

# Новые цели и средства терапии депрессии в XXI веке: от нейробиологической модели к первым клиническим результатам

**Одним из глобальных социальных вызовов XXI века является проблема депрессии. По оценкам экспертов, каждый пятый житель планеты в течение жизни переживает хотя бы один период подавленности и сниженного настроения. О депрессии заговорили даже экономисты и политики, поскольку депрессивные расстройства становятся ведущей причиной снижения продуктивности труда и экономического роста, опережая по показателям сердечно-сосудистые заболевания. По прогнозам ВОЗ, к 2030 году депрессия станет ведущей причиной заболеваемости в мировом масштабе. По-прежнему требует решения проблема смертности, связанной с депрессией: ежедневно в мире 3 тыс. человек погибают в результате суицидов.**

Целью лечения пациента с депрессивным расстройством сегодня является не только сведение к минимуму симптоматики сниженного настроения, но и возвращение к нормальному (доболезненному) уровню функционирования в семье, учебном заведении, на работе. Успешность социальной адаптации пациента в значительной мере определяется восстановлением его когнитивной сферы — памяти, внимания, интеллекта, ориентации, проблеморазрешающего мышления и других когнитивных доменов. До недавнего времени понятие клинической ремиссии при депрессии было основано на достижении определенного балла по клиническим шкалам оценки депрессии (обычно с этой целью используются шкала оценки депрессии Гамильтона (HAM-D) или шкала Монтгомери-Асберг (MADRS). Между тем указанные шкалы изначально были разработаны для оценки выраженности симптомов меланхолических депрессий (HAM-D) и оценки терапевтической реакции при применении антидепрессантов в рамках клинических исследований (MADRS). Данные шкалы не предназначены для многосторонней оценки психосоциальных аспектов динамики депрессивного больного. К примеру, по имеющимся данным, среди пациентов, достигших уровня клинической ремиссии по шкале HAM-D (суммарный балл <7), около половины не считают себя достаточно восстановившимися (M. Zimmerman et al., 2012). Это свидетельствует о необходимости расширения понятия клинической ремиссии, которое бы охватывало когнитивное функционирование пациента, определяющее восстановление социальных навыков.

Динамическая оценка когнитивного функционирования должна обязательно учитываться при выборе терапии больным с депрессией. Вот что об этом пишет один из ведущих специалистов, занимающихся изучением когнитивных нарушений при депрессии, доктор Kamilla Miskowiak из психиатрического отделения университетской клиники Копенгагена (Дания): «Исторически такие расстройства, как депрессия, рассматривались как «функциональные» или «эмоциональные» и отличались от «когнитивных» расстройств, например от отставания в психическом развитии, дислексии или деменции. Хотя такой подход является недостаточным, поскольку отнюдь не очевидно, что вслед за купированием собственно аффективной симптоматики автоматически последует восстановление когнитивного и социального функционирования».

В настоящее время, несмотря на разнообразие применяемых антидепрессантов с различными механизмами действия, по-прежнему существует неудовлетворенность терапевтическими возможностями. Вне зависимости от выбора первой линии терапии в реальной клинической практике только треть пациентов достигает достаточной ремиссии, у трети больных наблюдается выраженная резидуальная симптоматика, у оставшейся трети депрессия отличается устойчивостью к терапии (N. Kennedy, K. Foy, 2005). Кроме того, в отношении некоторых антидепрессантов были получены свидетельства о негативном влиянии их долгосрочного применения или приема многократных доз на некоторые аспекты когнитивных функций.

В частности, трициклические антидепрессанты способны ухудшить скорость психомоторных реакций в связи с их холинолитическими эффектами (S.M. McClintock, M.M. Husain, 2010). Еще одним фактором, участвующим в формировании когнитивной дисфункции, являются сопутствующие заболевания. Расстройства настроения характеризуются высоким уровнем коморбидности: около 80% пациентов имеют другие сопутствующие психические или соматические заболевания (B.T. Baune, McAfoose, 2009). Сопутствующие психические расстройства часто приводят к полипрагмазии, которая способна усугублять когнитивную дисфункцию (S.M. McClintock, M.M. Husain, 2010). Сопутствующие общие медицинские заболевания — инсульт, диабет или рак — сами по себе могут вызывать когнитивные расстройства, которые способны суммироваться с обусловленными депрессией (D.V. Iosifescu, 2007). Исходя из вышеизложенного, оптимальная фармакотерапия депрессии как минимум не должна угнетать когнитивную сферу и мешать социальной реадaptации.

