

УДК 616.895.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРТИОКСЕТИНА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ¹

А.Р. Махаблешваркар, Дж. Заджека, В. Джекобсон, Й. Чен, Р.С.Е. Киф

США

Во введении авторы указывают, что болезненность при большом депрессивном расстройстве в течение жизни составляет 16,2%, в течение 12 месяцев – 6,6% [51]. Заболевание занимает ведущее место среди болезней, приводящих к инвалидности (World Health Organization) [56]. Отмечается, что кроме собственно аффективной симптоматики, депрессивные расстройства характеризуются когнитивными нарушениями, в частности, нарушением исполнительской функции, рабочей памяти, зрительно-пространственной памяти, непосредственного и отсроченного свободного воспроизведения, скорости психомоторных реакций и вербального научения [8, 16, 18, 22, 23, 30, 38, 39, 45, 47, 57]. Например, в одном из исследований [9] пациенты с депрессией демонстрировали результаты примерно на ½ стандартного отклонения хуже по сравнению со здоровым контролем по тестам вербального научения и памяти. Однако в ряде других исследований выявлены лишь минимальные отличия в нейропсихологических тестах между пациентами с большим депрессивным расстройством и контрольной группой здоровых добровольцев [10, 15, 27].

Вортиоксетин – антидепрессант, одобренный для лечения взрослых больных с большим депрессивным расстройством. Он действует в рамках двух фармакологических моделей: как ингибитор обратного захвата серотонина (5-НТ) и путем непосредственной активности на 5-НТ рецепторах. *In vitro* вортиоксетин демонстрирует антагонизм к 5-НТ₃, 5-НТ₇, и 5-НТ_{1D} рецепторам, являясь агонистом 5-НТ_{1A} рецепторов и частичным агонистом 5-НТ_{1B} рецепторов, а также ингибитором 5-НТ транспортера [55]. *In vivo* в исследованиях на крысах вортиоксетин модулирует серотонинергическую, норадренергическую,

дофаминергическую, холинергическую, гистаминергическую и глутаматергическую нейротрансмиссию, влияя на уровень нейротрансмиттеров, вовлеченных в нейрокогнитивные процессы [6, 28, 29, 33, 35, 54]. Выводы из недавних преклинических работ, направленных на изучение когнитивных бихевиоральных моделей, указывают на положительный эффект вортиоксетина на когницию [35, 43].

Результаты исследования пациентов с большим депрессивным расстройством старше 65 лет продемонстрировали преимущество вортиоксетина по сравнению с плацебо по влиянию на скорость обработки информации, вербальное научение и память [19]. Положительные результаты также получены в исследованиях на пациентах среднего возраста [26]. Проведенный в дальнейшем анализ подтверждает гипотезу о возможностях вортиоксетина улучшать когнитивное функционирование у пациентов с большим депрессивным расстройством [21].

При проведении данного исследования авторы поставили цель определить эффективность вортиоксетина по сравнению с плацебо в отношении когнитивного функционирования больных с большим депрессивным расстройством (внимание, исполнительское функционирование и скорость психомоторных реакций). Кроме того, изучались влияние препарата на депрессивную симптоматику и функциональные возможности.

В исследование включались пациенты с большим депрессивным расстройством (DSM-IV-TR), сообщавшие о субъективном ощущении у них когнитивных нарушений (трудности концентрации, замедленное мышление, затруднения усвоения нового материала и запоминания), рандомизированные в группы, получавшие 10/20 мг вортиоксетина 1 раз в день или плацебо (в соотношении 1 : 1 : 1) в течение 8 недель (двойное слепое исследование). В качестве активного контроля использовался дулоксетин, назначаемый в дозе 60 мг в день однократно. За период с апреля 2012 г. по февраль 2014 г. было

¹Расширенный реферат статьи Mahableshwarkar A.R, Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S.E. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder // Neuropsychopharmacology. 2015. Vol. 40, N 8. P. 2025-2037.

