

Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji – znaczenie, charakterystyka oraz możliwości leczenia

Cognitive dysfunctions in depression – significance, description and treatment prospects

Agnieszka Czerwińska, Tomasz Pawłowski

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra Psychiatrii,
Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych

Summary

Cognitive dysfunctions are part of the symptomatology of depressive disorders but they may persist even after the patient reaches symptomatic remission. As persistent symptoms of depression, cognitive dysfunctions may inhibit and restrict the patient's functioning in many spheres and significantly impair its quality. In addition, they increase the risk of somatic diseases and contribute to the increase of benefits disbursed from state aid. Furthermore, it is a factor negatively affecting the prognosis of depressive disorders because it increases the risk of recurrence of depression and reduces the susceptibility to pharmacotherapy. Neural network dysfunctions and changes in morphometry in particular areas of the brain are responsible for the persistence of cognitive deficits after MDD treatment. Most of currently used thymoleptics facilitate remission of depressive disorders but do not lead to reversal of cognitive deficits. There is growing evidence that antidepressants used in clinical practice can improve cognitive functions regardless of their impact on the affective component. The aim of the present study is to discuss the neurobiological mechanisms of cognitive dysfunctions and their clinical symptoms, and to present therapeutic prospects for patients with persistent cognitive dysfunctions in depressive disorders.

Słowa kluczowe: zaburzenia depresyjne, dysfunkcje poznawcze, wortioksetyna

Key words: depressive disorders, cognitive dysfunctions, vortioxetine

Wstęp

Duża depresja (*Major Depressive Disorder* – MDD) stanowi obecnie najczęstszą przyczynę niepełnosprawności na świecie [1]. Z jednej strony może to wynikać z rozpowszechnienia tego zaburzenia: od 11 do 15% globalnej populacji doświadczy MDD

podczas swojego życia, z drugiej zaś – z trudności w uzyskaniu remisji [2]. W badaniu STAR*D tylko 27% pacjentów spełniło kryteria remisji (mierzonej skalą HAM-D) po pierwszym etapie leczenia (zastosowanie citalopramu), natomiast skumulowany współczynnik remisji po wszystkich 4 etapach leczenia wyniósł 67% [3].

Do stwierdzenia remisji według American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) wymaga się występowania mniej niż trzech objawów depresji (przy czym nie mogą być obecne obniżenie nastroju, utrata zainteresowań i anhedonia) przez okres minimum trzech tygodni. Możliwa jest zatem sytuacja, że nadal utrzymują się objawy depresji, określane jako resztkowe (rezydualne), w nasileniu większym niż minimalne [4]. Objawy rezydualne są zatem kontynuacją objawów wywołanych epizodami depresyjnymi, których nie można przypisać wcześniejszym problemom osobowościowym lub działaniom niepożądanym leków [5]. Objawy te mogą utrzymywać się przez wiele miesięcy po tym, jak epizod MDD został zaklasyfikowany jako będący w remisji.

Celem leczenia MDD powinna być całkowita remisja bez objawów rezydualnych, ponieważ ich obecność skraca czas do nawrotu MDD, a także zwiększa jego ryzyko [6]. Objawy rezydualne uznane zostały za predyktor nawrotu niezależnie od tego, czy pacjent był leczony farmakoterapią, czy psychoterapią [7].

Ze względu na różnice w naturze objawów rezydualnych można wyróżnić ich trzy kategorie:

- 1) słabo nasilone objawy należące do kryteriów diagnostycznych depresji;
- 2) somatyczne objawy bólowe;
- 3) dysfunkcje poznawcze.

Choć depresja uważana jest głównie za zaburzenie afektywne, coraz większe znaczenie przypisuje się obecnym w jej przebiegu zaburzeniom funkcji poznawczych. Dysfunkcje poznawcze, obok braku energii oraz zaburzeń snu, należą do objawów dominujących podczas epizodu depresji – występują w 85–94% czasu trwania epizodu depresyjnego oraz 39–44% czasu trwania remisji [8]. W związku z tym nie tylko należą do najczęstszych objawów, na jakie skarżą się pacjenci z zaburzeniami depresyjnymi, ale też w sposób znaczący pogarszają ich jakość życia. W praktyce klinicznej uwaga lekarzy psychiatrów, a tym samym i farmakoterapia depresji nakierowane są przede wszystkim na leczenie objawów afektywnych. Wynika to z przekonania, że dysfunkcje poznawcze są efektem zaburzeń nastroju i nie przykładają się do nich należytej wagi. Natomiast zaburzenia czynności poznawczych zaliczane są do endofenotypów depresji, czyli pomagają identyfikować genetyczne podłoże choroby i są łącznikiem pomiędzy objawowym a przyczynowym rozumieniem depresji.

W niniejszej pracy autorzy pragną zatem przyjrzeć się bliżej tej grupie objawów, ponieważ są one z jednej strony predyktorem odpowiedzi terapeutycznej, a z drugiej wpływają na funkcjonowanie pacjenta (remisja funkcjonalna) oraz dominują wśród objawów rezydualnych.

