

Когнитивная дисфункция при депрессии: нерешенная проблема и современные возможности решения

За последние 50 лет фармакотерапия большого депрессивного расстройства (БДР) значительно усовершенствовалась. Место трициклических антидепрессантов (ТЦА) и ингибиторов монооксидазы заняли более безопасные в отношении побочных эффектов селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), активно изучаются комбинированные схемы лечения с использованием антидепрессантов с разнонаправленными механизмами действия. Тем не менее в терапии депрессии остается много нерешенных задач, в частности проблема когнитивной дисфункции. Даже после устранения депрессивной симптоматики могут сохраняться нарушения памяти, внимания, исполнительных функций и скорости обработки информации. Поскольку у многих пациентов с депрессией когнитивная дисфункция вносит существенный негативный вклад в течение заболевания, ее коррекция рассматривается как важная цель терапии.

Когнитивная дисфункция при депрессии: нельзя игнорировать

Большое депрессивное расстройство является распространенным и инвалидизирующим патологическим состоянием с высокой частотой неэффективности лечения и рецидивов, что приводит к существенной заболеваемости и смертности. Только часть пациентов с БДР (30-40%) достигают симптоматической ремиссии на фоне адекватного лечения антидепрессантами, в то время как значительное количество больных не возвращаются к преморбидному уровню психосоциального функционирования.

Когнитивная дисфункция признана одним из основных клинических проявлений депрессивного расстройства и наряду с повышенной утомляемостью является одним из наиболее частых резидуальных проявлений БДР в межприступный период (S.M. Stahl, M.M. Grady, 2003). Метаанализ 13 исследований, включивший в общей сложности 644 симптоматических пациентов с первым приступом депрессии и 570 здоровых лиц контрольной группы, показал достоверные нарушения скорости психомоторных реакций, внимания и исполнительных функций (переключение внимания, беглость речи, когнитивная гибкость) у лиц с депрессией (R.S. Lee et al., 2012). В исследовании с участием почти 500 пациентов 83% подростков, страдающих депрессией, испытывали когнитивные нарушения во время своего первого депрессивного эпизода (J.W. Pettit et al., 2006). А по данным нидерландского исследования, включившего 267 пациентов с депрессией, когнитивные нарушения присутствовали у них в течение 94% времени большого депрессивного эпизода (H.J. Conradi et al., 2011).

К сожалению, нарушения исполнительных функций и внимания могут сохраняться даже после того, как аффективные симптомы полностью устранены (P.L. Rock et al., 2014). Например, в исследовании S.M. McClintock и соавт. (2011) когнитивные симптомы сохранялись у 71% пациентов, ответивших на лечение депрессии циталопрамом.

При этом важно помнить, что когнитивная дисфункция оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни, социальное функционирование и трудоспособность. По данным исследования ESEMeD (The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders), включившего 21425 взрослых из шести европейских стран, на когнитивный дефицит и связанную с ним стигматизацию приходится половина ассоциации между БДР и утратой трудоспособности. Кроме того, когнитивные симптомы ассоциируются с ранним началом депрессии и большей продолжительностью эпизодов, а пациенты, госпитализированные с депрессией и когнитивными нарушениями, продолжают испытывать функциональные ограничения и спустя 6 месяцев после выписки (G.I. Papakostas, 2014; J. Jaeger et al., 2006).

Итак, очевидно, что проблема когнитивной дисфункции при депрессии требует пристального внимания, но существуют ли эффективные методы ее решения?

Комбинированная терапия или препараты мультимодального действия?

Первым вариантом решения рассматриваемой проблемы является добавление к схеме лечения препаратов для улучшения когнитивных функций. Однако есть несколько «но». Во-первых, эффективность так называемых ноотропов сомнительна

и не имеет убедительной доказательной базы. Во-вторых, добавление любого дополнительного препарата актуализирует сразу несколько проблем — ухудшение комплайенса, повышение риска побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Избежать этих проблем можно с помощью назначения антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия, которые в дополнение к основному эффекту могут улучшать когнитивные функции.

Мультимодальные антидепрессанты

На сегодня в мире зарегистрированы два мультимодальных препарата с клинически документированным антидепрессивным эффектом: вортиоксетин и вилазодон. Один из них зарегистрирован и доступен в Украине с 2015 года — антидепрессант вортиоксетин.

Вортиоксетин — новый мультимодальный антидепрессант, действующий как антагонист серотониновых рецепторов 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D}, частичный агонист 5-HT_{1B}-рецепторов, агонист 5-HT_{1A}-рецепторов и ингибитор серотонинового транспортера (SERT). Вортиоксетин модулирует не только моноаминергическую активность (серотонин, норадреналин и дофамин), но и активность гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-эргической и глутаматной систем.