включено 602 пациента в возрасте 18–65 лет из 80 стационарных и амбулаторных учреждений в США и Европе. Диагноз большого депрессивного эпизода верифицировался с использованием Международного нейропсихиатрического интервью Mini (the Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI) и путем клинической оценки состояния. Тяжесть расстройств должна была составлять не менее 26 баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), а длительность текущего депрессивного эпизода не менее 3 месяцев. Исключались больные с анамнезом неэффективности терапии дулоксетином. Для определения выраженности когнитивных нарушений все больные были обследованы с помощью теста замены цифровых символов / кодирования (the Digit Symbol Substitution Test – DSST) – оценивалось количество верных элементов.

Препарат назначался один раз в день, в утренние часы вне зависимости от приема пищи. Доза вортиоксетина могла быть увеличена до 20 мг в день после 7 дней терапии. В течение последующих 7 недель доза вортиоксетина оставалась гибкой: 10 либо 20 мг в день в зависимости от клинического суждения исследователя.

Кроме оценки по диагностическому интервью, оценивался медицинский и психиатрический анамнез, осуществлялось соматическое обследование, ЭКГ, лабораторные анализы. Оценка суицидальности проводилась с использованием Колумбийской шкалы суицидального риска (the Columbia Suicide Severity Rating Scale – C-SSRS).

Эффективность терапии определялась при помощи батареи когнитивных тестов, оценивающих различные сферы когнитивного функционирования: тест замены цифровых символов (интегративное когнитивное функционирование, включая исполнительскую функцию, скорость обработки информации, внимание, пространственное восприятие и воспроизведение зрительных образов), тест слежения «А» (Trail Making Test A) – скорость обработки информации и «В» (Trail Making Test B) – исполнительская функция; тест Струпа (Stroop Test) – исполнительская функция; гротонский тест на прохождение лабиринта (Groton Maze Learning Test) – зрительное научение и память; задача на обнаружение (Detection Task) – скорость моторных реакций; задача на идентификацию (Identification Task) – внимание; задача на запоминание предшествующей карты (One-Back Task) – внимание, рабочая память. Для субъективной оценки когнитивной функции использовались опросник воспринимаемого дефицита (Perceived Deficits Questionnaire – PDQ), заполняемый как самоотчет, и опросник по когнитивному и физическому функционированию (Cognitive and Physical Functioning Questionnaire – CPFQ). Оценка депрессивной симптоматики осуществлялась с помощью шкалы Монтгомери-Асберг и шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression – CGI). При-

менялись также методика оценки навыков на основе выполнения практических заданий, Университет Калифорнии, Сан Диего (University of California, San Diego performance-based skills assessment – UPSA) и опросник для оценки ограничений в трудовой области (Working Limitation Questionnaire – WLQ).

Из 602 включенных в исследование пациентов 198 человек были рандомизированы в группу вортиоксетина, 210 получали дулоксетин и 194 – плацебо. Завершили исследование 168, 176 и 164 человека соответственно (группы не отличались друг от друга по этому показателю). Пациенты выделенных групп не обнаруживали статистически значимых различий по социально-демографическим и клиническим характеристикам, включая тяжесть расстройств, длительность текущего эпизода и число предшествующих депрессивных эпизодов. Средняя суточная доза вортиоксетина за период исследования составила 16,0 мг, доза дулоксетина была фиксирована на 60 мг в сутки.

На основе ковариационного анализа (ANCOVA), к 8 неделе лечения изменение от исходного уровня по тесту замены цифровых символов для вортиоксетина составило $4,60 \pm 0,53$, для дулоксетина – $4,06 \pm 0,51$ и для плацебо – $2,85 \pm 0,54$. Различия с плацебо для вортиоксетина было статистически значимым со стандартизированной величиной эффекта 0,254. Различия дулоксетина и плацебо не достигали статистической значимости (стандартизированная величина эффекта 0,176). Различия в показателях между вортиоксетином и дулоксетином не достигали статистической значимости (8 неделя терапии).

