

Dysfunkcje poznawcze w depresji – niedoszacowany objaw czy nowy wymiar?

Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension?

Marek Jarema¹, Dominika Dudek², Andrzej Czernikiewicz³

¹III Klinika Psychiatryczna IPiN w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. M. Jarema

²Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJ CM
Kierownik: prof. dr hab. med. D. Dudek

³Klinika Psychiatrii UM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Czernikiewicz

Summary

Cognitive deficits constitute an integral part of clinical picture of depression, but often not enough attention has been paid to these deficits, mainly because of the presumption that they are secondary to typical depressive symptoms. It is considered that cognitive impairment is one of the main causes of depressive patients' poor functioning. Cognitive deficits are observed already in the first depressive episode. They may correlate with the severity of depression, with the patient's age and level of education. They may persist regardless of the improvement of depression during treatment. Cognitive deficits in depression are divided into "cold" which are not related to emotions, and "hot" – related to emotions. The "cold" deficits are supposed not to respond to antidepressants and seem to persist even in clinical remission. Vortioxetine is a novel antidepressant with a unique mechanism of action: it acts through the serotonin reuptake inhibition, but works also as 5HT_{1A} agonist, as well as partial agonist of the 5HT_{1B} receptor and antagonist of the 5HT_{1D}, 5HT₃ and 5HT₇ receptors. In preclinical studies vortioxetine showed the normalization of serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic transmission, additionally through GABA-ergic and glutaminergic effects. It has antidepressive property, it proved to be efficacious in various types of depression (severe, depression with anxiety, and depression in elderly); it also proved to be efficacious in those patients who did not respond sufficiently to SSRIs and SNRIs treatment. Vortioxetine is also beneficial for cognitive functions in depressed patients.

Słowa kluczowe: depresja, deficyty poznawcze, wortioksetyna

Key words: depression, cognitive deficits, vortioxetine

Wstęp

Obraz kliniczny depresji jest powszechnie znany, a typowe jej objawy są stosunkowo łatwe do rozpoznania. Obecnie jesteśmy świadkami istotnego wzrostu liczby rozpoznań depresji, a także częstszego diagnozowania i zwiększonego zapotrzebowania na leczenie objawów depresji. Dzieje się tak po części dlatego, iż świadomość społeczna dotycząca zarówno przyczyn depresji, jak i możliwości jej leczenia znacznie się poszerzyła. Jednak wraz z rozszerzeniem oferty terapeutycznej dla chorych na depresję wzrasta ryzyko niedostatecznej odpowiedzi terapeutycznej. Pod tym pojęciem rozumie się zarówno niewystarczającą poprawę w zakresie ustępowania obiektywnie ocenianych objawów depresji, jak i subiektywne poczucie braku poprawy w czasie i po leczeniu depresji. Zjawisko to można tłumaczyć zarówno niedostatecznym dostosowaniem metod terapeutycznych do potrzeb pacjenta, jak i ograniczeniami wynikającymi z możliwości farmakoterapii.

Jedną z przyczyn zarówno niespełniającej oczekiwań poprawy po leczeniu depresji, jak i braku satysfakcjonujących zmian w samopoczuciu chorych może być niedostrzeżenie przez klinicystów całości obrazu klinicznego depresji i koncentrowanie się na jej bardziej lub mniej typowych objawach klinicznych przy braku poświęcenia należytej uwagi innym zmianom, mniej charakterystycznym, ale niezwykle istotnym z punktu widzenia funkcjonowania pacjenta.

Zaburzenia funkcjonowania poznawczego u osób chorujących na depresję są zjawiskiem częstym, ale też często niedocenianym. Zaburzenia te manifestują się najczęściej spowolnieniem, upośledzeniem funkcji wykonawczych oraz pamięci operacyjnej [1] i składają się na obraz złego funkcjonowania chorych, a także mogą być przyczyną ich gorszego samopoczucia nawet po ustąpieniu typowych objawów depresyjnych [2, 3]. Mają też znaczący udział w upośledzeniu wykonywania prostych czynności życiowych, przyczyniając się do znacznych zakłóceń w aktywności psychospołecznej, a tym samym utrudniania codziennego funkcjonowania pacjentów [4]. Może się zdarzyć, że nie przywiązuje się istotnej wagi do tych objawów, zakładając, że są one wtórne wobec typowych objawów depresyjnych, takich jak smutek, przygnębienie, spowolnienie, anhedonia itp. Jednak zaburzenia te mogą mieć związek nie tylko z objawami klinicznymi, ale wynikać mogą z czynników odgrywających rolę w patogenezie depresji, np. genetycznych [5], i wobec tego stanowią niejako pierwotną (nie wtórną do objawów depresyjnych) jakość. Z drugiej strony zaburzenia funkcji poznawczych ulegają poprawie po leczeniu przeciwdepresyjnym, a niektóre leki przeciwdepresyjne wydają się mieć korzystniejszy wpływ na te zaburzenia niż inne leki [6].

