI), byl uveden v 90. letech. Účinnost a snášenlivost je srovnatelná s SSRI. Má stimulační a motivaci zlepšující efekt, nevedl k sexuální dysfunkci a byl zaznamenán pozitivní vliv na kognitivní funkce (13). Novější studie zahrnovala srovnání reboxetinu s paroxetinem a placebem. Reboxetin prokázal zlepšení v použitých neurokognitivních testech vůči placebu na rozdíl od paroxetinu (14). Malé, nekontrolované studie ukazují, že bupropion, specifický inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), může zlepšovat některé kognitivní komponenty u pacientů s depresí (15).

Dle dostupných údajů mohou některá nová AD zlepšit kognitivní dysfunkci. Nejvíce důkazů o možném prekognitivním účinku má vortioxetin. Jedná se o multimodální AD, které vedle inhibice zpětného vychytávání serotoninu má přímý efekt na různé serotonergní receptory. Je antagonistou $5HT_3$, $5HT_{1D}$ a $5HT_7$ receptorů, parciálním agonistou $5HT_{1B}$ a agonistou $5HT_{1A}$ receptorů (16). Bylo zjištěno, že zlepšuje kognitivní výkon v různých animálních modelech i klinických studiích. Zlepšení kognitivních funkcí je spojováno s multimodalitou jeho účinku na 5-HT receptorech, zvláště v oblasti prefrontálního kortexu (17). Ve třech velkých, placebem kontrolovaných studiích u dospělých nemocných s rekurentní depresí vedla krátkodobá léčba vortioxetinem ke statisticky signifikantnímu a klinicky významnému zlepšení výkonu v neuropsychologických testech, které mapují širší spektrum kognitivních domén. Vortioxetin také signifikantně zlepšil subjektivní hodnocení kognitivních funkcí. Tento efekt byl nezávislý na zlepšení depresivních příznaků (18).

Studií zabývajících se vlivem dlouhodobé léčby AD na kognitivní funkce je málo. Gorenstein (19) hodnotil kognitivní výkon u pacientů s depresí, kteří byli léčeni minimálně po dobu 6 měsíců různými AD (imipraminen, klomipraminen, fluoxetinem a sertralinem), a zjistil, že závažnost postižení kognitivních funkcí byla malá a jejich vliv na klinický stav byl sporný.

Některé komponenty kognitivní dysfunkce mohou souviset se závažností symptomů deprese, např. psychomotorická rychlost a poruchy paměti a zlepšení může souviset se zlepšením depresivních příznaků. Dle některých autorů ostatní, jako je pozornost a exekutivní funkce, méně souvisí s náladou a mohly by být spíše predispoziční charakteristikou jedince (20, 21). Tsourtos (22) srovnal 20 neléčených hospitalizovaných pacientů s depresí s 19 léčenými a 20 kontrolami srovnatelného věku, pohlaví a verbálního IQ. Neléčení depresivní pacienti vykazovali sníženou rychlost zpracování informací ve srovnání s léčenými a kontrolami. Poslední 2 skupiny (léčení depresivní a kontroly) se signifikantně od sebe nelišily.

Na psychiatrické klinice v Brně jsme hodnotili kognitivní funkce u malého počtu nemocných léčených hlavně mirtazapinem a zjistili jsme nejen významný ústup příznaků, ale také zlepšení kognitivních funkcí. U nemocných, kteří dosáhli remise, bylo kognitivní zlepšení výraznější než u těch, kteří remise nedosáhli. Tyto výsledky do určité míry podporují předpoklad, že zlepšení kognice souvisí se zlepšením příznaků deprese (23).

Nezávisle na závažnosti příznaků neurokognitivní deficit predikuje horší reakci na léčbu SSRI (24). Interakce mezi reakcí na AD a kognitivní poruchou je oboustranná; závažnější kognitivní deficit predikuje horší odpověď na SSRI, ale léčba také může negativně ovlivňovat kognici. V jedné studii čtvrtina pacientů léčených SSRI udávala ztrátu kreativity a ostatní nežádoucí kognitivní účinky, jako jsou problémy s koncentrací, pamětí a řešením problémů (25).

