

Alina Borkowska, Ilona Pietrzak, Janusz Rybakowski

Działanie prokognitywne moklobemidu w depresji naczyniowej

Procognitive influence of moclobemide in vascular depression

Zakład Neuropsychologii Klinicznej CM UMK w Bydgoszczy
Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Streszczenie

U 23 osób z depresją na podłożu zmian naczyń mózgowych wykonano badania kliniczne i neuropsychologiczne pamięci operacyjnej przed i po 3 miesiącach leczenia moklobemidem. U wszystkich badanych chorych stwierdzono przed leczeniem istotne osłabienie ogólnych sprawności poznawczych i nasilenie deficytów pamięci operacyjnej. Leczenie moklobemidem powodowało poprawę w zakresie objawów depresji i funkcji poznawczych. Poprawa wykonania testów neuropsychologicznych, z wyjątkiem testu Stroopa B, nie korelowała ze stopniem poprawy w zakresie objawów depresji.

Summary

Clinical assessment and neuropsychological tests measuring working memory were performed in 23 patients with depression secondary to cerebrovascular changes, before and after three-month treatment with moclobemide. Before treatment, significant global cognitive deficit and working memory disturbances were found in all investigated patients. Treatment with moclobemide resulted in an improvement of depressed symptoms and cognitive functions. The improvement of performance on neuropsychological tests, except for Stroop test B, did not show correlation with the level of improvement of depressed symptoms.

Słowa kluczowe: depresja naczyniowa, moklobemid, dysfunkcje poznawcze

Key words: vascular depression, moclobemide, cognitive dysfunctions

Wstęp

Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji stanowią jeden z elementów obrazu klinicznego choroby afektywnej. Niektóre zaburzenia mogą wiązać się z nasileniem objawów psychopatologicznych depresji, inne natomiast są bardziej utrwalone i mogą występować także w okresach remisji choroby (Fossati i wsp. 2001; Dozois i wsp. 2001; Martinez Aran 2002, 2004).

W okresie nasilenia objawów depresyjnych najczęściej występuje zmniejszenie szybkości psychomotorycznej, osłabienie uwagi (zwłaszcza czujności

i selektywności), zaburzenia funkcji przestrzennych oraz różnych aspektów pamięci i uczenia. W ostatnim czasie większą uwagę zwrócono na zjawisko hipofrontalności w depresji, co znajduje odzwierciedlenie w gorszym wykonaniu większości testów badających różne aspekty pamięci operacyjnej oraz wyraźnie gorszym funkcjonowaniu chorych na depresję (Degl' Innocenti i wsp. 1998; Basso 1999; Borkowska i Rybakowski 2001; Fossati i wsp. 1999; 2002).

W badaniach neuroobrazowych u chorych na depresję wykazano różnorodne anomalie strukturalne mózgu, m.in. pod postacią ognisk hiperintensywnych w istocie białej, zmniejszenia objętości jądra ogoniastego, skorupy, mózdzku i kory czołowej (Viedebach i wsp. 2001). Występowanie ognisk hiperintensywnych może wskazywać na zaburzenia czynności naczyń mózgowych, u części chorych na depresję w przebiegu choroby afektywnej. Natomiast wiele innych badań pokazuje, że ryzyko wystąpienia depresji oraz deficytów poznawczych u chorych ze zmianami naczyniowymi mózgu jest niezwykle duże (Turner-Stokes i wsp. 2002; Naarding i wsp. 2003).

U osób po udarach mózgu zaburzenia funkcji poznawczych mogą dotyczyć wielu obszarów, natomiast ich stopień i charakter najczęściej jest związany z miejscem, wielkością i charakterem uszkodzenia mózgu. U chorych po udarze mózgu w około 80% przypadków występuje konieczność stosowania leków przeciwdepresyjnych, a u około 25% chorych rozwija się otępienie (Lebert 2004). Badania autorów z Wielkiej Brytanii wskazują, że u osób po udarze mózgu, bez otępienia, występują znacznego stopnia zaburzenia uwagi oraz pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, a także zaburzenia pamięci, orientacji i funkcji werbalnych (Stephens i wsp. 2004), zaś autorzy amerykańscy stwierdzają, że podobne deficyty neuropsychologiczne w zakresie pamięci krótkotrwałej, zmniejszenia szybkości psychomotorycznej oraz nasilenia objawów depresyjnych występują zarówno u chorych po udarze mózgu bez otępienia, jak i z otępieniem (Nyenhuis i wsp. 2004).