Typy i obszary zaburzeń poznawczych w depresji

Mówiąc o aspektach poznawczych depresji, należy zauważyć, że u chorego z zaburzeniami depresyjnymi występują zarówno zniekształcenia poznawcze (cognitive biases), rozumiane jako zniekształcone przetwarzanie informacji, prowadzące do depresyjnych błędów myślenia, jak i deficyty poznawcze (cognitive deficits), obejmujące takie obszary jak uwaga, pamięć i uczenie się, funkcje wykonawcze oraz napęd [7].

Zniekształcone depresyjne schematy poznawcze są wypadkową uwarunkowanych neurofizjologicznie procesów poznawczych i ich deficytów oraz doświadczeń i wpływu środowiska [8]. Są one zazwyczaj sztywne, nierealistyczne, mało podatne na wpływ codziennych doświadczeń, a przez to dysfunkcjonalne. Myślenie chorego na depresję jest zdominowane przez nasuwające się mimowolnie treści o negatywnym zabarwieniu, dotyczące siebie, otaczającego świata i przyszłości, a błędne przetwarzanie informacji powoduje, że ta „depresyjna filozofia” zachowuje dla chorego pozory wiarygodności [9]. Tak zniekształcone przetwarzanie informacji pozostaje we wzajemnej zależności z innymi klinicznymi objawami depresji: emocjonalnymi, motywacyjnymi, behawioralnymi, fizycznymi [10].

Szacuje się, że zaburzenia poznawcze w depresji występują u 94% chorych depresyjnych w fazie ostrej choroby, ale są również obecne u 44% chorych w fazie remisji [11]. Także liczba kolejnych epizodów powoduje narastanie deficytów poznawczych w depresji [12].

Depresyjne zniekształcenia poznawcze pozostają w ścisłym związku z takimi funkcjami poznawczymi jak uwaga, pamięć i funkcje wykonawcze. Wystarczy wspomnieć, iż uwaga w depresji nakierowana jest szczególnie na negatywne bodźce [13], a osoby z depresją lepiej zapamiętują negatywne informacje [14, 15, 16]. Można domniemywać, że stwierdzane w depresji deficyty poznawcze będą dodatkowo zaburzać testowanie rzeczywistości i podtrzymywać zniekształcone myślenie. Wspomniane deficyty poznawcze obejmują kilka obszarów, które przedstawia tabela 1.

Tabela 1. **Obszary deficytów poznawczych w depresji**

Obszar deficytów poznawczych	Opis
Uwaga	Zdolność do skupienia się i utrzymania uwagi
Pamięć/uczenie się	Pamięć epizodyczna (związana z wydarzeniami, autobiografią), pamięć werbalna, pamięć wzrokowo-przestrzenna, uczenie się
Funkcje wykonawcze	Zdolność monitorowania i regulacji procesów poznawczych z wykorzystaniem uwagi, planowania, pamięć operacyjna, elastyczność umysłowa, rozpoczynanie i monitorowanie wykonywania zadań, wielozadaniowość, podejmowanie decyzji
Napęd	Prędkość, z jaką mózg kontroluje wykonanie zadania przez ciało

Dysfunkcje poznawcze w depresji – niedoceniany wymiar?

Kryteria diagnostyczne depresji zarówno w ICD-10, jak i DSM-5 zwracają uwagę na objawy związane z zaburzeniami funkcji poznawczych. Wymieniają one zmniejszoną zdolność myślenia lub koncentracji albo brak zdecydowania występujące prawie codziennie (odczuwane subiektywnie lub obserwowane przez innych), pobudzenie lub spowolnienie psychomotoryczne prawie każdego dnia (obserwowane przez innych, nie tylko subiektywne odczucie niepokoju lub spowolnienia) – w ujęciu DSM-5 [17] lub zredukowaną zdolność koncentracji uwagi, istotne spowolnienie psychomotoryczne, agitację – w ujęciu ICD-10 [18]. Mimo to zaburzenia poznawcze w depresji są zbyt

