

# Farmakologická léčba kognitivní dysfunkce u deprese

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup>CEITEC MU, Brno

<sup>2</sup>Psychiatrická klinika LF a MU FN Brno

<sup>3</sup>KNP LF Ostravské univerzity

<sup>4</sup>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 noradrenergický 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. Řada dalších látek je zkoumána pro jejich možný vliv na zlepšení kognitivního výkonu. Patří sem psychostimulancia, látky ovlivňující glutamatergický a cholinergický systém, složky s protizánětlivými a antioxidačními vlastnostmi a nutraceutika. Žádnou z nich však nelze zatím doporučit pro běžnou klinickou praxi.

**Klíčová slova:** kognitivní dysfunkce, depresivní porucha, antidepresiva, augmentace, adjuvantní léčba.

## Pharmacotherapy of cognitive dysfunction in depressive disorder

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 adversely affect cognitive functions. The most frequently prescribed antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors may improve cognitive dysfunction in depression. Agents also including a noradrenergic component such as selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors appear 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 effect. Many other compounds are under investigation including stimulants, compounds acting on glutamatergic and cholinergic systems, compounds showing anti-inflammatory and antioxidant properties, nutraceuticals. However, current evidence is not sufficient to widely recommend the use of these agents in the treatment of cognitive dysfunction in depressive disorder.

**Key words:** cognitive dysfunction, depressive disorder, antidepressants, augmentation, adjuvant treatment.

## Úvod

Kognitivní funkci lze definovat jako lidské aktivity, které jedinec potřebuje, aby porozuměl dějům v jeho okolí, získal a selektoval informace, vyhodnotil situaci a došel k patřičným rozhodnutím. V současnosti zahrnuje sedm domén měřitelných pomocí neuropsychologických

testů (1). Kognitivní dysfunkce se vyskytuje napříč diagnostickým spektrem neuropsychických poruch. U jednotlivých poruch nacházíme rozdílnou závažnost a dynamiku kognitivní dysfunkce. Rozdíly jsou spíše kvantitativní než kvalitativní. Kognitivní dysfunkce souvisí s funkční prognózou, je klíčová pro návrat do práce

a do společnosti. Je spojena s určitým anatomickým a funkčním substrátem (prefrontální kortex, hipokampus). Zobrazovací studie ukazují na hypoaktivní frontální a prefrontální kortex a poruchy konektivity mezi řadou oblastí CNS včetně hipokampu (podstatný je pro paměť) a amygdalu (emoce a paměť).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Eva Češková, CSc., eceskova@fnbrno.cz

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Převzato z: Neurol. praxi 2018; 19(4): 284–288

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2018

Článek přijat k publikaci: 15. 5. 2018

## Kognitivní dysfunkce u depresivní poruchy

Depresivní porucha (DP) dnes bývá diagnostikována a léčena lékaři prvního kontaktu a jinými specialisty včetně neurologů. V akutní fázi je spojena s kognitivní dysfunkcí, která může přetrvávat i po ústupu depresivních příznaků a negativně ovlivňovat fungování nemocného. Redukce příznaků není paralelní se zlepšením kognice. Většina studií udává u DP mírné postižení více kognitivních domén. Nejčastěji a nejvíce konzistentně je udávána porucha exekutivních a paměťových funkcí a porucha pozornosti (2). Kognitivní příznaky (snížená schopnost myšlení, koncentrace a nerozhodnost) patří do diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů (MKN-10) a v Diagnostickém a statistickém manuálu duševních poruch (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5) americké psychiatrické asociace. Pro stanovení diagnózy DP vyžadují kognitivní příznaky přítomnost dalších kriteriálních příznaků. Míra postižení souvisí s počtem předchozích epizod, má progresivní charakter a bývá trvalou komponentou chronické deprese (3, 4, 1).

## Hodnocení kognice u deprese

Kognitivní dysfunkce u DP je mírnější než u jiných závažných psychických poruch, a vyžaduje proto vyšší senzitivitu nástrojů měření. V poslední době byly vyvinuty kognitivní baterie specifické pro afektivní poruchy. Nadějný se jeví např. THINC-it, který je volně dostupný v anglické verzi. Zahrnuje objektivní i subjektivní hodnocení, konkrétně čtyři objektivní testy: DSST (Digit Symbol Substitution Test), TMT-B (Trail Making Test, Test cesty část B), 1-BACK Memory Task, CRT (Choice Reaction Time Task) a subjektivní hodnocení ve formě dotazníku PDQ-5-D (5-item Perceived Deficits Questionnaire (5).