Charakterystyka zaburzeń funkcji poznawczych w MDD

Gonda i wsp. [9], omawiając zaburzenia funkcji poznawczych w depresji, zaproponowali podział tych funkcji oparty na ich związku z objawami afektywnymi. „Gorące” funkcje poznawcze to te, które zależne są od afektu, „zimne” zaś są od niego niezależne. Zaburzenia „gorących” funkcji poznawczych są wychwytywane podczas rozmowy z pacjentem, natomiast do stwierdzenia zaburzeń „zimnych” funkcji poznawczych wykorzystywane są testy neuropsychologiczne lub badania neurofizjologiczne [10, 11]. Zaburzenie „gorących” funkcji poznawczych w depresji powoduje zniekształcenia poznawcze, zaburzenie „zimnych” zaś – deficyty poznawcze.

Zniekształcenia poznawcze polegają na błędnym przetwarzaniu informacji. Pacjenci z depresją prezentują zwiększoną reaktywność na negatywne informacje, czego konsekwencją jest negatywne nastawienie do świata oraz gorsze postrzeganie siebie i innych [12]. Koncentracja na tym, co negatywne, ignorowanie lub negowanie wartości pozytywnych wskazuje na nieprawidłowe przetwarzanie informacji oraz błędną interpretację doświadczeń [9]. Zniekształcone postrzeganie rzeczywistości polegające na wytworzeniu się błędnych czy wręcz irracjonalnych wzorców myślenia wpływa na kształtowanie się nieprawidłowych postaw względem otaczającego świata. Zniekształcenia poznawcze podtrzymują, utrwalają, a także nasilają objawy depresyjne [13].

Deficyty poznawcze najczęściej występujące w depresji to zaburzenie funkcji wykonawczych, uwagi, pamięci krótkotrwałej oraz zdolności psychomotorycznych [9]. Szacuje się, że 20–30% osób z MDD ma deficyty funkcji wykonawczych, które są definiowane jako formowanie pojęć, rozumienie zbioru informacji i swobodne ich przetwarzanie oraz rozwiązywanie problemów i podejmowanie decyzji [14]. Funkcje wykonawcze odgrywają w życiu człowieka dwie zasadnicze role: służą do realizowania aktywności celowej, intencjonalnej i wolicjonalnej, co przekłada się na tworzenie i realizację planu służącego osiągnięciu konkretnych celów oraz stanowią system kontroli. Kontrola polega na wygaszaniu i odraczaniu reakcji, jeśli są niewłaściwe i niezgodne z aktualnym kontekstem sytuacyjnym [15]. Deficyty funkcji wykonawczych występujące w MDD powodują, że pacjenci nie wyznaczają i nie dążą do osiągania celów życiowych, tracą umiejętność tworzenia planów, nawet tych dotyczących codziennych aktywności, oraz wycofują się z pełnienia ról społecznych.

Uwaga jako funkcja poznawcza jest związana z procesami percepcji i służy selekcyjnowaniu informacji. Uwagę można scharakteryzować poprzez jej skupienie, zdolność jej utrzymania na danym aspekcie otoczenia oraz przerzutność. Zaburzenia uwagi są zwykle widoczne przy przeprowadzaniu badania psychiatrycznego, natomiast można je zobiektywizować za pomocą testów neuropsychologicznych.

Kontroli uwagi podlega funkcja pamięci. Do pamięci krótkotrwałej zaliczamy m.in. pamięć sensoryczną oraz pamięć roboczą (inaczej operacyjną) [16]. Pacjenci z MDD wykazują zaburzenia w zakresie pamięci sensorycznej, czyli pamięci wzrokowo – przestrzennej oraz słuchowo-werbalnej, rozumianej jako zdolność do odbierania, przetwarzania i przechowywania wrażeń wizualnych i słuchowych [17]. Pamięć robocza jest odpowiedzialna za tymczasowe przechowywanie i przetwarzanie informacji, odgrywa

główną rolę w modulowaniu aktywności poznawczej człowieka, czyli przetwarzaniu języka (pamięć werbalna), uczeniu się i rozumowaniu [18].

Związek między funkcjami poznawczymi a umiejętnościami fizycznymi takimi jak koordynacja, zręczność, działanie z szybkością i siłą jest definiowany jako zdolności psychomotoryczne. Spowolnienie psychomotoryczne jako częsty objaw w przebiegu MDD podlega subiektywnej ocenie lekarza na podstawie obserwacji mowy, wyrazu twarzy, ruchów gałek ocznych oraz szybkości i rozpiętości ruchów pacjenta [19]. Manifestacja spowolnienia psychomotorycznego z jednej strony obejmuje symptomy fizyczne, takie jak spowolnienie chodu, przygarbiona sylwetka, niski ton głosu, słabo modulowany afekt, z drugiej zaś upośledzenie procesów poznawczych [20].

Opisane powyżej zaburzenia funkcji poznawczych są istotne nie tylko dlatego, że znacznie upośledzają funkcjonowanie pacjenta w trakcie epizodu MDD, ale także z tego powodu, że mogą utrzymywać się nawet po wyraźnej poprawie w zakresie objawów depresyjnych, jak również po osiągnięciu całkowitej remisji klinicznej, zaburzając funkcjonowanie „wyleczonego” pacjenta [21].