rzadko rozpoznawane i niezbyt często stają się celem działań terapeutycznych. Po części wynika to z faktu, iż deficytów poznawczych lekarze poszukują raczej u osób starszych, zatem nie zwracają na nie uwagi u młodych dorosłych pacjentów. Ponadto zaburzenia poznawcze nie są traktowane jako jeden z istotnych wymiarów depresji i priorytetem w praktyce klinicznej stają się raczej inne symptomy (np. obniżenie nastroju, anhedonia, myśli samobójcze). Problemem jest także ograniczony dostęp do diagnostyki psychologicznej i neuropsychologicznej, a zatem trudność w obiektywnej ocenie poszczególnych wymiarów deficytów kognitywnych. Istniejące metody pomiaru są stosowane głównie w badaniach naukowych (tab. 2).

Tabela 2. **Metody badania obszarów funkcji poznawczych [19]**

Obszar funkcji poznawczych	Testy
Napęd psychomotoryczny Uwaga Pamięć operacyjna	Test Łączenia Punktów A (Trail Making Test A – TMT A), Symbole cyfr (Digit Symbol Coding Modalities Test) Test Pojemności Pamięci Przestrzennej, Test Ciągłego Wykonywania
Uczenie werbalne i pamięć	WAIS-R powtarzanie cyfr wspak, Test Pojemności Pamięci Przestrzennej, Zadanie Sternberga Krzywa Uczenia się Łurii, Test Uczenia się 15 Słów Reya (RAVLT), Kalifornijski Test Uczenia się Językowego (CVLT-II), Test Uczenia się Materiału Werbalnego Hopkinsa (HVL), Test Selektynego Przypominania Buschkego (BSRT)
Uczenie wzrokowe i pamięć wzrokowa Przerzutność uwagi	Skala Pamięci Wechslera (WMS), podskala odtwarzania wzrokowego 1 i 2, Test Figury Złożonej Reya, Test Łączenia Punktów B (Trail Making Test B – TMT B)
Fluencja słowna	Test fluencji semantycznej i formalnej
Elastyczność poznawcza (cognitive flexibility)	Test Sortowania Kart z Wisconsin (WCST)
Planowanie	Test Wieży Londońskiej (TOL), Stockings of Cambridge (SOC)

Zastanawiający jest fakt, iż obszar funkcji poznawczych w depresji stosunkowo niedawno zyskał należne zainteresowanie badaczy. Większość dotychczasowych publikacji stanowią badania przekrojowe obejmujące niewielkie grupy pacjentów w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Badane grupy chorych są heterogenne pod względem podtypu depresji, nasilenia objawów, ilości epizodów chorobowych i leczenia, stąd ich wyniki są niespójne i zróżnicowane [20]. Mimo tych ograniczeń badania te wskazują, że deficyty poszczególnych obszarów poznawczych są obecne już w pierwszym epizodzie depresji. Większe deficyty były związane z nasileniem objawów depresji, hospitalizacją, wiekiem i wykształceniem badanych [19].

Wydaje się, że zaburzenia funkcji poznawczych nie są wyłącznie związane z aktualnym stanem psychicznym. U części pacjentów utrzymują się one pomimo istotnej poprawy w zakresie innych objawów depresyjnych. Dotyczy to zwłaszcza obszarów uwagi, uczenia się i pamięci werbalnej oraz funkcji wykonawczych [21]. Jak

wspomniano, takie przetrwałe deficyty w istotny sposób upośledzają funkcjonowanie psychospołeczne chorych, istnieją ponadto przesłanki, iż mogą one mieć wpływ na większe ryzyko wczesnych (relapse) i późnych (recurrence) nawrotów choroby [22, 23].

U pacjentów z depresją nawracającą dysfunkcje poznawcze narastają wraz z kolejnymi epizodami choroby oraz ze skumulowanym czasem pozostawania w stanie depresji. Może to wskazywać, iż depresja jest „toksyczna” dla mózgu [24, 25, 26]. Taką tezę potwierdzają coraz liczniejsze dane wskazujące, że depresja nawracająca jest czynnikiem ryzyka rozpoznania otępienia typu alzheimerowskiego w późniejszym wieku [25]. Dotyczy to zwłaszcza (jednak nie tylko) osób z depresją o późnym początku choroby [27, 28]. Nie należy oczywiście zapominać, iż depresja często współwystępuje z chorobami somatycznymi, takimi jak np. schorzenia układu sercowo-naczyniowego, udary mózgu, cukrzyca, choroby nowotworowe, które również wywierają niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze [29].