Moklobemid jest lekiem przeciwdepresyjnym nowej generacji, selektywnym i odwracalnym inhibitorem monoaminooksydazy typu A (MAO-A). Farmakologiczny mechanizm działania moklobemidu wiąże się ze zwiększaniem przez lek poziomu serotoniny, noradrenaliny i dopaminy w ośrodkowym układzie nerwowym. Ze względu na inny profil działania farmakologicznego w porównaniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (brak działania antycholinergicznego i sedatywnego), moklobemid może wywierać korzystniejsze działanie na funkcje poznawcze.

Badania funkcji poznawczych u osób zdrowych wykazały, że moklobemid w żadnej stosowanej dawce (do 400 mg) nie upośledza funkcji psychomotorycznych (Fairweather i Hindmarch 1993; Wesnes i wsp. 1997; Siepmann i wsp. 2004). Wykazano również korzystny wpływ moklobemidu na funkcje poznawcze w depresji nawracającej (Allain i wsp. 1992; Galderisi 1996; Borkowska i Rybakowski 2000), a także w depresji u chorych w starszym wieku (Fulton i Benfield 1996) oraz u chorych z otępieniem (Amrein i wsp. 1999).

W niniejszej pracy oceniano wpływ moklobemidu na objawy depresji i deficyty poznawcze u chorych z depresją, u których stwierdzono zmiany naczyniowe w mózgu.

Osoby badane

W badaniach uczestniczyły 23 osoby (15 kobiet i 8 mężczyzn) w wieku 51–74 lat (średnia wieku $62,2 \pm 6,3$), u których rozpoznano organiczny zespół depresyjny na podłożu zmian naczyń mózgowych (F06.32 wg klasyfikacji ICD 10). U wszystkich badanych depresja wiązała się z wystąpieniem zmian naczyniowych mózgu udokumentowanych badaniami neuroobrazowymi. Najczęstsze zmiany spowodowane były udarem mózgu (15 osób), zaś u 8 osób stwierdzono liczne ogniska niedokrwienne lub wielozawałowe w mózgu. W grupie chorych po udarze mózgu udar miał miejsce 2–4 lata wcześniej (średnio $2,8 \pm 4$ lat) i u 9 osób zlokalizowany był w lewej, zaś u 6 – w prawej półkuli mózgu. Wszystkie badane osoby były praworęczne.

Nasilenie objawów depresji w 17-punktowej skali Hamiltona wynosiło 16–28 p. (średnio $20,1 \pm 3,7$ p.). Czas choroby wynosił 1,8–4,3 lat (średnio $2,9 \pm 0,8$ lat).

Badania zostały wykonane przed rozpoczęciem leczenia w okresie depresji i po 3 miesiącach leczenia moklobemidem, w dawce 300–450 mg/doba (średnia dawka $345,7 \pm 47$) mg, w okresie poprawy klinicznej.

Metody badań

Do oceny nasilenia objawów depresji zastosowano 17-punktową skalę Hamiltona.

Oceny funkcji poznawczych dokonano przy użyciu skali *Mini-Mental-State-Examination* (MMSE) do oceny stopnia ogólnego upośledzenia funkcji poznawczych, a także testów TMT A do oceny szybkości psychomotorycznej, TMT B do oceny wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej, testu fluencji słownej (VF), testu Stroopa A do oceny sprawności czytania i testu Stroopa B do oceny werbalnej pamięci operacyjnej.

Wyniki badań

W tabeli 1. przedstawiono nasilenie objawów depresji oraz wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych przez badanych chorych przed i po 3 miesiącach leczenia moklobemidem.

Jak wynika z tabeli 1., po leczeniu moklobemidem badani chorzy uzyskali istotną poprawę objawową. Wykonanie testów neuropsychologicznych było również istotnie lepsze, poza TMT B. Może to świadczyć, że wzrokowo-przestrzenna pamięć operacyjna stanowiła u tych chorych deficyt utrwalony.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy wiekiem, wykształceniem, a wykonaniem testów neuropsychologicznych przed leczeniem u badanych chorych. Natomiast czas trwania choroby korelował z wynikami MMSE ($r = -0,62$, $p < 0,01$) oraz z wykonaniem TMT B ($r = 0,46$, $p < 0,05$). Świadczy to o gorszym wykonaniu obu testów u chorych z dłuższym czasem trwania choroby.

W tabeli 2. przedstawiono korelacje pomiędzy stopniem poprawy objawowej oraz dawką leku, a stopniem poprawy wykonania testów neuropsychologicznych przez badanych chorych.

