

novinky z literatury

KOMENTÁŘ K PŮVODNÍ PRÁCI UVEŘEJNĚNÉ V ÚNORU 2010

Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robinson RG.

Escitalopram and Enhancement of Cognitive Recovery Following Stroke. Arch Gen Psychiatry 2010; 67 (2): 187–196.

Práce kolektivu autorů Jorge et al. se zabývá možností ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných po cévní mozkové příhodě. Jde o téma nadmíru aktuální, protože podobně jako jinde na světě patří i v ČR cévní mozkové příhody k významné zdravotní zátěži moderní společnosti, patří k druhé nejčastější příčině kardiovaskulárních úmrtí (po ischemické chorobě srdeční včetně akutního infarktu myokardu) a v posledních letech tvoří až 6 % všech úmrtí. Pro ilustraci, roce 2007 zemřelo na cévní onemocnění mozku 4666 mužů a 6974 žen, přičemž na celém světě umírá z této příčiny 5,5 milionu jedinců. V roce 2007 bylo pro cévní mozkové příhody hospitalizováno v ČR 41 646 pacientů, roční incidence všech těchto událostí tak dosahuje 4–4,5/1000 osob a společně s prevalencí se v posledních deseti letech výrazněji neměnila. Incidence u obou pohlaví exponenciálně roste s věkem, po 55. roce se s každým desetiletím zdvojnásobuje. Jeden ze čtyř mužů a jedna z pěti žen žijících do 85 let je postižena cévní mozkovou příhodou a v ČR dochází ke třem čtvrtinám cévních mozkových příhod u osob ve věku ≥ 65 let. Počet nemocných po prodělané příhodě v ČR lze odhadnout podle počtu dispenzarizovaných na 190 000 osob. Jak uvádí Bruthans, mortalita tohoto onemocnění klesá v rozvinutých zemích od začátku šedesátých let minulého století a u nás se začal tento pokles projevat začátkem devadesátých let, dosud trvá a je velmi výrazný, protože standardizovaná mortalita poklesla mezi roky 1989 a 2007 u mužů o 66,2 % a u žen o 65,5 %. Letalita cévních mozkových příhod, doba přežití i frekvence a tíže postižení určují prognózu. Podle starších studií až 30 % nemocných umíralo do jednoho roku, průměrná doba přežití byla cca 4–5 let. WHO udává, že v rozvojových zemích 60 % postižených umírá nebo se stává závislými na okolí a je v každodenních aktivitách odkázáno na pomoc druhých. Potřeba další ústavní léčby je u postižených pacientů výrazně vyšší (např. ve Velké Británii až čtvrtina pacientů v pečovatelských ústavech prodělala cévní mozkovou příhodu). U nemocných je ve vysokém procentu nacházeno psychické postižení (depresivní a úzkostné symptomy). Vedle nákladů na zdravotní a sociální služby je péče o pacienty velmi náročná především pro rodiny postižených.

Péče o nemocné vyžaduje multidisciplinární přístup, na kterém se podílí neurolog, internista, radiolog, cévní chirurg a neurochirurg, rehabilitační pracovníci, logopedi, psychologové a další. V oblasti psychiatrie je v poslední

době věnována pozornost především výskytu depresivní symptomatiky, jednak z důvodu vysoké prevalence, jednak i ovlivnění prognózy a kvality života pacientů. Přestože počet vědeckých prací zabývajících se tímto onemocněním je zejména v poslední době značný, stále existuje kontroverze týkající se incidence, etiopatogeneze, následků a léčby. V současnosti je nutné akceptovat skutečnost, že většina otázek týkajících se tohoto typu depresivní poruchy zůstává nerozřešena, a snad jedinou skutečností, na které se většina prací shoduje, je to, že problematika je podceňována, nedostatečně diagnostikována a léčena. V anglosaské literatuře je pro toto onemocnění vžitý termín „post-stroke depression“ (dále PSD), jeho prevalence je dle odlišných pramenů v rozmezí 20–60 %. Nejvýznamnější aspekt představuje skutečnost, že depresivní potíže vedou obecně ke zhoršené prognóze pacientů. Několik studií potvrdilo negativní důsledky PSD na funkční úpravu neurologického deficitu. PSD je spojena s výraznějším postižením aktivit denního života a delší dobou hospitalizace. Jiná, 10 let trvající prospektivní studie dokonce prokázala vyšší mortalitu pacientů po CMP s depresí oproti kontrolní skupině. Depresivní porucha byla nezávislým rizikovým faktorem představujícím 3–4násobné riziko úmrtí. K dalším nálezům patří asociace PSD s těžším kognitivním deficitem (postižena nejčastěji paměť, pozornost, řešení nonverbálních problémů a psychomotorické tempo). Kromě výše zmíněného zhoršení objektivních ukazatelů zdravotního stavu je podstatné pacientovo subjektivní hodnocení. I v tomto aspektu je PSD spojena se zhoršenou kvalitou života nemocných, a jak se ukázalo, byla depresivní symptomatika důležitější determinantou kvality života z hlediska zdravotního a socioekonomického než tíže a přítomnost neurologického deficitu. Můžeme konstatovat, že depresivní porucha po iktu představuje nešťastnou koincidenci dvou onemocnění – tělesného a duševního, kdy první vyvolává druhé a druhé vede ke zhoršené prognóze prvního. PSD jako typ organické depresivní poruchy má charakteristické symptomy společné depresivním poruchám jako takovým, avšak některé projevy mohou být úzce specifické. Z fenomenologického hlediska si někteří autoři u pacientů trpících PSD všimli vyšší prevalence symptomů, jako je apatie či sociální izolace. Jiní uvádějí fenomenologický rozdíl v závislosti na latenci vzniku PSD. Při časnějším vzniku jde o anxieta, ztrátu libida a pocit viny, při pozdějším vzniku jde o apatii