Powyższe rozważania prowadzą do konkluzji, że jednym z istotnych celów terapeutycznych w depresji powinna być poprawa jej poznawczego wymiaru, szczególnie wobec faktu, że subiektywne doznania chorego na depresję związane z deficytami poznawczymi mogą być bardzo uciążliwe. Świadczy o tym chociażby ich opis zamieszczony w książce Williama Styrona „Ciemność widoma”:

„Tak, zachowując się jak prawdziwy zombie, gdzieś w połowie kolacji zgubiłem towarzyszący nagrodzie Del Duca czek na 25 tysięcy dolarów. Pamiętałem, że włożyłem go do wewnętrznej kieszeni marynarki, kiedy jednak w pewnej chwili bezwiednie wsunąłem tam dłoń, przekonałem się, że kieszeń jest pusta. Czyżbym „z rozmysłem” chciał zgubić te pieniądze? Ostatnio dręczyła mnie niepokojąca myśl, że nie zasługuję na tę nagrodę” [30].

Jednym z ważniejszych pytań dotyczących zaburzeń poznawczych w depresji jest nie tylko ich udział w kształtowaniu obrazu klinicznego, ale też ich związek czasowy z depresją. Czy zaburzenia te poprzedzają wystąpienie pełnego obrazu depresji? Czy fakt niepełnej, niesatysfakcjonującej poprawy po leczeniu przeciwdepresyjnym można tłumaczyć m.in. opornością zaburzeń poznawczych na leczenie [1]? Intrygujące jest też pytanie, czy wobec faktu, że zaburzenia poznawcze występują nie tylko u chorych depresyjnych, ale także u chorych cierpiących na inne schorzenia (np. w schizofrenii), nie są one przejawem zaburzeń w zakresie obwodów neuronalnych obecnych w różnych schorzeniach [3], a więc niezwiązanych z konkretną psychopatologią?

Leki przeciwdepresyjne a funkcje poznawcze – aktualny stan wiedzy i dalsze kierunki

Aktualny podział deficytów poznawczych w depresji to podział na te związane z poznaniem „zimnym” (niezwiązanym z emocjami), i „gorącym” (związanym z emocjami). Zwykło się uważać, że deficyty kognitywne związane z poznaniem „zimnym” wydają się nie ustępować w czasie remisji, a przetrwałe deficyty tego typu wiążą się z gorszą reakcją na leki przeciwdepresyjne. Deficyty poznawcze związane z „zimnym” poznaniem są również definiowane jako niezwiązane z czynnikiem motywacyjnym i oceniane w testach, w których bodźce są emocjonalnie neutralne, takich jak Test

Sortowania Kart z Wisconsin czy Kalifornijski Test Ucznienia się Werbalnego. Poznanie „gorące” jest natomiast warunkowane emocjonalnie, wywodzi się z negatywnych uprzedzeń i szybszego reagowania na negatywne bodźce. Poznanie „gorące” i „zimne” nie są niezależne – negatywne nastawienie może wpływać negatywnie na poznanie „zimne” [31].

Współczesne badania neuroobrazowe wskazują na zmiany strukturalne w obszarze grzbietowo-bocznej kory prefrontalnej (DLPFC) dla poznania „zimnego” i zaburzenia strukturalne obszaru kory nadoczodołowej i hipokampa dla deficytów poznania „gorącego” [31]. W pierwszej metaanalizie funkcji poznawczych w depresji przy użyciu metod typowych dla oceny „zimnego” poznania wykazano znaczne obniżenie tych funkcji w porównaniu z grupami kontrolnymi [32]. Inna, współczesna metaanaliza funkcji poznawczych u chorych z depresją wskazała na deficyty poznawcze we wszystkich domenach poznania, a szczególnie w obszarach fluencji słownej (Effect Size – ES = 0,59), elastyczności poznawczej (ES = 0,53), pamięci wzrokowej (ES = 0,53), tempa psychomotorycznego (ES = 0,48) i uwagi (ES = 0,36) [33]. Jedno z najnowszych badań wykazało znacząco gorsze wyniki uzyskiwane przez chorych na depresję w porównaniu z osobami zdrowymi w obszarze funkcji wykonawczych (np. przestrzenna pamięć operacyjna), pamięci i uwagi [34]. Z kolei badania nad poznaniem „gorącym” wykazały znacznie dłuższy czas reakcji na bodźce pozytywne i znacznie krótszy czas reakcji na bodźce negatywne u chorych na depresję (nieleczonych) w porównaniu z grupą kontrolną [35]. Jednocześnie prace, które oceniały deficyty poznawcze u pacjentów w wieku podeszłym, potwierdziły znaczenie kliniczne nasilenia tych deficytów w trakcie epizodu depresyjnego [36]. W innym badaniu dotyczącym pacjentów w wieku podeszłym wykazano niewielką tylko redukcję deficytów poznawczych w wyniku działania leków przeciwdepresyjnych [37].