Tabela 1. Nasilenie objawów depresji oraz wyniki uzyskane w testach neuropsychologicznych przez badanych chorych przed i po 3 miesiącach leczenia moklobemidem. Wartości średnie \pm SD

	przed leczeniem	po 3 miesiącach leczenia moklobemidem
Skala Hamiltona	20,13 \pm 3,7	10,30 \pm 3,2**
MMSE	22,39 \pm 4,7	24,39 \pm 4,5**
TMT A	64,56 \pm 28,3	55,69 \pm 17,3*
TMT B	201,52 \pm 86,6	188,39 \pm 86,8
VF	6,00 \pm 4,4	8,78 \pm 5,8**
Stroop A	47,04 \pm 16,4	45,04 \pm 16,4**
Stroop B	198,35 \pm 120,9	187,48 \pm 109,7**

Różnice w porównaniu z przed leczeniem istotne * $p < 0,05$,

** $p < 0,001$ test Wilcoxon

Tabela 2. Korelacje pomiędzy poprawą wykonania testów neuropsychologicznych po 3 miesiącach leczenia moklobemidem a procentem poprawy objawowej depresji i dawką dobową moklobemidu (współczynnik korelacji Spearmana)

	% poprawy objawowej	dawka leku
MMSE	0,21	-0,41*
TMT A	0,21	-0,02
TMT B	-0,06	0,13
VF	0,29	-0,13
Stroop A	0,20	0,15
Stroop B	0,55**	0,07

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Jak wynika z tabeli 2., z nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy stopniem poprawy objawowej, a stopniem poprawy wykonania testów neuropsychologicznych, poza testem Stroop B, w którym osoby z większą poprawą objawów depresji uzyskały lepszy wynik. Dawka leku korelowała z ogólną poprawą funkcji poznawczych w MMSE, natomiast nie miała wpływu na poziom poprawy w pozostałych testach neuropsychologicznych.

Omówienie wyników

W niniejszej pracy u chorych z depresją naczyniową stwierdzono istotne nasilenie objawów depresji, a także deficyty poznawcze w zakresie ogólnych sprawności poznawczych mierzonych MMSE, fluencji słownej oraz pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych mierzonych testem Stroopa B i TMT B. Koresponduje to z wynikami badań innych autorów, którzy wskazują, że u chorych po udarze mózgu

mogą wystąpić zarówno objawy depresji, jak i deficyty poznawcze (Lebert 2004; Dieguez i wsp. 2004), natomiast deficyty funkcji wykonawczych oraz werbalnych są najbardziej istotnymi dysfunkcjami u tych chorych (Stephens i wsp. 2004).

Po leczeniu moklobemidem badani chorzy uzyskali istotną poprawę objawową oraz poprawę wykonania większości testów neuropsychologicznych. Koresponduje to z wcześniejszymi wynikami badań, które wskazywały na skuteczność moklobemidu w leczeniu chorych z depresją i osłabieniem funkcji poznawczych (Allain i wsp. 1992; Fairweather i wsp. 1993; Bonnet, 2003). Wyniki wielu badań wskazywały, że moklobemid może być szczególnie korzystny w leczeniu depresji u chorych w starszym wieku i u osób z chorobami neurologicznymi i otępieniem (Galderisi 1996; Barak i wsp. 1999; Amrein i wsp. 1999).

W niniejszej pracy po trzech miesiącach leczenia moklobemidem stwierdzono u chorych z depresją naczyniową istotną poprawę wykonania większości testów neuropsychologicznych poza TMT B, oceniającym funkcje wzrokowo-przestrzennej pamięci operacyjnej. Może to wskazywać, że zaburzenia funkcji wzrokowo-przestrzennych, w tym aspektu wzrokowego pamięci operacyjnej są deficytami utrwalonymi i w mniejszym stopniu ulegają poprawie po leczeniu u tych chorych.

Zaznaczyć należy, że chociaż stwierdzono ogólną poprawę funkcji poznawczych w MMSE, zarówno przed, jak i po leczeniu moklobemidem, wyniki chorych utrzymywały się w tym teście na poziomie łagodnych zaburzeń poznawczych. Podobne wyniki uzyskali Talleli i wsp. (2004), którzy stwierdzili utrzymywanie się (pomimo adekwatnego leczenia) globalnego deficytu poznawczego ($MMSE < 24$ p) u ok. 40 % chorych po roku od udaru mózgu.