Patomechanizmy upośledzenia funkcji poznawczych w MDD

Zwiększona reaktywność na negatywne informacje oraz deficyty poznawcze w depresji stanowią endofenotypy depresji [22], które jednocześnie wspierają hipotezę immunologiczną depresji [23], dlatego badania nad ich patomechanizmami dają możliwość lepszego wglądu w etiopatogenezę depresji. Wśród pacjentów z MDD wykazujących zniekształcenia poznawcze (zwiększoną reaktywność na negatywne informacje) przetwarzanie tych informacji związane jest z silniejszym i dłuższym czasem aktywacji jądra migdałowatego [24, 25]. Zwiększona aktywność jądra migdałowatego często występuje w połączeniu ze zwiększonym stężeniem noradrenaliny oraz kortyzolu, które odpowiadają za efekt wzmocnienia pamięci. To może tłumaczyć skłonność pacjentów z MDD do ciągłego odtwarzania i nadmiernego skupiania się na negatywnych wspomnieniach. Aktywacja jądra migdałowatego może być podtrzymywana z powodu zaburzeń w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej (*Dorsolateral Prefrontal Cortex* – dlPFC), która odgrywa wobec niego funkcję hamującą [26].

Najistotniejszym obszarem kory mózgowej zaangażowanym w powstawanie deficytów poznawczych jest kora przedniego zakrętu obręczy (*Anterior Cingulate Cortex* – ACC), integrująca obwody neuronalne związane z przetwarzaniem emocji i regulacją afektu [27]. ACC dzieli się umownie na część brzusznią oraz grzbietową. Rolę ACC w regulacji funkcji poznawczych przedstawia tabela 1.

Tabela 1. Znaczenie kory przedniego zakrętu obręczy (ACC) w regulacji funkcji poznawczych

| ACC | Rola w regulacji funkcji poznawczych [28] |
|--|--|
| Część grzbietowa ACC (Dorsal Anterior Cingulate Cortex – dACC) | Funkcje wykonawcze przetwarzanie bodźców podejmowanie decyzji wykrywanie błędów monitorowanie wydajności ocena zagrożenia |
| Część brzuszna ACC (Ventral Anterior Cingulate Cortex – vACC) | Emocje motywacja zadania o dużym ładunku emocjonalnym |

Wykazano, że w przebiegu MDD nieprawidłowości komórkowe w strukturach korowo-podkorowych wpływają na zakłócenie transmisji monoaminergicznej. Receptory monoaminergiczne są rozmieszczone na ciałach komórek glejowych, stąd procesy zachodzące w obrębie tych komórek oddziałują na neurotransmisję m.in. serotoniny, noradrenaliny i dopaminy – kluczowych neuroprzekaźników w MDD [29]. Serotonina wywiera również wpływ na korę przedczołową przez regulację transmisji glutaminergicznej i GABA-ergicznej [30]. Osoby z depresją wykazują zmniejszoną aktywność vACC, co powoduje mniejszą stymulację wydzielania dopaminy w układzie limbicznym [31].

Badania sugerują, że serotonina oraz noradrenalina także odgrywają bezpośrednią rolę w regulacji funkcji poznawczych takich jak uwaga, pamięć operacyjna i elastyczność poznawcza. Dysfunkcje w układach neuroprzekaźników przekładają się na negatywną percepcję bodźców, co wiąże się z błędnymi reakcjami emocjonalnymi [9].

Metabolizm glukozy oraz związany z nim mózgowy przepływ krwi (*Cerebral Blood Flow* – CBF) w poszczególnych obszarach mózgu odzwierciedla aktywność neuronów i świadczy o ilości energii wydatkowanej na transmisję synaptyczną [32]. Potwierdza to obserwacja, że w tych rejonach mózgu pacjentów z MDD, które wykazywały zwiększony metabolizm glukozy w badaniu PET, w badaniu MRI stwierdzono redukcję istoty szarej kory mózgowej. I tak 85–90% aktywności metabolicznej glukozy jest zużywane na transmisję glutaminergiczną, zatem w rejonach mózgu o zwiększonym metabolizmie glukozy dochodzi do nadmiernej stymulacji receptorów N – metylo – D – asparginowych (NMDA) i sekrecji glutamianu. Kwas glutaminowy to główny neuroprzekaźnik pobudzający w korze przedczołowej (PFC) i hipokampie. W MDD dochodzi do upośledzenia plastyczności synaps glutaminergicznych, co dotyczy zarówno ich budowy, jak i funkcji. Zwiększenie transmisji glutaminergicznej w neuronach piramidowych PFC odpowiada za upośledzenie pamięci roboczej u osób z MDD [33]. Miejscem pobierania glutamianu w OUN są komórki glejowe, które pełnią ważną funkcję w regulacji aktywności receptora NMDA. Komórki glejowe, a w szczególności astrocycy przez kontrolę poziomu glutamianu chronią neurony przed apoptozą [29].

Mikroglej odgrywa rolę układu odpornościowego w OUN, m.in. przez zdolność do przebudowy synaps i tworzenia prawidłowych połączeń synaptycznych oraz przez syntezę czynników neurotroficznych. Wskazuje na to zwiększona aktywność tych komórek w regionach mózgu wrażliwych na stres, czyli w hipokampie, korze przedczołowej i ciele migdałowatym.