a sociální izolaci. Jiní považují PSD za specifický podtyp depresivních onemocnění s častějším výskytem výrazné apatie, tendence k sociální izolaci, ztráty zájmu, kognitivního deficitu a postižení aktivit denního života. Jsou postiženy zejména exekutivní funkce (plánování, organizování, řešení problémů, abstrakce atd.) a rychlost zpracování informací.

Jak již bylo uvedeno, kolektiv autorů komentované práce se zabývá možnostmi ovlivnění kognitivního deficitu u nemocných po cévní mozkové příhodě. Je dlouhodobě známo, že podpůrná, tzv. restorativní terapie podávaná během několika prvních měsíců po cévní mozkové příhodě, tedy v době, kdy je nejvyšší šance spontánní uzdravy, redukuje i počet dalších vaskulárních příhod se zřetelným postižením. Skupina zkoumala, zda podávání escitalopramu ovlivní kognitivní funkce, a předpokládala, že u těch, kteří byli léčeni escitalopramem ($n = 43$), dojde ke zlepšení v testovaných neuropsychologických parametrech paměťových a exekutivních funkcí oproti skupině jedinců, kterým bylo podáváno placebo ($n = 45$) či absolvovali psychoterapii zaměřenou na řešení problémů ($n = 41$). Pacienti, kteří byli zařazeni do této studie, představovali povětšinou ty, kteří byli zvažováni pro účast v jiném multicentrickém sledování zaměřeném na prevenci nástupu PSD. Všichni nemocní ve věku 50–90 let byli randomizováni do třech měsíců od proběhlé epizody hemoragické nebo ischemické. Lokalizace cévní mozkové příhody mohla být v hemisférách, kmenu nebo mozečku. Zařazení nebyli ti, které postihla depresivní porucha jakékoliv závažnosti dle DSM-IV nebo kteří v Hamiltonově psychiatrické stupnici pro posuzování deprese (HAM-D) dosáhli více než 11 bodů. Vyloučení byli také nemocní s vážnými potížemi porozumět smyslu studie nebo ti, kteří měli významně postiženou schopnost se rozhodovat. Dalšími vyloučenými byli jedinci, jejichž příhoda byla sekundární komplikací (intrakraniální aneurysma, arteriovenózní malformace nebo neoplastický proces, cévní příhoda během infarktu myokardu nebo revaskularizačního výkonu). Nebyli také zařazení pacienti, u nichž došlo k orgánovému selhání, trpící vážnými muskuloskeletárními poruchami, tumory nebo neurodegenerativními poruchami (idiopatická Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba). Vyřazení byli také ti, kteří naplňovali DSM-IV kritéria pro syndrom závislosti na alkoholu nebo jiných psychoaktivních látkách v průběhu předchozího roku nebo kritéria pro depresivní poruchu v době cévní mozkové příhody.

