

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ ВІДНОВЛЕННЯ при великому депресивному розладі: КОГНІТИВНІ АСПЕКТИ

За матеріалами щорічної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Українська психіатрія в світі, що швидко змінюється» (25–27 квітня 2018 р., Київ, Україна)

Під час сателітного симпозіуму «Чи можна досягти функціонального відновлення при великому депресивному розладі», який відбувся в рамках конференції, доктор медичних наук, професор Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти» Олег Анатолійович Левада представив доповідь на тему «Функціональне відновлення при великому депресивному розладі: когнітивні аспекти». Основні питання, що висвітлювалися в промові, насамперед стосувались визначення зв'язку між порушеннями когнітивних функцій, ремісією та функціональним відновленням при великому депресивному розладі (ВДР), моделі когнітивної дисфункції при згаданому розладі, а також значення когнітивної ремедіації для покращення функціональних результатів таких хворих.

Так, згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ВДР, ремісія вказаного розладу відповідає стадії, протягом якої вираженість симптомів депресії зменшується настільки суттєво, що більше не підпадає під критерії великого депресивного епізоду. З боку пацієнта ремісія визначається як період, під час якого пацієнт перебуває в позитивному настрої, має «нормальний» (звичний) рівень функціонування, не відчуває обмеження життєдіяльності, а також відсутні симптоми депресії. Функціонування та обмеження життєдіяльності розглядають як комплексну взаємодію між станом здоров'я індивідуума і контекстними чинниками навколишнього середовища, а також особистісними факторами.

Нині розрізняють три типи відновлення при ВДР:

- 1) синдромальне;
- 2) симптоматичне;
- 3) функціональне.

При синдромальному відновленні критерії ВДР не виконуються, а при симптоматичному — відсутні симптоми депресії, тоді як при функціональному — спостерігається преморбідне «нормальне» функціонування. Однак на будь-якому із цих етапів можуть чинити вплив фактори, що порушують функціональне відновлення, погіршуючи в такий спосіб прогноз захворювання і сповільнюючи

процес одужання (Lam, 2017). Серед таких основних чинників слід виокремити саме когнітивні порушення, що негативно позначаються на функціональному відновленні при згаданому розладі.

На підставі результатів проспективного 3-річного дослідження, проведеного H.J. Conradi et al. (2011), за участю 267 пацієнтів (які досягли ремісії ВДР), було встановлено, що 94 % часу протягом депресивного епізоду у хворих спостерігалась нестійкість когнітивних функцій. Під час ремісії ВДР ці скарги зменшувались до 44 %. Як підсумували вчені, когнітивна дисфункція суттєво порушувала професійне функціонування пацієнтів. За даними іншого вивчення R.W. Lam et al. (2012), 52 % депресивних пацієнтів потерпали від того, що когнітивна дисфункція значуще змінювала їхню професійну діяльність. До того ж існує інформація, що порушення когнітивного функціонування при ВДР — стійке до медикаментозного лікування. Так, у дослідженні S.M. McClintock et al. (2011) STAR*D у 71 % пацієнтів, які мали добрі результати внаслідок терапії селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), натомість не досягли ремісії, оскільки в них зберігалися труднощі концентрації уваги і прийняття рішень. Пацієнти з медикаментозною ремісією продовжували відчувати проблеми з концентрацією уваги, пам'яттю, виконавчим функціонуванням (Rock et al., 2014). Когнітивна дисфункція негативно впливала на лікування ВДР, суттєво змінюючи прихильність до нього та знижуючи відповідь на психотерапію (порушення уваги, пам'яті та виконавчих функцій). У зазначених осіб спостерігався нижчий рівень відповіді на когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), а також на психоосвітні інтервенції. Слід додати, що всі види психотерапії (хоча б частково) залежать також і від здатності самого пацієнта до навчання (Lam, 2012).