Следует отметить, что глутаматная система является главной возбуждающей нейротрансмиттерной системой в головном мозге и неотъемлемой составляющей нормального когнитивного функционирования. Современные исследования с применением магнитно-резонансной спектроскопии показали, что у пациентов с депрессией снижен показатель GLX, отражающий суммарное содержание глутамата и глутамина в головном мозге (C. Yuksel, D. Ongur, 2010). Было предположено, что вортиоксетин может улучшить когнитивные симптомы при БДР через влияние на серотонинергические рецепторы, которые, в свою очередь, могут модулировать глутаматергическую нейротрансмиссию (рис.). Кроме того, доклинические исследования показали, что вортиоксетин может влиять на процессы обучения и памяти за счет улучшения синаптической пластичности гиппокампа (E. Dale et al., 2014).

Таким образом, благодаря мультимодальному механизму действия вортиоксетин не только обладает антидепрессивным и анксиолитическим эффектами, но и способен улучшать когнитивные функции, что и было в дальнейшем подтверждено в ряде клинических испытаний.

Эффективность вортиоксетина в улучшении когнитивной функции у пациентов с депрессией: результаты масштабных клинических исследований

В исследовании Raskin и соавт. (2007) было показано, что дулоксетин в сравнении с плацебо оказался статистически значимо более эффективным по степени улучшения композитного балла когнитивных функций (главным образом за счет улучшения вербального обучения и памяти) у пациентов пожилого возраста (в возрасте ≥65 лет) с рекуррентной депрессией. Тем не менее ввиду того, что нарушение когнитивных функций может иметь разные причины, результаты данного исследования были восприняты неоднозначно. В дальнейшем было проведено несколько исследований влияния антидепрессантов на не обусловленные аффективными симптомами, объективно оцениваемые когнитивные функции у пациентов среднего возраста.

Однако данные исследования в целом были выполнены на небольших популяциях пациентов, не имели группы плацебо и сравнивали терапевтический эффект с изначальными показателями.

Целью исследования, проведенного McIntyre и соавт. (2014), было оценить влияние вортиоксетина в дозах 10 и 20 мг/сут в сравнении с плацебо на когнитивные функции у взрослых пациентов с умеренно тяжелым или тяжелым депрессивным эпизодом БДР. В качестве основного параметра эффективности был выбран композитный показатель оценки когнитивных функций — z-балл, состоящий из результатов теста замены символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST) и теста Рея на вербальную память (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT). После скринингового периода, длившегося до 10 дней, 602 пациента были рандомизированы в соотношении 1:1:1 на прием вортиоксетина в дозах 10 или 20 мг/день либо плацебо. Продолжительность исследования составила 8 недель. В группе вортиоксетина в дозе 20 мг/день пациенты в течение первой недели принимали препарат в дозе 10 мг/день, а со 2-й по 8-ю неделю — 20 мг/день. Обследования пациентов проводились на момент начала исследования и по завершении 1, 4 и 8-й недель.

Первичный анализ эффективности продемонстрировал, что обе дозы вортиоксетина значительно превосходили плацебо по выраженности изменений за 8 недель фоновых показателей композитного z-балла (p<0,0001). Кроме того, обе дозы вортиоксетина значительно превосходили плацебо по показателям DSST. По завершении 8 недель статистически отличия от плацебо (p<0,05) регистрировались в отношении всех остальных показателей когнитивного функционирования (тест связи чисел A/B; конгруэнтный и неконгруэнтный тест Струпа; время простой реакции и реакция выбора), за исключением реакции выбора в группе вортиоксетина в дозе 20 мг. Обе дозы вортиоксетина также статистически значимо отличались от плацебо по показателям шкал, отражающих тяжесть депрессивных расстройств, на что указывают изменения общего балла по шкале MADRS, показатели баллов по шкалам CGI-S и CGI-I, а также частоты наступления терапевтического ответа (>50% редукция изначальных показателей общего балла по шкале MADRS или CGI-I ≤2) и становления ремиссии (общий балл по шкале MADRS ≤10 или балл по шкале CGI-S ≤2). Статистически значимые отличия от плацебо по динамике фоновых значений общего балла по шкале MADRS в группе вортиоксетина в дозе 20 мг/день регистрировались начиная с конца 1-й недели терапии, а в группе вортиоксетина 10 мг — начиная с конца 4-й недели. При применении вортиоксетина в дозе 20 мг

