

# VLIV STRESUJÍCÍCH ŽIVOTNÍCH UDÁLOSTÍ NA ROZVOJ DEPRESIVNÍ PORUCHY A ÚČINNOST LÉČBY V POPULACI NEMOCNÝCH VE VYŠŠÍM VĚKU

ANALÝZA VÝSLEDKŮ POSTMARKETINGOVÉHO SLEDOVÁNÍ ANTIDEPRESIVA ESCITALOPRAM

THE ANALYSIS OF POST-MARKETING OBSERVATIONAL STUDY OF ANTIDEPRESSANT ESCITALOPRAM

souborný článek

Jiří Horáček<sup>1</sup>  
Eva Rozehnalová<sup>2</sup>  
Helena Rösslerová<sup>3</sup>  
Aleš Dvořák<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrické centrum Praha  
<sup>2</sup>QED GROUP, a. s.;  
Katedra psychologie FF UK  
<sup>3</sup>Lundbeck Česká republika, s. r. o.

#### Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.  
Psychiatrické centrum Praha  
Ústavní 91  
181 03 Praha 8  
e-mail: horacek@pcp.lf3.cuni.cz

## SOUHRN

Horáček J, Rozehnalová E, Rösslerová H, Dvořák A. Vliv stresujících životních událostí na rozvoj depresivní poruchy a účinnost léčby v populaci nemocných ve vyšším věku

Výskyt stresujících životních událostí je asociovan s vyšším rizikem rozvoje deprese a může modifikovat klinický obraz a odpověď na léčbu. Doposud není objasněno, zda se role negativních životních událostí v rozvoji deprese liší v případě nemocných ve vyšším věku.

Cílem studie bylo hodnocení výskytu a charakteru stresujících událostí v období pěti let před rozvojem deprese u osob nad 65 let a u pacientů mladších a byl hodnocen jejich vliv na účinnost anti-depresivní léčby. Analýzy byly provedeny s použitím dat z postmarketingového klinického hodnocení antidepresiva escitalopram (N = 3184).

U osob starších (≥ 65 let) se méně často vyskytovaly stresory z více nežli jedné oblasti života, častěji byly popisovány stresující události spojené s tělesným zdravím a naopak méně často se senioři potýkali se zátěží spojenou se zaměstnáním, partnerskými vztahy a financemi.

## SUMMARY

Horáček J, Rozehnalová E, Rösslerová H, Dvořák A. The influence of stressful life events on development of depression and treatment response in the population of patients in higher age

Stressful life events are associated with the higher risk of depression and can modify clinical expression of major depression and treatment response. The differences between older and younger patients in the impact of negative life events are not yet fully clarified.

The aim of this study was to evaluate the incidence and characteristics of stressful life events which occurred within five years before depressive episode in subjects older the 65 years and in younger patients and to clarify their impact on treatment response. Analyses were preformed by the use of data form the post-marketing clinical observational study of antidepressant escitalopram (N = 3184).

The stressors from more than one indexed field occurred less frequently in older patients (≥ 65 y.). These patients more often reported events connected with health and less often stressors invol-

Pomocí krokové mnohočetné regrese byla dosažena predikce účinnosti terapie vysvětlující 60–65 % variability změny psychopatologie (CGI). Nejvýznamnějším prediktorem v obou skupinách byla závažnost potíží na počátku. Délka trvání deprese a stresující životní události z oblasti zaměstnání a tělesných potíží se podílely na predikci odpovědi pouze v případě osob pod 65 let. Nálezy podporují odlišnou roli stresujících životních událostí u deprese u starších osob a podporují nutnost zohlednit jejich výskyt při terapii.

**Klíčová slova:** deprese, escitalopram, stresující životní události, predikce anti-depresivní odpovědi.

ving employment, partnership and finances.

The 60–65% variability of the change in psychopathology (CGI) was successfully predicted by the use forward stepwise multiple regression. The intensity of baseline psychopathology was the most important predictor of treatment response in both groups. The duration of depressive episode and stressful life events including employment and health predicted response to escitalopram only in younger patients (< 65 y.). Our results indicate the different role of stressful life events in older patients with depression. The stressful life events would be taken into account in the treatment of major depression.

