

ДЕПРЕССИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ:

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВОРТИОКСЕТИНА В НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В статье представлен опыт использования нового антидепрессанта с прокогнитивным действием вортиоксетина. Была показана высокая приверженность терапии. Препарат эффективно купирует депрессию, улучшает когнитивные функции у неврологических пациентов и, по-видимому, обладает противоболевым действием.

Ключевые слова: депрессия, вортиоксетин, когнитивные нарушения, головная боль.

Y.E. AZIMOVA, PhD in medicine
University Headache Clinic, Moscow

DEPRESSION AND COGNITIVE DISTURBANCES: EXPERIENCE OF VORTIOXETINE USE IN NEUROLOGIC PRACTICE

The article provides an experience of use of the new antidepressant with the precognitive action – Vortioxetine. High therapy compliance was demonstrated. The drug is effective in relief of depression, improves cognitive functions in neurologic patients and presumably has pain-killing action.

Keywords: depression, Vortioxetine, cognitive disturbances, headache.

В настоящее время современные взгляды на концепцию депрессии существенно изменились. Так, существует все больше данных, что депрессия – это континуум, распространяющийся от чувства печали как варианта нормы до патологической, тяжелой депрессии [12]. Другим аспектом депрессии, привлекающим внимание практикующих врачей, является когнитивная дисфункция в рамках депрессии. Когнитивные нарушения – синдром, являющийся «спутником» депрессии, при этом существует две принципиально различные клинические ситуации сочетания депрессии и когнитивных нарушений [1]:

1. Депрессия как один из первых симптомов нейродегенеративного заболевания (болезнь Альцгеймера) или хронической ишемии мозга.
2. Когнитивная дисфункция в рамках депрессивного эпизода.

Дифференциальная диагностика депрессии как симптома нейродегенеративного заболевания и депрессивного эпизода, сопровождающегося когнитивной дисфункцией, может быть затруднительной. Так, когнитивные нарушения в рамках депрессии являются нейродинамическими (снижение концентрации внимания, работоспособности, трудности при выполнении нескольких дел одновременно, нарушение исполнительных функций). Начало заболевания в молодом возрасте, отсутствуют факторы риска цереброваскулярных заболеваний. При депрессии начало когнитивной дисфункции совпадает по времени с развитием других симптомов депрессивного эпизода. С повторными эпизодами депрессии когнитивная дисфункция нарастает. Когнитивная дисфункция при лечении депрессии полностью обратима [4, 6].

При нейродегенеративных заболеваниях когнитивные расстройства зависят от типа этого заболевания –

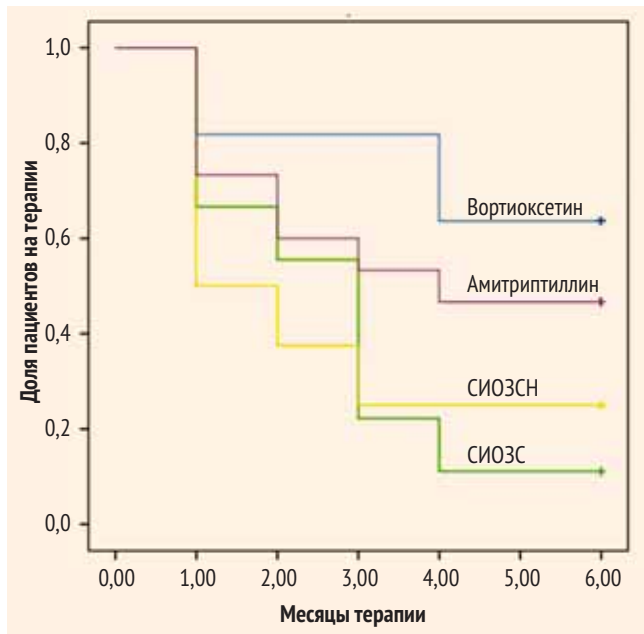
амнестический, с множественной когнитивной недостаточностью, с нарушением одной из когнитивных функций. Со временем когнитивные нарушения прогрессируют в нейродегенеративное заболевание или сосудистую деменцию. При нарастании когнитивного дефицита и потерей критики выраженность депрессии уменьшается. Начало заболевания отмечается у лиц старшего возраста, как правило, страдающих цереброваскулярными заболеваниями [1, 10].

