

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВОРТІОКСЕТИНУ В ЛІКУВАННІ ФІЗИЧНИХ СИМПТОМІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ

Великий депресивний розлад, окрім стійкого порушення настрою і втрати задоволення, часто проявляється фізичними симптомами, які чинять негативний вплив на перебіг захворювання та суттєво погіршують якість життя пацієнтів. Тому терапія у таких осіб має бути орієнтована не лише на зменшення симптомів депресії, а й на відновлення їх повноцінного функціонування. До вашої уваги представлено огляд статті M.C. Christensen et al. «Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder», опублікованої у *Journal of Psychopharmacology* (2018; 32 (10): 1086–1097), у якій наведено результати метааналізу, що підтверджують ефективність застосування вортіоксетину у пацієнтів із депресією, супроводжувану фізичними симптомами.

Для великого депресивного розладу (ВДР) характерні численні виснажливі симптоми, які охоплюють емоційні, фізичні та когнітивні сфери і призводять до серйозних наслідків у психосоціальному та професійному функціонуванні пацієнтів. Основні з них включають стійке порушення настрою і втрату інтересу/задоволення щодо більшості видів повсякденної діяльності (Otte et al., 2016). Крім того, у згаданих пацієнтів можуть бути наявні фізичні симптоми, зокрема втома/знесилення, порушення сну й апетиту, напруження м'язів, головний біль і загальні ознаки болю, а також такі когнітивні розлади, як порушення концентрації уваги, погіршення пам'яті та труднощі в разі прийняття рішень (APA, 2013; Singh and Gotlib, 2014).

Лікування пацієнтів із ВДР має відновити їх функціонування, хоча багато хто з них не досягає навіть ремісії депресивних симптомів (Papadimitropoulou et al., 2017). Так, дані метааналізу контрольованих клінічних досліджень засвідчили, що лише 30–50 % осіб досягають ремісії через 6–8 тижнів терапії антидепресантами (Warden et al., 2007). Особи із частковою ремісією можуть усе ще мати такі виснажливі симптоми, як безсоння, тривожність, ангедонія, апатія та проблеми з пам'яттю і концентрацією уваги (Fava et al., 2006; Mattingly et al., 2016; McClintock et al., 2011). Досягненню повного функціонального відновлення частково перешкоджає наявність залишкових депресивних проявів, які є предикторами раннього рецидиву, повторного загострення симптомів і хронізації захворювання (Judd et al., 1998, 2000; Kennedy and Paykel, 2004). Відомо, що у пацієнтів із ВДР здебільшого спостерігають фізичні симптоми. Депресивний розлад, супроводжуваний соматичними симптомами, є чи не найпоширенішою ознакою депресії в стаціонарних і амбулаторних

умовах (Karpfhammer, 2006). За даними досліджень, близько 80–90 % пацієнтів скаржилися на фізичні симптоми, особливо соматичну тривожність і втомлюваність (Hamilton, 1989; Kirmayer et al., 1993).

В опублікованому пізніше метааналізі 14 досліджень пацієнтів із депресією зазначали, що 65 % пацієнтів повідомляли про больові відчуття (Bair et al., 2003). Натомість у дослідженні M. Fava et al. (2006) саме на фізичні симптоми (у вигляді сонливості/седації) скаржилися понад 40 % осіб, які відповіли на лікування антидепресантами та продовжували тривалий курс терапії. Зосередженість клініцистів на психологічних ознаках депресії може перешкоджати діагностуванню пацієнтів, у яких превалюють ознаки фізичних симптомів, що свідчить про важливість ретельного клінічного обстеження, яке не дозволить пропустити діагноз депресії (Rijavec and Grubic, 2012). Як відомо, наявність соматичних симптомів чинить негативний вплив на перебіг захворювання та відповідь на лікування (Greden, 2003). У пацієнтів із соматичними порушеннями перебіг ВДР частіше має хронічний характер, до того ж зростає ризик коморбідних тривожних розладів (Gerrits et al., 2012; Jaracz et al., 2016).