**Key words:** depression, escitalopram, stressful life events, prediction of antidepressant response.

## ÚVOD

Role stresujících událostí předcházejících rozvoji deprese představuje aktuální téma současné psychiatrie a má úzký vztah k otázce interakce mezi prostředím a vnitřní dispozicí jedince. Dosavadní nálezy potvrzují, že se stresující události vyskytují častěji v období před nástupem depresivní fáze nežli v kontrolních obdobích osob zdravých.<sup>23</sup> Vliv předcházejících stresujících událostí je relativně specifický pro rozvoj deprese, což potvrzuje jak srovnání s dalšími duševními poruchami,<sup>21,22</sup> tak vyšší výskyt stresujících událostí před depresí, která se sekundárně rozvine jako komplikace jiné diagnózy.<sup>23</sup>

Role stresujících událostí předcházejících depresivní fázi je rovněž studována v souvislosti s intenzitou afektivní symptomatiky, klinickým fenotypem nemoci a odpovědí na léčbu. Bylo potvrzeno, že stresory jsou spojené s vyšší závažností indexované fáze deprese.<sup>10,18,28,30</sup> Stresující životní události jsou sice méně asociovány s vegetativními příznaky deprese,<sup>20</sup> nicméně precipitují jak s „neurotickým“, tak i s „endogenním“ typem deprese.<sup>17</sup> I přes určitou inkonzistenci v pozorováních se zdá, že stresující životní události mohou také modifikovat léčebnou odpověď na antidepresiva.<sup>15,28</sup> Asociace mezi stresujícími událostmi a depresí byla detekována nejen pomocí retrospektivního hodnocení, ale také v jednoleté prospektivní studii mono- a dizygotních dvojčat. Tato práce potvrdila kauzální vztah mezi životními událostmi a depresí. Současně však bylo zjištěno, že tato asociace je z jedné třetiny dána jinými, „nekauzálními“ faktory spojenými s chováním predisponovaných jedinců.<sup>11</sup> Interindividuální rozdíly v senzitivitě k nepříznivým životním událostem lze vysvětlit také vlivy genetickými. Nadějnou spojnicí představují genové varianty pro serotoninový transportér<sup>5</sup> a pravděpodobně také polymorfismy dalších kandidátních genů.<sup>2,16</sup> Asociace

vlivu životních událostí na rozvoj deprese se serotoninovým transportérem je významnější u žen nežli u mužů.<sup>16</sup> Recentní přehled observačních studií zkoumajících roli tohoto transportéru na negativní vlivy prostředí při vzniku deprese poukazuje na inkonzistenci v důsledku rozdílů v metodologii hodnocení a potvrzuje nižší vazbu v případě mužského pohlaví.<sup>29</sup>

Mimo pohlaví, fenotyp deprese a genové varianty může být dalším faktorem modifikujícím asociaci mezi negativními životními událostmi a depresí také věk. Údaje o vlivu stresujících událostí na riziko rozvoje deprese a efekt terapie u osob ve vyšším věku jsou omezené. Stresující životní události z oblasti sociálních vztahů a tělesného zdraví předcházející rozvoji deprese byly pozorovány u starších osob častěji nežli u kontrol identického stáří.<sup>17</sup> Relativně nízký celkový výskyt stresorů v australském souboru vedl ke zpochybnění jejich významnější role v případě deprese u seniorů.<sup>6</sup> Ve vyšším věku je rovněž méně výrazný vliv pohlaví na senzitivitu ke stresujícím událostem.<sup>9</sup>

Cílem toho sdělení je hodnocení role stresujících událostí na rozvoj deprese a léčebnou odpověď s využitím dat získaných v rámci postmarketingového sledování antidepresiva escitalopram. Výrobce (H. Lundbeck A/S, prostřednictvím Lundbeck Česká republika, s. r. o.) organizoval v domácích podmínkách mezi lety 2003 a 2007 celkem 5 postmarketingových sledování účinku escitalopramu (Ciprallex®), která zahrnovala celkem 27 183 zařazených pacientů. V souladu s cíli tohoto sdělení byly pro tuto analýzu použity výsledky sledování z roku 2007, které bylo zaměřeno na prediktory klinického účinku. V uvedeném sledování z roku 2007 byla rovněž zaznamenávána přítomnost stresových životních událostí v období pěti let před zahájením terapie. Charakter otevřeného natu-

realistického („case-only“) sledování je pochopitelně spojen s řadou metodických limitací. V tomto případě však charakter dat a velikost souboru umožnil srovnání vlivu stresujících událostí a) na rozvoj deprese, b) na predikci odpovědi na léčbu u seniorů nad 65 let a mladších osob.

## METODIKA

### Uspořádání studie a sběr dat

Sledování probíhalo u lékařů psychiatrických a neurologických ambulancí v roce 2007. Vstupním kritériem byla jakákoliv indikace pro terapii escitalopramem. Lékařům bylo doporučeno, aby se před podáváním přípravku podrobně seznámili s platným textem „souhrnu údajů o přípravku“ a aby při léčbě pacientů postupovali v souladu s ním. Před nasazením mohli lékaři zvážit vysazení nebo úpravu předchozí antidepressivní léčby. U všech lékařů byl proveden praktický záznam použití škály CGI a hodnocení stresových událostí, reliabilita mezi hodnotiteli nebyla hodnocena.