Řada dalších látek je zkoumána v současné době pro jejich možný vliv na zmírnění kognitivního deficitu a zlepšení kognitivního výkonu (intranazální inzulin, erytropoetin, protizánětlivé látky), žádnou z nich však nelze zatím doporučit pro klinickou praxi.

Shrnutí a limity dosavadních farmakoterapeutických studií v léčbě kognitivní dysfunkce

Výzkum za poslední dekádu ukázal, že kognitivní dysfunkce u deprese je častá, vyskytuje se v rámci epizody a může přetrvávat i po redukci příznaků a v remisi (26). Výsledky však nejsou konzistentní vzhledem k heterogenitě zkoumaných souborů (různá závažnost, různé typy deprese) a použitých nástrojů pro měřené kognice. Kognitivní příznaky jsou u depresivní poruchy méně závažné než u pacientů se schizofrenií a bipolární poruchou a vyžadují proto vyšší senzitivitu nástrojů měření. V poslední době již byly vyvinuty kognitivní baterie specifické pro afektivní poruchy. Nadějný se jeví např. THINC-it, který je již volně dostupný, zatím však pouze v anglické verzi (27).

Mnoho studií hodnotilo kognici před a po léčbě AD (spíše než by srovnávalo vliv aktivní látky a placeba) a tím potenciálně zkreslovalo výsledky efektem učení (zácviku). Chybí studie zabývající se dlouhodobým působením AD na kognici. Málo studií přímo srovnávalo efekt jednotlivých AD. Provedené studie se soustředí na starší depresivní pacienty, u kterých je kognitivní deficit výraznější, výsledky však nelze generalizovat na mladší a pracující populaci. Z placebem kontrolovaných studií (byly provedeny s citalopramem, duloxetinem a vortioxetinem), pouze vortioxetin byl studován u populace ve věku 18–65 let a ukázal lepší efekt než placebo ve zlepšení exekutivních funkcí napříč všemi věkovými kategoriemi.

Reziduální kognitivní příznaky vs. kognitivní příznaky jako nežádoucí účinky AD

U pacientů s reziduální kognitivní dysfunkcí po akutní léčbě AD by nejprve měly být vyloučeny kognitivní nežádoucí účinky léčby. Jak již uvedeno výše, AD s anticholinergními a sedativními účinky mohou zhoršit kognici, jak bylo pozorováno při aplikaci TCA, ale také paroxetinu a mirtazapinu (28). Nežádoucí účinky na kognici jsou také spojovány

s užíváním benzodiazepinů a hypnotik (29), které jsou běžně podávány jako přídatná léčba u DP. Totéž platí pro augmentaci atypickými antipsychotiky, v provedených studiích však kognice nebyla sledována. Výjimkou je augmentace lithiem, které je dle některých údajů spojeno s nežádoucími kognitivními účinky, které mohou negativně ovlivňovat psychosociální fungování (30).

Negativní afektivní zkreslení u deprese a možnosti jeho ovlivnění

Deprese je charakterizována negativním afektivním zkreslením, které může hrát centrální roli v rozvoji choroby a reakci na léčbu.

Negativní zkreslení u DP s velkou pravděpodobností alespoň částečně přispívá k tomu, že nebyla zjištěna korelace mezi subjektivním a objektivním hodnocením kognice (31). Z toho také vyplývá, že validní nástroje pro hodnocení kognitivní dysfunkce by měly zahrnovat objektivní i subjektivní hodnocení kognitivní dysfunkce.