Мультимодальний механізм дії має вортіоксетин, оскільки безпосередньо модулює активність рецепторів та інгібує транспортер серотоніну; вказаний препарат схвалений для лікування ВДР (Sanchez et al., 2015). Ефективність і безпечність вортіоксетину при ВДР підтверджені під час виконання масштабної програми клінічних досліджень, яка включала 17 короткострокових контрольованих плацебо досліджень, шість відкритих довгострокових додаткових досліджень та одне довгострокове щодо профілактики рецидивів. У них взяли участь понад 9 тис. 700 пацієнтів,

Таблиця. Зведена характеристика п'яти короткострокових контрольованих плацебо досліджень ефективності вортиоксетину у пацієнтів із ВДР

Номер NCT	Тривалість лікування (тижні)	Дозування вортиоксетину (мг/добу)*	Головні критерії включення пацієнтів із ВДР	Публікація
NCT00839423	6	5 або 10	18–65 років, загальна оцінка за MADRS \geq 30	Alvarez et al., 2012
NCT00635219	8	2,5; 5 або 10	18–75 років, загальна оцінка за MADRS \geq 26	Baldwin et al., 2012b
NCT00735709	8	1; 5 або 10	18–75 років, загальна оцінка за MADRS \geq 26	Henigsberg et al., 2012
NCT00672958	6	5	18–75 років, загальна оцінка за MADRS \geq 30	Jain et al., 2013
NCT00672620	8	2,5 або 5	18–75 років, загальна оцінка за MADRS \geq 22	Mahableshwarkar et al., 2013

Адаптовано згідно з М.С. Christensen et al. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 2018 Oct. Vol. 32 (10). P. 1086–1097.

Примітки: * для ретроспективного метааналізу брали лише дані щодо дозувань 5 і 10 мг, затверджених згідно з поточною інструкцією застосування препарату; NCT — ідентифікаційні номери досліджень; MADRS — шкала для оцінювання депресії Монтомери–Асберґ.

які загалом охоплювали понад 3 тис. 450 пацієнто-років (Baldwin et al., 2016a, 2016b; Florea et al., 2015; Melander et al., 2008). Терапія вортиоксетином у дозуваннях від 5 до 20 мг на добу суттєво зменшувала прояви депресивних симптомів, що визначали за шкалою для оцінювання депресії Монтомери–Асберґ (MADRS) або за 24-пунктовою версією шкали Гамільтона для оцінювання вираженості депресії (HAM-D) (Kelliny et al., 2015). Результати зведеного аналізу даних короткострокових досліджень засвідчили достовірно вищі показники відповіді на лікування вортиоксетином і частоти ремісії порівняно з прийомом плацебо (Berhan and Barker, 2014; Kelliny et al., 2015). Дані метааналізу впливу вортиоксетину на окремі показники, які оцінювали за певними пунктами шкали MADRS, підтверджують його сприятливий вплив на широкий діапазон депресивних ознак (Thase et al., 2016).

У короткострокових контрольованих дослідженнях із застосуванням вортиоксетину в межах 5–20 мг, порівняно з плацебо, препарат суттєво поліпшував когнітивні функції у пацієнтів із ВДР (виконавчу функцію, швидкість обробки інформації, увагу/концентрацію), що визначали за допомогою тесту заміни цифрових символів (Mahableshwarkar et al., 2015; McIntyre et al., 2016). Окрім того, результати метааналізу оцінюваних за шкалою дезадаптації Шихана даних короткострокових досліджень (6–8 тижнів) із таким самим діапазоном дозувань препарату свідчили про поліпшення функціонального стану та функціональної ремісії у дорослих пацієнтів із ВДР, а також про ймовірне та клінічно значуще покращення якості життя (Boulenger et al., 2014; Florea et al., 2015; Wang et al., 2015).