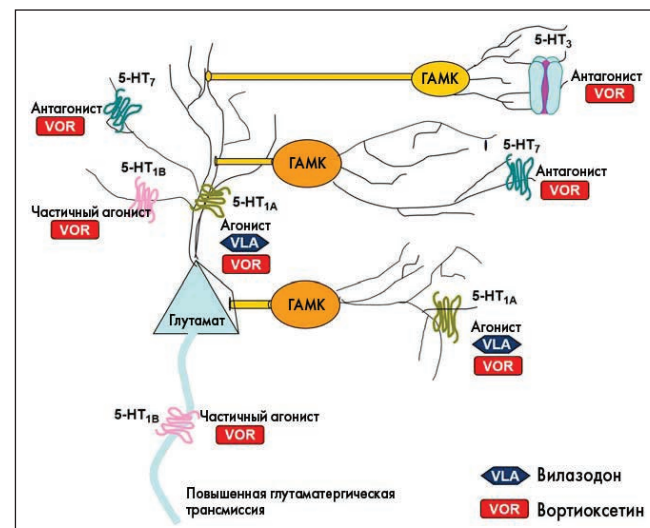


Рис. Схематическое изображение предполагаемой модулирующей роли 5-HT-рецепторов в отношении глутаматергической нейротрансмиссии. Показаны глутаматергический пирамидальный нейрон и ряд ГАМК-эргических вставочных нейронов, экспрессирующих 5-HT₃-, 5-HT_{1A}-, 5-HT₇- и 5-HT_{1B}-рецепторы на терминалах дендритов или аксонов, а также препараты с мультимодальным действием и потенциальные точки приложения (A.L. Pehrson et al., 2014)

данные изменения были более выраженными по сравнению с меньшей дозировкой.

После поправки на изменения показателей MADRS обе дозы вортиоксетина сохранили свое благоприятное влияние на когнитивное функционирование, что свидетельствует о независимости прокогнитивного эффекта препарата от его антидепрессивного действия. Результаты множественного регрессионного анализа указывают на то, что в момент окончания исследования собственно эффект препарата на когнитивные функции составил от половины до двух третей от наблюдаемых изменений показателей когнитивного функционирования (композитный z-балл и DSST).

В 2015 г. были опубликованы результаты еще одного масштабного клинического испытания, посвященного оценке прокогнитивных эффектов вортиоксетина (A.R. Mahableshwarkar et al., 2015). Целью этого многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования было изучить влияние вортиоксетина на когнитивную функцию, включая специфические показатели внимания, исполнительного функционирования и психомоторную скорость, у пациентов с БДР и когнитивной дисфункцией. Дополнительной задачей было оценить эффективность вортиоксетина в уменьшении депрессивных симптомов и улучшении функциональных способностей.

Пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом БДР по критериям DSM-IV-TR рандомизировали в соотношении 1:1:1 для приема вортиоксетина 10–20 мг, дулоксетина 60 мг или плацебо в течение 7 нед. Исследуемые препараты назначались утром независимо от приема пищи.

Всего в исследовании приняли участие 602 пациента, набранных в 80 психиатрических стационарах и амбулаториях в США, Болгарии, Финляндии, Германии, Польше, России и Украине. 8-недельный период терапии завершили 84,8; 84,5 и 83,8% пациентов, получавших вортиоксетин, плацебо и дулоксетин соответственно. Средняя доза вортиоксетина составила 16,0 мг; доза дулоксетина была фиксированной (60 мг) на протяжении всего периода лечения.

После 8 нед терапии оценка по тесту DSST (первичная конечная точка, характеризующая когнитивную функцию) составила $4,60 \pm 0,51$ в группе вортиоксетина, $4,06 \pm 0,51$ в группе дулоксетина и $2,85 \pm 0,54$ в группе плацебо. Разница по сравнению с плацебо была статистически значимой для вортиоксетина и недостоверной для дулоксетина.

В отношении вторичных конечных точек, вортиоксетин и дулоксетин по сравнению с плацебо статистически значимо улучшали субдомены опросника PDQ «внимание/концентрация» и «планирование/организация», а также уменьшали тяжесть заболевания по шкале CGI-I.

При оценке функциональной способности было установлено, что вортиоксетин значительно улучшал суммарный показатель по шкале Университета Сан-Диего (UPSA), в то время как эффект дулоксетина был недостоверным. По динамике оценки UPSA вортиоксетин превосходил как плацебо, так и дулоксетин.

Симптомы депрессии значительно уменьшились в обеих группах активной терапии, о чем свидетельствовало снижение оценки по шкале MADRS.

Регрессионный анализ, учитывающий множество переменных, показал, что 75,7% влияния вортиоксетина на когнитивную функцию (тест DSST) непосредственно связано с независимым терапевтическим эффектом, и только 24,3% — с антидепрессивным эффектом препарата (шкала MADRS) и другими потенциальными эффектами. Прямое и опосредованное влияние дулоксетина на когнитивную функцию составило 48,7 и 51,3% соответственно.