Przedstawione powyżej informacje prowadzą do zmiany myślenia o kognitywnym podłożu depresji, datującego się od Aarona Becka. Łącząc obserwacje wynikające z aktualnych badań na temat zaburzeń neurostrukturalnych w depresji i związanych z tym zaburzeń w transmisji neuromediatorów, można sądzić, że stanowią one podłoże do preferowania negatywnych bodźców i powodują rozwój „depresyjnych schematów myślenia”, które potem kwalifikowane są jako objawy depresji, w tym i „zaburzenia w koncentracji uwagi, myślenia i pamięci” (wg DSM-5) [17].

Wgląd w znaczenie uszkodzeń strukturalnych i związanych z nimi deficytów poznawczych oraz depresji dają też badania nad występowaniem depresji u osób z lewostronnym udarem mózgu, gdzie nie tylko częściej (w porównaniu z udarem prawostronnym) występowały objawy depresji, ale i deficyty poznawcze były cięższe, a dodatkowo zaburzenia językowe były predyktorem występowania depresji poudarowej [38]. Z drugiej strony w innym badaniu wykazano brak wpływu wieku, płci i ciężkości depresji na występowanie deficytów kognitywnych, co może sugerować, że objawy kognitywne można traktować jako bazę do powstawania depresji, a nie jej epifenomen [39]. Aktualne badania neuroobrazowe i genetyczne wskazują również na związek polimorfizmu genetycznego (BDNF) z występowaniem deficytów kognitywnych w depresji [40].

Diagnostyka zaburzeń poznawczych w depresji opiera się nie tylko na testach neuropsychologicznych typowych dla oceny „zimnego” poznania i kryteriach diagnostycznych depresji wg ICD-10 [18] i DSM-5 [17], ale także podmiotowej ocenie odpowiedzi na pytania, takie jak: Czy ma Pan/Pani problemy w podejmowaniu codziennych decyzji? Czy ma Pan/Pani problemy w rozumieniu tego, co Pan/Pani czyta, ogląda w telewizji lub w rozmowach? Czy gubi Pan/Pani rzeczy lub zapomina o nich? Czy ma Pan/Pani problemy w rozpoczynaniu, planowaniu i kończeniu zadań? Czy to wszystko przeszkadza Panu/Pani w codziennym życiu? Na tej właśnie idei opiera się 6-itemowe narzędzie do wczesnej diagnozy zaburzeń poznawczych w depresji, charakteryzujące się wysoką trafnością, tj. British Columbia Cognitive Complaints Inventory (BC-CCI), obejmujące ocenę zapominania, zaburzeń koncentracji, trudności w wyrażaniu myśli, trudności w znalezieniu właściwego słowa, spowolnienia myślenia, trudności z rozwiązywaniem zadań/problemów [41].

Dotychczasowe metody terapii depresji poprzez oddziaływanie na deficyty poznawcze z obszaru „zimnego” poznania, przy braku wpływu na te funkcje aktualnie stosowanych leków antydepresyjnych, to przeczaszkowa stymulacja magnetyczna (rTMS) okolicy grzbietowo-bocznej kory przedczołowej (DLPFC) i głęboka stymulacja mózgu (DBS) przedniej kory obręczy (ACC) [31].

Wortioksetyna – nowy lek przeciwdepresyjny w badaniach klinicznych

Wortioksetyna to nowy lek przeciwdepresyjny o unikalnych możliwościach działania zarówno przeciw objawom depresji, jak i działania prokognitywnego. Wortiooksetyna wpływa nie tylko na transport zwrotny serotoniny, ale wykazuje działanie agonistyczne wobec receptorów serotoninowych 5-HT_{1A}, będąc częściowym agonistą receptorów 5-HT_{1B} lub antagonistą receptorów 5-HT_{1D}, 5-HT₃ i 5-HT₇ [42]. Już w badaniach przedklinicznych na modelach zwierzęcych wykazano, że wortioksetyna w sposób znaczący normalizowała neurotransmisję serotonergiczną, noradrenergiczną i dopaminergiczną, a dodatkowo przez efekt GABAergiczny i glutaminianergiczny działała nie tylko przeciwdepresyjnie, ale również poprawiała funkcje poznawcze, szczególnie uwagę [42].