Автори провели ретроспективний аналіз результатів п'яти короткострокових контрольованих плацебо досліджень ефективності вортиоксетину в пацієнтів із ВДР. У цих дослідженнях вони використовували як 24-пунктову шкалу для оцінювання вираженості депресії (HAM-D), так і шкалу Гамільтона для встановлення тривожності (HAM-A), що охоплюють широкий діапазон фізичних симптомів, отримуючи у такий спосіб належні підстави для ретельного визначення потенційних ефектів щодо цих станів (Hamilton, 1960; Riskind et al., 1987; Hamilton, 1959a).

Матеріали та методи дослідження

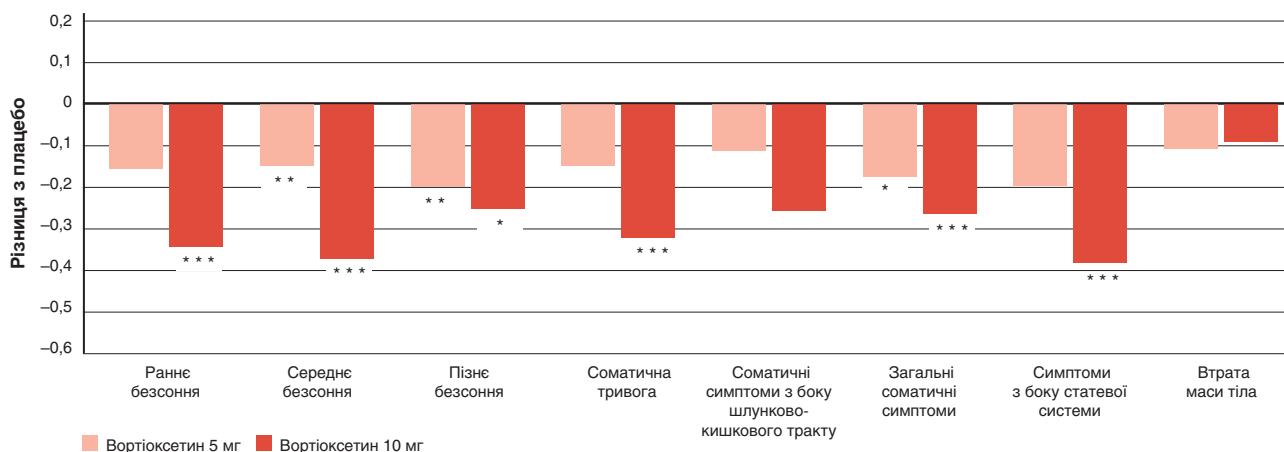
До аналізу ввійшли результати п'яти рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо багатодієвних короткострокових досліджень (тривалістю 6–8

тижнів), у яких ефективність вортиоксетину вивчали у зрілих популяціях дорослих пацієнтів із ВДР за допомогою шкал HAM-D і HAM-A. Дослідженням було присвоєно ідентифікаційні номери (NCT), зведену характеристику п'яти короткострокових контрольованих плацебо досліджень ефективності вортиоксетину в осіб із ВДР наведено у таблиці. Зокрема, аналізували дані щодо пацієнтів, які отримували вортиоксетин у дозуваннях у межах терапевтичного діапазону (тобто 5 або 10 мг/добу) або плацебо. Як кінцеві точки ефективності в усіх дослідженнях оцінювали показники за шкалами MADRS, HAM-D і HAM-A. Досліджувану популяцію визначали як дорослих (віком 18–75 років), що відповідали таким критеріям:

- 1) первинний діагноз ВДР відповідно до критеріїв Діагностичного і статистичного керівництва щодо психічних розладів (DSM IV-TR);
- 2) поточний епізод ВДР тривалістю щонайменше 3 місяці, підтверджений за допомогою Короткого міжнародного нейропсихіатричного опитувальника — MINI (Sheehan et al., 1998);
- 3) загальна оцінка за шкалою MADRS 22, 26 або 30 під час скринінгу та візиту оцінки вихідного стану (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012b; Henigsberg et al., 2012; Jain et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2013).