Как вортиоксетин, так и дулоксетин обнаруживали статистически значимое улучшение по опроснику воспринимаемого улучшения (внимание / концентрация и планирование / организация). У пациентов обеих групп после 8 недель терапии отмечалось статистически значимое улучшение по шкале общего клинического впечатления – тяжесть.

Общее время выполнения теста слежения «В» у больных группы вортиоксетина (в отличие от получавших дулоксетин) статистически значимо улучшилось по сравнению с плацебо. Другие оцениваемые когнитивные функции не обнаруживали статистически значимых положительных сдвигов при финальной их оценке в конце терапии препаратом. Также не было выявлено существенных изменений по сравнению с плацебо в группе дулоксетина.

Пациенты, получавшие вортиоксетин, обнаруживали значительное по сравнению с плацебо улучшение по методике оценки навыков на основе выполнения практических заданий, чего не отмечалось в группе дулоксетина. Статистически значимые различия между двумя препаратами (в пользу вортиоксетина) обнаруживались и при их прямом сравнении.

По опроснику когнитивного и физического функционирования вортиоксетин не обнаруживал значимых отличий от плацебо, но выявлял существенные

изменения в самооценке пациентов, обнаруживающих более, чем минимальную дисфункцию. Дулоксетин обнаруживал по данному опроснику значительные отличия от плацебо и по сравнению с исходным уровнем.

Ни вортиоксетин, ни дулоксетин не выявили улучшений по сравнению с плацебо по опроснику для оценки ограничений в трудовой области, определяемых как процент потери продуктивности на 8 неделе терапии. Вортиоксетин существенно превосходил плацебо по снижению оценки контроля времени.

Оба препарата оказывали существенное влияние на депрессивную симптоматику, статистически значимо превосходящее эффект плацебо.

Пат-анализ¹ показал, что 75,7% эффекта улучшения когнитивного функционирования у больных, получавших вортиоксетин, прямо связано с независимым лечебным действием препарата и не опосредовано улучшением настроения и купированием депрессивной симптоматики. Прямой и косвенный эффект на когнитивную функцию дулоксетина составлял 48,7% и 51,3% соответственно.

У сопоставимого количества пациентов, получавших вортиоксетин (59,7%) и дулоксетин (57,5%), выявлялся хотя бы один побочный эффект терапии (в группе плацебо – 44,5%). Большинство побочных эффектов во всех группах были легкими или умеренными (только 7 из 235 случаев (3,0%) были признаны тяжелыми при приеме вортиоксетина). Уровень отмены препарата вследствие наличия побочных эффектов в группе вортиоксетина был низким (3,6%) и сопоставимым с наблюдаемым в группе плацебо (3,7%). Наиболее часто наблюдались тошнота (вортиоксетин – 20,4%; плацебо – 4,2%; дулоксетин – 20,8%), головная боль (10,2%; 8,4% и 11,6% соответственно) и диарея (5,6; 2,6 и 2,9% соответственно).

В обсуждении авторы подчеркивают, что многие больные с большим депрессивным расстройством имеют когнитивные нарушения, что сказывается на терапевтических результатах [8, 16, 22, 30, 39, 50]. В исследовании впервые диагностированных депрессивных больных когнитивные нарушения имели 63,3% пациентов по сравнению с 3,3% в группе здорового контроля (наиболее часто выявлялись расстройства внимания и памяти) [2]. Больные с депрессией обнаруживали снижение показателей вербального научения и памяти – примерно на ½ стандартного отклонения по сравнению со здоровыми обследуемыми [9].

Результаты проведенного исследования продемонстрировали, что вортиоксетин является эффективным и хорошо переносимым препаратом для лечения пациентов с большим депрессивным расстройством,

¹ Пат-анализ – статистический метод количественного анализа причинных связей, основанный на использовании линейных функциональных отношений между переменными (ред).

