

Функциональные нарушения у пациентов с большим депрессивным расстройством: разрешима ли проблема?

У пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) развиваются функциональные нарушения, способные оказать негативное влияние на многие аспекты повседневной жизни, включая работу, учебу, социальную и семейную жизнь. Установлено, что 96,9% пациентов с БДР, длящимся не менее 12 мес, страдают также от связанных с депрессией функциональных нарушений (хотя бы в одной сфере жизни), при этом 19,1% пациентов называют нарушения «очень тяжелыми». Респонденты с БДР также отмечают, что были неспособны работать или заниматься повседневными делами в среднем 35,2 дня за последний год (R.C. Kessler, 2003).

Функциональные нарушения при БДР часто становятся причиной утраты трудоспособности пациентов, что является значительным экономическим бременем для общества, поэтому функциональное восстановление – важная задача при лечении БДР. Однако эффект терапии антидепрессантами в данном аспекте недостаточно ясен. Казалось бы, облегчение симптомов депрессии у пациента должно сопровождаться функциональным улучшением, но имеющиеся данные указывают на то, что эта связь изменчива и сложна. Во многих случаях функциональные нарушения могут сохраняться независимо от регрессии симптомов депрессии (L.L. Judd et al., 2008; P.E. McKnight and T.V. Kashdan, 2009; I. Romera et al., 2010; D.V. Sheehan et al., 2011).

В клинических исследованиях с применением антидепрессантов оценивается их влияние на функциональный статус пациентов. С этой целью удобно использовать шкалу самооценки дезадаптации Шихана (Sheehan Disability Scale – SDS; D.V. Sheehan et al., 1996). SDS валидирована для использования у пациентов с БДР и чувствительна к эффектам терапии антидепрессантами (K.H. Sheehan and D.V. Sheehan, 2008).

Влияние вортиоксетина на симптомы депрессии и функциональный статус у пациентов с БДР. Докладная база

Мультимодальный антидепрессант вортиоксетин одобрен в США и ЕС для лечения взрослых пациентов с БДР. Вортиоксетин является ингибитором 5-HT транспортера, антагонистом 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D}, частичным агонистом 5-HT_{1B}, агонистом 5-HT_{1A} рецепторов. В доклинических исследованиях установлено, что он вызывает модуляцию нейротрансмиссии в системах серотонина, норадреналина, дофамина, холина, норэпинефрина, ацетилхолина, гистамина, ГАМК и глутамата (B. Bang-Andersen et al., 2011; A. Mork et al., 2012).

Показатели ремиссии симптомов (балл по шкале Монтомгери-Асберг для оценки депрессии (MADRS) ≤10) при приеме вортиоксетина в отдельных исследованиях составили: от 28,8 до 36,0% для дозы 5 мг; 21,4-36,0% для дозы 10 мг; 23,9-34,9% для дозы 15 мг; 29,3-38,4% для дозы 20 мг соответственно (D.S. Baldwin et al., 2012; J.P. Boulenger et al., 2014; N. Henigsberg et al., 2012; P.L. Jacobsen et al., 2015; R. Jain et al., 2013; A.R. Mahableshwarkar et al., 2013; A.R. Mahableshwarkar et al., 2015; A.R. Mahableshwarkar et al., 2015).

Опубликованный недавно метаанализ эффектов вортиоксетина у пациентов с БДР (шкала MADRS) показал, что 46-62% пациентов отвечали на лечение; 28-39% достигли ремиссии при приеме вортиоксетина в дозах 5-20 мг (M.E. Thase, 2016). Согласно полученным результатам функциональная ремиссия (балл SDS ≤6) через 6-8 нед лечения вортиоксетин в дозах 5, 10, 15 и 20 мг составила 25,5%; 30,4%; 30,9% и 31,2% соответственно.

В исследовании REVIVE при прямом сравнении вортиоксетина (10-20 мг) и агомелатина (25-50 мг) у пациентов с неадекватным ответом на монотерапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина лечение вортиоксетин обеспечило более значимое снижение суммарного балла SDS и баллов SDS в отдельных сферах жизни через 8 и 12 нед терапии

(S.A. Montgomery et al., 2014). В этом же исследовании оценивали влияние терапии антидепрессантами на функционирование пациента в семье с помощью шкалы депрессии и функционирования семьи (DFFS), специально разработанной для оценки влияния депрессии на семью с точки зрения пациента и его партнера. Исследователи считают, что данной проблеме следует уделять больше внимания, поскольку у лиц с депрессией семейные проблемы ведут к ухудшению симптомов заболевания.

