

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПО ИХ ВЛИЯНИЮ НА КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ*

Б.Т. Баун¹, М. Бриньон², К.Г. Ларсен³

¹Австралия, ²Франция, ³Дания

Во введении авторы подчеркивают, что согласно данным Всемирной организации здравоохранения большое депрессивное расстройство¹ является одним из наиболее часто встречающихся психических заболеваний, которым страдает более чем 350 миллионов человек во всем мире и которое является второй по частоте причиной снижения трудоспособности [43]. Депрессия оказывает негативное влияние на соматическое здоровье, снижает качество жизни, ухудшает когнитивные функции и обуславливает более низкую продолжительность жизни по сравнению с лицами без депрессивных расстройств (как за счет соматической заболеваемости, так в связи с суицидами у 4–15% пациентов) [1, 10, 15, 16, 40].

Отмечается, что у больных с депрессией ухудшается когнитивное функционирование, включая память, внимание, скорость обработки информации, исполнительные функции и способности к обучению [4, 6, 18, 29, 33]. Величина когнитивного дефицита при большом депрессивном расстройстве составляет 0,2–0,7 стандартного отклонения² от нормы – в зависимости от состояния больного и изучаемых когнитивных доменов [22, 36, 38]. Для сравнения, при болезни Альцгеймера когнитивное снижение обычно значительно более выражено и достигает нескольких стандартных отклонений [7]. Мета-анализ 22 исследований пациентов с большим депрессивным расстройством показал, что отклонение от нормативных значений в этих случаях составляет для теста замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test – DSST; тест, который тесно связан с уровнем функционирования в учебной, трудовой

и бытовой деятельности) – 0,55 стандартного отклонения [19].

При этом когнитивные нарушения выявляются не только до и в период наличия депрессивной симптоматики, но и после ее купирования – в ремиссии [4, 8, 31], что может иметь негативные экономические и психосоциальные последствия [2–4], включая невыходы на работу, снижение академической успеваемости и затруднения при выполнении повседневной деятельности [27].

Авторы отмечают, что в значительном числе клинических исследований показано улучшение когнитивной функции, наблюдаемое у больных с депрессией при назначении антидепрессантов, однако остается открытым вопрос об особенностях действия данного класса препаратов и их преимуществах друг перед другом. Указывается, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), включая дулоксетин, а также другие антидепрессанты (вортиоксетин, бупропион, моклобемид) могут улучшать когнитивную функцию при депрессии [5]. В частности, вортиоксетин – новый антидепрессант с мультимодальной активностью демонстрирует очевидные преимущества в отношении влияния на когнитивные нарушения у больных большим депрессивным расстройством [20, 23, 26, 28].

Целью данной работы было определение сравнительной эффективности воздействия различных антидепрессантов на когнитивные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством путем обзора литературных данных и осуществления сетевого мета-анализа.

Для оценки когнитивной функции был выбран DSST, позволяющий оценить исполнительную функцию, скорость обработки информации, внимание и рабочую память и широко применяемый в нейрокогнитивных исследованиях, в том числе с целью определения динамики расстройств при проведении терапии. Поиск осуществлялся в следующих базах данных:

*Расширенный реферат статьи Baune B.T., Brignone M., Larsen K.G. A Network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder // *Inter. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. Vol. 21. N 2. P. 97–107.

¹ Большое депрессивное расстройство – клинически очерченный единичный или повторный депрессивный эпизод по DSM.

² Стандартное отклонение – в статистике показатель рассеивания случайной величины относительно ее математического ожидания.

Embase, MEDLINE, MEDLINE In-Process, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database for Systematic Reviews (CDSR) и PsychINFO на 13 ноября 2014 года и дополнялся «ручным» поиском в тезисах конференций и регистрах клинических исследований. Для систематического обзора литературных источников отбирались публикации, отражающие результаты рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (вне зависимости от их «ослепления») по терапии пациентов с большим депрессивным эпизодом селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, тетрациклическими антидепрессантами, ингибиторами MAO, а также другими антидепрессантами. С целью сравнительной оценки эффективности различных антидепрессантов был осуществлен сетевой мета-анализ, позволяющий свести результаты отдельных исследований воедино, сопоставив как отдельные группы препаратов, так и сами препараты между собой.

Первоначальный скрининг литературы позволил авторам идентифицировать 11337 статей, из которых 103 соответствовали критериям включения и отражали результаты 72 рандомизированных контролируемых исследований. Было выявлено 86 когнитивных тестов, применяемых для оценки влияния антидепрессантов на когнитивное функционирование. Однако только DSST, который способен оценивать ряд доменов когниции и их изменения, использовался во всех 12 включенных в анализ рандомизированных контролируемых исследованиях, позволяя смоделировать стабильную сеть, пригодную для сетевого мета-анализа. В отобранных исследованиях применялись СИОЗС (пароксетин, сертралин, флуоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам), СИОЗСН (венлафаксин, дезвенлафаксин, дулоксетин и левомилнаципран), ингибиторы MAO (фенелзин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, тримипрамин и тианептин), тетрациклические антидепрессанты (миансерин, мirtазапин) и антидепрессанты других классов (агомелатин, бупропион, вортиоксетин, ребоксетин).