Таким образом, по-прежнему необходима оптимизация терапевтического вмешательства при депрессии с применением все более эффективных препаратов, способных влиять на различные кластеры симптомов депрессии. В связи с этим кластер когнитивных нарушений становится одним из важнейших симптомокомплексов-мишеней при выборе антидепрессивной терапии. Нет сомнений, что когнитивная дисфункция в наибольшей степени определяет снижение возможностей восстановления, включая продуктивность в работе, нарушения психосоциальной адаптации и снижение качества жизни даже в периоды ремиссии, и тем самым может быть связана с повышением риска обострения депрессии.

В идеале новые цели терапии требуют новых средств — препаратов со специфическим прокогнитивным эффектом у пациентов с депрессией. Ряд перспективных в этом плане препаратов находится на этапе клинических исследований, а один из них — новый мультимодальный антидепрессант вортиоксетин — недавно был одобрен к медицинскому применению (Vortioxetine EPAR, 2013). Инновационный продукт компании «Х. Лундбек А/С» — вортиоксетин под названием Бринтелликс уже зарегистрирован и в Украине.

Проблеме когнитивной дисфункции и социальной дезадаптации у пациентов с депрессией был посвящен отдельный симпозиум в рамках научно-практической конференции с международным участием «Методологические и правовые аспекты диагностики, терапии и социальной помощи при психических и поведенческих расстройствах в разных возрастных группах», которая состоялась 23-24 апреля в г. Киеве.

На конференции присутствовали представители большинства регионов Украины. Общее количество зарегистрированных участников составило 270 человек. Кроме того, была налажена видеосвязь со многими городами (33 точки подключения), что позволило максимально расширить аудиторию.

В конференции также приняли участие специалисты из Германии, Литвы, Италии, Израиля,

Франции и Норвегии. В ходе встречи обсуждались важные вопросы реформирования отрасли охраны психического здоровья, детской и судебной психиатрии, а также акцентировалось внимание на необходимости совершенствования нормативно-правовой базы и налаживания взаимодействия между ведомствами.

На встрече присутствовала председатель комитета Верховной Рады Украины по вопросам здравоохранения Ольга Богомолец, которая в своем выступлении особое внимание присутствующих обратила на необходимость реформирования системы оказания психиатрической помощи с учетом потребностей сегодняшнего дня. На конференции также выступила уполномоченный Верховной Рады Украины по правам человека Валерия Луктовская, которая рассказала о состоянии дел с соблюдением прав лиц, находящихся в психиатрических учреждениях, и основных вызовах, которые стоят перед психиатрами и обществом.

В рамках спонсорского симпозиума компании «Х. Лундбек А/С», приуроченного к выходу на украинский рынок вортиоксетина, ведущие украинские специалисты обосновали перспективность нового антидепрессанта в аспекте прокогнитивного действия и социальной реабилитации пациентов.

**Сотрудник отдела медико-социальных проблем терапии психических расстройств Украинского НИИ социальной и судебной психиатрии и наркологии Министерства здравоохранения (МЗ) Украины, кандидат медицинских наук Сергей Александрович Маляров:**



— Социальное бремя депрессии намного значимее, чем медицинские показатели состояния психического здоровья. У людей, переживающих депрессию, ухудшается способность к социальному взаимодействию и снижается работоспособность. Значительная часть людей, страдающих депрессией (а может быть, и большая часть), не обращаются к специалистам, но при этом лишь присутствуют на работе, испытывая затруднения в принятии элементарных решений. У них наблюдается дефицит концентрации внимания и недостаточность мнестических процессов, бедность речи. Дело в том, что когнитивные нарушения не просто являются одной из сфер нарушений психической деятельности при депрессии, но, возможно, и наиболее устойчивой симптоматикой, определяющей недостаточную социальную результативность пациента на многие месяцы и требующей продолжительной восстанавливающей терапии и реабилитации.