В ходе наблюдения анализировали изменения исходного балла DFFS за 8 и 12 нед, а также сравнивали баллы DFFS у достигших и у не достигших ремиссии пациентов. Существенное улучшение показателей DFFS наблюдалось к 8-й нед терапии (-10,8; -7,9 для вортиоксетина и агомелатина соответственно) с дальнейшим улучшением к 12-й нед (-13,5; -11,0). Вортиоксетин превосходил агомелатин на 2,9 балла DFFS на 8-й нед (p<0,01) и 2,5 балла DFFS на 12-й нед терапии (p<0,05). На 8-й нед наблюдения у пациентов, достигших (n=142) и не достигших (n=233) ремиссии, разница в баллах DFFS составляла 11; на 12-й нед у пациентов, достигших (n=183) и не достигших (n=121) ремиссии, разница в баллах составляла 12. В целом эффект вортиоксетина значительно превосходил таковой агомелатина с точки зрения функционирования семьи и партнерских отношений, а также симптомов депрессии на 8-й и 12-й нед терапии (C. Francois et al., 2017).

В исследовании G. Wang и соавт. (2015) вортиоксетин в дозе 10 мг приводил к большему изменению суммарного балла SDS и баллов SDS в отдельных сферах относительно исходных значений по сравнению с венлафаксин в дозе 150 мг/сут после 8 нед лечения у взрослых пациентов с БДР.

Метаанализ влияния вортиоксетина на функциональный статус пациентов с БДР

В 2017 г. I. Florea, H. Loft и соавт. опубликовали результаты метаанализа результатов рандомизированных

плацебо-контролируемых исследований с участием 4216 пациентов с БДР. Было показано, что прием вортиоксетина в дозе 5-20 мг в сутки на протяжении 6-8 нед благоприятно влияет на функциональный статус пациентов. По сравнению с плацебо вортиоксетин в дозе 10 мг и 20 мг в сутки значительно улучшает показатели самооценки по шкале дезадаптации Шихана и приводит к функциональной ремиссии.

Эффективность и безопасность вортиоксетина у пациентов с БДР были продемонстрированы в серии краткосрочных и долгосрочных клинических исследований. Кроме того, в серии краткосрочных исследований с использованием SDS оценивалось влияние вортиоксетина на функционирование пациентов. Объединение результатов этих небольших, но имеющих сходный дизайн клинических исследований предоставляет больше данных для статистической обработки и позволяет на основе показателей SDS оценить влияние вортиоксетина на функциональный статус лиц с БДР и определить долю пациентов, достигших функциональной ремиссии по сравнению с группой плацебо.

Материалы и методы

В метаанализ включили все основные исследования вортиоксетина, в которых проводилась оценка по шкале SDS. Было отобрано 9 краткосрочных (6-8 нед) мультицентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, в параллельных группах, с фиксированной дозой клинических исследований с участием взрослых пациентов с БДР (возраст участников 18-75 лет). Дизайн и результаты всех 9 исследований ранее публиковались.

Все участники исследований соответствовали критериям БДР, длящихся ≥3 месяца, согласно Руководству по диагностике и статистическому учету психических расстройств (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000). Всем участникам было больше 18 лет. Согласно шкале MADRS оценка депрессии должна была

составлять ≥22 балла (в исследовании Mahableshwarkar et al., 2013), ≥30 баллов (Jain et al., 2013) или ≥26 баллов (во всех остальных исследованиях: Baldwin et al., 2012; Boulenger et al., 2014; Henigsberg et al., 2012; Jacobsen et al., 2015; Mahableshwarkar, Jacobsen, Chen, et al., 2015; Mahableshwarkar, Jacobsen, Serenko, et al., 2015; Takeda, 2013).

Во всех включенных в метаанализ исследованиях функциональные нарушения оценивались на основании шкалы самооценки дезадаптации, которая количественно измеряет нарушения функционирования пациента в различных сферах жизни: работа (школа); социальная жизнь (досуг); семья (домашние обязанности, быт). По каждому пункту пациент оценивал собственное функционирование согласно дискретной шкале от 0 (нет нарушений) до 1-3 (легкие нарушения), 4-6 (средние нарушения), 7-9 (тяжелые нарушения), 10 (очень тяжелые нарушения). Три оценки суммировали для получения общего балла в диапазоне от 0 до 30 (R.H. Sheehan, D.V. Sheehan, 2008; D.V. Sheehan et al., 1996). Показателем «функциональной ремиссии» считали балл ≤6.