Vlastní sledování se skládalo celkem z pěti vizit. Ve vstupní vizitě byly zaznamenány demografické údaje o pacientovi, indikace k nasazení escitalopramu, stresové události během posledních 5 let a předchozí léčba. Po vstupní vizitě následovaly 4 kontroly, ve kterých byla hodnocena psychopatologie, nežádoucí účinky, datum prvního zlepšení stavu a přídatná terapie. Doba těchto následujících vizit nebyla protokolem specifikována a sledování probíhalo 6 měsíců. Celková doba sledování pro celý soubor byla 178,3 dne (s. d. = 35,7); u osob do 64 let se jednalo o 178,0 dne (s. d. = 35,5) a v souboru osob ve věku 65 let a více trvalo sledování průměrně 179,1 dne (s. d. = 36,7;  $t = -0,69$ ;  $p = 0,491$ ). Pro výsledky tohoto sdělení byla použita data od nemocných s depresivní poruchou diagnostikovanou podle kritérií MKN-10 (F32 a F33).

### Hodnocení účinnosti

Míra psychopatologie byla kvantifikována pomocí sedmi-bodové škály závažnosti onemocnění CGI (Clinical Global Impression). Dále byl hodnocen den prvního zlepšení stavu. Jedná se o subjektivní údaj pacienta, který odpovídal na strukturovaný dotaz hodnotícího lékaře, kdy pocítil první zlepšení po nasazení escitalopramu. Parametry bezpečnosti byly hodnoceny na základě hlášených nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků s použitím dat ze všech sledování a jsou předmětem samostatného podrobného reportu.<sup>8</sup>

### Hodnocení stresových událostí

Pro hodnocení vlivu stresových událostí na rozvoj potíží a účinnost léčby byl použit modifikovaný dotazník retrospektivního hodnocení stresových životních událostí.<sup>4</sup> Pomocí Indexu stresových událostí (ISU) byli pacienti lékařem cíleně dotazováni na přítomnost nebo nepřítomnost závažných stresových událostí v období předchozích 5 let celkem v pěti oblastech:

- a) problémy se zaměstnáním;
- b) finanční problémy;
- c) problémy spojené s bydlením;
- d) zdravotní problémy;
- e) problémy v partnerských vztazích.

Pro každou z dimenzí bylo nemocným poskytnuto několik příkladů typických pro českou společnost r. 2007 s cílem detekovat pouze klinicky relevantní závažné stresové události. V případě problematiky bydlení se např. jednalo o „nutnost nedobrovolně se přestěhovat, výraznou nejistotu spojenou s privatizací domu či deregulací nájemného, období bezdomovectví apod.“. Celkový ISU se pohybuje v rozmezí 0–5 a reprezentuje součet oblastí a) až e), ve kterých pacient popsal přítomnost zátěže v uplynulých pěti letech.

### Statistické analýzy

Hodnoty jsou prezentovány jako průměry se směrodatnou odchylkou (s. d.). Medián je uveden v případě nejčastější dávky léku a dne prvního zlepšení. Chí kvadrát ( $\chi^2$ ) byl použit pro hodnocení četnosti výskytu daného jevu. Velikost souboru umožnila pro porovnání CGI a času prvního zlepšení použití t-testu. Výsledky byly považované za signifikantní na hladině alfa 0,01. Pro hodnocení změny psychopatologie (CGI) v průběhu léčení escitalopramem byla použita analýza variance (ANOVA) pro opakovaná měření s časem (vizita) a věkovou skupinu jako nezávislými faktory. Pro ověření sféricity dat byl použit Mauchlyho test, dosažená hladina významnosti byla korigována na základě úpravy stupňů volnosti podle Greenhouse a Geissera (G-G). Dopředná kroková mnohočetná regrese (stepwise multiple regression) byla použita pro hodnocení nejlepší kombinace prediktorů léčebné odpovědi jak v celém souboru, tak ve skupinách osob mladších a starších 65 let.

## VÝSLEDKY

### Popis souboru

Z celkového počtu 6984 osob ve sledování z roku 2007 bylo do této analýzy zahrnuto 3184 osob, které splňovaly diagnostická kritéria MKN-10 pro depresivní fázi (F32 nebo F33) a dokončily celé sledování. Základní demografické údaje o souboru jsou uvedeny v tab. 1.

Výsledky jsou uvedeny jako počty, procenta nebo průměr (s. d.), „\*“ označuje signifikantní rozdíly mezi oběma věkovými skupinami ( $p \leq 0,01$ ).