W niniejszym badaniu wyniki pozostałych testów, pomimo istotnej poprawy ich wykonania, również nie uległy poprawie do wartości osób zdrowych. Np. w teście fluencji słownej, chociaż badani chorzy uzyskali ponad 50-procentową poprawę wykonania testu, to i tak ich wyniki mieściły się w obszarze głębokiej patologii, gdyż wynik poniżej 26 słów w tym teście jest wynikiem nieprawidłowym. Potwierdza to obserwacje innych autorów, które wskazują na utrzymujące się, pomimo leczenia, deficyty poznawcze w różnych obszarach u chorych z depresją naczyniową (Butters i wsp. 2004; Nyenhuis i wsp. 2004).

W pracy nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy dawką dobową moklobemidu a stopniem poprawy wykonania testów neuropsychologicznych, poza większym stopniem poprawy w MMSE u chorych przyjmujących wyższą dawkę leku. Może to wskazywać, że u chorych z objawami depresji zastosowanie wyższej dawki leku może okazać się korzystne dla ogólnej sprawności funkcji poznawczych.

Nie stwierdzono również zależności pomiędzy procentem poprawy objawowej a stopniem poprawy wykonania testów badających funkcje poznawcze, poza testem Stroopa B, w którym osoby z większą poprawą w zakresie objawów depresji uzyskały większą poprawę w tym teście. Wskazuje to na możliwość większej poprawy werbalnej pamięci operacyjnej równoległe z większą poprawą objawów depresji. Jednakże brak korelacji pomiędzy stopniem poprawy objawowej a poprawieniem wyników w pozostałych testach wskazuje, że znaczenie może mieć tutaj specyficzne, korzystne działanie moklobemidu na funkcje poznawcze.

W naszych poprzednich badaniach wykonanych u chorych z depresją nawracającą stwierdzono również istotną poprawę w zakresie objawów depresji i funkcji poznawczych, a także brak korelacji pomiędzy poprawą wykonania zadań poznawczych i stopniem poprawy w zakresie objawów depresji (Borkowska i wsp. 2000). Moklobemid wykazuje więc korzystne działanie na funkcje poznawcze u chorych z depresją nawracającą, a także z depresją naczyniową.

Ostatnie badania wskazują, że zaburzenia funkcji poznawczych w depresji mogą mieć związek z osłabieniem neurogenezy, zwłaszcza w obszarze hipokampa, czego odzwierciedleniem mogą być zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza pamięci i uczenia. Problem ten u chorych z uszkodzeniem mózgu o różnej etiologii, również o podłożu zmian naczyniowych w mózgu, może być zatem szczególnie istotny. Jak wykazano, poprawa funkcji poznawczych po leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, w tym moklobemidem, może odzwierciedlać korzystne zmiany w zakresie neuroplastyczności. Świadczą o tym badania na modelach zwierzęcych, gdzie zaobserwowano istotną poprawę funkcji poznawczych po podaniu moklobemidu u myszy transgenicznym z upośledzoną czynnością receptorów glukokortykoidowych. Po leczeniu moklobemidem stwierdzono u nich normalizację czynności osi stresowej oraz poprawę funkcji związanych z hipokampem (Steckler i wsp. 2001).

Z działaniem neuroprotektynym moklobemidu łączy się również poprawę w zakresie objawów depresji i funkcji poznawczych u ludzi (Riderer i wsp. 2004). Pozwala to na uznanie moklobemidu za lek, który może być szczególnie korzystny w leczeniu depresji u osób z uszkodzeniami mózgu o różnej etiologii, u których stwierdza się dysfunkcje poznawcze.

Piśmiennictwo

1. Allain H., Lieury A., Brunet-Bourgin F., Mirabaud C., Trebon P., Le Coz F., Gandon J.M.: *Antidepressants and cognition: Comparative effects of moclobemide, viloxazine and maprotyline*, Psychopharmacology, 1992; 106: 56–61.
2. Amrein R., Martin J.R., Camaron A.M.: *Moclobemide in patients with dementia and depression*, Adv. Neurol. 1999; 80: 509–519.
3. Barak Y, Ur E, Achiron A.: *Moclobemide treatment in multiple sclerosis patients with comorbid depression: an open-label safety trial*, Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999; 1: 271–273.
4. Basso MR, Bornstein RA.: *Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task*, Neuropsychology 1999; 13: 557–563.
5. Bonnet U.: *Moclobemide: therapeutic use and clinical studies*, CNS Drug Rev., 2003; 9: 97–140.
6. Borkowska A., Rybakowski J.K.: *Wpływ moklobemidu na funkcje poznawcze w depresji*. W: *Moklobemid - atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA)*, red: Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A., Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2000: 97–105.
7. Borkowska A, Rybakowski J.K.: *Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar*, Bipolar Disorder 2001; 3: 88–94 .
8. Butters M.A., Whyte E.M., Nebes R.D., Begley A.E., Dew M.A., Mulsant B.H., Zmuda M.D., Bhalla R., Meltzer C.C., Pollock B.G., Reynolds C.F., Becker JT.: *The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression*, Arch Gen Psychiatry, 2004; 61: 587–595.
9. Degl' Innocenti A., H. Argen, Backman L.: *Executive deficits in major depression*. Acta Psychiatr. Scand. 1998; 97: 182–188.