Когнитивные нарушения – синдром, являющийся «спутником» депрессии, при этом существует две принципиально различные клинические ситуации сочетания депрессии и когнитивных нарушений

Обсуждается несколько механизмов развития когнитивной дисфункции при депрессии, прежде всего влияния дефицита моноаминов на нейротрансмиссию, в частности холинергических нейронов, обеспечивающих процессы памяти. Существуют исследования, что при длительно существующей депрессии отмечается атрофия ключевой структуры, отвечающей за память, гиппокампа. Когнитивные нарушения и депрессию также можно объяснить дисфункцией общих путей нейрональных кругов [9].

В настоящее время стал доступен новый антидепрессант из группы препаратов с мультимодальным действием вортиоксетин. Вортиоксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, агонистом 5HT_{1A} серотониновых рецепторов, частичным агонистом 5HT_{1B}-рецепторов, антагонистом 5HT_{1D}-, 5HT₃- и 5HT₇-рецепторов, модулируя тем самым нейротрансмиссию в

Рисунок 1. Приверженность 6-месячному курсу терапии антидепрессантами различных групп (анализ выживаемости Каплан – Майера)



нескольких системах, прежде всего серотонинергическую, но также норадренергическую и дофаминергическую. За счет мультимодальной фармакологической активности вортиоксетин обладает выраженным антидепрессивным эффектом с высокой скоростью наступления эффекта, высокой степенью безопасности, а также прямым прокогнитивным действием. Вортиоксетин в дозе 10 и 20 мг показал эффективность, статистически значимо превосходящую таковую у плацебо, при этом достоверные различия отмечаются уже на первой неделе [8, 11], вортиоксетин в дозе 5 и 10 мг сопоставим по эффективности с 225 мг венлафаксина [2].

Опыт применения препарата вортиоксетин только накапливается. В Университетской клинике головной боли (Москва) в период с мая 2016 по ноябрь 2016 г. терапию депрессии препаратом Вортиоксетин получали 24 пациента. Средний возраст пациентов $44,5 \pm 13,7$ лет, 7 мужчин и 17 женщин. Среди неврологических заболеваний, с которыми пациенты обращались в клинику, можно отметить хроническую или частую эпизодическую мигрень у 8 пациентов, хроническую головную боль напряжения у 6 пациентов, панические атаки у 6 пациентов, хроническую ишемию мозга у 4 пациентов.

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Для оценки приверженности терапии мы сравнили сроки лечения у 24 пациентов, принимавших вортиоксетин (10 мг/сут), у 22 пациентов, принимавших препарат группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин), 18 пациентов, принимавших препарат груп-

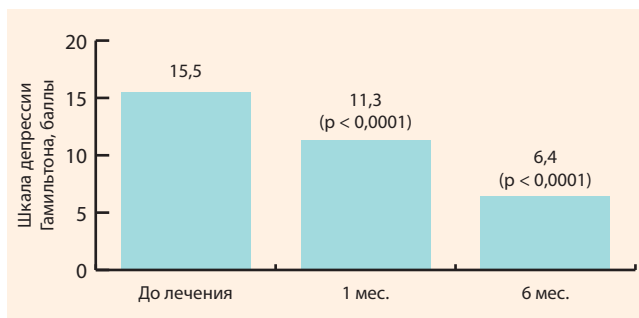
пы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин, флуоксетин, флувоксамин) и 28 пациентов, принимавших трициклический антидепрессант (ТЦА) амитриптилин (рис. 1). Проводился анализ выживаемости Каплан – Маейра. Из рисунка 1 видно, что в первый месяц наибольшее число пациентов отказывается от приема СИОЗСН (50%) и СИОЗС (35%), что может быть связано с развитием нежелательных явлений и отсроченным наступлением клинического эффекта. Среди пациентов, принимавших вортиоксетин, после первого месяца лечения продолжили лечение 81% пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата и очевидном для пациента эффекте. Высокая приверженность отмечается и при приеме амитриптилина в первый месяц терапии (74% пациентов), что связано с особенностями использования препарата в популяции неврологических пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, а также возможностью медленного наращивания дозировки. Вместе с тем к концу 6 месяца приверженными терапии амитриптилина остаются лишь 50% пациентов, что в первую очередь связано с набором лишнего веса. К концу 6 месяца приверженными терапии вортиоксетином остаются более 63% пациентов. «Пик» отказа от терапии отмечается на 4 месяце, когда пациенты ощущают стойкий регресс симптомов депрессии и прекращают дальнейший прием вортиоксетина. Таким образом, пациенты принимавшие вортиоксетин, характеризуются высокой приверженностью терапии, что связано с хорошей переносимостью и быстро развивающимся клиническим эффектом.

ЭФФЕКТ ВОРТИОКСЕТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИИ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Пациенты, получавшие вортиоксетин, характеризовались наличием депрессивного эпизода легкой или умеренной степени тяжести. Оценка депрессии проводилась при помощи шкалы Гамильтона (рис. 2) [5].