Všichni účastníci byli vyšetřeni neurologicky a neuro-radiologicky. Dále byli pomocí počítače randomizováni do tří skupin (escitalopram/placebo/psychoterapie). Ve skupině léčené escitalopramem bylo podáváno 10 mg (< 65 let) nebo 5 mg (≥ 65 let) účinné látky. Placebové tablety měly stejný vzhled jako escitalopram. Užitá psychoterapie byla již aplikována ve Velké Británii pro nemocné trpící depresivními poruchami při tělesných chorobách. Hodnotitelé se neúčastnili žádných terapeutických intervencí. Pacienti byli vyšetřeni strukturovaným klinickým vyšetřením pro DSM-IV při zahájení studie a dále potom v 3., 6., 9. a 12. měsíci. Jak již bylo uvedeno, depresivní porucha byla vyloučena v rámci výše uvedeného strukturovaného vyšetření, ale i dle kritérií DSM-IV. Stupnice HAM-D, Hamil-

tonova stupnice pro hodnocení anxiety a hodnocení tzv. funkční nezávislosti (Functional Independence Measure) byly administrovány při zahájení studie a při každém dalším vyšetření. Socioekonomické postavení pacientů bylo hodnoceno aplikací klasifikace dle Hollingsheada a Redlicha. Nežádoucí účinky byly zaznamenávány při jejich výskytu. K neuropsychologickému testování byla využita baterie testů zaměřená na hodnocení paměti a exekutivních funkcí. Vyšetření bylo prováděno zkušeným zaslepeným hodnotitelem při vstupu do studie a na konci celého experimentu. Většina standardizovaných testových metod byla aplikována v různých verzích tak, aby se zamezilo ovlivnění výsledků při opakovaných testováních. Neuropsychologické testy obsahovaly: The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), obsahující 12 subtestů, vyžadující 25–30 minut a hodnotící funkční schopnosti především 5 domén (pracovní paměť, vizuoprostorové/konstruktivní schopnosti, jazyk a vyjadřování, pozornost a střednědobou paměť). Tato baterie má pro celkové skóre k věku přizpůsobené normy zvlášť pro každou doménu. Použit byl i Trail-Making Test, který umožnil hodnocení rychlosti psychomotorického processingu a kognitivní flexibility. Dalšími známějšími metodami byly Controlled Oral Word Association, Wechsler Adult Intelligence Scale III a Stroopův test.

Celkem bylo do studie randomizováno 129 pacientů a 117 zahájilo léčbu (pět účastníků odmítlo z časových důvodů, čtyři rodiny nemocných zrušily informovaný souhlas, u dvou účastníků se rozvinuly depresivní příznaky a jeden účastník onemocněl). Ze 117 zařazených nemocných nedokončilo 7 (6,0%). Autoři našli rozdíly mezi třemi uvedenými způsoby léčby v rámci změn celkového skóre RBANS ($p < 0,01$) a RBANS střednědobé paměti ($p < 0,01$), resp. byl zjištěn statisticky signifikantní efekt léčby escitalopramem vůči placebu i psychoterapii v míře změny celkového skóre RBANS ($p < 0,01$) a RBANS střednědobé paměti ($p < 0,01$). Nebylo zjištěno jiné ovlivnění v neuropsychologické baterii testů. Porovnáme-li nemocné, kteří byli léčeni placebem nebo psychoterapií zaměřenou na řešení problémů, s těmi, kteří byli léčeni podáváním escitalopramu, lze zjistit zlepšení v celkovém kognitivním fungování specificky slovní a vizuální paměťové funkce. Tento pozitivní efekt escitalopramu je nezávislý na jeho antidepresivním účinku a změny v neuropsychologickém testování se odrážejí i ve zvýšení schopností nemocných obstat v aktivitách běžného života. Účinek nebyl ovlivněn typem cévní mozkové příhody. Velmi příznivým zjištěním je i fakt, že léčba byla velmi dobře snášena a frekvence nežádoucích účinků u pacientů léčených escitalopramem se nelišila od placebo. I když studie má některé limity (pacienti pocházeli ze specializovaných iktových jednotek; nemocní léčení escitalopramem byli mladší než ti v ostatních skupinách, přičemž věkový rozdíl nebyl signifikantní v použitém statistickém modelu), je nutné konstatovat, že patří k velmi důležitým poznáním v této jinak spíše beznadějně oblasti. Kognitivní postižení je často spojeno s institucionalizací, vyšší zátěží pečovatelskou a vyššími náklady na léčbu. Počínající demence je také silný prediktor mortality po cévní mozkové příhodě. Je tedy zřejmé, že pozitivní ovlivnění kognitivních funkcí může významně snížit dopad tohoto onemocnění.