Власне, у своїй промові професор зупинився на взаємозв'язку когнітивної дисфункції та особливостях перебігу великого депресивного розладу. У сучасному розумінні цього процесу простежується залежність між тяжкістю когнітивної дисфункції та клінічним типом депресивного епізоду (ДЕ). Меланхолічний підтип ДЕ

чинить негативний вплив на когнітивне функціонування в ремісії. Наявність психотичних рис під час попереднього ДЕ асоційовано із більш низьким когнітивним функціонуванням у період хвороби, якому притаманне значне ослаблення або зникнення її симптомів. Зокрема, збільшення кількості ДЕ має негативний вплив на вираженість когнітивного дефіциту.

Наразі встановлено, що більш ранній початок ВДР (18–50 років), як правило, пов'язаний із тяжкими когнітивними порушеннями та розвитком дефіциту епізодичної пам'яті. Тоді як більш пізній початок ВДР асоціюється з тяжкою формою виконавчої дисфункції та зміною швидкості обробки інформації. Анатомо-функціональна класифікація пам'яті передбачає розподіл на: епізодичну (семантичну), оперативну та процедурну. При ВДР найбільш значуще клінічно страждає саме оперативна пам'ять, для якої характерний специфічний «амнестичний» синдром, оскільки відбувається порушення стратегії запам'ятовування, процесу активного пригадування інформації. Попри це, збережено впізнавання раніше сприйнятої інформації, але порушується здатність концентрувати увагу, настає неможливість розподіляти увагу між двома подразниками. У результаті чого змінюється здатність щодо постановки цілей, планування (намічення порядку дій для досягнення мети), когнітивної гнучкості, абстрагування, здійснення багатоетапних операцій, оптимального розподілу ресурсів уваги. Через неможливість адекватно інтерпретувати отримані результати під час оцінювання наявності когнітивної дисфункції при ВДР фахіфцям вкрай важко стає використовувати суб'єктивні шкали. Інформативним для діагностики порушення виконавчих функцій є тест заміни цифрових символів (DSST), для визначення рівня порушення когнітивного функціонування — анкета усвідомлення дефіциту (PDQ-5), а для оцінки порушення функціонування — шкала Шихана (SDS).

Сьогодні для лікування ВДР доступний великий і постійно поповнюваний арсенал антидепресантів, однак засобів фармакотерапії, які б суттєво покращували дефіцит когнітивних функцій для задоволення клінічної потреби, залишається недостатньо. На сучасному етапі активно вивчається інноваційний мультимодальний антидепресант вортиоксетин. Згідно з результатами останніх досліджень, вказаний препарат продемонстрував здатність покращувати показники в ключових когнітивних доменах: виконавче функціонування, увага, психомоторна швидкість і пам'ять у пацієнтів із ВДР. Дослідники вважають, що цей ефект пов'язаний саме з множинними рецепторними взаємодіями вортиоксетину.

Вортиоксетин *in vitro* пригнічує транспортування серотоніну (5-НТ), діє як агоніст серотонінових рецепторів підтипу 5-НТ1А, частковий агоніст 5-НТ1В і антагоніст рецепторів 5-НТ3, 5-НТ7 і 5-НТ1D. Фармакодинамічні механізми, за допомогою яких згаданий засіб позитивно впливає на когнітивну дисфункцію в пацієнтів із ВДР, імовірно, полягають у посиленні глутаматної нейротрансмісії (через інгібування ГАМК-ергічних інтернейронів експресують на своїй

поверхні гетерорецептори 5-НТ3) і регуляції процесів нейропластичності в тих ділянках мозку, що відповідають за когнітивні функції (гіпокамп і префронтальна кора). Інші механізми, причетні до прокогнітивних ефектів вортиоксетину на тваринних моделях, включають прямі та/або непрямі впливи через серотонінергічну, норадренергічну, холінергічну, дофамінергічну та гістамінергічні системи.