Дизайн, методи та аналіз основних параметрів ефективності вказаного препарату в рамках включених до метааналізу п'яти клінічних досліджень описані у фахових публікаціях (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012b; Henigsberg et al., 2012; Jain et al., 2013; Mahableshwarkar et al., 2013). Усі вони відповідали принципам належної клінічної практики (International Conference on Harmonization, 1996), Гельсінської декларації (World Medical Association, 1964, 2008) і вигомам місцевих нормативних правових актів.

У вищезгаданих публікаціях аналіз базувався на оцінюванні фізичних симптомів депресії за шкалою HAM-D та HAM-A. Для дослідження ефективності вортиоксетину щодо фізичних симптомів депресії проводили метааналіз результатів усіх п'яти досліджень. Статистичний аналіз базувався на повному наборі даних, визначеному в кожному дослідженні окремо. Усі статистичні тести мали двобічний характер. Так, статистично значущими вважали номінальні значення $p < 5\%$. Зміни проти вихідного рівня за окремими пунктами HAM-D і HAM-A проаналізовані (для кожного дослідження та пункту окремо) з використанням моделі змішаного типу для повторних вимірювань;



Примітка. Повний набір результатів для аналізу, модель змішаного типу для повторних вимірювань, стандартизовані оцінки — аналіз даних п'яти досліджень; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рисунок 1. Зміна показників за окремими пунктами шкали HAM-D через 6–8 тижнів лікування вортиоксетином проти вихідного рівня

Адаптовано згідно з Christensen et al. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 2018. Vol. 32 (10). P. 1086–1097.

дані щодо типу лікування та медичного центру включали як чинники впливу, а вихідне значення — як коваріату, зважаючи на зв'язок між терапевтичним ефектом і вихідним рівнем показника потижднево й використовуючи неструктуровану дисперсійно-коваріаційну матрицю.

Аналіз із використанням моделі змішаного типу для повторних вимірювань включав усі групи дозувань, застосовані в кожному дослідженні, але результати були повторно проаналізовані, щоб узгодити модель для різних досліджень. Стандартні метааналізи випадкових ефектів здійснювали із застосуванням результатів оцінювань за HAM-D і HAM-A, а також обчислювали стандартизовані середні відмінності від плацебо. Зокрема, стандартизовані оцінки (CO) отримали з визначенням стандартизованого розміру ефекту за Коуеном у рамках моделі змішаного типу для повторних вимірювань, причому відповідний знаменник виводився безпосередньо зі стандартної помилки цих показань при отриманні тих самих значень p для CO, що й для початкових оцінок.

Такий метааналіз повторно проводили для даних лише трьох досліджень (NCT00839423, NCT00635219 і NCT00735709), відокремлених від результатів для плацебо на момент первинної кінцевої точки, також за допомогою моделі змішаного типу для повторних вимірювань (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012b; Henigsberg et al., 2012). Оскільки дозування 10 мг досліджували лише в цих трьох дослідженнях, то результати для групи, яка отримувала 10 мг вортиоксетину, ідентичні даним метааналізу усіх п'яти досліджень. Крім того, пацієнтів зі значним рівнем вираженості симптомів тривоги (із показником за HAM-A 20 на початковому етапі) аналізували як підгрупу. Слід зазначити, що ВДР із супутніми симптомами тривоги не тільки поширений, але зазвичай гірше піддається лікуванню, ніж ВДР без вираженої тривоги, тож такі пацієнти сформували клінічно значущу підгрупу для цього аналізу (Hirschfeld, 2001).