Není jasné, zda negativní zkreslení je příčinou nebo důsledkem deprese. Roiser předkládá kognitivní neuropsychologický model deprese, dle kterého zkreslení ve smyslu preference negativních informací má centrální příčinnou úlohu v rozvoji příznaků deprese a léčba účinkuje přes jeho odstranění (32). Negativní bias je také přítomen u jedinců rizikových pro rozvoj deprese (jedinci s vysokou mírou neuroticismu, s pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézou deprese). AD snižují zaměření na negativní stimuly a navozují pozitivní emoční ladění. Dle Harmera (32) nástup účinku AD je rychlý, do několika hodin po podání, avšak AD nejprve ovlivní zpracování emočních informací a teprve později nepřímo náladu. Modifikace negativního zkreslení AD a psychologickými intervencemi může představovat společný mechanismus antidepresivního účinku (32, 33).

Nefarmakologické strategie

Psychoterapeutické intervence

Překvapivě málo studií se zabývá efektem psychoterapie na kognitivní dysfunkce u DP. Některé výsledky ukazují, že kognitivně behaviorální terapie (KBT) zlepšuje nejen depresivní příznaky, ale také psychosociální fungování u pacientů s rekurentní depresí (34).

Kognitivní rehabilitace a remediace byla zkoumána hlavně u schizofrenie a bipolární deprese, ale může být účinná také u neurokognitivních příznaků deprese (35). Předběžné výsledky ukazují, že kognitivně emoční trénink zlepšuje emoční zkreslení u deprese při současném zlepšení depresivních příznaků (36).

Farmakoterapie v kombinaci s psychoterapií lépe ovlivní kognitivní dysfunkci u deprese než obě strategie samostatně, podobně jak je tomu u antidepresivního efektu. Klasik (37) srovnával 3 skupiny léčených 8 týdnů se středně těžkou depresivní epizodou. První skupina byla léčena pouze psychodynamickou psychoterapií, druhá kromě psychoterapie dostávala sertralin a třetí skupina byla léčena pouze sertralinem. Nejlepší výsledky byly pozorovány u skupiny léčené kombinací psychoterapie a farmakoterapie.

Další nefarmakologické strategie

Z nefarmakologických přístupů je slibné aerobní cvičení a neuromodulační intervence (38).

Závěr

Dostupná AD mohou různě ovlivňovat kognitivní dysfunkci u deprese. Další studie používající nové citlivější metody pro měření kognitivní dysfunkce u deprese jsou nezbytné. Slibná se jeví nová multimodální AD a moderní nefarmakologické přístupy, hlavně neuromodulační metody. Intervence cílené na kognici mohou nejen redukovat depresivní příznaky, ale také zlepšovat funkční prognózu.

Podpora projektem MŠ CEITEC 2020 (LQ1601).