W odpowiedzi na przewlekły stres, który przyczynia się do rozwoju MDD, układ immunologiczny aktywuje mechanizmy neurobiologiczne oddziałujące na procesy uczenia się i pamięci. Pobudzenie układu immunologicznego polega na zwiększeniu poziomu mediatorów stanu zapalnego takich jak IL-1 β , IL-6 oraz czynników neurotroficznych: BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*) i TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), co powoduje aktywację mikrogleju [34]. Aktywacja mikrogleju następuje w odpowiedzi na spadek białka CX3CL1, do którego dochodzi w wypadku uszkodzenia neuronów. CX3CL1 jest chemokiną regulującą neuroimmunizację, bierze ona udział w plastyczności synaptycznej oraz regulacji funkcji poznawczych. Hipotezę zapalenia w OUN prowadzącego do apoptozy neuronów potwierdzają badania na myszach, u których niedobór CX3CR1 wiązał się ze zwiększoną ekspresją IL-1 β w komórkach mikrogleju w odpowiedzi na stymulację lipopolisacharydem (LPS). Efektem tych zmian było upośledzenie mechanizmów uczenia się, pamięci asocjacyjnej, przestrzennej – prowadziło to do zaburzeń w uczeniu motorycznym, czyli nabywaniu umiejętności ruchowych [35].

W badaniach na ludziach podanie endotoksyny skutkowało podwyższoną aktywnością jądra migdałowatego oraz dACC [36], co w praktyce oznacza, że stan zapalny w organizmie może zwiększać reaktywność jądra migdałowatego na stresory psychospołeczne. Biorąc pod uwagę, że stan zapalny w organizmie jest wynikiem choroby lub urazu, mechanizm zwiększonej aktywności jądra migdałowatego oraz dACC prowadzi do zwiększonej reaktywności na negatywne informacje, co biologicznie ma na celu unikanie ewentualnych zagrożeń w środowisku, z jakimi organizm, w którym pojawił się stan zapalny, mógłby sobie nie poradzić. Dodatkowo glukokortykosteroidy biorące udział w reakcji na stres mogą wywoływać trwałe uczulenie komórek mikrogleju, co wiąże się z ich przedłużoną aktywnością pomimo wygaszenia reakcji stresowej [37]. To zaś może odpowiadać za utrzymywanie się deficytów funkcji poznawczych po osiągnięciu remisji objawów depresyjnych.

Wpływ przewlekłej reakcji stresowej, jaką obserwuje się w MDD, na zmiany neurobiologiczne w mózgu w przebiegu MDD obrazuje również zwiększona aktywność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (*Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis* – HPA), która wzmacnia transmisję glutaminergiczną [32]. Przewlekła aktywacja osi stresu indukuje apoptozę komórek mózgu przejawiającą się spadkiem neuropilu w układzie korowo-limbicznym [38].

W nieco innym mechanizmie dochodzi do zmniejszenia objętości hipokampu, które u osób z MDD wynosiło od 8 do 19%. Spadek objętości hipokampu wynika ze wzrostu gęstości rozmieszczenia komórek glejowych, czyli niejako ich „upakowania”, oraz ze spadku ilości połączeń dendrytycznych. Zmiany strukturalne mają wpływ na przebieg kliniczny depresji, gdyż wykazano, że pacjenci z MDD, u których doszło do zmniejszenia objętości istoty szarej hipokampu, mają gorsze rokowanie, większe

ryziko nawrotu i bardziej przewlekły przebieg choroby [32]. Ponadto dowiedziono, że zmiany w istocie szarej u pacjentów z MDD wpływają na występowanie deficytów funkcji wykonawczych, zmniejszenie szybkości przetwarzania bodźców oraz osłabienie pamięci [39].

Możliwości leczenia zaburzeń poznawczych w MDD

Wdrożenie skutecznego leczenia w jak najwcześniejszej fazie MDD jest bardzo istotne, gdyż dłuższy czas trwania choroby u pacjentów wiąże się z większą redukcją objętości istoty szarej w strukturach korowo-limbicznych [30] oraz mniejszą podatnością na farmakoterapię [40]. U pacjentów, którzy w przebiegu MDD wykazują deficyty funkcji poznawczych oraz u tych, u których udało się osiągnąć remisję objawów depresyjnych, ale utrzymują się nadal dysfunkcje poznawcze, warto byłoby rozważyć leki o udowodnionym działaniu prokognitywnym.

Badania pokazują, że klasyczne leki przeciwdepresyjne (*Tricyclic Antidepressants* – TCA) są mało skuteczne w leczeniu zaburzeń poznawczych u pacjentów z MDD, prawdopodobnie ze względu na efekt antycholinergiczny [41]. Istnieją natomiast dowody, że niektóre leki z grupy SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*), SRNI (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitor*), modulatory dopaminy (bupropion), modulatory noradrenaliny i serotoniny (mirtazapina) oraz inhibitory norepinefryny (reboksetyna) wykazują działanie prokognitywne [42], przy czym leki działające na więcej niż jeden neuroprzebieg wydają się lepszym wyborem u pacjentów z zaburzeniem funkcji poznawczych.

Wśród leków z grupy SSRI przy stosowaniu escitalopramu [43–45], paroksetyny [46–49] i fluoksetyny [50–52] wykazano ogólną poprawę w zakresie procesów poznawczych, natomiast sertralina działała pozytywnie na funkcje wykonawcze, uwagę i spowolnienie psychomotoryczne [53]. Wenlafaksyna jako lek z grupy SNRI również poprawia uwagę i funkcje wykonawcze [50], a duloksetyna dodatkowo wpływa na procesy pamięciowe [43, 44, 54].