Результати дослідження

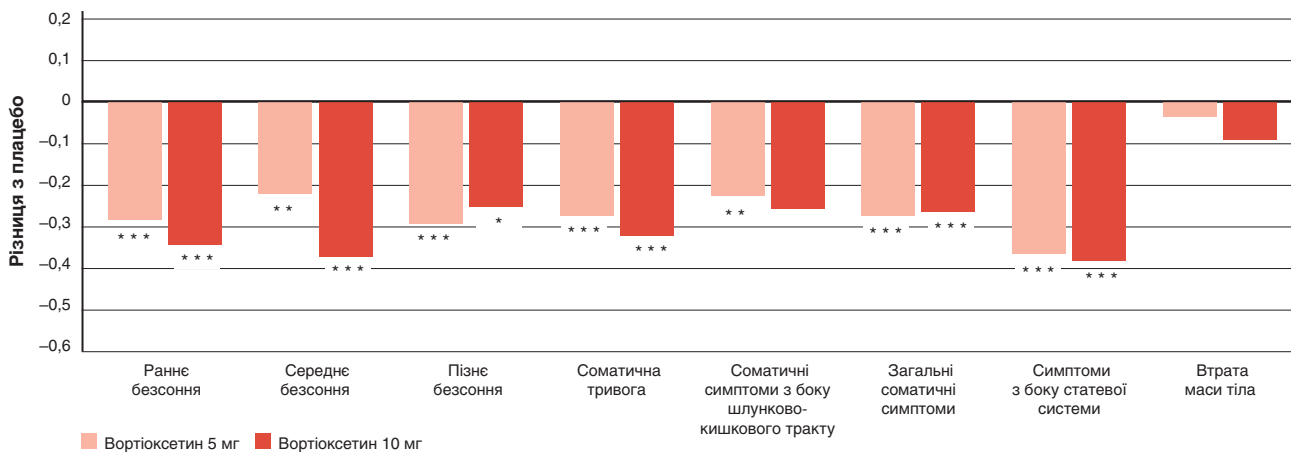
Загалом 2 тис. 105 пацієнтів, які взяли участь у дослідженнях, були рандомізовані за подвійним сліпим принципом на групи отримання плацебо ($n = 850$) і лікування

вортиоксетином у дозуванні 5 мг ($n = 861$) чи 10 мг ($n = 394$). Відомо, що з них 2 тис. 89 осіб отримували досліджуваний препарат, а завершили лікування 1 тис. 729 пацієнтів. Частка тих, хто передчасно припинив участь у дослідженні становили: 17,7; 16,6 і 17,7 % у групах отримання плацебо, 5 і 10 мг вортиоксетину відповідно.

Базові демографічні та клінічні характеристики були подібними для всіх досліджуваних груп: середній вік пацієнтів 44 роки; в усіх групах кількісно переважали жінки; більшість цих осіб належала до європейської раси. Середня базова сумарна оцінка за MADRS і загальна оцінка за HAM-A становили приблизно 32 і 21 бал відповідно в усіх групах і в усіх п'яти дослідженнях, тобто учасники мали приналежність до популяції пацієнтів із ВДР середнього та важкого ступенів зі значним рівнем тривоги.

В аналізі даних п'яти досліджень (NCT00839423, NCT00635219, NCT00735709, NCT00672958 і NCT00672620) спостерігали вірогідно вищу ефективність вортиоксетину, ніж плацебо, щодо зміни проти вихідного рівня показників за пунктами HAM-D: раннє безсоння (10 мг), середнє та пізнє безсоння (5 і 10 мг), соматична тривога (10 мг), загальні соматичні симптоми (5 і 10 мг) та симптоми з боку статевої системи (10 мг) (рис. 1). Для фізичних симптомів, оцінених за шкалою HAM-A, достовірний ефект вортиоксетину проти плацебо спостерігали за пунктом соматичного м'язового болю (5 мг) — різниця з плацебо (ΔP) $-0,15$, $p = 0,021$; симптомів з боку сечостатевої системи (5 і 10 мг) — $\Delta P -0,15$ і $-0,28$, $p = 0,020$ і $p < 0,001$ відповідно; вегетативних симптомів (10 мг) — $\Delta P -0,27$, $p = 0,025$.