### Rozdíly mezi skupinami podle věku

V souladu s definicí se skupiny mladších a starších léčebných lišily v průměrném věku i ve věku nástupu depresivní poruchy ( $p < 0,0001$ ). U osob nad 65 let bylo pozorováno nesignifikantně nižší zastoupení mužů ve srovnání se skupinou mladších ( $\chi^2 = 3,25$ ;  $p = 0,07$ ). Pro skupinu osob nad 65 let byla rovněž charakteristická delší doba trvání potíží před zahájením léčby escitalopramem ( $p < 0,0001$ ).

Tab. 1. Demografické údaje a výskyt stresových událostí před vstupem do sledování

	celkem	< 65 let	≥ 65 let
Počet	3184	2517	667
Muži : ženy	44,8 : 55,2 %	46,4 : 53,6 %	39,0 : 61,0 %
Věk (roky)	51,9 (15,2)	46,2 (11,1)*	73,8 (6,6)*
Věk nástupu depresivní poruchy (roky)	48,4 (15,7)	42,9 (11,7)*	69,3 (10,1)*
Délka trvání současných potíží (měsíce)	7,0 (9,4)	6,8 (8,6)*	8,0 (11,9)*
ISU celkem	1,9 (1,2)	2,0 (1,2)*	1,6 (1,0)*
ISU-zaměstnaní	39,4 %	47,6 %*	8,4 %*
ISU-finance	33,6 %	37,5 %*	19,8 %*
ISU-bydlení	17,3 %	16,6 %	20,0 %
ISU-zdraví	51,4 %	45,5 %*	73,2 %*
ISU-partn. vztahy	45,2 %	48,3 %*	33,3 %*

### Index stresových událostí (ISU) u mladších a starších osob

V pěti letech před propuknutím potíží byly pozorovány v celém souboru stresující události přibližně ve dvou definovaných oblastech (tab. 1). Osoby mladší pak popisovaly častěji výskyt stresových událostí z více oblastí nežli osoby starší ( $t = 8,02$ ;  $p < 0,0001$ ).

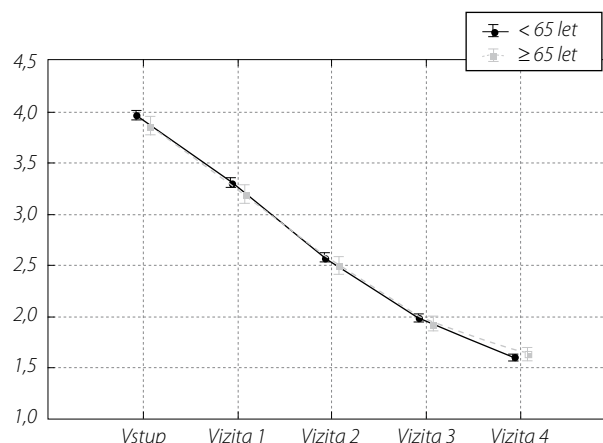
V celém souboru byly nejčastěji popisovány stresující události z oblasti zdraví, následované partnerskými vztahy a problémy spojenými se zaměstnáním (tab. 1). Zastoupení těchto dimenzí se však lišilo při hodnocení četnosti ve skupině nad 65 let a u osob mladších. Pacienti nad 65 let popisovali výrazně častěji stresující události spojené se zdravím ( $\chi^2 = 170,0$ ;  $p < 0,0001$ ) a nesignifikantně častěji také stresory z okruhu problematiky bydlení ( $\chi^2 = 4,6$ ;  $p = 0,033$ ). U osob mladších se pak vyskytovaly častěji stresové události spojené se zaměstnáním ( $\chi^2 = 340,9$ ;  $p < 0,0001$ ) a partnerskými vztahy ( $\chi^2 = 47,0$ ;  $p < 0,0001$ ). U osob mladších předcházely rozvoji nemoci překvapivě častěji rovněž stresory finanční ( $\chi^2 = 73,0$ ;  $p < 0,0001$ ).

### Dávka escitalopramu a závažnost onemocnění podle škály CGI v průběhu sledování

Nejčastěji podávanou dávkou u všech pacientů nezávisle na pořadí vizity a věkové skupině bylo 10 mg (modus). Počáteční ani konečná dávka escitalopramu se nelišila u osob mladších a starších 65 let ( $t = 0,73$ ,  $p = 0,46$  a  $t = 1,39$ ,  $p = 0,17$ ; viz tab. 2).