у которых в структуре расстройств имеет место субъективно отмечаемая когнитивная дисфункция. Применение вортиоксетина позволило достичь значительного улучшения по сравнению с плацебо по тесту замены цифровых символов, оценивающему различные когнитивные функции, включая скорость обработки информации и исполнительскую функцию, что, как показано, коррелирует с функциональными исходами у больных с депрессией [37], шизофренией [12] и биполярным расстройством [38]. Данная положительная динамика при оценке когнитивных тестов отражалась и на клиническом состоянии больных в виде улучшения концентрации внимания, памяти и возможности мыслить более четко.

Улучшение также обнаруживалось при анализе результатов выполнения теста слежения и опроснику воспринимаемого дефицита. Как и в предыдущих исследованиях, вортиоксетин способствовал купированию депрессивной симптоматики. При этом было показано прямое влияние препарата на когницию, улучшение которой нельзя было объяснить только неспецифической динамикой в результате купирования депрессии.

Результаты обследования с использованием методики оценки навыков на основе выполнения практических заданий (UPSA) также продемонстрировали преимущества вортиоксетина по сравнению с плацебо. Таким образом, доказана эффективность препарата как в отношении клинических проявлений большого депрессивного расстройства, так и когнитивного функционирования и функциональных возможностей больных. Согласно опроснику для оценки ограничений в трудовой области, вортиоксетин существенно превосходил плацебо по снижению оценки контроля времени, хотя авторы отмечают, что данные результаты необходимо оценивать с определенной осторожностью ввиду того, что они получены только у работающих пациентов (41,4%).

Дулоксетин был включен в исследование как препарат активного контроля. Хотя он эффективно купировал депрессивную симптоматику (улучшение по шкале депрессии Монтгомери-Асберг и общего клинического впечатления), не было выявлено существенных различий по результатам теста замены цифровых символов и методики оценки навыков на основе выполнения практических заданий, а также других когнитивных тестов. Отличия от плацебо были получены по опросникам воспринимаемого дефицита, а также когнитивного и физического функционирования, однако согласно проведенному пат-анализу, влияние на когнитивную функцию скорее было связано с улучшением депрессивной симптоматики, а не с прямым воздействием на когницию. Однако авторы воздерживаются от однозначных выводов в отношении преимуществ вортиоксетина по сравнению с дулоксетином по их прокогнитивному эффекту, основываясь только на представленных результатах, указывая на необходимость увели-

чения доказательной базы путем проведения дополнительных исследований или привлечения к комплексному анализу данных и других исследовательских работ, касающихся изучаемого вопроса.

Тем не менее, авторы делают вывод, что результаты представленного исследования подтверждают клинические преимущества вортиоксетина у больных с большим депрессивным расстройством и субъективно переживаемыми когнитивными нарушениями, дополняя данные ряда других публикаций. Так, в исследовании большого депрессивного расстройства и генерализованного тревожного расстройства было выявлено, что вортиоксетин способствовал улучшению показателей пунктов шкалы Монтгомери-Асберг и шкалы тревоги Гамильтона, связанных с когнитивией (трудности концентрации внимания, память), превосходя по этим показателям плацебо [20]. В другой работе, в которой в исследовательскую батарею были включены тесты на вербальное научение, исполнительскую функцию, скорость обработки информации и зрительно-пространственное внимание, назначение вортиоксетина в дозе 5 мг в день позволяло улучшить когнитивную функцию у пожилых пациентов с большим депрессивным расстройством по всем указанным позициям, в то время как дулоксетин, используемый как препарат активного контроля, оказывал положительное влияние только на результаты, полученные при выполнении теста Рея на слу-

хоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT) [19].