Следует указать на некоторую гетерогенность выборок в отобранных исследованиях (что отмечается и авторами как определенное ограничение проведенного анализа): так, количество пациентов колебалось от 27 до 602, средний возраст – от 36,6 до 79,6 лет, количество мужчин – от 24% до 58%; нейропсихологическое обследование проводилось через 3–24 недели от «исходной точки». Наибольшая выборка лечилась вортиоксетином – 725 чел.; дулоксетин получали 707 пациентов, циталопрам – 84 больных, эсциталопрам – 54 чел., флуоксетин – 127 чел., сертралин – 240 чел., фенелзин – 28 чел., дезипрамин – 9 чел., нортриптилин – 102 чел.

Полученные данные продемонстрировали, что при применении трициклических антидепрессантов

(ТЦА), СИОЗС и ингибиторов MAO показатели DSST были хуже по сравнению с плацебо при наиболее выраженных отрицательных результатах в группе ТЦА. Наоборот, вортиоксетин и СИОЗСН имели преимущества по сравнению с плацебо. При анализе эффективности в отношении изучаемых показателей в случаях использования отдельных препаратов улучшение по сравнению с плацебо отмечалось помимо вортиоксетина, также и при назначении дулоксетина и сертралина, причем только для вортиоксетина эти различия были статистически значимыми ($p=0,009$).

При сравнении препаратов друг с другом по изменению показателей теста DSST от исходного уровня нарушений, вортиоксетин был значительно эффективнее других, включенных в анализ антидепрессантов (таблица). Для СИОЗС стандартизованная разница средних составляла 0,423 (95% доверительный интервал – ДИ=0,147; $p=0,006$), для трициклических антидепрессантов – 0,722 (95% ДИ=0,316; $p=0,002$); при сопоставлении отдельных препаратов отмечались преимущества вортиоксетина по сравнению с эсциталопрамом (стандартизованная разница средних – 0,579 (95% ДИ=0,117; $p=0,021$) и нортриптилином – 0,691 (95% ДИ=0,165; $p=0,017$).

В разделе «Дискуссия» авторы указывают, что результаты осуществленного мета-анализа подтвердили данные о том, что различные антидепрессанты и классы антидепрессантов в разной степени влияют на когнитивную функцию [5, 21, 28, 37], причем вортиоксетин обнаруживал наиболее выраженное действие, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [28, 37]; кроме того, вортиоксетин оказался единственным антидепрессантом, который продемонстрировал статистически значимые отличия по этому показателю от плацебо [12].

Данные особенности объясняются авторами уникальным фармакологическим профилем вортиоксетина, включая увеличение глутаматной нейротрансмиссии и нейропластичности в гиппокампе и префронтальной коре [28, 37]. Кроме того, когнитивное улучшение при использовании вортиоксетина может быть связано с прямым и/или косвенным влиянием, вовлекающим серотонинергическую, норадренергическую, допаминергическую, холинергическую и гистаминергическую системы. В то же время авторы подчеркивают, что необходимы дальнейшие исследования для определения фармакологических различий антидепрессантов, касающихся их воздействия на отдельные когнитивные показатели.