Статистически значимая редукция симптомов депрессии отмечается уже после первого месяца приема вортиоксетина. Важно отметить, что пациенты субъективно

Рисунок 2. Динамика уровня депрессии, оцененной по шкале Гамильтона, до начала лечения, через 1 и 6 месяцев терапии вортиоксетином



отмечали улучшение состояния уже после первой недели приема препарата. К 6 месяцу депрессия полностью регрессирует у 70,8% пациентов (17 человек), получавших вортиоксетин. Можно отметить эффективность вортиоксетина в отношении всех жалоб – «эквивалентов депрессии», с которыми пациенты обращаются к неврологу – улучшение качества ночного сна, уменьшение болевых и соматических симптомов, снижение выраженности астении и когнитивной дисфункции. Важным аспектом является уменьшение выраженности симптомов ипохондрии и формирование рационального осознания заболевания на фоне приема вортиоксетина, что позволяет пациентам использовать активные копинг-стратегии для преодоления дистресса (табл. 1).

При нейродегенеративных заболеваниях когнитивные расстройства зависят от типа этого заболевания – амнестический, с множественной когнитивной недостаточностью, с нарушением одной из когнитивных функций

Подшкалы «ажитация», «суицидальные намерения», «деперсонализация и дереализация», «параноидальные симптомы» и «обсессивно-компульсивные симптомы» не учитывались, так как при положительном ответе пациент направлялся на консультацию психиатра.

Динамика по всем показателям статистически значима ($p < 0,05$).

ВЛИЯНИЕ ВОРТИОКСЕТИНА НА ТЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

До начала терапии вортиоксетин хроническая или частая эпизодическая мигрень отмечалась у 8 пациентов, хроническая головная боль напряжения у 6 пациентов, панические атаки у 6 пациентов, хроническая ишемия мозга у 4 пациентов. Частота дней с головной болью у пациентов, страдающих мигренью, снизилась от $22,3 \pm 2,4$ (перед началом лечения) до $10,7 \pm 1,6$ (к 6 месяцу терапии), $p = 0,001$. Частота дней с головной болью у пациентов, страдающих хронической головной болью напряжения, снизилась от $27,5 \pm 1,8$ (перед началом лечения) до $19,4 \pm 1,5$ (к 6 месяцу терапии), $p = 0,01$. Частота панических атак у пациентов, принимавших вортиоксетин, до начала терапии составляла $1,4 \pm 0,3$ приступа в день. К 6 месяцу ремиссия была достигнута у всех 6 пациентов.

ВЛИЯНИЕ ВОРТИОКСЕТИНА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Исследование когнитивной дисфункции в рамках депрессии привлекает все большее внимание. Симптомы когнитивной дисфункции включены в критерии депрессии как в классификации МКБ-10 (нарушение концентрации внимания), так и DSM-V (нарушение концентрации внимания, трудности принятия решения, психомоторная заторможенность) [3, 13].

Распространенность когнитивных нарушений среди пациентов, страдающих депрессией, высока: умеренная когнитивная дисфункция отмечается у 27% пациентов, тяжелая – у 13% (среди здоровых умеренная когнитивная дисфункция встречается в 2%, тяжелая когнитивная дисфункция не отмечается) [7]. Среди пациентов с депрессией, обращающихся к неврологу, распространенность когнитивной дисфункции, по-видимому, еще выше. Среди 24 пациентов, получавших вортиоксетин, до начала терапии симптомы когнитивной дисфункции отмечали 83,3% пациентов (20 человек), 45,8% (11 человек) активно предъявляли жалобы. Все 20 пациентов отмечали снижение концентрации внимания (потеря нити разговора, трудности сосредоточения, ощущение «затуманенности» мозга), снижение памяти (трудности запоминания, забывчивость, трудности счета), снижение психомоторной скорости (заторможенность, усталость, сонливость), нарушения исполнительных функций (трудности выполнения

Таблица 1. Динамика симптомов депрессии (шкала Гамильтона) на фоне терапии препаратом вортиоксетин