Leki przeciwdepresyjne z grup SNRI i SSRI pomimo działania przeciwdepresyjnego nie wykazywały do tej pory istotnego wpływu poprawiającego czynności poznawcze. Na przykład duloksetyna, silny lek z grupy SNRI (a więc działający bimodalnie – efekt serotonergiczny i noradrenergiczny) stosowany u starszych chorych z dużym epizodem depresji, w porównaniu z placebo w znacznym stopniu poprawiała nastroj, ale jej wpływ na funkcje poznawcze zaliczane do „zimnego” poznania był wyraźnie mniejszy [43]. W badaniu skuteczności przeciwdepresyjnej wortioksetyny w porównaniu z duloksetyną w subanalizie chorych po 65 r.ż. okazało się, że oba te leki poprawiały funkcje poznawcze chorych, ale przy pomocy analizy statystycznej wykazano, że poprawa tych funkcji u chorych w wyniku stosowania wortioksetyny była efektem raczej bezpośredniego jej działania na poznanie niż efektem wtórnym do pierwotnego działania antydepresyjnego [44]. Dodatkowo, w tym samym badaniu, stwierdzono podobną skuteczność antydepresyjną wortioksetyny w dziennej dawce

5 mg i duloksetyny w dawce dziennej 60 mg w tej grupie chorych. [44]. W badaniu porównującym wpływ na funkcje poznawcze wortioksetyny w dawce dziennej 10 mg dziennie, mirtazapiny w dawce 30 mg dziennie i placebo u osób zdrowych stwierdzono brak negatywnego wpływu wortioksetyny na analizowane funkcje poznawcze, a jednocześnie pogorszenie funkcji poznawczych na początku stosowania mirtazapiny [45]. W innym badaniu, w którym oceniano funkcje poznawcze (testy DSST i RVLТ) dorosłych chorych z depresją (wiek 18–65 lat) w trakcie 8-tygodniowego leczenia wortioksetyną w dawkach 10 mg i 20 mg dziennie vs placebo (proporcja liczebności grup 1:1:1), stwierdzono istotną statystycznie poprawę zarówno w zakresie funkcji poznawczych, jak i redukcji objawów depresyjnych po obu dawkach wortioksetyny w porównaniu z placebo [46].

W metaanalizie 11 badań krótkoterminowych potwierdzono istotną statystycznie redukcję objawów depresji po każdej ze stosowanych dawek wortioksetyny (dziennie od 5 mg do 20 mg) [42]. W badaniu średnioterminowym porównującym szanse/ryzyko nawrotu depresji (wortioksetyna w porównaniu z placebo) stwierdzono po 12 tygodniach leczenia wortioksetyną odpowiedź u 76% chorych, a remisję u 69% chorych. Po 36 tygodniach stosowania wortioksetyny nawrót depresji wystąpił dwukrotnie rzadziej niż po placebo (13% vs 26%; $p < 0,0013$) [47]. W badaniu porównującym skuteczność antydepresyjną wortioksetyny (w dawce 5 mg dziennie i 10 mg dziennie) z wenlafaksyną (225 mg dziennie) i placebo stwierdzono szybszy efekt antydepresyjny wortioksetyny (w porównaniu z wenlafaksyną) i porównywalną siłę przeciwdepresyjną wortioksetyny i wenlafaksyny (w porównaniu z placebo) [48].

W projekcie porównującym przeciwdepresyjną skuteczność wortioksetyny (dawki 15 mg i 20 mg dziennie), duloksetyny (60 mg dziennie) i placebo w 8-tygodniowym badaniu chorych z depresją i wyraźnymi objawami lękowymi stwierdzono podobną skuteczność wortioksetyny w obydwu dawkach i duloksetyny (w porównaniu z placebo) [49]. Oceniając profil działań niepożądanych, stwierdzono wyraźnie mniejsze ryzyko odstawienia wortioksetyny z powodu działań niepożądanych w porównaniu z lekami z grupy SNRI (duloksetyna i wenlafaksyna) [50]. Najczęstszymi objawami niepożądanymi były nudności; natomiast inne częste po SNRI objawy uboczne (np. bezsenność) występowały po wortioksetynie z częstością zbliżoną do placebo, a jednocześnie u chorych otrzymujących wortioksetynę nie odnotowano przypadków przerwania leczenia [50]. W jednym z najnowszych badań (REVIVE) skuteczności wortioksetyny porównywano jej efekt przeciwdepresyjny w dawce dziennej 10–20 mg z efektem agomelatyny (dawka dzienna 25–50 mg), obserwując znaczną redukcję depresji (skala MADRS) po wortioksetynie już od 8 tygodnia badania [51].