Прямые сравнительные исследования антидепрессантов в реальной клинической практике (исследование STAR\*D) показали, что при всем многообразии применяемых в терапии депрессии средств и методов в стандартные сроки активной терапии (3-4 месяца) ремиссии достигают около 1/3 депрессивных пациентов и у 1/2 появляется положительная, но недостаточная терапевтическая реакция. В свою очередь, это требует смены терапии. При этом необходимо помнить, что большая часть пациентов прекращают принимать антидепрессанты на третьем-четвертом месяце терапии, часто в связи с ее плохой переносимостью.

Продолжение на стр. 16.

# Новые цели и средства терапии депрессии в XXI веке: от нейробиологической модели к первым клиническим результатам

Продолжение. Начало на стр. 3.

Таким образом, сохраняется потребность в новых антидепрессантах, которые обладали бы лучшим соотношением эффективности и переносимости по сравнению с применяемыми в настоящее время. При этом следует учитывать возможность их применения достаточно длительное время пациентами, продолжающими работать и ведущими активный образ жизни. В связи с этим новое поколение антидепрессантов должно не просто не мешать пациенту жить и работать, но и способствовать восстановлению когнитивных функций, что в конечном счете обеспечит повышение результативности социального функционирования.

Одним из представителей нового поколения антидепрессантов является препарат компании «Х. Лундбек А/С» вортиоксетин (Бринтелликс), который был успешно выведен на рынок многих стран в 2014 году. Успех этот во многом определен убедительными результатами обширных предрегистрационных клинических исследований, в которых приняли участие 6700 пациентов с депрессией.

В стандартных исследованиях активной фазы антидепрессивной терапии вортиоксетин (Бринтелликс) вызывал клинически значимое уменьшение симптоматики в сравнении с плацебо, при этом статистически значимое различие отмечалось уже к концу первой недели терапии.

Вортиоксетин (Бринтелликс) может войти в число антидепрессантов с высокой эффективностью в отношении тяжелой депрессии. Так, его эффективность у больных с тяжестью симптоматики, превышающей 30 баллов по шкале MADRS, не уступала таковой венлафаксина в дозе 225 мг/сут и существенно превышала действие плацебо (Alvarez et al., 2011). А по степени купирования симптомов тревоги вортиоксетин (Бринтелликс) не уступал антидепрессанту двойного спектра действия дулоксетину (Boulenger et al., 2014).

Вортиоксетин (Бринтелликс) обладает доказанной эффективностью в профилактике последующих депрессивных эпизодов, что было продемонстрировано в исследованиях с длительностью наблюдения 52 недель (Baldwin et al., 2012; Boulenger et al., 2012; Alam et al., 2013).

Назначение вортиоксетина (Бринтелликс) пациентам с недостаточным (субоптимальным) эффектом предыдущей антидепрессивной терапии препаратами классов СИОЗС/СИОЗСН приводило к тому, что у 70% больных наблюдалось быстрое усиление терапевтической реакции, а у 55% пациентов – формирование ремиссии в течение 12 недель в условиях сравнительного исследования вортиоксетина с агомелатином, в котором вортиоксетин показал существенное превосходство (Montgomery et al., 2014).

Уникальность фармакодинамического (рецепторного) профиля действия препарата позволила предположить его способность оказывать прямое положительное влияние на когнитивные симптомы депрессии, что и было подтверждено в рамках клинических исследований (Katona et al., 2012). Так, пациенты с депрессией отмечали значительное улучшение когнитивных симптомов по шкале самооценки внимания/концентрации, памяти и планирования/организации (McIntyre et al., 2013). Это отразилось в более высоких показателях социального функционирования пациентов на фоне терапии вортиоксетин (Бринтелликс) в сравнении с таким современным антидепрессантом, как дулоксетин.

В результате исследований также была продемонстрирована хорошая переносимость препарата и низкая частота случаев прекращения терапии по причине развития побочных явлений.

Следует подчеркнуть, что и при продолжительной терапии была продемонстрирована хорошая переносимость вортиоксетина, отмечалась низкая частота случаев прекращения терапии по причине развития побочных явлений. Речь идет о побочных явлениях, которые часто становятся причиной прекращения терапии при продолжительном приеме, таких как прибавка массы тела и нарушения сексуальной функции.