Унікальний фармакологічний профіль вортиоксетину створює належні підстави для припущення, що лікування пацієнтів із ВДР згаданим засобом матиме істотну користь щодо когнітивної дисфункції. Під час проведення дослідження FOCUS за участю 195 пацієнтів, які приймали 10 мг вортиоксетину, і 207 – 20 мг цього препарату (середній вік хворих становив 45,4 та 46,1 відповідно), було отримано дані клінічно значущого покращення виконавчих функцій, уваги, поліпшення психомоторної швидкості та пам'яті (McIntyre et al., 2014). Результати дослідження CONNECT, у якому брали участь 198 пацієнтів із середнім віком 44,2 року, засвідчили поліпшення уваги, виконавчих функцій, психомоторної швидкості та пам'яті (Mahableshwarkar et al., 2015). Показовим стало дослідження ефективності вортиоксетину у хворих похилого віку, де середній вік пацієнтів становив 70,5 року (Katona et al., 2012). Було відмічено позитивні результати у виконавчих функціях, швидкості психомоторних реакцій і покращенні пам'яті. Нині проведено багато досліджень із вивчення терапевтичної дії різних антидепресантів щодо когнітивного функціонування, проте не у всіх враховували поправки на інші аспекти ВДР (які могли теж впливати на когнітивні функції), такі як психіатрична і/або соматична коморбідність. Щоб оцінити дію вортиоксетину (5–20 мг на добу) на показник загального функціонування пацієнтів із ВДР, було проведено метааналіз дев'яти рандомізованих контрольованих плацебо досліджень. За отриманими даними, вказаний препарат значно поліпшив загальне функціонування таких хворих. Порівняно з плацебо, вортиоксетин у дозах 10 і 20 мг достовірно покращив показники за шкалою Шихана і частіше сприяв досягненню функціональної ремісії.

Насамкінець Олег Анатолійович звернув увагу присутніх на комплексний підхід до терапії когнітивних порушень. Як свідчить практика, немаловажливу роль у цьому процесі відіграють нефармакологічні прокогнітивні втручання: когнітивна активація (тренування і застосування набутих знань у певній галузі або вправи, що повторюються); стратегічний моніторинг (знаходження стратегії, розвиток нових підходів та ін.); розроблення і формулювання загальних правил/перехресних зв'язків (дискусія, нотатки). Когнітивна дисфункція — основний фактор впливу на функціональне відновлення пацієнта з ВДР, тому значущим для практичного лікування залишається вчасне виявлення когнітивних порушень. Професор наголосив, що патогенетичні механізми когнітивної дисфункції — це основні мішені терапевтичних заходів. Лікувальні інтервенції, які спрямовані на відновлення когнітивної функції, допоможуть якісно поліпшити і функціональний стан таких хворих.

Продовжила резонансну тему фармакологічної ремедіації функціонування хворих із ВДР лікар КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» (Запоріжжя) Олександра Сергійвна Троян. Вона надела результати дослідження, яке проводили на базі Комунальної установи «Обласна клінічна психіатрична лікарня» Запорізької обласної ради. Фахівці вивчали роль когнітивної дисфункції у щоденному функціонуванні пацієнтів із ВДР серед української популяції, а також досліджували, як прийом вортиоксетину та есциталопраму впливає на їх когнітивне функціонування і поліпшення когнітивних функцій.

Дослідження тривало протягом двох місяців і проходило у два етапи:

1-й — крос-секційне вивчення за участю 102 працюючих осіб (71 — пацієнт із ВДР, 31 — контрольна група здорових добровольців);

2-й — відкрите інтервенційне дослідження за участю 65 працюючих пацієнтів із ВДР, з яких — 40 осіб отримували вортиоксетин (10–20 мг/добу), а 25 — есциталопрам (10–20 мг/добу).

Критеріями включення стали чоловіки та жінки віком 18–65 років із діагнозом ВДР (згідно з DSM-5), у яких депресивний епізод спостерігався понад 8 тижнів (за останній місяць вони не приймали психотропних препаратів), а за шкалою оцінки депресії Монтгомері-Асберг (MADRS) мали більш ніж 7 балів.

Оцінювання тяжкості ВДР проводили за шкалами MADRS та загального клінічного враження (CGI). Когнітивні порушення оцінювали за допомогою: DSST; PDQ-5; тесту Рея на слухове і мовне запам'ятовування (RAVLT); тесту на визначення зорово-моторної координації (TMT-B). Порушення функціонування визначали за шкалою Шихана.