В заключении высказывается точка зрения, что, основываясь на результатах проведенного мета-анализа, вортиоксетин в настоящее время является единственным антидепрессантом, имеющим доказанное статистически значимое влияние на DSST по сравнению с плацебо и другими включенными в анализ антидепрессантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Washington, DC, 2013.
2. Baune B.T., Li X., Beblo T. Short- and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2013. Vol. 35. P. 759–774.
3. Baune B.T., Malhi G.S. A review on the impact of cognitive dysfunction on social, occupational, and general functional outcomes in bipolar disorder // *Bipolar. Dis.* 2015. Vol. 17. P. 41–55.
4. Baune B.T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression. *Psychiatr. Res.* 2010. Vol. 176. P. 183–189.
5. Baune B.T., Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review // *Psychiatr. Res.* 2014. Vol. 219. P. 25–50.
6. Beblo T., Sinnamon G., Baune B.T. Specifying the neuropsychology of affective disorders: clinical, demographic and neurobiological factors // *Neuropsychol. Rev.* 2011. Vol. 21. P. 337–359.
7. Buchanan R.W., Keefe R.S., Umbricht D., Green M.F., Laughren T., Marder S.R. The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37. P. 1209–1217.
8. Conradi H.J., Ormel J., de J.P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol. Med.* 2011. Vol. 41. P. 1165–1174.
9. Dale E., Zhang H., Leizer S.C., Xiao Y., Lu D., Yang C.R., Plath N., Sanchez C. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus // *J. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28. P. 891–902.
10. Daly E.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Gaynes B.N., Warden D., Morris D.W., Luther J.F., Farabaugh A., Cook I., Rush A.J. Health-related quality of life in depression: a STAR*D report // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 22. P. 43–55.
11. Elmaadawi A., Singh N., Reddy J. Prescriber's guide to using 3 new antidepressants: vilazodone, levomilnacipran, vortioxetine // *Curr. Psychiatr.* 2015. Vol. 14. P. 28–29, 32–26.
12. European Medicines Agency Brintellix summary of product characteristics, 2016
13. Ferrari A.J., Charlson F.J., Norman R.E., Patten S.B., Freedman G., Murray C.J., Vos T., Whiteford H.A. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010 // *PLoS Med.* 2013. 10:e1001547.
14. Food and Drug Administration Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee: (PDAC) Meeting, 2016.
15. Fournier J.C., Keener M.T., Almeida J., Kronhaus D.M., Phillips M.L. Amygdala and whole-brain activity to emotional faces distinguishes major depressive disorder and bipolar disorder // *Bipolar. Dis.* 2013. Vol. 15. P. 741–752.
16. Gonda X., Fountoulakis K.N., Kaprinis G., Rihmer Z. Prediction and prevention of suicide in patients with unipolar depression and anxiety // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2007. N 6. P. 23.
17. Haddjeri N., Etievant A., Pehrson A.L., Sanchez C., Betry C. Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22. P. S303.
18. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // *Front Hum. Neurosci.* 2009. N 3. P. 26.
19. Jaeger J., Zaragoza Domingo S. The digit symbol substitution test (DSST): psychometric properties and clinical utility in major depressive disorder. Abstract presented at the 29th ECNP Congress, Vienna, Austria, 2016.
20. 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.
21. Keefe R.S., McClintock S.M., Roth R.M., Doraiswamy P.M., Tiger S., Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75. P. 864–876.
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. Dis.* 2012. Vol. 140. P. 113–124.
23. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S. 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. P. 2025–2037.
24. Marazziti D., Consoli G., Picchetti M., Carlini M., Faravelli L. Cognitive impairment in major depression // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 626. P. 83–86.
25. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Med.* 2006. 3:e442.
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. McIntyre R.S., Soczynska J.Z., Woldeyohannes H.O., Alsuwaidan M.T., Cha D.S., Carvalho A.F., Jerrell J.M., Dale R.M., Gallagher L.A., Muzina D.J., Kennedy S.H. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project // *Compr. Psychiatry.* 2015. Vol. 56. P. 279–282.
28. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H., Jacobson W., Olsen C.K. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. 19:pyw055.
29. National Academies of Sciences EAM Enabling discovery, development, and translation of treatments for cognitive dysfunction in depression. Workshop summary. Washington, DC: National Academies Press, 2015.
30. NICE Specification for manufacturer/sponsor submission of evidence June 2012.
31. Papakostas G.I., Culpepper L. Understanding and managing cognition in the depressed patient // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76. P. 418–425.
32. Pehrson A.L., Leizer S.C., Gulinello M., Dale E., Li Y., Waller J.A., Sanchez C. 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.* 2015. Vol. 753. P. 19–31.
33. Porter R.J., Bourke C., Gallagher P. Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance // *Aust. NZ J. Psychiatry.* 2007. Vol. 41. P. 115–128.
34. Rajji T.K., Miranda D., Mulsant B.H., Lotz M., Houck P., Zmuda M.D., Bensasi S., Reynolds C.F., III, Butters M.A. (2009) The MMSE is not an adequate screening cognitive instrument in studies of late-life depression // *J. Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 43. P. 464–470.
35. Riga M.S., Celada P., Sanchez C., Artigas F. Role of 5-HT₃ receptors in the mechanism of action of the investigational antidepressant vortioxetine // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23. P. S393–394.
36. Rock P.L., Roizer 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.
37. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 19.
38. Rund B.R., Sundet K., Asbjornsen A., Egeland J., Landro N.I., Lund A., Roness A., Stordal K.I., Hugdahl K. Neuropsychological test profiles in schizophrenia and non-psychotic depression // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006. Vol. 113. P. 350–359.
39. 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.
40. Seguin M., Lesage A., Chawky N., Guy A., Daigle F., Girard G., Turecki G. Suicide cases in New Brunswick from April 2002 to May 2003: the importance of better recognizing substance and mood disorder comorbidity // *Can. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 51. P. 581–586.
41. Tignol J., Pujol-Domenech J., Chartres J.P., Leger J.M., Pletan Y., Tonelli I., Tournoux A., Pezous N. Double-blind study of the efficacy and safety of milnacipran and imipramine in elderly patients with major depressive episode // *Acta Psychiatr. Scand.* 19987. Vol. 97. P. 157–165.
42. Wallace A., Pehrson A.L., Sanchez 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.
43. World Health Organization Fact sheet N°369, 2016.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПО ИХ ВЛИЯНИЮ НА КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Б.Т. Баун, М. Бриньон, К.Г. Ларсен