Результаты

В 9 клинических исследованиях были рандомизированы 4216 пациентов, которые получали плацебо или вортиоксетин в дозе 5-20 мг/сутки. На момент включения в испытания у большинства пациентов (72,5%) было диагностировано БДР тяжелой степени (оценка по шкале MADRS ≥30 баллов). В группах, получавших вортиоксетин или плацебо, демографические характеристики были сходными; доля женщин составляла примерно 2/3 в каждой группе.

Суммарный балл SDS

Прием вортиоксетина в дозах 10 мг (n=445) и 20 мг (n=340) приводил к статистически значимому улучшению функционального статуса у пациентов (суммарный балл SDS) по сравнению с группой плацебо. Эффект от приема вортиоксетина в дозе 5 мг (n=564) или 15 мг (n=204) значимых отличий от результатов в группе плацебо не имел. Значения стандартизованного размера эффекта (SES) подтвердили клиническую значимость результатов изменения балла SDS относительно исходного уровня: -0,04 (5 мг), -0,24 (10 мг), -0,13 (15 мг) и -0,29 (20 мг).

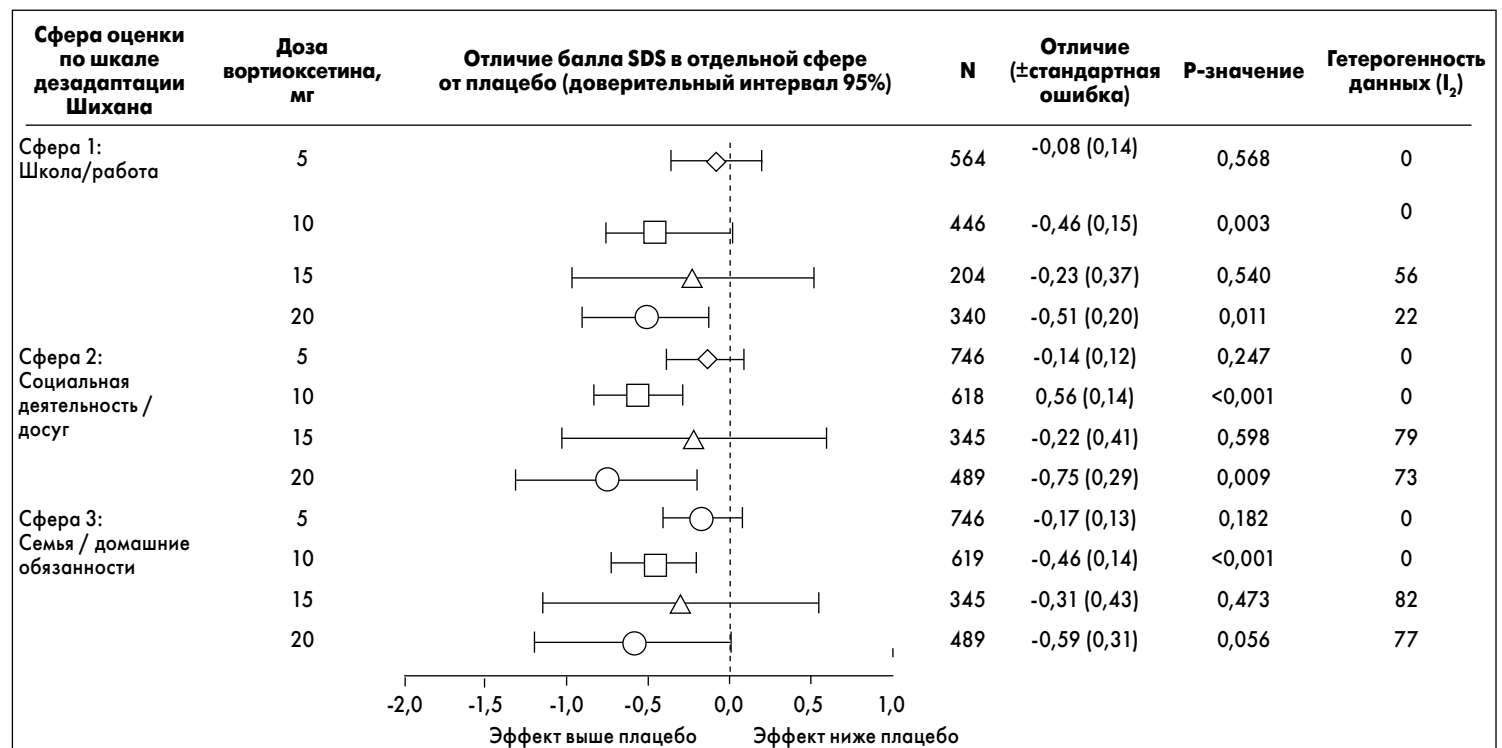


Рис. Метаанализ изменений баллов по отдельным сферам жизни по шкале дезадаптации Шихана (SDS) в сравнении с группой плацебо через 6-8 недель приема вортиоксетина: генеральная совокупность (полная выборка, модель со смешанными эффектами для повторных измерений)