У підгрупі пацієнтів із ВДР та високим базовим рівнем тривожності значущий ефект вортиоксетину проти плацебо за показниками шкали HAM-D фіксували для раннього безсоння (5 і 10 мг) — $\Delta P -0,20$ і $-0,23$, $p = 0,022$ і $p = 0,025$ відповідно; середнього безсоння (5 і 10 мг) — $\Delta P -0,19$ і $-0,39$, $p = 0,018$ і $p < 0,001$ відповідно; пізнього безсоння (5 мг) — $\Delta P -0,26$, $p = 0,009$; соматичної тривоги (5 і 10 мг) — $\Delta P -0,21$ і $-0,26$, $p = 0,039$ і $p = 0,012$ відповідно; соматичних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту (5 мг) — $\Delta P -0,17$, $p = 0,032$; загальних соматичних симптомів (5 і 10 мг) — $\Delta P -0,27$ і $-0,28$, $p = 0,002$ і $p = 0,006$



Примітки: повний набір даних для аналізу, модель змішаного типу для повторних вимірювань, стандартизовані оцінки — це аналіз даних трьох досліджень (Alvarez et al., 2012; Baldwin et al., 2012b; Henigsberg et al., 2012); * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Рисунок 2. Зміна вихідного рівня показників за окремими пунктами шкали HAM-D через 6–8 тижнів лікування вортиоксетином

Адаптовано згідно з Christensen et al. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 2018. Vol. 32 (10). P. 1086–1097.

відповідно; симптомів з боку статеві системи (5 і 10 мг) — ДП $-0,21$ і $-0,38$, $p = 0,007$ і $p < 0,001$ відповідно. Під час оцінювання за шкалою HAM-A у пацієнтів із супутньою тривогою спостерігали значущий вплив вортиоксетину на соматичний м'язовий біль (5 мг) — ДП $-0,20$, $p = 0,011$, і симптоми з боку сечостатевої системи (5 і 10 мг) — ДП $-0,17$ і $-0,25$, $p = 0,029$ і $p = 0,035$ відповідно.