Таким образом, вортиоксетин (Бринтелликс) отвечает важнейшим современным потребностям в лечении депрессии, обладая не только высокими показателями эффективности в отношении собственно аффективной симптоматики, но и уникальным свойством повышать когнитивное функционирование и, следовательно, – качество жизни пациента. Возможно, вортиоксетин станет одним из препаратов первого выбора для продолжительной терапии депрессии, полноценного восстановления и поддержания преморбидного уровня социального функционирования.

**Доктор медицинских наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины с курсами дерматовенерологии и психиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины» Олег Анатольевич Левада:**



– Когнитивная дисфункция при большом депрессивном расстройстве (БДР) имеет сложный нейробиологический базис, затрагивающий разные уровни организации головного мозга, которые включают анатомо-функциональные нарушения и расстройства деятельности комплексной сигнальной сети.

На протяжении последнего десятилетия стала развиваться динамическая анатомо-функциональная модель БДР, оценивающая

взаимоотношения между основными мозговыми нейронными сетями, как в состоянии покоя, так и в ответ на определенные стимулы. Нейронные сети – набор мозговых регионов (узлов) и связей (контуров), соединяющих эти узлы (Spreng, 2012). В аспекте когнитивной дисфункции при БДР наибольшее значение имеют сеть когнитивного контроля (центральная исполнительная сеть) и сеть по умолчанию.

Центральная исполнительная сеть – это фронтопариетальная система, включающая дорсолатеральную префронтальную кору и латеральную заднюю префронтальную кору. В норме она организует процессы планирования, принятия решений, контроля внимания и рабочей памяти (Menon, 2011). При БДР наблюдается снижение активности сети когнитивного контроля. Данными изменениями в настоящее время объясняют возникновение у пациентов с БДР исполнительной дисфункции (Alexopoulos et al., 2012).

Сеть по умолчанию в норме наиболее активна, когда мозг находится в состоянии покоя. Узлы сети по умолчанию локализованы в задней поясной коре, медиальной префронтальной коре, медиальной височной доле/гиппокампе и угловой извилине. При депрессии были выявлены специфические нарушения функционирования данной сети. Наиболее специфическим из них является отчетливое снижение метаболизма в области подкоренной передней поясной коры (Mayberg, 2003). В нормальных условиях передняя подкоренная поясная кора занимается переводом эмоциональной информации от лимбических регионов мозга к префронтальным кортикальным зонам, мобилизуя последние на формирование адаптивного ответа. Когда стимулы от подкоренной поясной коры достигают префронтальной области, сигнализируя о том, что ситуация должна быть разрешена немедленно, сеть по умолчанию приводится в состояние «выключения». Это дает возможность активироваться центральной исполнительной сети, что, в свою очередь, приводит к разрешению проблемы.