Большое депрессивное расстройство представляет собой состояние, при котором нередко отмечается когнитивная дисфункция. С целью оценки сравнительной эффективности антидепрессантов на когнитивную функцию у больных с большим депрессивным расстройством был проведен систематический обзор литературы и мета-анализ. Поиск осуществлялся в базах данных MEDLINE, Embase, Cochrane, CDSR, PsychINFO и касался клинических исследований и абстрактов конференций, отражающих результаты рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние антидепрессантов/плацебо на когницию. Поиск в базах данных выявил 11337 публикаций, из которых 103 соответствовали критериям включения и отражали результаты 72 рандомизированных контролируемых исследований. Было выявлено 86 когнитивных тестов, применяемых для оценки влияния антидепрессантов на когнитивное функционирование. Однако только Digit Symbol Substitution Test, который способен оценивать ряд доменов когниции и их изменения, использовался во всех 12 включенных в анализ рандомизированных контролируемых исследованиях, позволяя смоделировать стабильную сеть, пригодную для сетевого мета-анализа. Используемые препараты включали селективные ингибиторы обрат-

ного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и другие неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина-норадреналина. Сетевой мета-анализ, использующий тест замены цифровых символов, продемонстрировал, что вортиоксетин является единственным антидепрессантом, который уменьшает когнитивные нарушения по сравнению с плацебо: стандартизированная разница средних 0,325 (95% ДИ=0,120; P=0,009). По сравнению с другими антидепрессантами вортиоксетин был статистически значимо более эффективным при оценке с помощью теста замены цифровых символов по сравнению с эсциталопрамом, нортриптилином, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и трициклическими антидепрессантами.

Заключение: исследование выявило значительную вариабельность в инструментах для оценки когнитивных функций. Тест замены цифровых символов показал различное влияние антидепрессантов на улучшение когниции у больных с большим депрессивным расстройством.

Ключевые слова: большое депрессивное расстройство, вортиоксетин, когнитивная дисфункция, систематический литературный

обзор, сетевой мета-анализ.

ANTIDEPRESSANT EFFICACY COMPARISON ON COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

B.T. Baune, M. Brignone, K.G. Larsen

Major depressive disorder is a common condition that often includes cognitive dysfunction. A systematic literature review of studies and a network meta-analysis were carried out to assess the relative effect of antidepressants on cognitive dysfunction in major depressive disorder. MEDLINE, Embase, Cochrane, CDSR, and PsychINFO databases; clinical trial registries; and relevant conference abstracts were searched for randomized controlled trials assessing the effects of antidepressants/placebo on cognition. The database search retrieved 11 337 citations, of which 72 randomized controlled trials from 103 publications met the inclusion criteria. The review identified 86 cognitive tests assessing the effect of antidepressants on cognitive functioning. However, the Digit Symbol Substitution Test, which targets multiple domains of cognition and is recognized as being sensitive to change, was the only test that was used across 12 of the included randomized controlled trials and that allowed the construction of a stable network suitable for the network meta-analysis. The interventions assessed included selective serotonin

reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and other non-selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors. The network meta-analysis using the Digit Symbol Substitution Test showed that vortioxetine was the only antidepressant that improved cognitive dysfunction on the Digit Symbol Substitution Test vs placebo: standardized mean difference: 0.325 (95% CI = 0.120; P=0.009). Compared with other antidepressants, vortioxetine was statistically more efficacious on the Digit Symbol Substitution Test vs escitalopram, nortriptyline, and the selective serotonin reuptake inhibitor and tricyclic antidepressant classes.

Conclusions: This study highlighted the large variability in measures used to assess cognitive functioning. The findings on the Digit Symbol Substitution Test indicate differential effects of various antidepressants on improving cognitive function in patients with major depressive disorder.

Keywords: major depressive disorder, vortioxetine, cognitive dysfunction, systematic literature review, network meta-analysis

Автор для переписки:

Bernhard T. Baune – PhD, MD, MPH, FRANZCP, Discipline of Psychiatry, School of Medicine, University of Adelaide, 57 North Terrace, Adelaide, SA 5000, Australia (Bernhard.Baune@Adelaide.edu.au).