DSST spočívá v přiřazování čísel odpovídajícím symbolům. Je cílen hlavně na pozornost, kognitivní rychlost a celkovou úroveň kognice a řešení problémů. U TMT-B jsou na ploše rozmístěna písmena a čísla, která testovaný střídavě propojuje. Pomocí tohoto testu je hodnocena pozornost, uvažování a řešení problémů. Při aplikaci 1-BACK Memory Task prezentován sled písmen a testovaný má stisknout tlačítko, pokud je sledované písmeno stejné jako předchozí. Je

orientován hlavně na výkon pracovní paměti. CRT hodnotí dobu, která uběhne mezi podnětem a odpovědí. Je užíván pro stanovení pozornosti a kognitivní rychlosti (6).

## Farmakologická léčba kognitivní dysfunkce

### Antidepresiva

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 a zhoršovat kognitivní funkce i u zdravých jedinců. Látky bez anticholinergního efektu, ke kterým patří i dnes nejvíce rozšířená antidepresiva (AD) typu specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), kognitivní funkce nezhoršují a mohou je i mírně zlepšovat. Pozitivní efekt byl prokázán převážně v krátkodobých studiích u mladých jedinců, dlouhodobý vliv SSRI na kognici není jasný (7, 8).

Látky, které působí specificky také na noradrenergický systém, mohou být v tomto směru účinnější než SSRI. Reboxetin, selektivní inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu (NRI) prokázal stimulační a motivaci zlepšující efekt a pozitivní vliv na kognitivní funkce ve srovnání s placebem. Bupropion, specifický inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu (NDRI), v malých, nekontrolovaných studiích zlepšoval některé kognitivní komponenty u pacientů s depresí. Totéž se týká moklobemidu, selektivního a reverzibilního inhibitoru monoaminoxydázy typu A, který zvyšuje hladiny serotoninu, noradrenalinu a dopaminu v CNS. U duloxetinu, specifického inhibitoru serotoninu a noradrenalinu (SNRI), byl zjištěn oproti placebu prokognitivní efekt nesusouvisející s náladou (7, 8).

Dostupná data naznačují, že nová multimodální AD mohou mít prokognitivní efekt. Multimodální AD mají více mechanismů účinku (inhibice zpětného vychytávání a aktivita na receptorech), což vede k navazujícímu efektu na vzájemně propojené neurotransmiterové systémy. U nás je k dispozici agomelatin a vortioxetin (s preskripčním omezením) a trazodon v nové formě (Trittico Prolong), umožňující dávkování jedenkrát denně dostačující pro zajištění plazmatické hladiny trazodonu v terapeuticky účinném referenčním rozmezí (7). Rozdíly

mezi dostupnými multimodálními AD jsou dány jejich aktivitou na různých receptorových subtypy, což může vysvětlovat jejich specifický účinek na příznaky deprese (např. kognici a úzkost), právě jako jejich charakteristický profil nežádoucích účinků. Cíleně byla zatím možnost ovlivnění kognitivní dysfunkce zkoumána pouze u vortioxetinu. Bylo zjištěno, že zlepšuje kognitivní výkon v animálních modelech i klinických studiích. Efekt byl nezávislý na zlepšení depresivních příznaků a byl studován napříč všemi věkovými kategoriemi (9).

## Přídavná léčba

### Stimulancia

V léčbě kognitivní dysfunkce byla dlouhodobě zkoušena stimulancia. Lisdexamfetamin (schválený Food and Drug Administration v léčbě hyperkinetické poruchy) v randomizované, placebem kontrolované studii zlepšil exekutivní funkce u nemocných v remisi s přetrvávající kognitivní dysfunkcí při léčbě SSRI (10). Modafinil zlepšil reziduální příznaky (únava, ospalost) u DP a vedl ke zlepšení epizodické a pracovní paměti v randomizované studii u pacientů v remisi (11). U methylfenidátu efekt na kognitivní dysfunkci prokázán nebyl (8, 12).