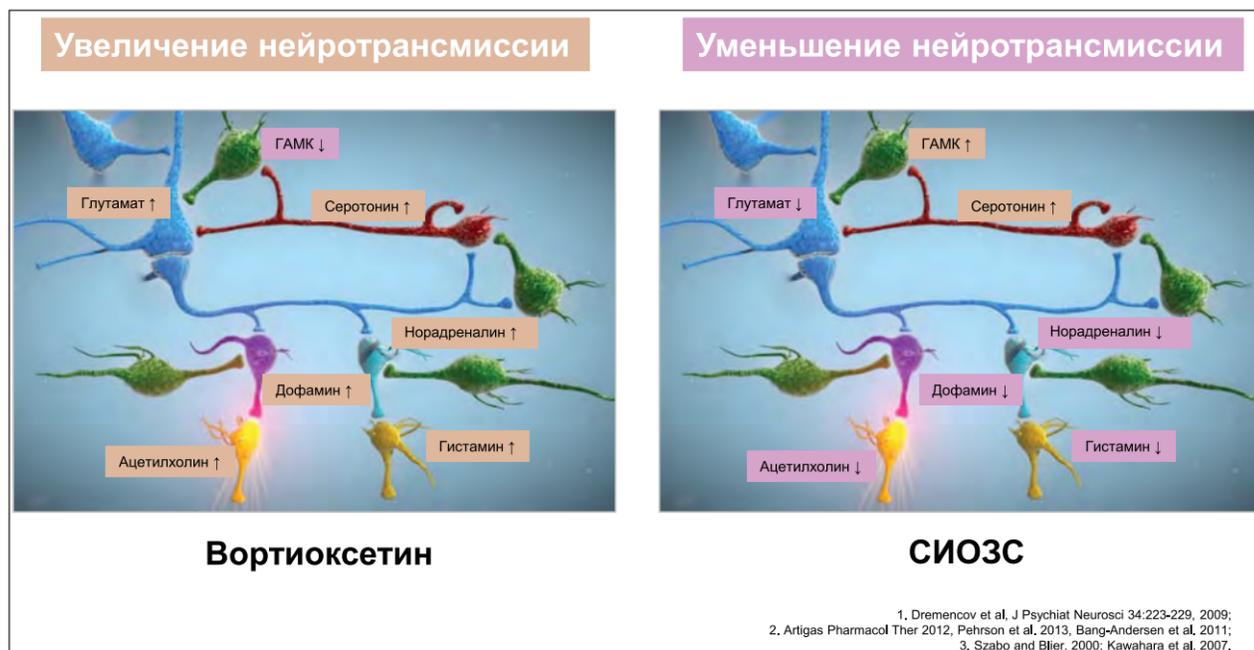


Рис. 1. Воздействие вортиоксетина по сравнению с СИОЗС на нейротрансмиссию



Рис. 2. Бринтелликс – новый мультимодальный антидепрессант с отличным от других фармакологическим профилем

При депрессии данная последовательность событий нарушается. По-видимому, у таких больных сеть по умолчанию не приводится в состояние «выключения». Кроме того, формируется усиленная взаимосвязь подкоренной коры с другими узлами этой сети. В результате эмоциональная информация о печали, тоске, тревоге начинает циркулировать в структурах сети по умолчанию, прежде всего между дорсомедиальной префронтальной и задней поясной корой. Так как сеть по умолчанию является субстратом психических состояний, связанных с саморефлексией, циркуляция негативных эмоциональных стимулов между ее структурами является патофизиологическим механизмом депрессивных руминаций.

Среди молекулярных механизмов, лежащих в основе описанных выше анатомо-функциональных нарушений БДР, изучены изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси; нарушения экспрессии ростовых факторов; нарушения экспрессии микро-РНК; гиперпродукция провоспалительных цитокинов; нарушения различных звеньев медиаторных систем мозга.

Среди нейромедиаторных нарушений когнитивной дисфункции при БДР наиболее изучены серотонинзависимые (Savitz et al., 2009; Schatzberg et al., 2009). Доказаны снижение синаптической концентрации серотонина, понижающая регуляция и снижение аффинности постсинаптических 5-НТ1А-, сенситизация пресинаптических 5-НТ1А-, V/D-ауторецепторов. Негативное

влияние на когниции оказывают также сенситизация и повышающая регуляция 5-НТ2А/С-рецепторов префронтально-субкортикальных регионов мозга, а также повышающая регуляция 5-НТ7-рецепторов неокортекса, миндалевидного тела и гиппокампа (Hedlund, 2009).

Описанные нейробиологические механизмы когнитивной дисфункции стали мишенями для разработки новых антидепрессантов. В этой связи особый интерес представляет вортиоксетин (Бринтелликс) – инновационный мультимодальный антидепрессант, открывающий новые возможности в лечении БДР. К первичным фармакодинамическим эффектам вортиоксетина относятся блокада белка-переносчика серотонина, полный агонизм к 5-НТ1А-рецепторам серотонина, а также полный антагонизм к 5-НТ1D-, 5-НТ3-, 5-НТ7-рецепторам (Bang-Andersen et al., 2011; Sanchez et al., 2015).

Блокада транспортера серотонина приводит к повышению синаптической концентрации серотонина, десенситизации пре- и постсинаптических 5-НТ1А-рецепторов, а также к усилению экспрессии нейротрофических факторов, таких как BDNF. С этим связаны ряд клинических эффектов препарата – антидепрессивный, противотревожный, прокогнитивный, снижение обсессивности и компульсивности, снижение суицидальности.

Агонизм препарата к 5-НТ1А-ауторецепторам проявляется антидепрессивным, анксиолитическим эффектом, уменьшением агрессивности, повышением социальной активности. Агонизм к 5-НТ1А приводит к повышению высвобождения дофамина в префронтальной коре, что проявляется прокогнитивным эффектом.