Badania z zastosowaniem bupropionu jako inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, mającego niewielki wpływ na wychwyty zwrotne serotoniny, ujawniły jego działanie prokognitywne w zakresie poprawy szybkości przetwarzania informacji oraz pamięci werbalnej i wzrokowo-przestrzennej [45, 47, 55]. Mirtazapina, która należy do leków blokujących receptory adrenergiczne i serotonergiczne (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants* – NaSSA), nasila przebieg noradrenergiczne i serotonergiczne przez działanie na receptor 5-HT_{1A}. Wykazano poprawę w zakresie pamięci roboczej, szybkości przetwarzania informacji i funkcji wykonawczych u pacjentów przyjmujących ten lek przez sześć miesięcy [56]. Reboksetyna z kolei jest selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, który zwiększał szybkość powrotu prawidłowych funkcji poznawczych oraz miał korzystny wpływ na zdolność utrzymania uwagi u pacjentów w 56 dniu leczenia w porównaniu z paroksetyną i placebo [46].

Podjętą decyzję o wyborze leku przeciwdepresyjnego u pacjenta z deficytami poznawczymi w przebiegu MDD, warto uwzględnić dużą metaanalizę, w której działanie

prokognitywne leków było oceniane pod względem uzyskania przez pacjentów poprawy w teście DSST (*Digit Symbol Substitution Test*). Wykazano, że pacjenci przyjmujący SSRI, inhibitory monoaminooksydazy (MAO) i TCA osiągnęli gorsze wyniki w teście DSST w porównaniu z osobami stosującymi placebo, zaznaczając jednocześnie, że w przypadku TCA wyniki były znacząco gorsze. Porównując poszczególne leki przeciwdepresyjne, przy stosowaniu wortioksetyny, duloksetyny i sertraliny obserwowano poprawę w DSST, przy czym wortioksetyna była jedynym lekiem przeciwdepresyjnym wykazującym statystycznie istotną różnicę w porównaniu z placebo [57].

Wortioksetyna, choć została zakwalifikowana jako lek z grupy SSRI, jest opisywana jako „multimodalny modulator serotoniny”. Wykazuje antagonizm wobec receptora 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, agonizm receptora 5-HT_{1A}, częściowy agonizm receptora 5-HT_{1B} i jest inhibitorem transportera 5-HT. Przekłada się to na wpływ wortioksetyny na pozakomórkowe stężenie serotoniny, acetylocholino, noradrenaliny i histaminy [58].

W badaniach na zwierzętach wykazano, że wortioksetyna w większym stopniu niż SSRI wpływa na wzrost poziomu serotoniny w hipokampie i przyśrodkowym obszarze kory przedczołowej, a więc w obszarach odpowiedzialnych za zaburzenie funkcji poznawczych w przebiegu MDD. Wortioksetyna zwiększa również pozakomórkowe stężenie noradrenaliny, dopaminy, acetylocholino i histaminy (HA) w korze przedczołowej, prawdopodobnie przez modulację serotoniny [58]. Ma wpływ na efekty kliniczne, gdyż ustalono, że aby SSRI były skuteczne, muszą być podawane w dawkach wysycających transporter serotoniny w około 80%. Podając dawki wortioksetyny: 5 mg, 10 mg, 20 mg, uzyskano wysycenie transportera serotoniny na poziomie kolejno 50%, 65% i powyżej 80% [30].

Poprawa funkcji poznawczych po wortioksetynie wynika z jej wpływu na neuroplastyczność mózgu [30, 57]. Odpowiada za to mechanizm regulacji ekspresji genów, które modulują czynniki wzrostu, receptory i białka sygnałowe mające udział w neurogeniezie i tworzeniu nowych połączeń synaptycznych. Są to m.in.: czynnik neurotropowy pochodzenia mózgowego (BDNF), kinaza zależna od wapnia/kalmoduliny II, rodzina białek Wnt i podjednostki receptorów glutaminergicznych, które odgrywają istotną rolę w procesach uczenia się oraz pamięci na poziomie hipokampu [30].

Ważnym aspektem działania wortioksetyny są również jej właściwości przeciwutleniające, co wpływa na hamowanie kaskady stresu oksydacyjnego w komórkach układu odpornościowego. Dodatkowo wpływ na odpowiedź układu immunologicznego obrazuje także zmniejszenie procesu różnicowania się monocytów do makrofagów, biorących udział w reakcji zapalnej. Lek ten hamuje również ekspresję genu odpowiedzialnego za receptor PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor*), który jest związany z proliferacją komórek i przebiegiem stanu zapalnego. Agoniści tego receptora mogą wykazywać aktywność przeciwdepresyjną przez ich zdolność do zmniejszania poziomu czynników prozapalnych takich jak IL-1 β , IL-6 i TNF- α . Neuroprotektoryne właściwości wortioksetyny wynikają zatem nie tylko z hamowania receptora 5-HT₃, ale także z jej działania na receptory jądrowe na poziomie komórek układu odpornościowego [54].

Przytoczone dane wskazują, że wortioksetyna jest dobrym wyborem jako lek pierwszego rzutu w depresji z upośledzeniem funkcji poznawczych. Jej stosowanie

powinno być zalecane w terapii MDD tam, gdzie pomimo leczenia przeciwdepresyjnego utrzymują się zaburzenia funkcji poznawczych.