Результаты недавно опубликованного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования продемонстрировали положительное влияние вортиоксетина на когнитивную функцию пациентов с депрессией среднего возраста. При этом пат-анализ продемонстрировал, что 2/3 этого влияния связано с прямым действием препарата, а не с послаблением депрессивной симптоматики [26]. Авторы подчеркивают, что преклинические и клинические данные подтверждают, что указанная особенность является уникальным свойством вортиоксетина.

Величина когнитивных нарушений у больных с большим депрессивным расстройством составляет ~ 0,2–0,7 стандартного отклонения ниже показателей, наблюдаемых у здоровых [39, 52]. Подобная выраженность нарушений сопоставима с наблюдаемой при 24-часовой депривации сна или при уровне алкоголя в крови, достаточным для признания лица пьяным в юридическом отношении (при вождении автотранспорта и т.п.) [14]. В данном и двух предшествующих исследованиях вортиоксетин существенно улучшал когнитивную функцию с величиной эффекта от 0,25 до 0,48. По мнению авторов, такая степень улучшения имеет очевидное клиническое значение, в том числе в отношении повседневного функционирования больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adler D.A., McLaughlin T.J., Rogers W.H., Chang H., Lapitsky L., Lerner D. Job performance deficits due to depression // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1569–1576.
2. Afridi M.I., Hina M., Qureshi I.S., Hussain M. Cognitive disturbance comparison among drug-naïve depressed cases and healthy controls // *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2011. Vol. 21. P. 351–355.
3. Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer Dement*. 2012. Vol. 8. P. 131–168.
4. Arnold L.M., Palmer R.H., Gendreau R.M., Chen W. Relationships among pain, depressed mood, and global status in fibromyalgia patients: post hoc analyses of a randomized, placebo-controlled trial of milnacipran // *Psychosomatics*. 2012. Vol. 53. P. 371–379.
5. Atri A., Shaughnessy L.W., Locascio J.J., Growdon J.H. Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 2008. Vol. 22. P. 209–221.
6. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M., Smith G., Frederiksen K., Jensen K.G. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Med. Chem*. 2011. Vol. 54. P. 3206–3221.
7. Baudouin A., Clarys D., Vanneste S., Isingrini M. Executive functioning and processing speed in age-related differences in memory: contribution of a coding task // *Brain Cogn*. 2009. Vol. 71. P. 240–245.
8. Bora E., Harrison B.J., Yucel M., Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis // *Psychol. Med*. 2013. Vol. 43. P. 2017–2026.
9. Burt D.B., Zembar M.J., Niederehe G. Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity // *Psychol. Bull*. 1995. Vol. 117. P. 285–305.
10. Castaneda A.E., Suvisaari J., Marttunen M., Perala J., Saarni S.I., Aalto-Setälä T. et al. Cognitive functioning in a population-based sample of young adults with a history of non-psychotic unipolar depressive disorders without psychiatric comorbidity // *J. Affect. Disord*. 2008. Vol. 110. P. 36–45.
11. Clarke P.J., Ailshire J.A., House J.S., Morenoff J.D., King K., Melendez R. et al. Cognitive function in the community setting: the neighbourhood as a source of 'cognitive reserve'? // *J. Epidemiol. Community Health*. 2012. Vol. 66. P. 730–736.
12. Dickinson D., Ramsey M.E., Gold J.M. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2007. Vol. 64. P. 532–542.
13. Ditlevsen S., Christensen U., Lynch J., Damsgaard M.T., Keiding N. The mediation proportion: a structural equation approach for estimating the proportion of exposure effect on outcome explained by an intermediate variable // *Epidemiology*. 2005. Vol. 16. P. 114–120.
14. Goel N., Rao H., Durmer J.S., Dinges D.F. Neurocognitive consequences of sleep deprivation // *Semin. Neurol*. 2009. Vol. 29. P. 320–339.
15. Grant M.M., Thase M.E., Sweeney J.A. Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 35–43.
16. Gualtieri C.T., Morgan D.W. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: an unaccounted source of variance in clinical trials // *J. Clin. Psychiatry*. 2008. Vol. 69. P. 1122–1130.
17. Heaton R.K., Temkin N., Dikmen S., Avitable N., Taylor M.J., Marcotte T.D. et al. Detecting change: a comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples // *Arch. Clin. Neuropsychol*. 2001. Vol. 16. P. 75–91.
18. Hill S.K., Keshavan M.S., Thase M.E., Sweeney J.A. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression // *Am. J. Psychiatry*. 2004. Vol. 161. P. 996–1003.
19. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. 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. Vol. 27. P. 215–223.
20. Keefe R., Kraemer H., Epstein R., Frank E., Haynes G., Laughren T. et al. Defining a clinically meaningful effect for the design and interpretation of randomized controlled trials // *Innov. Clin. Neurosci*. 2013. Vol. 10. P. 4S–19S.
21. Keefe R.S.E., Mahableshwarkar A.R., Olsen C.K. Clinical evidence for improvement in cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder (MDD) after treatment with vortioxetine (Abstract P.2.f.013) // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2013. Vol. 23. P. S402–S403.
22. Lee R.S., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder // *J. Affect. Disord*. 2012. Vol. 140. P. 113–124.
23. Mahurin R.K., Velligan D.I., Hazleton B., Mark Davis J., Eckert S., Miller A.L. Trail making test errors and executive function in