Благодаря блокаде 5-НТ3-рецепторов неокортекса Бринтелликс снимает ингибирующие ГАМК-эргические влияния на основные медиаторные системы, играющие роль в организации когниций, а именно глутамат-, ацетилхолин-, дофамин-, норадренергическую (Artigas, 2013). Дополнительные прокогнитивные эффекты препарата также связывают с блокадой неокортикальных 5-НТ7-рецепторов.

Эффекты вортиоксетина исследовались в ходе большого количества преclinical и клинических испытаний. Не вдаваясь в подробности дизайна, следует остановиться на результатах наиболее значимых исследований.

В ходе исследования REVIVE проводили сравнение эффективности гибких доз вортиоксетина (10-20 мг/сут) с агомелатином (25-50 мг/сут) через 8 недель лечения по депрессивным симптомам у пациентов с БДР ( $\geq 18$  и  $\leq 75$  лет) и недостаточным ответом на монотерапию СИОЗС/ИОЗСН. Переключение на вортиоксетин привело к значительному и клинически значимому улучшению состояния пациентов в сравнении с агомелатином (Haggstrom et al., 2013).

FOCUS – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование когнитивных нарушений у пациентов с БДР. Вортиоксетин в дозе 10 мг/сут и 20 мг/сут был значительно эффективнее, чем плацебо, в первичной точке оценки когнитивных функций, которые охватывали исполнительное функционирование, скорость обработки, внимание и память (McIntyre et al., 2013).

Важно также отметить, что позитивный эффект вортиоксетина на когнитивные функции является преимущественно прямым по сравнению с непрямым эффектом, связанным с уменьшением депрессивных симптомов. Этим вортиоксетин существенно отличается от дулоксетина, прокогнитивные эффекты которого преимущественно были обусловлены непрямыми воздействиями (Katona et al., 2012).

Кроме мощного антидепрессивного и прокогнитивного эффекта, Бринтелликс достоверно улучшает качество жизни и повседневное функционирование у различных контингентов пациентов с БДР, включая людей пожилого возраста (Florea et al., 2013; Baldwin et al., 2012; Boulenger et al., 2013; Jacobsen, 2013).

В заключение хотелось бы отметить, что когнитивная дисфункция при БДР имеет сложный нейробиологический базис, реализуемый на разных уровнях организации головного мозга. Вортиоксетин (Бринтелликс) – инновационный антидепрессант с мультимодальным действием, который сочетает в себе достаточный эффект в отношении симптомов депрессии и дополнительные возможности коррекции когнитивных нарушений.