Při vstupu do sledování odpovídala v celém souboru průměrná hodnota CGI 3,95 bodu a během sledování došlo k poklesu o 2,3 bodu (tab. 2). Analýza variance (ANOVA) pro opakovaná měření potvrdila efekt času, tedy pokles CGI během jednotlivých vizit ( $F = 3906,4$ ;  $df = 2,54$ ;  $p < 0,0001$ ), vliv skupiny podle věku statisticky významný nebyl ( $F = 3,858$ ,  $df = 2,54$ ,  $p = 0,013$ ). Změna CGI byla mírně výraznější u osob mladších, což se projevilo nesignifikantním rozdílem v CGI mezi vstupní a konečnou vizitou ( $t = 2,28$ ,  $p = 0,02$ ; tab. 2, graf 1).

Hodnoty jsou uvedeny jako průměry pro jednotlivé vizity s intervalem spolehlivosti 0,95.



Graf 1. Závažnost onemocnění podle CGI v podskupinách osob mladších a starších 65 let

Tab. 2. Vývoj CGI a dávkování escitalopramu v průběhu sledování

	Celý soubor	< 65 let	≥ 65 let
Počáteční dávka escitalopramu (mg)	9,0 (3,3)	9,0 (3,2)	8,9 (3,5)
% pacientů, kteří dokončili sledování	88,2 %	89,6 %	87,9 %
Dávka escitalopramu na konci (mg)	10,6 (3,4)	10,6 (3,4)	10,4 (3,4)
Závažnost onemocnění (CGI) vstup	3,95 (1,13)	3,97 (1,104)	3,86 (1,22)
Změna CGI v průběhu sledování	2,3 (1,2)	2,3 (1,2)	2,2 (1,3)

Výsledky jsou uvedeny jako průměr (s. d.) nebo procenta.

### První zlepšení po terapii escitalopramem

V celém souboru pocítili pacienti první subjektivní zlepšení stavu nejčastěji po 10 dnech (modus), průměrně pak po 15,3 (s. d. = 7,7). První zlepšení bylo nejčastěji udáváno mezi 8. a 14. dnem (45,7 %), u 11,1 % pacientů se první zlepšení objevilo již v prvním týdnu. Celkem 56,8 %

Tab. 3: Výsledek krokové regrese hodnotící prediktory léčebné odpovědi na escitalopram v celém souboru a podskupinách rozdělených podle věku

EFEKT	Celý soubor			< 65 let			≥ 65 let		
	B	SE B	β	B	SE B	β	B	SE B	β
Konstanta	-1,065	0,083		-1,101	0,092		-0,883	0,097	
Věk (roky)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pohlaví	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trvání potíží	-0,007	0,082	-0,06***	-0,009	0,002	-0,06***	-	-	-
Vstup. CGI	0,795	0,012	0,77***	0,7909	0,014	0,76***	0,808	0,023	0,82***
ISU celkem	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISU-zaměstnání	0,063	0,029	0,03*	0,076	0,031	0,03*	-	-	-
ISU-finance	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISU-bydlení	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ISU-zdraví	0,136	0,028	0,06***	0,165	0,032	0,07***	-	-	-
ISU-partner. vzt.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Vysv. variabilita</b>	ΔR <sup>2</sup> = 0,6087		Adj. ΔR <sup>2</sup> = 0,6082	ΔR <sup>2</sup> = 0,5920		Adj. ΔR <sup>2</sup> = 0,5912	ΔR <sup>2</sup> = 0,6682		Adj. ΔR <sup>2</sup> = 0,6676

Legenda: ISU = Index stresových událostí, ΔR<sup>2</sup> = vysvětlení variability změny CGI v průběhu léčení při zahrnutí všech možných prediktorů, Adj. ΔR<sup>2</sup> = adjustované vysvětlení variability změny CGI v průběhu léčení po krokové redukci méně významných prediktorů (p ≥ 0,05), B = hodnota odhadovaného parametru, SE B = směrodatná chyba parametru, \* = p ≤ 0,05, \*\* = p ≤ 0,001, \*\*\* = p ≤ 0,0001 pro daný parametr.

zařazených pocítilo první zlepšení v průběhu dvou týdnů po nasazení léčby. Celkem 96,0 % pacientů pak uvedlo zlepšení v průběhu prvního měsíce. 10. den byl udáván nejčastěji (modus) jako první zlepšení rovněž v podsouborech rozdělených podle věku. Nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v průměrném dnu prvního zlepšení u pacientů mladších a starších (15,2, s. d. = 7,7 vs. 15,9, s. d. = 7,8; t = -1,82, p = 0,07).