- schizophrenia and depression // *Clin. Neuropsychol.* 2006. Vol. 20. P. 271–288.
24. Marangell L.B., Clauw D.J., Choy E., Wang F., Shoemaker S., Bradley L. et al. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine // *Pain.* 2011. Vol. 152. P. 31–37.
 25. McGough J.J., Faraone S.V. Estimating the size of treatment effects: moving beyond p values // *Psychiatry (Edmont).* 2009. Vol. 6. P. 21–29.
 26. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. P. 1557–1567.
 27. Miller L.S., Faustman W.O., Moses J.A. Jr., Csernansky J.G. Evaluating cognitive impairment in depression with the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery: severity correlates and comparisons with nonpsychiatric controls // *Psychiatry Res.* 1991. Vol. 37. P. 219–227.
 28. Mork A., Montezinho L.P., Miller S., Trippodi-Murphy C., Plath N., Li Y. et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 105. P. 41–50.
 29. Mork A., Pehrson A., Brennum L.T., Moller N.S., Zhong H., Lassen A.B. et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340. P. 666–675.
 30. Murrrough J.W., Iacoviello B., Neumeister A., Charney D.S., Iosifescu D.V. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011. Vol. 96. P. 553–563.
 31. Nuechterlein K.H., Barch D.M., Gold J.M., Goldberg T.E., Green M.F., Heaton R.K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 72. P. 29–39.
 32. Parkin A.J., Java R.I. Determinants of age-related memory loss // *Models of Cognitive Aging / T.J. Perfect, E.A. Maylor (Eds.).* New York, NY: Oxford University Press, 2000. P. 188–203.
 33. Pehrson A.L., Cremers T., Betry C., van der Hart M.G., Jorgensen L., Madsen M. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – A rat microdialysis and electrophysiology study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. P. 133–145.
 34. Pehrson A.L., Leiser S.C., Gulinello M., Dale E., Li Y., Waller J.A. et al. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine // *Eur. J. Pharmacol.* 2014. (e-pub ahead of print August 2014; doi:10.1016/j.ejphar.2014.07.044).
 35. Pehrson A.L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction // *CNS Spectr.* 2014. Vol. 19. P. 121–133.
 36. Piccinin A.M., Rabbitt P.M. Contribution of cognitive abilities to performance and improvement on a substitution coding task // *Psychol. Aging.* 1999. Vol. 14. P. 539–551.
 37. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., Sheikh J., Xu J., Dinkel J.J. et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 164. P. 900–909.
 38. Robinson L.J., Thompson J.M., Gallagher P., Goswami U., Young A.H., Ferrier I.N. et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* 2006. Vol. 93. P. 105–115.
 39. Rock P.L., Roiser J.P., Riedel W.J., Blackwell A.D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2014. Vol. 44. P. 2029–2040.
 40. Rockwood K. Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004. Vol. 75. P. 677–685.