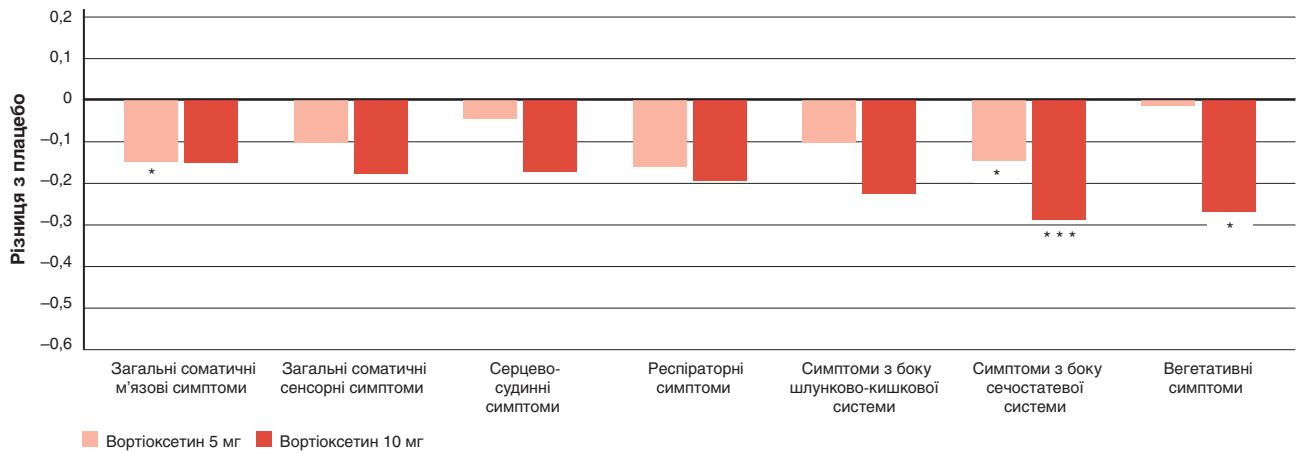
Аналізуючи дані трьох досліджень (NCT00839423, NCT00635219 і NCT00735709), встановили статистично суттєве поліпшення у пацієнтів, які приймали вортиоксетин (5 і 10 мг), проти тих, хто отримував плацебо, за зміною від початкового рівня оцінок за HAM-D для всіх трьох пунктів безсоння, ознак соматичної тривоги, обох пунктів соматичних порушень (шлунково-кишкові й загальні) та скарг з боку статеві системи (рис. 2). Для фізичних симптомів, оцінюваних за шкалою HAM-A, фіксували значне поліпшення при лікуванні вортиоксетином проти прийому плацебо за ознаками соматичних м'язових, шлунково-кишкових симптомів (5 мг), симптомів з боку сечостатевої системи (5 і 10 мг) і вегетативних порушень (10 мг). Ефект, гранично наближений до значущого, спостерігали щодо пункту соматичних сенсорних симптомів (5 мг) — ДП $-0,10$, $p = 0,052$ (рис. 3). У підгрупі пацієнтів із ВДР, супроводжуваним високим початковим рівнем тривожності (дані трьох досліджень), спостерігали достовірні сприятливі ефекти вортиоксетину, порівняно з плацебо, при оцінюванні за HAM-D для пунктів раннього безсоння (5 і 10 мг) — ДП $-0,29$ і $-0,23$, $p = 0,029$ і $p = 0,025$ відповідно; середнього безсоння (5 і 10 мг) — ДП $-0,24$ і $-0,39$, $p = 0,022$ і $p < 0,001$ відповідно; загальних соматичних симптомів (5 і 10 мг) — ДП $-0,33$ і $-0,28$, $p = 0,001$ і $p = 0,006$ відповідно; соматичної тривоги (5 і 10 мг) — ДП $-0,32$ і $-0,26$, $p = 0,012$ для обох значень; симптомів з боку статеві системи (5 і 10 мг) — ДП $-0,30$ і $-0,38$, $p = 0,004$ і $p < 0,001$ відповідно.

За даними метааналізу п'яти короткострокових рандомізованих клінічних досліджень, вортиоксетин зменшував ознаки більшості фізичних симптомів депресії, оцінених за допомогою шкал HAM-D і HAM-A у пацієнтів із ВДР. Крім того, у підгрупі пацієнтів із ВДР і високим рівнем тривожності на початковому рівні також констатували

зменшення ознак фізичних симптомів. Наявність фізичних симптомів у хворих на ВДР є значущим предиктором схильності до хронізації захворювання з меншою ймовірністю відповіді на лікування і ремісії депресивних симптомів (Gerrits et al., 2012; Jaracz et al., 2016). Залишкові фізичні симптоми можуть також підвищувати ризик розвитку рецидиву (Greden, 2003). Автори додають, оскільки коморбідні тривожні розлади спостерігають у значній частині хворих на ВДР (~ 30–50 % залежно від популяції), дані про ефективність вортиоксетину щодо фізичних симптомів депресії у таких пацієнтів є обнадійливими (Kessler et al., 2015). Результати метааналізу 10 короткострокових рандомізованих контрольованих плацебо досліджень застосування вортиоксетину у пацієнтів із ВДР і високим рівнем тривожності засвідчили ефективність вказаного препарату щодо зменшення ознак депресії та тривоги (Baldwin et al., 2016b). Отримані дані ефективності вортиоксетину щодо фізичних симптомів депресії підтверджують раціональність його застосування у пацієнтів із ВДР і високою тривожністю, які часто не реагують задовільно на альтернативну терапію антидепресантами.