Duloksetyna jest lekiem hamującym wychwyt zwrotny zarówno serotoniny, jak i norepinefryny. Jej dwukierunkowe działanie oraz – podobnie jak w wypadku wortioksetyny – właściwości neuroprotektoryjne są odpowiedzialne za poprawę deficytów poznawczych w MDD [59]. W badaniach na hipokampie myszy intoksykowanym kwasem kainowym po podaniu duloksetyny zaobserwowano hamowanie apoptozy neuronów. Dodatkowo duloksetyna wykazywała działanie immunomodulujące przez zmniejszenie aktywacji komórek mikrogleju w odpowiedzi na stres oksydacyjny. Efektem tego działania była supresja cytokin prozapalnych, biorących udział w patogenezie MDD [60, 61]. Ważnym aspektem leczenia duloksetyną jest to, że stosowana u pacjentów w podeszłym wieku w dawce 60 mg/d wpływa na poprawę pamięci i uczenia się werbalnego, ale nie różni się od placebo w zakresie poprawy uwagi i funkcji wykonawczych [59].

W badaniu porównującym efekty leczenia wortioksetyną (5 mg/d), duloksetyną (60 mg/d) i placebo u pacjentów w podeszłym wieku z MDD wykazano, że pacjenci niemal dwukrotnie częściej rezygnowali z leczenia z powodu objawów niepożądanych w wypadku duloksetyny niż przy stosowaniu wortioksetyny (9,9% vs. 5,8%). Oba leki wykazywały wpływ na poprawę pamięci i uczenia się werbalnego, ale tylko wortioksetyna istotnie poprawiała również funkcje wykonawcze, uwagę i napęd. Wортиoksetyna wykazała również przewagę nad placebo w testach oceniających szybkość przetwarzania informacji oraz pamięć werbalną [62].

Metaanaliza trzech randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem wortioksetyny i duloksetyny również dowiodła, że jedynie w wypadku wortioksetyny uzyskano istotną statystycznie poprawę w teście DSST w stosunku do placebo. Gdy porównywano wortioksetynę z duloksetyną, także stwierdzono istotną statystycznie różnicę w wynikach DSST na korzyść wortioksetyny [63].

Alternatywą dla leczenia MDD przy nieskuteczności metod farmakologicznych jest powtarzalna przeczaszkowa stymulacja mózgu (*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* – rTMS). Terapia ta, zaaprobowana w depresji odpornej na leczenie, polega na wywoływaniu polem magnetycznym aktywności elektrycznej głównie w lewej grzbietowo-bocznej korze przedczołowej [64, 65]. W kilku dużych randomizowanych badaniach klinicznych stwierdzono związek pomiędzy stosowaniem rTMS a poprawą funkcji poznawczych [66].

Podsumowanie

Lecząc pacjentów z MDD, powinniśmy zwracać uwagę nie tylko na objawy afektywne, które w codziennej praktyce klinicznej są głównym celem naszych działań terapeutycznych, ale także na zaburzenia poznawcze, jakie mogą się utrzymywać po osiągnięciu remisji objawów depresyjnych. Ich leczenie jest o tyle ważne, że oprócz tego, iż upośledzają jakość życia naszych pacjentów, to dodatkowo informują nas pośrednio (jako endofenotyp depresji) o procesie patofizjologicznym w CUN, który leży u podłoża depresji. Zaburzenia funkcji poznawczych jako przejawy tego procesu zwiększają ryzyko nawrotu depresji oraz zmniejszają podatność na farmakoterapię.

Obecnie mamy coraz więcej dowodów na to, że stosowane przez nas leki przeciwdepresyjne mogą poprawiać funkcje poznawcze niezależnie od ich wpływu na objawy afektywne. Najwięcej danych przemawia na korzyść wortioksetyny i duloksetyny, przy czym z badań wynika, że wortioksetyna wykazuje większy wpływ na funkcje poznawcze niż duloksetyna.

Piśmiennictwo

1. Friedrich MJ. *Depression is the leading cause of disability around the world*. JAMA. 2017; 317(15): 1517.
2. Bromet EJ, Kessler RC. *The epidemiology of depression across cultures*. Annu. Rev. Public Health. 2013; 34: 119–138.
3. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. *What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression*. Psychiatr. Serv. 2009; 60(11): 1439–1445.
4. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW i wsp. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence*. Arch. Gen. Psychiatry. 1991; 48(9): 851–855. <http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810330075011>.
5. García CI, Villa MJA. *Residual symptoms in depression*. Actas Esp. Psiquiatr. 2009; 37(2): 101–105.
6. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ, McIntyre RS, McIntosh D, MacQueen GM i wsp. *Functional recovery in Major Depressive Disorder: Focus on early optimized treatment*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2016; 18(5). Doi: 10.4088/PCC.15r01926. <http://www.psychiatrist.com/PCC/article/Pages/2016/v18n05/15r01926.aspx>.
7. Taylor DJ, Walters HM, Vittengl JR, Krebaum S, Jarrett JB. *Which depressive symptoms remain after response to cognitive therapy of depression and predict relapse and recurrence?* J. Affect. Disord. 123(1–3): 181–187.
8. Conradi HJ, Ormel J, Jonge de P. *Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study*. Psychol. Med. 41(6): 1165–1174.
9. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. *The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression*. Ann. Gen. Psychiatry. 2015; 14(1): 1–7.
10. Wojcik GM, Masiak J, Kawiak A, Schneider P, Kwasniewicz L, Polak N i wsp. *New protocol for quantitative analysis of brain cortex electroencephalographic activity in patients with psychiatric disorders*. Front. Neuroinform. 2018; 12: 27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29881339>
11. Wojcik GM, Masiak J, Kawiak A, Kwasniewicz L, Schneider P, Polak N i wsp. *Mapping the human brain in frequency band analysis of brain cortex electroencephalographic activity for selected psychiatric disorders*. Front. Neuroinform. 2018; 12: 73. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2018.00073/full>.
12. Gotlib IH, Joormann J. *Cognition and depression: Current status and future directions*. Annu. Rev. Clin. Psychol. 2010; 6(1): 285–312. <https://doi.org/10.1146/annurev>.
13. Hammer-Helmich L, Haro J.M, Jönsson B, Melac A.T NS. et al. *Functional impairment in patients with major depressive disorder: The 2-year PERFORM study*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018; 14: 239–49.