### Predikce odpovědi na escitalopram

Predikce odpovědi na terapii escitalopramem byla hodnocena v celém souboru a zvlášť ve skupině mladších a starších pacientů. Rozdíl v *Závažnosti onemocnění CGI* v průběhu terapie představoval závislou proměnnou. Jako vysvětlující proměnné bylo v modelu použito celkem deseti potenciálních prediktorů léčebné odpovědi, které zahrnovaly: a) závažnost onemocnění podle vstupního CGI, b) pohlaví, c) věk, d) stresové události v 5 letech před propuknutím potíží (celkový ISU a přítomnost pěti domén stresujících životních událostí), e) délku trvání potíží před nasazením escitalopramu. Pomocí dopředné krokové regrese byl hledán nejlepší predikční model pro celý soubor a pro nemocné mladší a starší 65 let. Výsledky krokové regrese jsou pak shrnuty v tab. 3. Nejvýznamnějším prediktorem v celém souboru i v obou podskupinách rozdělených podle věku byla závažnost psychopatologie při vstupu do sledování. Pro celý soubor i pro pacienty mladší (< 65 let) byly dalšími prediktory efektu léčby v pořadí významnosti stresující události spojené se zdravím, délka trvání současných potíží před zahájením léčby a stresující události spojené se zaměstnáním. V rámci pěti kroků vyloučení nevýznamných prediktorů (za použití kritéria pro eliminaci alfa ≥ 0,05) pak došlo pouze k minimálnímu snížení vysvětlované variability dat (z 60,87 % na 60,82 % pro celý soubor a z 59,20 % na 59,12 % pro osoby pod 65 let). Toto zjištění potvrzuje, že redukcí z 10 možných prediktorů na 4 nedochází ke snížení predikční schopnosti modelu. Odlišná situace pak nastala v případě osob starších 65 let. Kroková regrese potvrdila, že jediným

prediktorem je závažnost psychopatologie hodnocená pomocí vstupního CGI, která vysvětlila 66,76 % variability léčebného efektu (tab. 3).

Analogický postup krokové mnohočetné regrese byl použit pro predikci rychlosti nástupu účinku hodnoceného pomocí údaje subjektivně pozorovaného prvního zlepšení. Signifikantním prediktorem (alfa ≤ 0,05) ve všech skupinách bylo v tomto případě pohlaví a trvání deprese před léčbou, pro celý soubor pak navíc ještě stresové události v oblasti tělesných potíží. Žádný z modelů však nevysvětloval více nežli 3,6 % variability dat a výsledky lze v tomto případě považovat za málo přínosné.

### DISKUSE

Nejvýznamnější nález této studie představuje potvrzení odlišné role stresujících životních událostí na rozvoj deprese a léčebnou odpověď u osob mladších a u seniorů. Pozorovaná významná asociace mezi rizikem rozvoje deprese a stresujícími událostmi z oblasti tělesného zdraví v celém souboru dokumentuje již dříve popsanou zásadní roli právě této dimenze zátěže.<sup>14</sup> U léčených pod 65 let se častěji vyskytovaly stresory z více nežli jedné oblasti života, což může být dáno jak aktivnějším životním stylem u mladších, tak menší citlivostí k vnějším vlivům ve vyšším věku. Pacienti ve věku 65 let a více celkem očekávaně popisovali častěji výskyt stresujících událostí spojených s tělesným zdravím a naopak méně často se před nástupem deprese potýkali s problémy v zaměstnání a v partnerských vztazích. Nečekaným zjištěním byla nižší asociace finančních stresorů s rozvojem deprese u osob nad 65 let. Tento nález poukazuje na to, že v období senia se lidé spíše vyrovnávají se svou finanční situací, která představuje u osob pracujících výraznější a aktivní stresový moment.

V souladu s rozdíly mezi věkovými skupinami v roli stresujících událostí na rozvoj deprese jsou také modely predikce léčebné odpovědi. Stanovení prediktorů anti-depresivní odpovědi představuje doposud nevyřešenou otázku a modely léčebné odpovědi se zahrnutím řady



nezávislých faktorů představují nadějný přístup.<sup>25</sup> Krovková mnohočetná regrese umožnila efektivní redukci původních deseti možných prediktorů na jednu (osoby  $\geq 65$  let) a čtyři (celý soubor a osoby  $< 65$  let) nezávislé proměnné. Použité modely mají vysokou predikční schopnost a vysvětlují 60–65 % variability změny psychopatologie v průběhu terapie. Nejvýznamnějším prediktorem je ve všech skupinách závažnost potíží na počátku (čím výraznější deprese na počátku, tím více se zlepší). Pozitivní korelace mezi vstupní psychopatií a klinickým zlepšením byla opakovaně replikována.<sup>19,25</sup> Kromě vlastního neurobiologického účinku antidepresiv je vysvětlována také zkrácením spojeným např. s faktem, že vstupní psychopatologie použitá pro predikci je současně použita pro definici predikované klinické odpovědi. Pro klinickou praxi jsou pak relevantnější další zjištěné prediktory. Při stanovení léčebného plánu bychom měli počítat s tím, že s délkou trvání deprese před léčbou se snižuje robustnost antidepresivního efektu. Podobně jako v případě závažnosti psychopatologie na počátku léčby je také tento nálezný v souladu s literárními údaji,<sup>19,25</sup> a obě zjištění tedy nepřímo potvrzují kvalitu dat ze sledování. Naše nálezy rovněž svědčí pro to, že bychom při léčbě měli zohlednit negativní prediktivní roli stresujících životních událostí z oblasti problematiky zaměstnání, a především pak tělesných potíží. Předchozími studii replikovaná role tělesných problémů na riziko rozvoje deprese<sup>14,25</sup> potvrzuje nutnost detailního mapování životních událostí, které předcházejí rozvoji deprese, a použití psychotherapeutických intervencí k sanování dopadu těchto stresorů.<sup>26</sup>