Симптом	До начала терапии, выраженность, баллы	Через 1 месяц лечения, выраженность, баллы	Через 6 мес, выраженность, баллы
Депрессивное настроение	$2,4 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$
Чувство вины	$1,6 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	0
Ранняя бессонница	$1,7 \pm 0,3$	$0,5 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$
Средняя бессонница	$1,1 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,1$	$0,2 \pm 0,1$
Поздняя бессонница	$1,3 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,1 \pm 0,1$
Работоспособность	$3,2 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	0
Заторможенность	$1,2 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	0
Психическая тревога	$1,5 \pm 0,3$	0	0
Соматическая тревога	$1,8 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,1$	0
ЖКТ-симптомы	$0,8 \pm 0,2$	0	0
Общие соматические симптомы	$1,7 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	0
Генитальные нарушения	$0,2 \pm 0,1$	$0,1 \pm 0,1$	0
Ипохондрия	$2,3 \pm 0,4$	$1,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,1$
Потеря веса	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	0
Осознание болезни	$0,4 \pm 0,1$	0	0
Суточные колебания	$0,8 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,1$	0

сложных задач, потеря уверенности в себе). На фоне лечения вортиоксетином все 20 пациентов субъективно ощутили улучшение когнитивных функций («ушел туман из головы», улучшилось запоминание, концентрация внимания, уменьшилась рассеянность). Эффект наступал на первом месяце.

Субъективное улучшение когнитивных функций подтверждалось данными объективного теста (DSST, Digit Symbol Substitution Test – тест замены цифровых символов) (табл. 2). Поскольку у 4 пациентов с хронической ишемией мозга когнитивные нарушения могут иметь органическую природу, то результаты нейропсихологического тестирования представлены по 20 пациентам молодого и среднего возраста.

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования у пациентов, принимавших вортиоксетин, до начала терапии, через 1 и 6 месяцев

Шкала	До лечения	Через 1 месяц	Через 6 месяцев
DSST, время, сек	280,3 ± 119,6	224,4 ± 92,7*	134,6 ± 82,2*
DSST, количество ошибок	4,8 ± 1,2	1,2 ± 0,7*	0,8 ± 0,2*

* - $p < 0,05$, различия по сравнению с предыдущим визитом.

Таким образом, вортиоксетин обладает свойством улучшать когнитивные функции как субъективно, так и по данным объективных тестов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Вортиоксетин – новый препарат группы антидепрессантов с мультимодальным действием, который характеризуется быстрым наступлением выраженного клинического эффекта, высокой степенью безопасности, а также

способностью улучшать когнитивные функции. Нами было проведено наблюдательное исследование – опыт применения препарата вортиоксетин у небольшой популяции неврологических пациентов с коморбидным депрессивным эпизодом. Работа имеет ряд ограничений (небольшая выборка, отсутствие плацебо-контроля), тем не менее удалось выявить некоторые особенности использования препарата в неврологической практике.

Распространенность когнитивных нарушений среди пациентов, страдающих депрессией, высока: умеренная когнитивная дисфункция отмечается у 27% пациентов, тяжелая – у 13% (среди здоровых умеренная когнитивная дисфункция встречается в 2%, тяжелая когнитивная дисфункция не отмечается)

Данное наблюдение позволило выявить высокую приверженность терапии препаратом вортиоксетин пациентов, обратившихся к неврологу. Вортиоксетин уменьшал симптомы депрессии уже в течение первого месяца. Важно отметить положительный эффект вортиоксетина для улучшения ипохондрических симптомов, а также формирования адекватного отношения пациента к болезни, что является безусловным преимуществом препарата. Возможно, эти эффекты реализуются за счет опосредованного модулирования дофаминергической системы препаратом вортиоксетин.

Первый опыт использования вортиоксетина показал, что на фоне приема препарата становятся реже приступы мигрени и головной боли напряжения. Возможное противобольное действие вортиоксетина должно быть предметом дальнейшего изучения.

Вортиоксетин обладает несомненным прокогнитивным эффектом, что удовлетворяет потребностям неврологических пациентов, имеющих коморбидную депрессию, 83% которых отмечают когнитивную дисфункцию.



ЛИТЕРАТУРА

- Alexopoulos GS, Borson S, Cuthbert BN. Assessment of late life depression. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(3): 164-74.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(5): 589-600.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Fehnel SE, Forsyth BH, DiBenedetti DB, et al. Patient-centered assessment of cognitive symptoms of depression. *CNS Spectr*, 2016, 21(1): 43-52.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neural Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
- Helman AM, Murphy MP. Vascular cognitive impairment: Modeling a critical neurologic disease in vitro and in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 2015. S0925-4439(15)00363-4.
- Iverson GL, Lam RW. Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 2013, 25(2): 135-40.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(4): 215-23.
- Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*, 2014, 59(12): 649-54.
- Lee HB, Lyketsos CG. Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 353-6.
- McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(10): 1557-67.
- Paykel ES, Priest RG. Recognition and management of depression in general practice: consensus statement. *BMJ*, 1992, 305: 1198-202.
- WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorder: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. F10-F19.