Після першого етапу дослідження встановлено, що вплив когнітивної дисфункції на ступінь порушення загального функціонування пацієнта був співставний із ключовими симптомами депресивного епізоду — гіпотимії та ангедонії. Причому когнітивна дисфункція була провідним синдромом, що значно порушував функціонування осіб із ВДР на робочому місці. Її вплив мав більш значуще значення порівняно з іншими характеристиками вказаного розладу. Динаміка показників шкал MADRS і PDQ-5 через 2 місяці лікування вортиоксетином або есциталопрамом засвідчила суттєві зміни. Так, за шкалою MADRS у групі застосування вортиоксетину на початку лікування цей бал становив 28, а через 2 місяці знизився до 4. У групі, де приймали есциталопрам, на початку терапії пацієнти мали 30 балів, а через 2 місяці — 9 балів. За шкалою PDQ-5 на початку лікування вортиоксетином пацієнти мали 7 балів, тоді як через 2 місяці — 2 бали, відповідно

в групі есциталопраму вихідний рівень налічував 6 балів, а наприкінці — 2 бали. Було зазначено позитивні зрушення при оцінюванні когнітивних тестів — удвічі покращилась оперативна пам'ять, відстрочена пам'ять і виконавчі функції. Через 2 місяці лікування вортиоксетином спостерігались також позитивні зміни у сфері соціального функціонування, при виконанні робочих і сімейних обов'язків. На тлі лікування вортиоксетином та есциталопрамом серед побічних явищ відмічено нудоту протягом перших двох тижнів терапії –15 і 8 % відповідно, а також у групі застосування есциталопраму спостерігали зниження лібідо (8 %).

Як зазначила О. С. Троян, в українській популяції ступінь загального функціонування пацієнтів із ВДР пов'язаний із вираженістю ангедонії, гіпотимії та когнітивних порушень. Провідну роль у порушенні робочого функціонування відіграє саме тяжкість когнітивної дисфункції індивідуума.

За результатами проведеного дослідження автор доповіді зробила висновок, що вортиоксетин ефективніше, ніж есциталопрам, покращує характеристики пацієнтів із ВДР, а саме:

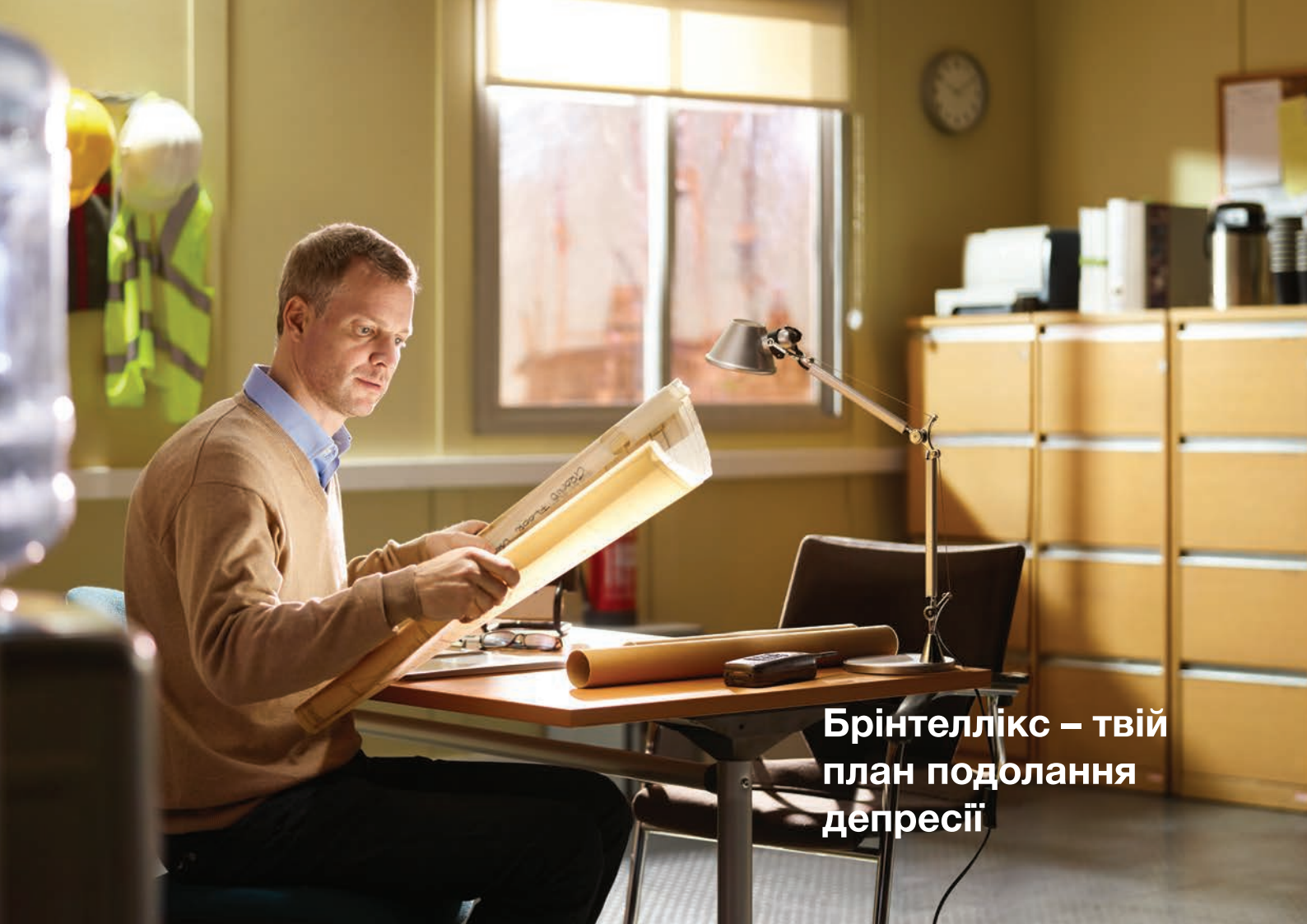
- симптоми депресії і тяжкість ВДР (достовірно);
- когнітивні симптоми (на рівні тренду);
- загальне функціональне відновлення (на рівні тренду);
- робоче функціонування і продуктивність (достовірно).