## Látky účinkující na NMDA receptorech

Zajímavé mohou být látky ovlivňující glutamatergický systém. Subanestetické dávky intravenózního ketaminu, antagonisty glutamatergických N-metyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů a jeho pro ambulantní praxi přijatelnější formy (intranasální ketamin) jsou intenzivně zkoumány jako robustní AD s rychlým nástupem účinku a jsou předmětem řady diskuzí. V otevřené studii s intravenózním ketaminem u pacientů s rezistentní depresí bylo zaznamenáno sekundárně k redukcí depresivních příznaků také zlepšení pracovní a vizuální paměti. Použití ketaminu jako anestetika při aplikaci elektrokonvulzivní terapie by mohlo působit protektivně proti neurokognitivním nežádoucím účinkům této léčby. Podobný efekt by mohl mít memantin (také antagonist NMDA receptorů). Dostupné údaje jsou inkonzistentní (8).

## Látky aktivující cholinergní systém

Přes účinnost inhibitorů acetylcholinesterázy u Alzheimerovy demence nebyl, konkrétně u donepezilu a galantaminu, zjištěn efekt v ovlivnění kognitivní dysfunkce u DP (8, 12).

## Složky s protizánětlivými a antioxidačními vlastnostmi

DP s častými epizodami spojena a přetrvávající nebo zhoršující se kognitivní poruchy bývá spojena s neurodegenerativními projevy (zánik neuronů a glie v některých oblastech mozku, nejvýrazněji v hipokampu). K tomu přispívá řada faktorů včetně zánětu a excitotoxicity, a proto by látky s protizánětlivými, protiapoptickými a antioxidačními vlastnostmi mohly být úspěšné v léčbě kognitivní dysfunkce u DP (13).

Preklinické studie ukazují, že minocyclin, širokospektré tetracyklinové antibiotikum, může být účinné ve zlepšení kognitivní dysfunkce. Insulin také ovlivňuje učení a paměťové funkce. Pozitivní výsledky byly zaznamenány v preklinických studiích, u zdravých dobrovolníků a jedinců s mírnou kognitivní poruchou a bipolární poruchou (14). Výsledky však nejsou zcela konzistentní, v nedávno publikované studii intranazální insulin u DP s kognitivní dysfunkcí nebyl účinnější než placebo (15). Prokognitivní efekt mohou mít antidiabetika, např. thiazolidiny a alespoň u podskupiny nemocných s DP a metabolickými problémy inhibitory enzymu angiotenzin-konvertázy (angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACE-I) a statiny (14).

Erythropoietin (hematopoietický růstový faktor EPO) je hormon regulující produkci červených krvinek, prochází hematoencefalickou bariérou a má neurotrofní a neuroprotektivní efekt. O jeho prokognitivním účinku máme zatím minimum údajů. Vzhledem k riziku hematologických nežádoucích účinků jsou ve vývoji nové modifikované non-hematopoietické deriváty (12, 16).

## LITERATURA

- Orzechowska A, Filip M, Galecki P. Influence of pharmacotherapy on cognitive functions in depression: a review of the literature. *Medical Science Monitor* 2015; 21: 3643–3651.
- Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary. *Frontiers in Human Neuroscience* 2009; 3: 1–7.
- 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.
- Kennedy N, Foy F, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord* 2007; 9: 25–37.
- Ott CV, Bjertup AJ, Jensen JH, Ullum H, Sjaelland R, Purdon SE, Vieta E, Kessing LV, Miskowiak KW. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 2016; 190: 607–615.
- Köhler R, Bažant J. Laboratorní a vyšetřovací metody. In: Hosák L, Hrdička M, Libiger J a kol. *Psychiatrie a pedopsychiatrie*. Praha: Karolinum, 2015: 112.

## Nutraceutika

Nutraceutika zasahují do řady biologických procesů a mohou mít i protizánětlivý a antiapoptický efekt. Dostávají se do popředí zájmu, protože jsou velmi dobře snášena. S-adenosyl-methionin (SAME) je donátorem methylové skupiny mnoha metabolických procesů. Předběžná data ukazují na možný kognitivní dysfunkci zlepšující efekt. V randomizované kontrolované studii a nemocných rezistentních na SSRI, oproti placebo významně zlepšil některé paměťové parametry při aplikaci sebehodnotícího dotazníku (8, 14). Podobně je tomu s omega 3 nenasycenými mastnými kyselinami. Zatímco nedávná metaanalýza prokázala efekt omega 3 u deprese, o vlivu na kognitivní symptomy máme zatím minimum inkonzistentních údajů (14, 17). Do této skupiny patří nepochybně řada dalších potenciálně účinných látek (N-acetylcystein, acetyl-L-karnitin).