LITERATURA

1. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. Front Hum Neurosci 2009; 3: 1–7.
2. Gonda X, Pompili M, Serafini G, et al. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. Ann Gen Psychiatry 2015; 14: 27.
3. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. Brit J Clin Pharmacol 2005; 59: 143–151.
4. Dal Pozzo C, Kerr JS, Balguranidis C, et al. The effects of acute doses of dothiepin (25, 50, and 75 mg) versus placebo on psychomotor performance and cognitive function. Hum Psychopharmacol 1997; 12: 337–345.
5. Fairweather DB, Kerr JS, Harrison DA, et al. A duble blind comparison of the effects of fluoxetine and amitryptyline on cognitive function in elderly depressed patients. Hum Psychopharmacol 1993; 8: 41–47.
6. Fairweather DB, Dal Pozzo C, Kerr JS, et al. Citalopram compared to dothiepine and placebo: effects on cognitive function and psychomotor performance. Hum Psychopharmacol 1997; 12: 119–126.
7. Savaskan E, Muller SE, Bohringer A, et al. Antidepressive therapy with escitalopram improves mood, cognitive symptoms, and identity memory for angry faces in elderly depressed patients. Int J Neuropsychopharm 2008; 11: 381–388.
8. Constant EL, Adam S, Gillain B, et al. Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression. Depress Anxiety 2005; 21: 78–89.
9. Schrijvers D, Maas YJ, Pier MP, et al. Psychomotor changes in major depressive disorder during sertraline treatment. Neuropsychobiology 2009; 59: 34–42.
10. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Guardia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res 2009; 43: 855–863.
11. Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. Psychiatry Res 2010; 177: 323–329.
12. Borkowska A, Pietrzak I, Rybakowski J. Procognitive influence of moclobemide in vascular depression. Pharmacother Psychiatr Neurol 2005; 2: 167–173.
13. Massana J. Reboxetine versus f1uoxetine: an overview of efficacy and tolerability. J Clin Psychiatry 1998; 59: 8–10.
14. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. Int Clin Psychopharmacol 2003; 18: 9–14.
15. Gualtieri CT, Johnson LG. Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. MedGenMed 2007; 9: 22.
16. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. J Pharmacol Exp Ther 2012; 340: 666–675.
17. Leiser SC, Pehrson AL, Dale E, et al. Serotonergic regulation of prefrontal cortical circuitries involved in cognitive processing: A review of individual 5-HT receptor mechanisms and concerted effects of 5-HT receptors exemplified by the multimodal antidepressant vortioxetine. ACS Chem Neurosci 2015; 6: 970–986.
18. Frampton JE. Vortioxetine: A review in cognitive dysfunction in depression. Drugs 2016; 76: 1675–1682.
19. Gorenstein C, de Carvalho SC, Artes R, et al. Cognitive performance in depressed patients after chronic use of antidepressants. Psychopharmacol 2006; 185: 84.
20. Douglas KM, Porter RJ. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. Aust N Z J Psychiatry 2009; 43: 1105–1117.
21. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. CNS Spectr 2013; 18: 139–149.
22. Tsourtos G, Thompson JC, Stough C. Evidence of an early information processing speed deficit in unipolar major depression. Psychol Med 2002; 32: 259–265.
23. Navrátilová, P, Přikrylová-Kučerová H, Ustohal L. Klinicky významná změna kognitivního výkonu při léčbě antidepresivy. In Psychiatrie, supl. 1, 2009. 1 s.
24. Withall A, Harris LM, Cumming SR. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. Psychol Med 2009; 39: 393–402.
25. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. Psychother Psychosom 2004; 73: 380–385.
26. Hasselbalch BJ, Knorr U, Hasselbalch, SG, Gade A, Kessing LV. Cognitive deficits in the remitted state of unipolar depressive disorder. Neuropsychology 2012; 26: 642–651.
27. Ragguett R-M, Cha DS, Kakar R, Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. Assessing and measuring cognitive function

in major depressive disorder. Evid Based Ment Health 2016; 19: 106–109.
28. Biringer E, Arvid R, Anders L. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. Curr Psychiatry Rev 2009; 5: 164–174.
29. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, et al. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. Drugs Aging 2012; 29: 639–658.
30. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. Psychopharmacology 2003; 170: 225–234.
31. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. J Affect Disord 2016; 190: 607–615.
32. Roiser JP, Elliott R, Sahakian BJ. Cognitive mechanisms of treatment in depression. Neuropsychopharmacology 2012; 37: 117–136.
33. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. Brit J Psychiatry. 2009; 195: 102–108.
34. Dunn TW, Vittengl JR, Clark LA, et al. Change in psychosocial functioning and depressive symptoms during acute-phase cognitive therapy for depression. Psychol Med 2011; 25: 1–10.
35. Bowie CR, Gupta M, Holshausen K. Cognitive remediation therapy for mood disorders: rationale, early evidence, and future directions. Can J Psychiatry 2013; 58: 319–325.
36. Iacoviello BM, Wu G, Alvarez E, et al. Cognitive-emotional training as an intervention for major depressive disorder. Depress Anxiety 2014; 31: 699–706.
37. Klasik A, Krysta K, Krzystanek M. Impact of psychotherapy and antidepressive treatment on cognitive functions in patients treated for dpression. Psychiatr Danub 2012; 24: 130–134.
38. MacQueen GM, Katherine A, Memedovich, BHSc (candidate) Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. Psychiatry Clin Neurosci 2017; 71: 18–27.