14. Burgess PS, Simons J. *Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. Effectiveness of Rehabilitation for Cognitive Deficits*. 2005. 211-231 p.
15. Rakoczy W. *Neuropsychologiczna ocena funkcji wykonawczych – przegląd*. Postępy Psychiatrii i Neurologii. 2015; 24(2): 99–105.
16. Baddeley A. *Working memory, thought, and action*. Oxford Psychology Series, vol. 45. New York, NY: Oxford University Press; 2007. S. 1–432.
17. Talarowska M, Zajączkowska M, Gałeczki P. *Cognitive functions in first-episode depression and recurrent depressive disorder*. Psychiatr. Danub. 2015; 27(1): 38–43.
18. Oroń A. *Working memory and its role in learning and memory processes*. Nowa Audiofonologia. 2015; 4(3): 33–41.
19. Buyukdura JS, McClintock SM, Croarkin PE. *Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2010; 35(2): 395–409.
20. Sobin C, Mayer L, Endicott J. *The motor agitation and retardation scale: a scale for the assessment of motor abnormalities in depressed patients*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10(1):85–92.
21. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. *Cognitive dysfunction in depression: Neurocircuitry and new therapeutic strategies*. Neurobiol. Learn. Mem. 2011; 96(4): 553–563. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.006>.
22. Glahn DC, Curran JE, Winkler AM, Carless MA, Kent JW Jr, Charlesworth JC i wsp. *High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes*. Biol. Psychiatry 2012; 71(1): 6–14. https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/SANTE/BPR – Public/Library/stakeholder_consultation/Position SNCF sur la créosote – Réponse à la CE.pdf.
23. Dooley LN, Kuhlman KR, Robles TF, Eisenberger NI, Craske MG, Bower JE. *The role of inflammation in core features of depression: Insights from paradigms using exogenously-induced inflammation*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2018; 94: 219–237.
24. Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J i wsp. *Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: A prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study*. Arch. Gen. Psychiatry. 2004; 61(9): 877–889.
25. Stuhmann A, Dohm K, Kugel H, Zwanzger P, Redlich R, Grotegerd D i wsp. *Mood-congruent amygdala responses to subliminally presented facial expressions in major depression: Associations with anhedonia*. J. Psychiatry Neurosci. 2013; 38(4): 249–258.
26. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. *Neural mechanisms of the cognitive model of depression*. Nat. Rev. Neurosci. 2011; 12(8): 467–477. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3027>.
27. Stevens FL, Hurley RA, Taber KH. *Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion*. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2011; 23(2): 121–125. <http://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.23.2.jnp121>.
28. Etkin A, Egner T, Kalisch R. *Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex*. Trends Cogn. Sci. 2011; 15(2): 85–93.
29. Stockmeier CA, Rajkowska G. *Cellular abnormalities in depression: Evidence from postmortem brain tissue*. Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6(2): 185–197.
30. Pehrson AL, Leiser SC, Gulinello M, Dale E, Li Y, Waller JA i wsp. *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; 753: 19–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.044>.

31. Drevets WC, Savitz J, Trimble M. *The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders*. CNS Spectr. 2008; 13(8): 663–681.
32. Drevets WC. *Neuroplasticity in mood disorders*. Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6(2): 199–216.
33. Yuen EY, Liu W, Karatsoreos IN, Ren Y, Feng J, McEwen BS i wsp. *Mechanisms for acute stress-induced enhancement of glutamatergic transmission and working memory*. Mol. Psychiatry. 2011; 16(2): 156–170.
34. Réus GZ, Moura de AB, Silva RH, Resende WR, Quevedo J. *Resilience dysregulation in major depressive disorder: Focus on glutamatergic imbalance and microglial activation*. Curr. Neuropharmacol. 2018; 16(3): 297–307. <http://eurekaselect.com/153645>.
35. Rogers JT, Morganti JM, Bachstetter AD, Hudson CE, Peters MM, Grimmig BA i wsp. *CX3CR1 deficiency leads to impairment of hippocampal cognitive function and synaptic plasticity*. J. Neurosci. 2011; 31(45): 16241–16250.
36. Muscatell KA, Moieni M, Inagaki TK, Dutcher JM, Jevtic I, Breen EC i wsp. *Exposure to an inflammatory challenge enhances neural sensitivity to negative and positive social feedback*. Brain Behav. Immun. 2016; 57: 21–29.
37. Ménard C, Pfau ML, Hodes GE, Russo SJ. *Immune and neuroendocrine mechanisms of stress vulnerability and resilience*. Neuropsychopharmacology. 2017; 42(1): 62–80.
38. Drevets WC, Price JL, Furey ML. *Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression*. Brain Struct. Funct. 2008; 213(1–2): 93–118.
39. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Boehmer K, McKinstry RC, MacFall JR i wsp. *Support for the vascular depression hypothesis in late life depression: Results from a two site prospective antidepressant treatment trial*. Arch. Gen. Psychiatry. 2010; 67(3): 277–285.
40. Bukh JD, Bock C, Vinberg M, Kessing LV. *The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome*. J. Affect. Disord. 2013; 145(1): 42–48. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2012.07.008>.
41. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. *The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015; 19(2): 1–13.
42. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P i wsp. *Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: Determinants, substrates, and treatment interventions*. Depress. Anxiety. 2013; 30(6): 515–527.
43. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Guàrdia-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(9): 855–863.
44. Herrera-Guzmán I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferré E, Herrera-Guzmán D, Gómez-Carbajal L, Peña-Olvira M i wsp. *Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder*. Psychiatry Res. 2010; 177(3): 323–329.
45. Soczynska JK, Ravindran LN, Styra R, McIntyre RS, Cyriac A, Manierka MS i wsp. *The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: Results from a randomized controlled trial*. Psychiatry Res. 2014; 220(1–2): 245–250. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165178114005757?via%3Dihub>.
46. Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE. *Reboxetine versus paroxetine versus placebo: Effects on cognitive functioning in depressed patients*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2003; 18(1): 9–14.