10. Dieguez S., Staub F., Bruggimann L., Boguslavsky J.: *Is poststroke depression a vascular depression?* J. Neurol. Sci., 2004; 226: 53058.
11. Dozois D.J., Dobson K.S.: *Information processing and cognitive organization in unipolar depression: specificity and comorbidity issues*, J. Abnorm. Psychol. 2001; 110: 236–246.
12. Fairweather D.B., Kerr J.S., Hindmarch I.: *The effects of moclobemide on psychomotor performance and cognitive function*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1993; 8: 43–7.
13. Fossati P., Allilaire J.F., Ergis A.M., Raoux N., Amar G.: *Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia* Psychiatry Res. 1999; 89: 171–187.
14. Fossati P., Allilaire J.F., Ergis A.M.: *Problem-solving abilities in unipolar depression: comparison of performance on the modified version of the Wisconsin and the California sorting tests*. Psychiatry Res. 2001; 104: 145–156.
15. Fossati P., Allilaire J.F., Ergis A.M.: *Executive functioning in unipolar depression: a review*. Encephale 2002; 28: 97–107.
16. Fulton B., Benfield P.: *Moclobemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic use*. Drugs 1996; 52: 450–474.
17. Galderisi S., Mucci A., Bucci P., Mignone M.L., Maj M.: *Influence of moclobemide on cognitive functions of nine depressed patients: pilot trial with neuropsychological and neurophysiological indices*, Neuropsychobiology 1996; 33: 48–54.
18. Lebert F.: *Vascular Depression, limits of the concept*, Psychol Neuropsychiatr Vieil 2004; 2: 173–179.
19. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: *Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome*, Psychoter. Psychosom. 2002; 71: 39–46.
20. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. i wsp.: *Cognitive functions across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*, Am. J. Psychiatry 2004; 161: 262–270.
21. Naarding P., de Koning I., dan Kooten F., Dippel D.W., Janzing J.G., van der Mast R.C., Koudstaal P.J.: *Depression in vascular dementia*, Int. J. Geriatr. Psychiatry 2003; 4: 325–330.
22. Nyenhuis D.L., Gorelick P.B., Geenen E.J., Smith C.A., Gencheva E., Freels S., de Toledo-Morrell L.: *The pattern of neuropsychological deficits in Vascular Cognitive Impairment – No Dementia (Vascular CIND)*. Clin. Neuropsychol., 2004; 1: 41–49.
23. Riederer P., Lachenmayer L., Laux G.: *Clinical applications of MAO-inhibitors*. Curr. Med. Chem. 2004; 11: 2033–43.
24. Siepman M., Handel J., Mueck-Wyemann M. i wsp.: *The effects of moclobemide on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers*. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 81–87.
25. Steckler T., Rammes G., Sauvage M. i wsp.: *Effects of the monoamine oxidase A inhibitor moclobemide on hippocampal plasticity in GR-impaired transgenic mice*, J. Psychiatr. Res. 2001; 35: 29–42.
26. Stephens S., Kenny R.A., Rowan E., Allan L., Kalaria R.N., Bradbury M., Ballard C.G.: *Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2004; 11: 1053–1057.
27. Talelli P., Terzis G., Lekka N.P., Gioldasis G., Chrysanthopoulou A., Papapetropoulos T.: *Common carotid artery intima media thickness and post-stroke cognitive impairment*. J. Neurol. Sci. 2004; 223: 129–134.
28. Trichard C., Martinot J.L., Alagille M., Masure M.C., Hardy P., Ginestet D., Feline A.: *Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed in-patients: a longitudinal neuropsychological study*. Psychol. Med. 1995; 25: 79–85.
29. Turner-Stokes L.: *Poststroke depression: getting the full picture*. Lancet 2003; 361: 1757–1758.
30. Viedebach P.: *MRI findings in patients with affective disorders: a meta-analysis*, Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96: 157–168.
31. Wesnes K., Simpson P.M., Jansson B., Grahnen A., Weimann H.J., Kupperts H.: *Moxonidine and cognitive function: interactions with moclobemide and lorazepam*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52: 351–358.