Баллы SDS в отдельных сферах жизни

Прием вортиоксетина в дозе 10 мг приводил к статистически значимому улучшению по сравнению с группой плацебо во всех трех сферах: работа (школа), социальная жизнь (досуг), семья (быт).

Прием вортиоксетина в дозе 20 мг приводил к статистически значимому улучшению по сравнению с группой плацебо для двух сфер: работа (школа) и социальная жизнь (досуг). Для сферы семья (быт) изменение балла SDS составило -0,59. Эффект вортиоксетина в дозе 5 мг и 15 мг не имел статистически значимых различий с группой плацебо (рис.).

Анализ в подгруппах

Результаты ретроспективного метаанализа продемонстрировали положительное влияние вортиоксетина на функциональный статус пациентов с БДР тяжелой степени (балл MADRS ≥ 30) и (или) значительными исходными функциональными нарушениями (балл SDS ≥ 18), а также пациентов с высоким исходным уровнем тревожности (балл HAM-A ≥ 20). Так, прием вортиоксетина в дозе 10 мг приводил к статистически значимому улучшению балла SDS по сравнению с группой плацебо во всех четырех подгруппах: БДР тяжелой степени; значительные функциональные нарушения; БДР тяжелой степени и значительные функциональные нарушения; высокий уровень тревожности.

Статистически значимое различие по сравнению с группой плацебо также было установлено для вортиоксетина в дозе 20 мг в подгруппе пациентов со значительными исходными функциональными нарушениями. Среди пациентов, принимавших вортиоксетин в дозе 5 мг и 15 мг, статистически значимых различий с группой плацебо в изменении балла SDS не было выявлено ни для одной из подгрупп.

Функциональная ремиссия

По сравнению с группой плацебо шанс достижения ремиссии (odds ratio – OR) был статистически значимо выше у пациентов, принимавших вортиоксетин в дозах 10 мг ($n=490$; OR 1,7; $p<0,001$) и 20 мг ($p=0,021$). Не наблюдалось различий с группой плацебо при приеме вортиоксетина в дозе 5 мг. Отмечена слабая тенденция зависимости «доза-эффект» при анализе соотношения количество больных, получивших лечение / один случай достижения функциональной ремиссии (numbers needed to treat – NNT): для вортиоксетина в дозе 5 мг NNT=52; в дозе 10 мг – NNT=15; 15 мг – NNT=14; 20 мг – NNT=14.

Ремиссия по двум показателям

Метаанализ ремиссии по двум показателям (по MADRS ≤ 10 баллов и по SDS ≤ 6 баллов) у пациентов с исходным баллом SDS > 6 показал, что относительно группы плацебо ($n=182$; 17,5%) шансы достижения комбинированной ремиссии были статистически значимо выше у пациентов, принимавших вортиоксетин в дозах 10 мг (OR 1,8; $p<0,001$) и 20 мг (OR 1,6; $p=0,020$), с незначительной пользой от приема вортиоксетина в дозе 5 мг (OR 1,0; $p=0,764$) и 15 мг (OR 1,3; $p=0,262$).

Выводы метаанализа**I. Florea, H. Loft и соавт.**

Проведенные ранее исследования эффективности антидепрессантов у пациентов с БДР и высоким уровнем тревоги позволяют предположить, что эта группа пациентов часто плохо поддается лечению, демонстрируя более медленный или слабый ответ, повышенный риск возникновения побочных явлений и суицидальных мыслей (C. Andreescu et al., 2007; M. Fava et al., 2008).