47. Gorlyn M, Keilp J, Burke A, Oquendo M, Mann JJ, Grunebaum M. *Treatment-related improvement in neuropsychological functioning in suicidal depressed patients: Paroxetine vs. bupropion*. Psychiatry Res. 2015; 225(3): 407–412. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25555415>.
48. Deuschle M, Kniest A, Niemann H, Erb-Bies M, Colla N, Hamann B i wsp. *Impaired declarative memory in depressed patients is slow to recover: Clinical experience*. Pharmacopsychiatry. 2004; 37(4): 147–151.
49. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A i wsp. *Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23(2): 155–168.
50. Chang HH, Lee IH, Gean PW, Lee SY, Chi MH, Yang YK i wsp. *Treatment response and cognitive impairment in major depression: Association with C-reactive protein*. Brain Behav. Immun. 2012; 26(1): 90–95.
51. Richardson JS, Keegan DL, Bowen RC, Blackshaw SL, Cebrian-Perez S, Dayal N i wsp. *Verbal learning by major depressive disorder patients during treatment with fluoxetine or amitriptyline*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1994; 9(1): 35–40.
52. Levkovitz Y, Caftori R, Avital A, Richter-Levin G. *The SSRIs drug fluoxetine, but not the noradrenergic tricyclic drug desipramine, improves memory performance during acute major depression*. Brain Res. Bull. 2002; 58(4): 345–350.
53. Constant EL, Adam S, Gillain B, Seron X, Bruyer R, Seghers A. *Effects of sertraline on depressive symptoms and attentional and executive functions in major depression*. Depress. Anxiety. 2005; 21(2): 78–89.
54. Talmon M, Rossi S, Pastore A, Cattaneo CI, Brunelleschi S, Fresu LG. *Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/macrophages*. Br. J. Pharmacol. 2018; 175(1): 113–124.
55. Herrera-Guzmán I, Gudayol-Ferré E, Lira-Mandujano J, Herrera-Abarca J, Herrera-Guzmán D, Montoya-Pérez K i wsp. *Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive effects of bupropion in patients with major depressive disorder*. Psychiatry Res. 2008; 160(1): 72–82.
56. Borkowska A, Drozd W, Ziółkowska-Kochan M, Rybakowski J. *Enhancing effect of mirtazapine on cognitive functions associated with prefrontal cortex in patients with recurrent depression*. Neuropsychopharmacol. Hung. 2007; 9(3): 131–136.
57. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. *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*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018; 21(2): 97–107.
58. Connolly KR, Thase ME. *Vortioxetine: A new treatment for major depressive disorder*. Expert Opin. Pharmacother. 2016; 17(3): 421–431. <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2016.1133588>.
59. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ i wsp. *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; 164(6): 900–909.
60. Park JA, Lee CH. *Neuroprotective effect of duloxetine on chronic cerebral hypoperfusion-induced hippocampal neuronal damage*. Biomol. Ther. (Seoul). 2018; 26(2): 115–120.
61. Choi HS, Park JH, Ahn JH, Hong S, Cho JH, Won MH i wsp. *The anti-inflammatory activity of duloxetine, a serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor, prevents kainic acid-induced hippocampal neuronal death in mice*. J. Neurol. Sci. 2015; 358(1–2): 390–397.

62. Katona C, Hansen T, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol. 2012;27(4):215–23.
63. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. *The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials*. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug;24 doi: 10.1093/ijnp/pyw055. [Epub ahead of print].
64. George MS, Lisanby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M i wsp. *Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial*. Arch. Gen. Psychiatry. 2010;67(5):507–16.
65. George MS, Taylor JJ, Short EB. *The expanding evidence base for rTMS treatment of depression*. Curr. Opin. Psychiatry. 2013; 26(1): 13–18.
66. Serafini G, Pompili M, Belvederi Murri M, Respino M, Ghio L, Girardi P i wsp. *The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive performance in treatment-resistant depression. A systematic review*. Neuropsychobiology. 2015; 71(3): 125–139.

Adres: Agnieszka Czerwińska
Katedra Psychiatrii
Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich
50-367 Wrocław, Wybrzeże L. Pasteura 10
e-mail: psych.agnieszka.czerwinska@gmail.com

Otrzymano: 6.01.2019
Zrecenzowano: 13.02.2019
Otrzymano po poprawie: 19.02.2019
Przyjęto do druku: 6.03.2019