Варто додати, що на тлі лікування вортиоксетином покращення когнітивної функції у пацієнтів із ВДР корелює з поліпшенням їх робочої продуктивності.

Лікарський засіб вортиоксетин, що представлений сьогодні на фармацевтичному ринку України, зареєстрований під торговельною назвою Брінтеллікс (Х. Лундбек А/С, Данія). Для лікування ВДР у дорослих Брінтеллікс застосовують внутрішньо (з їжею або без). Початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Так, відповідно до індивідуальної чутливості пацієнта дозування можна збільшити максимально (до 20 мг/добу) або знизити мінімально (до 5 мг/добу). Зокрема, для осіб літнього віку корекція дози залежно від віку не потрібна. У разі потреби лікування Брінтелліксом можна припинити одразу, оскільки немає необхідності в поступовому зниженні його дозування. Клінічні дослідження серед пацієнтів дитячого віку не проводили, отже, безпеку та ефективність вказаного препарату для хворих віком до 18 років наразі не встановлено.

Підготувала **Тетяна Антонюк**

①



Брінтеллікс – твій
план подолання
депресії

Брінтеллікс

поліпшує настрій, концентрацію
і вмотивованість, допомагає справлятися
з викликами повсякденного життя¹⁻³

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ*

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне 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 антагоністом 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 гнучких доз у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування існуючого епізоду СВЗС/СВЗН вортіоксетин у добовій дозі 10-20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агомелатин у добовій дозі 25-50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилось, що ефект вортіоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, аніж непрямым впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортіоксетин не проявляє будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка 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 неселективними інгібіторами моноаміноксидаз (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. Особливості застосування. Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейрорепічного злов'язного синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі анормальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтелліксу і розпочати відповідне медичне втручання. 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, блювання; свербіж генералізований. Нечасті: бруксизм; рум'янець; пітливість у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимущими 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, Оттілівей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

* докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

1. Florea I., Loft H. Brain Behav. Volume 7(3); 2017 Mar.
2. Mahableshwarkar A. R. et al. Neuropsychopharmacol 2015; 40(8): 2025–2037.
3. Brintellix Summary of Product Characteristics, 2017.



Лундбек Експорт А/С
площа Спортивна, 1а, Київ 01601
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua


Брінтеллікс
вортіоксетин

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