По частоте побочных эффектов (большинство из которых имели легкий или среднетяжелый характер) группы вортиоксетина и дулоксетина не различались. Частота досрочного прекращения терапии в группе вортиоксетина была ниже таковой в группе плацебо (3,6 vs 3,7% соответственно).

Таким образом, результаты этого многоцентрового исследования показали, что лечение вортиоксетином является эффективным и хорошо переносится пациентами с БДР и когнитивной дисфункцией. Помимо достоверного уменьшения симптомов депрессии вортиоксетин по сравнению с плацебо значительно улучшал когнитивную функцию, оцениваемую

с помощью DSST. Следует отметить, что тест DSST позволяет оценить различные аспекты когнитивной функции (включая скорость обработки информации и исполнительную функцию) и в предыдущих исследованиях продемонстрировал сильную корреляцию с общим когнитивным функционированием и функциональными исходами у пациентов с острой депрессией, шизофренией и биполярным расстройством. Улучшение когнитивной функции при лечении вортиоксетином клинически может проявляться улучшением концентрации, памяти и способности мыслить более четко.

В целом результаты исследования Mahableshwarkar и соавт. согласуются с данными предыдущих работ. Так, в исследовании Keefe и соавт. (2013), в котором первичными конечными точками были изменение симптомов депрессии и тревоги, вортиоксетин достоверно улучшал когнитивный домен шкалы MADRS (трудности с концентрацией) и пятый домен шкалы HAM-A (концентрация и память). В исследовании Katona и соавт. (2012) вортиоксетин, назначаемый в дозе 5 мг/сут, уменьшал когнитивную дисфункцию, оцениваемую по тестам RAVLT (тест Рея на вербальную память) и DSST, у пожилых больных с БДР.

В заключение необходимо отметить, что на сегодня имеется достаточно данных для рассмотрения когнитивных нарушений в качестве базового симптома при депрессивном расстройстве. Когнитивные симптомы значительно отягощают течение заболевания и его последствия. Определено их потенциально негативное влияние на функциональное выздоровление, так как они часто могут присутствовать при фактически успешной терапии. В связи с этим представляется перспективным применение новых мультимодальных антидепрессантов с выраженной прокогнитивной активностью, таких как вортиоксетин. В последующих работах представляется важным определить основные молекулярные/нейрональные мишени вортиоксетина у взрослых пациентов с диагнозом БДР, оценить возможное суммарное действие при комбинировании препарата с поведенческими стратегиями (например, когнитивной реабилитацией), а также изучить прокогнитивные эффекты вортиоксетина на популяции лиц, не страдающих депрессивными расстройствами (например, при резидуальных когнитивных симптомах после достижения ремиссии).

Список литературы находится в редакции.

Подготовил Алексей Терещенко

3

ВЖЕ
ДОСТУПНИЙ
В АПТЕКАХ
УКРАЇНИ

Брінтеллікс
вортіоксетин

Подбайте про **більше,**
ніж лише про настрій

**БРІНТЕЛЛІКС - АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ
З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ³**

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії (за шкалою MADRS) у різних груп пацієнтів¹⁻³
- Брінтеллікс добре переноситься¹⁻³
- Початкова, підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози³

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Торгова назва: Брінтеллікс®. **Регістраційне посвідчення** № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Діюча речовина:** вортіоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є агоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 5-HT_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У діапазоні доз вортіоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідала результатам досліджень у дорослого населення. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні початкової дози у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування іншого епізоду C33C/C33H вортіоксетин у дозовій дозі 10–20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агоністатин у дозовій дозі 25–50 мг (за MADRS). У дослідженні впливу на когнітивні процеси виявлено, що ефект вортіоксетину посилює чинимі об'єктивні показники впливу на когнітивну функцію, який несприятливо впливає через поглинання симптомів депресії. Вортіоксетин не впливає на жодного з чинних впливів на параметри EKG. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Спітка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одночасне застосування з селективними інгібіторами моноаміноксидаз (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшувати максимум до 20 мг на добу або знизити мінімум до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування приймачи 6 місяців для запобігання антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зменшення дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключено на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. **Особливості застосування.** Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторити клінічний прогрес, суїцидальну поведінку або думок та незвичайні зміни у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судомні є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейротоксичного зловживання. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом мані/гіпоманії і ризиком відповідних медичних втручань. Пацієнтам з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: нудота. Часті: зниження апетиту; патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, біль у животі; свербіж генералізований. Нечасті: брадикардія; рух/немає; пітливість у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимовільними та зазвичай не призводили до припинення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттіліавей 9, 2500 Ванбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

* докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медиків та фармацевтичних працівників

1. Montgomery S et al. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470–82. doi: 10.1002/hup.2424.
2. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(5): 589–600.
3. Brintellix. Summary of Product Characteristics. 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
площа Спортивна Та, м. Київ, 01601

Lundbeck