Závěry spojené s rolí stresujících životních událostí je vhodné vnímat v kontextu metodických limitací daných charakterem sběru dat. V první řadě byla v tomto sledování hodnocena pouze přítomnost nebo nepřítomnost negativních životních událostí v období 5 let před rozvojem indexované depresivní epizody, a nikoliv počet ISU v rámci jednotlivých domén, jako tomu bylo ve zdrojových studiích.<sup>3,5</sup> Rovněž použitá škála CGI nemusí být dostatečně senzitivní pro zachycení jemnějších rozdílů v psychopatologii a pochopitelně neumožňuje ani sledování vývoje různých složek depresivního syndromu. Do krokové regrese také nemohly být zahrnuty všechny potenciální prediktory (např. počet předchozích epizod nebo odpověď na jiná antidepresiva v minulosti). Na druhou stranu jsou tato omezení kompenzována vysokým počtem zařazených osob a homogenitou použité antidepresivní léčby, o čemž svědčí shoda našich nálezů s literárními údaji.

Nálezy přesahující primární cíle této analýzy zahrnují některá další zajímavá zjištění. V tomto souboru

nemocných s depresí se dávkování escitalopramu nelišilo u osob mladších a starších 65 let ani na počátku, ani na konci studie. Toto srovnatelné dávkování je v domácích podmínkách pravděpodobně specifické pro indikaci deprese. Poolovaná analýza všech dříve zmíněných pěti postmarketingových sledování escitalopramu (nezávisle na diagnóze) potvrdila v souboru více než 22 tisíc nemocných, že lékaři dávku u seniorů nad 65 let opatrněji nežli u osob mladších.<sup>8</sup>

Efektivita terapie escitalopramem hodnocená jako změna CGI v průběhu léčby byla u osob od 65 let výše pouze o jednu desetinu stupně nižší. Subjektivně pocítované první zlepšení, které pacienti nejčastěji pozorovali 10. den, v průměru pak po 15,3 dne, je ve shodě s časnějším nástupem efektu escitalopramu (i ve srovnání s citalopramem), který potvrdily předchozí kontrolované studie.<sup>12,13</sup> Populace nemocných ve věku od 65 let výše a osob mladších se nelišily v údaji o prvním zlepšení. Tento nálezný může svědčit pro skutečnost, že potenciace zpětného vychytávání serotoninu vazbou na sekundární alosterické místo transportéru pro serotonin<sup>24</sup> může odlišovat klinický efekt escitalopramu od antidepresiv ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu), u kterých je u starších osob popsán opožděný nástup účinku.<sup>27</sup>

## ZÁVĚR

Výsledky analýzy dat z otevřeného sledování účinnosti a další analýzy prediktorů léčebné odpovědi na escitalopram potvrzují analogický klinický efekt escitalopramu u osob mladších a starších 65 let. Současně potvrzují odlišnou roli stresujících životních událostí v rozvoji deprese a v antidepresivním účinku u jednotlivých věkových skupin. Z klinického hlediska tyto nálezy dále podporují nutnost zohlednit výskyt negativních životních událostí v rámci klinické intervence.

## DEDIKACE A PODĚKOVÁNÍ

Sběr i analýza dat byly organizovány a finančně podpořeny firmou Lundbeck ČR, s. r. o. K léčbě pacientů byl využíván výhradně přípravek Cipralax® (Lundbeck), a zjištění se tedy nemusejí vztahovat k jiným léčivům s obsahem účinné látky escitalopram. Autoři H. R. a A. D. se podíleli na přípravě sledování a organizovali sběr dat, E. R. statisticky zpracovala data a J. H. se podílel na protokolu studie, interpretaci dat a přípravě rukopisu. Autoři děkují všem trpělivým léčeným a lékařům, kteří se podíleli na sběru dat v tomto sledování.