 41. Rosano C., Newman A.B., Katz R., Hirsch C.H., Kuller L.H. Association between lower digit symbol substitution test score and slower gait and greater risk of mortality and of developing incident disability in well-functioning older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008. Vol. 56. P. 1618–1625.
 42. Salthouse T.A. What do adult age differences in the Digit Symbol Substitution Test reflect? // *J. Gerontol.* 1992. Vol. 47. P. P121–P128.
 43. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 145. P. 43–57.
 44. Satz P., Cole M.A., Hardy D.J., Rassovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2011. Vol. 33. P. 121–130.
 45. Smith D.J., Muir W.J., Blackwood D.H. Neurocognitive impairment in euthymic young adults with bipolar spectrum disorder and recurrent major depressive disorder // *Bipolar Disord.* 2006. Vol. 8. P. 40–46.
 46. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002. Vol. 8. P. 448–460.
 47. Stordal K.I., Lundervold A.J., Egelund J., Mykletun A., Asbjornsen A., Landro N.I. et al. Impairment across executive functions in recurrent major depression // *Nord J. Psychiatry.* 2004. Vol. 58. P. 41–47.
 48. Streiner D.L. Finding our way: an introduction to path analysis // *Can. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 50. P. 115–122.
 49. Tan B.L. Profile of cognitive problems in schizophrenia and implications for vocational functioning // *Aust. Occup. Ther. J.* 2009. Vol. 6. P. 220–228.
 50. Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment // *J. Affect. Disord.* 2014. Vol. 152–154. P. 19–27.
 51. Trivedi M.H., Lin E.H., Katon W.J. Consensus recommendations for improving adherence, self-management, and outcomes in patients with depression // *CNS Spectr.* 2007. Vol. 12. P. 1–27.
 52. Tuulio-Henriksson A., Perala J., Saarni S.I., Isometsa E., Koskinen S., Lonnqvist J. et al. Cognitive functioning in severe psychiatric disorders: a general population study // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 261. P. 447–456.
 53. Uher R., Payne J.L., Pavlova B., Perlis R.H. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV // *Depress. Anxiety.* 2014. Vol. 31. P. 459–471.
 54. Wallace A., Pehrson A.L., Sánchez C., Morilak D.A. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17. P. 1695–1706.
 55. Westrich L., Pehrson A., Zhong H., Nielsen S.M., Frederiksen K., Stensbol T.B. et al. In vitro and in vivo effects for the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012. Vol. 16. P. 47.
 56. World Health Organization (WHO). 2009. Depression. http://www.who.int/mental_health/management/depression/en/.
 57. Zakzanis K.K., Leach L., Kaplan E. On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder // *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol.* 1998. Vol. 11. P. 111–119.
 58. Zihl J., Fink T., Pargent F., Ziegler M., Buhner M. Cognitive reserve in young and old healthy subjects: differences and similarities in a testing-the-limits paradigm with DSST // *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e84590.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВОРТИОКСЕТИНА В ОТНОШЕНИИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