Nabízí se samozřejmě několik otázek. Je zlepšení kognitivních funkcí při podávání escitalopramu pozorovatelné pouze u jedinců postižených cévní mozkovou příhodou, nebo můžeme podobné účinky očekávat u starších jedinců obecně? Víme, že inhibitory zpětného vychytávání serotoninu příznivě působí na kognitivní funkce u starších jedinců trpících depresivními poruchami. Bylo také prokázáno, že léčba SSRI vede k měřitelnému zvýšení objemu šedé hmoty u starších jedinců léčených pro depresivní poruchu. Je zvažováno, že serotonin může mít určitý regulační efekt na paměťové funkce u zdravých jedinců, obzvláště v etapě ukládání a konsolidace informací. I v modelu tryptofanové deplece se setkáváme s postižením paměti, které je nezávislé na depresivních příznacích či poruše pozornosti. Intravenózní aplikace citalopramu vede k lepší konsolidaci paměti. Tyto akutní účinky se samozřejmě mohou lišit od účinků při dlouhodobém podávání. Časná etapa údravy po cévní mozkové příhodě je spojena se zvýšením exprese růstových faktorů a proteinů zapojených do procesů synaptogeneze a axonálního pučení, zvýšeny jsou i koncentrace zánětlivých cytokinů. Dochází také ke zvýšení proliferace neuronálních kmenových buněk. Tyto uvedené změny mohou být unikátním biologickým prostředím, které může výrazně posílit účinek antidepresiv. Ukazuje se také, že modulace monoaminergní neurotransmise má pozitivní vliv na údravu po cévní mozkové příhodě.

Při sledování účinku inhibitorů acetylcholinesterázy u nemocných trpících neurodegenerativními onemocněními bylo také zjištěno zlepšení paměťových schopností. Avšak při nepřímém porovnání efektu escitalopramu a inhibitorů acetylcholinesterázy na paměťové funkce u nemocných po cévních mozkových příhodách se ukazuje, že escitalopram je v tomto ohledu účinnější a lépe snášený. V metaanalýzách se také prokázalo, že jedinci léčení donepezilem po cévní mozkové příhodě umírají častěji oproti těm, kterým bylo v rámci cévní mozkové příhody podáváno placebo. Antidepresiva mohou tedy zvýšit šance na přežití.

Před námi je ještě dlouhá cesta hledání a ověřování mechanismu účinku antidepresiv na paměťové funkce, neboť úprava kognitivních funkcí po cévní mozkové příhodě je děj jistě komplexní, zahrnující změny regionálního metabolismu a neuroplastické změny. Serotonergní látky mohou ovlivnit i další neurotransmiterové systémy, např. modulace cholinergní aktivity ve frontálních a prefrontálních oblastech. Roste také počet prací, které dokazují, že SSRI vyvolávají neuroplastické změny v hipokampu nebo mozečku.

Závěrem lze konstatovat, že již dnes máme klinické důkazy, že je pro nemocné výhodné využít efektu antidepresiv v procesu údravy po cévní mozkové příhodě. Proč tomu tak přesně je, bude jistě předmětem dalšího intenzivního vědeckého zkoumání.

MUDr. Martin Anders, Ph.D.

LITERATURA

Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (5): 729–736.

Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342–344.

Bruthans J, Mayer O jr, Šimon J et al. Úroveň sekundární prevence cévních mozkových příhod u českých pacientů ve studii EURASPIRE III – Stroke Cor Vasa 2008; 50: 446.

Bruthans J. Epidemiologie a prognóza cévních mozkových příhod. *Remedia* 2009; 19: 128–131.

Feeney DM, De Smet AM, Rai S. Noradrenergic modulation of hemiplegia: facilitation and maintenance of recovery. *Restor Neurol Neurosci* 2004; 22 (3–5): 175–190.

Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline

versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr* 1999; 11 (1): 85–99.

Hachinski V. The 2005 Thomas Willis Lecture: stroke and vascular cognitive impairment: a transdisciplinary, translational and transactional approach. *Stroke* 2007; 38 (4): 1396.

Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and post-stroke depression a placebo controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (10): 1823–1829.

Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol* 2003; 60 (1): 85–90.

Lavretsky H, Roybal DJ, Ballmaier M, Toga AW, Kumar A. Antidepressant exposure may protect against decrement in frontal gray matter volumes in geriatric depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (8): 964–967.

Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, D'Addario C, Ekström JC, Svenningsson P, Meister B, Kehr J, Stiedl O. The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* 2008; 195 (1): 54–77.

Robbins TW. Chemistry of the mind: neurochemical modulation of prefrontal cortical function. *J Comp Neurol* 2005; 493 (1): 140–146

Schmitt JA, Wingen M, Ramaekers JG, Evers EA, Riedel WJ. Serotonin and human cognitive performance. *Curr Pharm Des* 2006; 12 (20): 2473–2248

Warlow C, Denis M, van Gin J et al. *Stroke. A practical guide to management.* Oxford: Blackwell Science; 2001.

Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, M'Lan CE, Ostbye T, Rockwood K, Hogan DB. Clinical Progression of Dementia Study Group. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344 (15): 1111–1116.