Метаанализ, осуществленный I. Florea, H. Loft и соавт., показал, что ежедневный прием вортиоксетина в дозе 10 мг и 20 мг обеспечивает статистически и клинически значимое улучшение функционального статуса пациентов в краткосрочных исследованиях, что оценивали с помощью следующих показателей: изменение суммарного балла SDS от исходного до конечной точки в сравнении с плацебо; достижение функциональной ремиссии (балл SDS ≤ 6). Кроме того, вортиоксетин в дозе 10 мг в сутки показал клинически значимые положительные эффекты как на все отдельные аспекты функционирования в популяции (балл SDS в отдельных сферах), так

и на функционирование в целом (суммарный балл SDS) у пациентов с тяжелым БДР и/или значительными функциональными нарушениями или высоким исходным уровнем тревоги.

Согласно результатам метаанализа функциональные улучшения при приеме вортиоксетина в дозах 5–20 мг в сутки имеют тенденцию к зависимости «доза-эффект», за исключением дозы 15 мг. Никаких статистически значимых улучшений функционального статуса не было отмечено в группах, принимавших по 5 мг или 15 мг вортиоксетина в сутки. Чтобы объяснить это, нужны дальнейшие исследования, однако следует отметить, что эффект вортиоксетина в дозе 15 мг изучался только в 3 из 9 исследований, включенных в указанный метаанализ, и его статистически значимое отличие от плацебо было показано только в одном из них. Гетерогенность результатов по эффектам вортиоксетина в дозе 15 мг также была большей, чем для других доз (0; 0 и 48% для 5, 10 и 20 мг соответственно).

Таким образом, результаты этого метаанализа подтверждают, что у взрослых пациентов с БДР применение вортиоксетина в дозе 10 или 20 мг в сутки в дополнение к облегчению симптомов депрессии ассоциировано с улучшением функционального статуса и повышением вероятности достижения функциональной ремиссии по сравнению с плацебо.

Заключение

Эффективность терапии БДР в отношении функциональных исходов проблематично оценить из-за двунаправленной связи симптомов депрессии и функциональных нарушений, а также часто невыявленного функционального статуса пациента в преморбидный период (P.E. McKnight, T.V. Kashdan, 2009). Имеющиеся на сегодня данные показывают, что депрессия и функциональные симптомы не всегда идут в tandem, а необходимость лечить и то и другое недооценивается. Данные о влиянии антидепрессантов на функциональные

нарушения пациентов с БДР на сегодня недостаточно, но исследования с вортиоксетинем демонстрируют, что его прием положительно воздействует на функциональный статус таких больных. Для лучшего понимания проблемы и роли антидепрессантов в ее решении необходимо проведение дальнейших исследований.


Обзор подготовлен по материалам статей:

1. Florea I., Loft H., Danchenko N. et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain and Behavior*, 2017, 7(3): e00622.
2. Francois C., Nielsen R., Danchenko N., Williams V. The impact of antidepressant treatments on family functioning in adults with major depressive disorder: a post hoc comparison of vortioxetine and agomelatine. *Current Medical Research and Opinion*, 2017, 33(6): 1057-1066.

Подготовила **Татьяна Ткаченко**



**БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ
НА САЙТІ
BRINTELLIX.COM.UA**






Брінтеллікс

вортіоксетин

**Подбайте про більше,
ніж лише про настрій**

**БРІНТЕЛЛІКС – АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ
ДІЇ З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ**

-  Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії у різних груп пацієнтів¹⁻³
-  Брінтеллікс суттєво поліпшує когнітивні функції у пацієнтів з депресією^{2,4}
-  Початкова та підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
Торгова назва: Брінтеллікс®. **Регістраційне посвідчення** № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Діюча речовина:** вортиоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортиоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортиоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₁ 5-HT_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У діапазоні доз вортиоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідає результатам досліджень у дорослого населення. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні гнучких доз у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування існуючого епізоду ДЗЗС/СБЗН вортиоксетину у добовій дозі 10-20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агомелатин у добовій дозі 25-50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилось, що ефект вортиоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, ніж непрямым впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортиоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75%. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стайкі концентрації в плазмі досягаються приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одночасне застосування з неселективними інгібіторами моноаміноксидаз (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. **Особливості застосування.** Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейрорептичного зловиясного синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі аномальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнтам з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: нудота. Часті: зниження апетиту; патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, блювання; свербіж генералізований. Нечасті: бруксизм; рум'янець; літвистість у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимущими та зазвичай не призводили до припинення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

* докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
 Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
 1. Alvarez E et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15(5):589–600.
 2. Katona C et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(4):215–223.
 3. Montgomery SA et al. *Hum Psychopharmacol* 2014;29(5):470–482.
 4. McIntyre RS et al. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;17(10):1557–1567.
 5. Brintellix. Summary of Product Characteristics, 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
пл. Спортивна 1а, м. Київ, 01601