## Další mechanismy – ovlivnění HPA osy

Dostupná data poukazují na možných efekt stimulace mineralokortikoidních receptorů, dehydroepiandrosteronu (DHEA) a oxytocinu (14).

## Nefarmakologické přístupy

Nefarmakologické přístupy nejsou předmětem tohoto sdělení, proto se o nich zmíníme pouze okrajově. Studií s psychoterapeutickými přístupy, cílenými na zlepšení kognitivní dysfunkce u DP je překvapivě málo. Předběžné výsledky svědčí pro efekt kognitivní remediaci, ostatní intervence neprokázala větší efekt než podpůrná psychoterapie (18).

Dalším slibným nefarmakologickým přístupem je neuromodulace. S hlubokovou mozkovou

stimulací (deep brain stimulation, DBS) a transkraniální stimulací stejnosměrným proudem (transcranial direct-current stimulation, tDCS) máme zatím minimum údajů. Transkraniální magnetická stimulace (transcranial magnetic stimulation, TMS) by mohla zlepšit kognitivní funkce bez souvislosti s ovlivněním nálady a předběžné studie ukazují korelaci s intenzitou stimulů a evidentní výsledek po jednom sezení. Elektrokonvulzivní terapie může mít také v déleodobějším horizontu kognici zlepšující efekt (8).

V souvislosti s propagací zdravého životního stylu se i u nemocných s psychickými poruchami dostala do popředí zájmu tělesná aktivita. Cvičení jako přídatná aplikace k antidepresivní léčbě může mít pozitivní efekt na kognici (19).

## Souhrn a závěry

Dvacátéprvní století je označováno za éru kognice. Je to nepochybně proto, že technický pokrok vede k záplavě informací, které musíme selektovat a zpracovat. Kognitivní schopnosti se stávají stále významnější komponentou našeho života. Řada mechanismů přispívá k rozvoji kognitivní dysfunkce u DP, což nabízí možnosti pro terapeutický zásah ať již vývojem nových nebo využitím dlouho známých látek. Studium specifických a společných charakteristik kognitivní dysfunkce u neuropsychiatrických poruch může přispět k vývoji účinnější léčby. Farmakoterapie DP je dnes cílena převážně na ústup příznaků. Intervence cílené na kognici mohou nejen redukovat depresivní příznaky, ale také zlepšovat funkční prognózu.

*Podpora projektem MŠ CEITEC 2020 (LQ1601).*

*Ve zkrácené verzi přednesena na 60. psychofarmakologické konferenci v lázních Jeseníku.*

cebo- controlled study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2017; 2: 115–122.

12. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive impairment in patients with depression: awareness, assessment, and management. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 1383–1394.

13. Kim HK, Nunes PV, Oliveira KC, Young LT, Lafer B. Neuropathological relationship between major depression and dementia: a hypothetical model and review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 67: 51–57.

14. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, Maes M, Fernandes BS, Berk M, Carvalho AF. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 2016; 14: 9. doi: 10.1186/s12916-016-0560-3.

15. Cha DS, Best MW, Bowie CR, Gallagher LA, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Lewis G, MycQueen G, Sahakian BJ, Kennedy SH, Lui JP, Mansur RB, McIntyre RS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating effect of intranasal insulin on cognition and mood in indi-

viduals with treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 2017; 10: 57–65.

**16.** Miskowiak KW, Vinberg M, Christensen EM, Bukh JD, Harmer CH, Ehrenreich H, Kessing LV. Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology* 2014; 39: 1399–1408.

**17.** Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhe HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry* 2016 Mar 15; 6: e756.

**18.** Bowie CR, Gupta M, Holshause K, Jokic R, Best M, Milev R. Cognitive remediation for treatment-resistant depression: effects on cognition and functioning and the role of

online homework. *J Nerv Ment Dis* 2013; 201: 680–685.

**19.** Imboden C, Beck J, Gerber M, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, Hatzinger M. Aerobic exercise as add-on treatment in depressed inpatients improves cognitive domains but has no additional effect on symptoms severity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: S395–S396.