А.Р. Махаблешваркар, Дж. Заджека, В. Джекобсон, Й. Чен, Р.С.Е. Киф

В данном мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, с активным препаратом сравнения (дулоксетин 60 мг) в параллельных группах исследовании оценивалась краткосрочная эффективность и безопасность вортиоксетина (10–20 мг) в воздействии на когнитивную функцию у взрослых (в возрасте 18–65 лет) пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства, которые сами предъявляли жалобы на когнитивную дисфункцию. Эффективность оценивалась с использованием ковариационного анализа (ANCOVA) для определения изменений на 8-й неделе лечения по сравнению с базовыми показателями в выполнении теста замены цифровых символов (DSST). Использовались опросник воспринима-

емого дефицита (PDQ), заполняемый как самоотчет, и шкала общего клинического впечатления (CGI). Дополнительные показатели включали методику оценки навыков на основе выполнения практических заданий для измерения функциональных возможностей (UPSA), шкалу депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) для оценки эффективности в отношении депрессии и множественный регрессионный анализ (пат-анализ) для вычисления прямого vs непрямого воздействия вортиоксетина на когнитивную функцию. Безопасность и переносимость препарата исследовались на каждом визите. Вортиоксетин статистически значимо превосходил плацебо по DSST (P<0,05), PDQ (P<0,01), CGI-I (P<0,001), MADRS (P<0,05) и UPSA (P<0,001). Пат-анализ пока-

зал, что положительное воздействие вортиоксетина на когницию было преимущественно прямым эффектом лечения в большей степени, чем следствием уменьшения депрессивной симптоматики. Дулоксетин значительно не отличался от плацебо по DSST и UPSA, но превосходил его по PDQ, CGI-I и MADRS. Частыми побочными эффектами вортиоксетина (частота $\geq 5\%$) были тошнота, головная боль и диарея. В данном

исследовании взрослых пациентов с большим депрессивным расстройством и жалобами на когнитивную дисфункцию вортиоксетин значительно улучшал когнитивную функцию, депрессивные симптомы и функционирование и в целом обладал хорошей переносимостью.

Ключевые слова: депрессия, когнитивная функция, вортиоксетин, дулоксетин.

VORTIOXETINE EFFICACY ON COGNITIVE FUNCTION OF PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

A.R. Mahableshwarkar, J. Zajecka, W. Jacobson, Y. Chen, R.S.E. Keefe

This multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, active-referenced (duloxetine 60 mg), parallel-group study evaluated the short-term efficacy and safety of vortioxetine (10–20 mg) on cognitive function in adults (aged 18–65 years) diagnosed with major depressive disorder (MDD) who self-reported cognitive dysfunction. Efficacy was evaluated using ANCOVA for the change from baseline to week 8 in the digit symbol substitution test (DSST). The patient-reported perceived deficits questionnaire (PDQ) and clinical global impression (CGI) were analyzed. Additional predefined end points included the objective performance-based University of San Diego performance-based skills assessment (UPSA) (ANCOVA) to measure functionality, MADRS (MMRM) to assess efficacy in depression, and a prespecified multiple regression analysis (path analysis) to calculate direct vs indirect effects of vortioxetine on cognitive

function. Safety and tolerability were assessed at all visits. Vortioxetine was statistically superior to placebo on the DSST ($P<0.05$), PDQ ($P<0.01$), CGI-I ($P<0.001$), MADRS ($P<0.05$), and UPSA ($P<0.001$). Path analysis indicated that vortioxetine's cognitive benefit was primarily a direct treatment effect rather than due to alleviation of depressive symptoms. Duloxetine was not significantly different from placebo on the DSST or UPSA, but was superior to placebo on the PDQ, CGI-I, and MADRS. Common adverse events (incidence $\geq 5\%$) for vortioxetine were nausea, headache, and diarrhea. In this study of MDD adults who self-reported cognitive dysfunction, vortioxetine significantly improved cognitive function, depression, and functionality and was generally well tolerated.

Key words: depression, cognitive function, vortioxetine, duloxetine.

Автор для переписки:

Keefe RSE, Department of Psychiatry and Behavioral Science, Duke University Medical Center, Box 3270 Medical Center, Durham, NC 27710, USA, Tel: +1 919 684 4306, Fax: +1 919 684 2632, E-mail: Richard.keefe@duke.edu