W najnowszym badaniu (FOCUS) stwierdzono znaczną poprawę funkcji poznawczych po wortioksetynie (dawki dzienne 10 mg i 20 mg) w porównaniu z placebo. Te obiektywne wyniki zostały w tym badaniu potwierdzone również poprzez subiektywną ocenę swoich możliwości poznawczych dokonaną przez osoby badane przy użyciu kwestionariusza PDQ (Perceived Deficit Questionnaire). Wykazano przy tym, że wpływ na poprawę funkcji poznawczych był związany z bezpośrednim wpływem wortioksetyny na te funkcje, a nie poprzez jej efekt przeciwdepresyjny [52].

Podsumowując dotychczasowe obserwacje z badań klinicznych dotyczących stosowania wortioksetyny u chorych cierpiących na depresję, można stwierdzić, że jest ona:

- skutecznym lekiem przeciwdepresyjnym; jej siła działania przeciwdepresyjnego jest porównywalna z lekami z grupy SNRI (np. wenlafaksyny czy duloksetyny) albo do agomelatyny,
- skuteczna w różnych postaciach depresji: ciężkiej, z towarzyszącym lękiem, u osób starszych,
- skuteczna u chorych, którzy nie odpowiadają wystarczająco na leczenie lekami z grupy SSR lub SNRI,
- wpływa korzystnie na funkcje poznawcze.

Piśmiennictwo

1. Trivedi MH, Greer TL. *Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment*. J. Affect Disord. 2014; 152: 19–27.
2. Jaeger J, Berns S, Uzelac S, Davis-Conway S. *Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder*. Psychiatry Res. 2006; 145: 39–48.
3. Etkin A, Gyurak A, O'Hara R. *A neurobiological approach to the cognitive deficits of psychiatric disorders*. Dialogues Clin. Neurosci. 2013; 15: 419–429.
4. Greer TL, Sunderajan P, Grannemann BD, Kurian BT, Trivedi MH. *Does duloxetine improve cognitive function independently of its antidepressant effect in patients with major depressive disorder and subjective reports of cognitive dysfunction?* *Depress. Res. Treat.* 2014; DOI: 10.1155/2014/627863.
5. Naismith SL, Hickie JB, Turner K, Little CL, Winter V, Ward PB. i wsp. *Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors*. J. Clin. Exp. Neuropsychol. 2003; 25: 866–877.
6. Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Guardia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. *Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder*. J. Psychiatr. Res. 2009; 43: 855–863.
7. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. *Cognitive dysfunctions in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies*. Neurobiol. Learn. Mem. 2011; 96: 553–563.
8. Popiel A, Prąglowska E. *Psychoterapia poznawczo-behawioralna. Teoria i praktyka*. Warszawa: Wydawnictwo Paradygmat; 2008.
9. Beck AT. *The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates*. Am. J. Psychiatry 2008; 165: 969–977.
10. Fennell MJV. *Depression*. W: Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J, Clark DM. red. *Cognitive behaviour therapy for psychiatric problems*. Oxford: Oxford University Press, 1989. s. 169-234.
11. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. *Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study*. Psychol. Med. 2011; 41: 1165–1174.