## LITERATURA

1. Bebbington PE, Brugha T, MacCarthy B, Potter J, Sturt E, Wykes T, Katz R, McGuffin P. The Camberwell Collaborative Depression Study. I. Depressed probands: adversity and the form of depression. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 754–765.
2. Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Werge T, Gether U, Vedel KL. Interaction between genetic polymorphisms and stressful life events in first episode depression. *J Affect Disord* 2009; 119: 107–115.
3. Caspi A, Moffitt TE, Thornton A, Freedman D, Amell JW, Harrington H, Smeijers J, Silva PA. The life history calendar: A research and clinical assessment method for collecting retrospective event-history data. *International Journal of Methods in*

- Psychiatric Research 1996a; 6:101–114.
4. Caspi A, Moffitt TE, Thornton A, Freedman D, Amell JW, Harrington H, Smeijers J, Silva PA. The life history calendar: A research and clinical assessment method for collecting retrospective event-history data. *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 1996b; 6: 101–114.
  5. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–389.
  6. Emmerson JP, Burvill PW, Finlay-Jones R, Hall W. Life events, life difficulties and confiding relationships in the depressed elderly. *Br J Psychiatry* 1989; 155: 787–792.
  7. Frank E, Anderson B, Reynolds CF III, Ritenour A, Kupfer DJ. Life events and the research diagnostic criteria endogenous subtype. A confirmation of the distinction using the Bedford College methods. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 519–524.
  8. Horáček J. Účinnost a bezpečnost escitalopramu u osob ve vyšším věku: spojená (poolovaná) analýza pěti otevřených sledování, *Psychiatrie pro praxi*, 2010, v tisku.
  9. Harkness KL, Alavi N, Monroe SM, Slavich GM, Gotlib IH, Bagby RM. Gender differences in life events prior to onset of major depressive disorder: The moderating effect of age. *J Abnorm Psychol* 2010.
  10. Keers R, Uher R, Gupta B, Rietschel M, Schulze TG, Hauser J, Skibinska M, Henigsberg N, Kalember P, Maier W, Zobel A, Mors O, Kristensen AS, Kozel D, Giovannini C, Mendlewicz J, Kumar S, McGuffin P, Farmer AE, Aitchison KJ. Stressful life events, cognitive symptoms of depression and response to antidepressants in GEN-DEP. *J Affect Disord* 2010.
  11. Kendler, KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 837–841.
  12. Lepola U, Wade A, Andersen HF: Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 149–155.
  13. Lepola UM, Loft H, Reines EH: Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211–217.
  14. Lueboonthavatchai P. Role of stress areas, stress severity, and stressful life events on the onset of depressive disorder: a case-control study. *J Med Assoc Thai* 2009; 92: 1240–1249.
  15. Mandeli L, Marino E, Pirovano A, Calati R, Zanardi R, Colombo C, Serretti A. Interaction between SERTPR and stressful life events on response to antidepressant treatment. *Eur Neuro-psychopharmacol* 2009; 19: 64–67.
  16. Mandeli L, Serretti A, Marino E, Pirovano A, Calati R, Colombo C. Interaction between serotonin transporter gene, catechol-O-methyltransferase gene and stressful life events in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 437–447.
  17. Murphy E. Social origins of depression in old age. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 135–142.
  18. Muscatell KA, Slavich GM, Monroe SM, Gotlib IH. Stressful life events, chronic difficulties, and the symptoms of clinical depression. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 154–160.
  19. Nierenberg AA. Predictors of response to antidepressants general principles and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am* 2003; 26: 345–352, viii.
  20. Paykel ES. Classification of depressed patients: a cluster analysis derived grouping. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 275–288.
  21. Paykel ES. Contribution of life events to causation of psychiatric illness. *Psychol Med* 1978; 8: 245–253.
  22. Paykel ES. Life events, social support and depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377: 50–58.
  23. Paykel ES. Life events and affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003: 61–66.
  24. Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004.
  25. Serretti A, Olgiati P, Liebman MN, Hu H, Zhang Y, Zanardi R, Colombo C, Smeraldi E. Clinical prediction of antidepressant response in mood disorders: linear multivariate vs. neural network models. *Psychiatry Res* 2007; 152: 223–231.
  26. Sherbourne CD, Edelen MO, Zhou A, Bird C, Duan N, Wells KB. How a therapy-based quality improvement intervention for depression affected life events and psychological well-being over time: a 9-year longitudinal analysis. *Med Care* 2008; 46: 78–84.
  27. Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2285–2299.
  28. Tennant C. Life events, stress and depression: a review of recent findings. *Aust N Z J Psychiatry* 2002; 36: 173–182.
  29. Uher R, McGuffin P. The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 18–22.
  30. You S, Conner KR. Stressful life events and depressive symptoms: influences of gender, event severity, and depression history. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 829–833.