### Метаанализ изменений по отдельным пунктам шкалы Монгомери – Асберг по данным 11 исследований

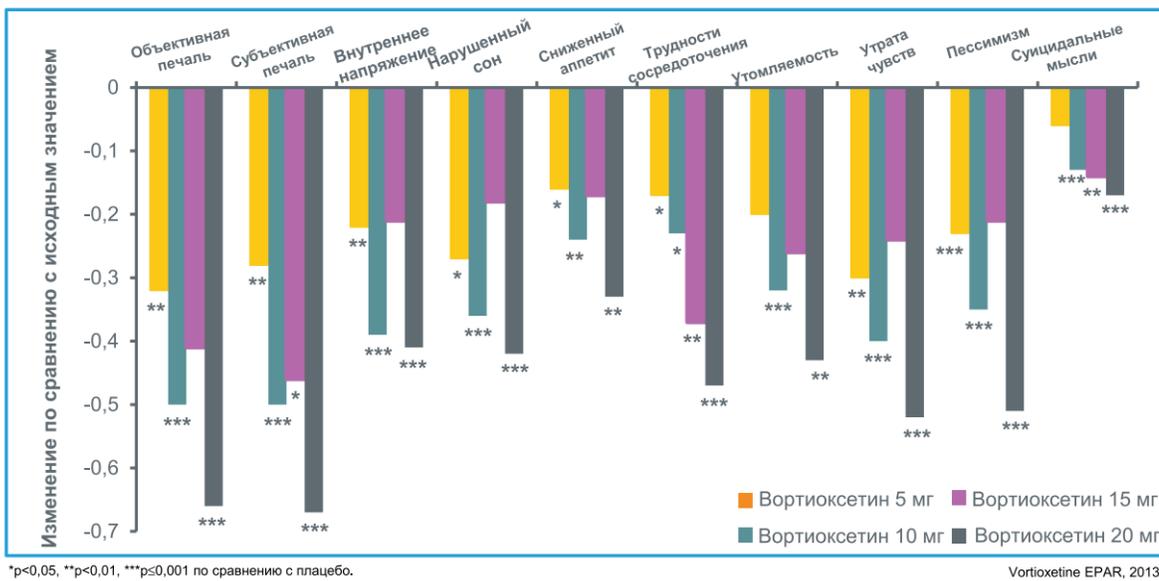


Рис. 3. Вортиоксетин улучшает все симптомы депрессии по шкале MADRS

### Различия эффекта вортиоксетина и плацебо появляются, начиная уже с 1-й недели (FAS; MMRM по визитам; LOCF, ANCOVA)

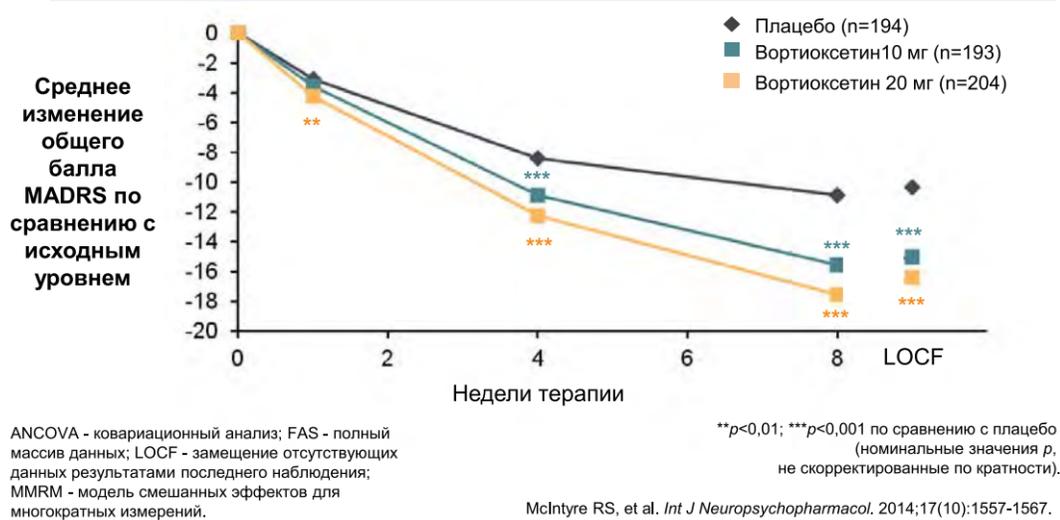


Рис. 4. Редукция депрессивной симптоматики БДР на фоне терапии вортиоксетинном

### Показатели частоты клинического ответа и ремиссии, исходя из балла MADRS (FAS, LOCF), на 8-й и 12-й неделях по сравнению с агомелатином

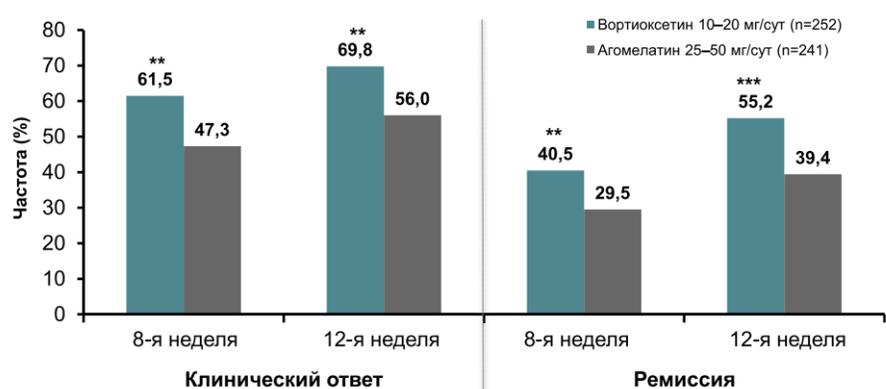


Рис. 5. Высокие показатели клинического ответа и ремиссии при лечении вортиоксетинном у пациентов с субоптимальным ответом на применение СИОЗС или ИОЗСН