12. Gorwood P. i wsp. *Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients.* Am. J. Psychiatry 2008; 165(6): 731–739.
13. Gotlib IH, Joormann J. *Cognition and depression: current status and future directions.* Ann. Rev. Clin. Psychol. 2010; 6: 285–312.
14. Bradley BP, Mogg K, Williams R. *Implicit and explicit memory for emotion-congruent information in clinical depression and anxiety.* Behav. Res. Therapy 1995; 33: 755–770.
15. Harmer CJ, O’Sullivan U, Favaron E, Massey-Chase R, Ayers R, Reinecke A. *Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients.* Am. J. Psychiatry 2009; 166: 1178–1184.
16. Murray LA, Whitehouse WG, Alloy LB. *Mood congruence and depressive deficits in memory: A forced-recall analysis.* Memory 1999; 7: 175–196.
17. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Fifth edition (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
18. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.* Geneva: World Health Organization; 1992.
19. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. *A meta-analysis of cognitive deficits in first episode Major Depressive Disorder.* J. Affect. Disord. 2012; 140: 113–124.
20. Clintock SM, Husain MM, Greer TL, Cullum CM. *Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis.* Neuropsychology 2010; 24: 9–34.
21. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. *Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review.* J. Affect. Disord. 2011; 134: 20–31.
22. Majer M, Ising M, Kunzel H, Binder EB, Holsboer F, Modell S. i wsp. *Impaired divided attention predicts delayed response and risk of relapse in subjects with depressive disorders.* Psychol. Med. 2004; 34: 1453–1463.
23. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Kalyam B, Kakuma T, Gabrielle M. i wsp. *Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression.* Arch. Gen. Psychiatry 2000; 57: 285–290.
24. Gorwood P, Corruble E, Falissard B, Goodwin GM. *Toxic effect of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients.* Am. J. Psychiatry 2008; 165: 731–739.
25. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. *Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders.* J. Psychiatr. Res. 2012; 46: 561–573.
26. Kessing LV, Andersen PK. *Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder?* J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1662–1666.
27. Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W. *Temporal relationship between depression and dementia: finding from a large community-based 15-year follow-up study.* Arch. Gen. Psychiatry 2011; 68: 970–977.
28. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF. i wsp. *Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia.* Dialogues Clin. Neurosci. 2008; 10: 345–357.
29. Iosifescu DV. *Treating depression in the medically ill.* Psychiatr. Clin. North Am. 2007; 30: 77–90.
30. Styron W. *Ciemność widoma. Esej o depresji.* Warszawa: Wydawnictwo Świat Książki; 2012.

31. Roiser JP, Sahakian B. *Hot and cold cognition in depression*. CNS Spectr. 2013; 18(3): 139–149.
32. Burt DB, Zembar MJ, Niederehe G. *Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity*. Psychol. Bull. 1995; 117(2): 285–305.
33. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. *A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder*. J. Affect. Disord. 2012; 140(2): 113–124.
34. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. *Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis*. Psychol. Med. 2013; 29: 1–12.
35. Erickson K, Drevets WC, Clark L, Cannon DM, Bain EE, Zarate CA Jr. *i wsp. Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(11): 2171–2173.
36. Pimontel MA, Culang-Reinlieb ME, Morimoto SS, Sneed JR. *Executive dysfunction and treatment response in late-life depression*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2012; 27(9): 893–899.
37. Potter GG, Kittinger JD, Wagner HR, Steffens DC, Krishnan KR. *Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression*. Neuropsychopharmacol. 2004; 29(12): 2266–2271.
38. Irfan U, Khalid S. *Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms*. J. Med. Sci. 2011; 4(3): 122–127.
39. Austin MP, Mitchell P, Goodwin GM. *Cognitive deficits in depression*. Br. J. Psychiatry 2001; 178: 200–216.
40. Papazacharias A, Nardini M. *The relationship between depression and cognitive deficits*. Psychiatr. Danub. 2012; 24(supl. 1): 179–182.
41. Iverson GL, Lam RW. *Rapid screening for perceived cognitive impairment in major depressive disorder*. Ann. Clin. Psychiatry 2013; 25(2): 135–140.
42. Katona CL, Katona CP. *New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2014; 10: 349–354.
43. Russel J, Raskin J, Wiltse C, Walker D, Brawman-Mintzer O. *Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms*. Psychiatry (Edgmont) 2007; 4(6): 33–45.
44. 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): 215–223.
45. Theunissen EL, Street D, Højer AM, Vermeeren A, van Oers A, Ramaekers JG. *A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition*. Clin. Pharmacol. Therap. 2013; 93(6): 493–501.
46. 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): 1557–1567.
47. Boulenger JP, Loft H, Florea A. *A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder*. J. Psychopharmacol. 2012; 26(11): 1408–1416.
48. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. *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.
49. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. *Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute*

- treatment of adult patients with major depressive disorder*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2014; 29(3): 138–149.
50. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. *A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 16: 313–321.
 51. Häggström L, Nielsen RZ, Danchenko N, Poulsen L. *A randomised, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2013; 23(supl. 2): S412.
 52. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. *Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in adult patients with major depressive disorder (MDD)*. Neuropsychopharmacol. 2013; 38: S380–S381.

Adres: Marek Jarema
III Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9

Otrzymano: 23.07.2014
Zrecenzowano: 16.08.2014
Otrzymano po poprawie: 10.09.2014
Przyjęto do druku: 14.10.2014