Попри те, що патофізіологія депресії багато в чому залишається нез'ясованою, ймовірно, що психологічні й фізичні депресивні симптоми можуть бути пов'язані з аномаліями серотонінової (5-НТ) і норадреналінової (НА) нейротрансмісії (Fava, 2003). Наприклад, як 5-НТ, так і НА, очевидно, чинять вплив на контроль болю. Цей факт узгоджується з даними про те, що їхня анальгетична дія, судячи з усього, опосередковується за допомогою загальних низхідних шляхів болю (Fava, 2003; Jones, 1991; Richardson, 1990; Willis and Westlund, 1997). У доклінічних дослідженнях продемонстровано ключову роль 5-НТ7-рецептора в регуляції циркадних ритмів і сну — фізіологічних функцій, які часто порушуються у пацієнтів із ВДР (Hedlund, 2009; Monti and Jantos, 2014).

Дані інших доклінічних досліджень засвідчили, що вортиоксетин модулює кілька систем нейромедіаторів, зокрема ГАМК, глутамат, серотонін, норадреналін, допамін, гістамін і холінергічну систему, через складні механізми, які включають інгібування транспортера серотоніну



Примітки: повний набір даних для аналізу, модель змішаного типу для повторних вимірювань, стандартизовані оцінки — це аналіз даних п'яти досліджень; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Рисунок 3. Зміна вихідного рівня показників за окремими пунктами шкали HAM-A через 6–8 тижнів лікування вортиоксетином

Адаптовано згідно з Christensen et al. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *Psychopharmacology*. 2018. Vol. 32 (10). P. 1086–1097.

і модуляцію декількох підтипів 5-НТ-рецепторів, наприклад 5-НТ7-рецептор (Sanchez et al., 2015). Крім того, у дослідженнях анальгетичної активності гризунів виявлено потенціал вортиоксетину для зменшення болю центрального генезу, хоча ефекту щодо болю при запаленні не спостерігали (СНМР, 2013). Модуляція нейротрансмітерів, задіяних у провідних шляхах болю, може опосередковувати анальгетичну реакцію, полегшуючи в такий спосіб болісні фізичні симптоми, пов'язані з депресією (Kelliny et al., 2015; Kurian et al., 2009; Mork et al., 2012).

Статева дисфункція — фізичний симптом, що часто супроводжує депресію, а також є поширеним побічним ефектом багатьох антидепресантів. У межах програми клінічних досліджень ефективності вортиоксетину проспективні дані щодо частоти сексуальної дисфункції, потенційно пов'язаної з лікуванням, проти плацебо, було отримано за допомогою Арізонської шкали оцінювання сексуальної дисфункції. Терапія вортиоксетином у дозуванні 5–20 мг пов'язана зі збільшенням частоти сексуальної дисфункції, потенційно корелюючи з лікуванням, на 5 %, що є відносно низьким рівнем проти інших антидепресантів (Jacobsen et al., 2016; Kennedy et al., 2016).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні лікування пацієнтів із ВДР, які мали сексуальну дисфункцію, пов'язану з прийомом селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), змінювали на вортиоксетин або есциталопрам. Вортиоксетин, порівняно з есциталопрамом, суттєво поліпшував статево функціонування, що засвідчило його клінічну значущість для зменшення ознак цього специфічного, але важливого фізичного симптому депресії (Jacobsen et al., 2015b).

Антидепресанти з достовірною ефективністю щодо різних симптомів можуть надати клініцистам адекватну можливість у розв'язанні проблем, пов'язаних із лікуванням ВДР. Терапія вортиоксетином суттєво зменшує ознаки когнітивних розладів, які супроводжують ВДР, поліпшуючи виконавчу функцію, увагу/швидкість оброблення інформації та пам'ять, а також функціональну здатність пацієнта (Harrison et al., 2016; McIntyre et al., 2016; Christensen et al., 2016, 2018; Mahableshwarkar et al., 2015).

Ці покращення разом зі сприятливим впливом на фізичні симптоми можуть надати пацієнту з ВДР реальну можливість для його повного функціонального відновлення.

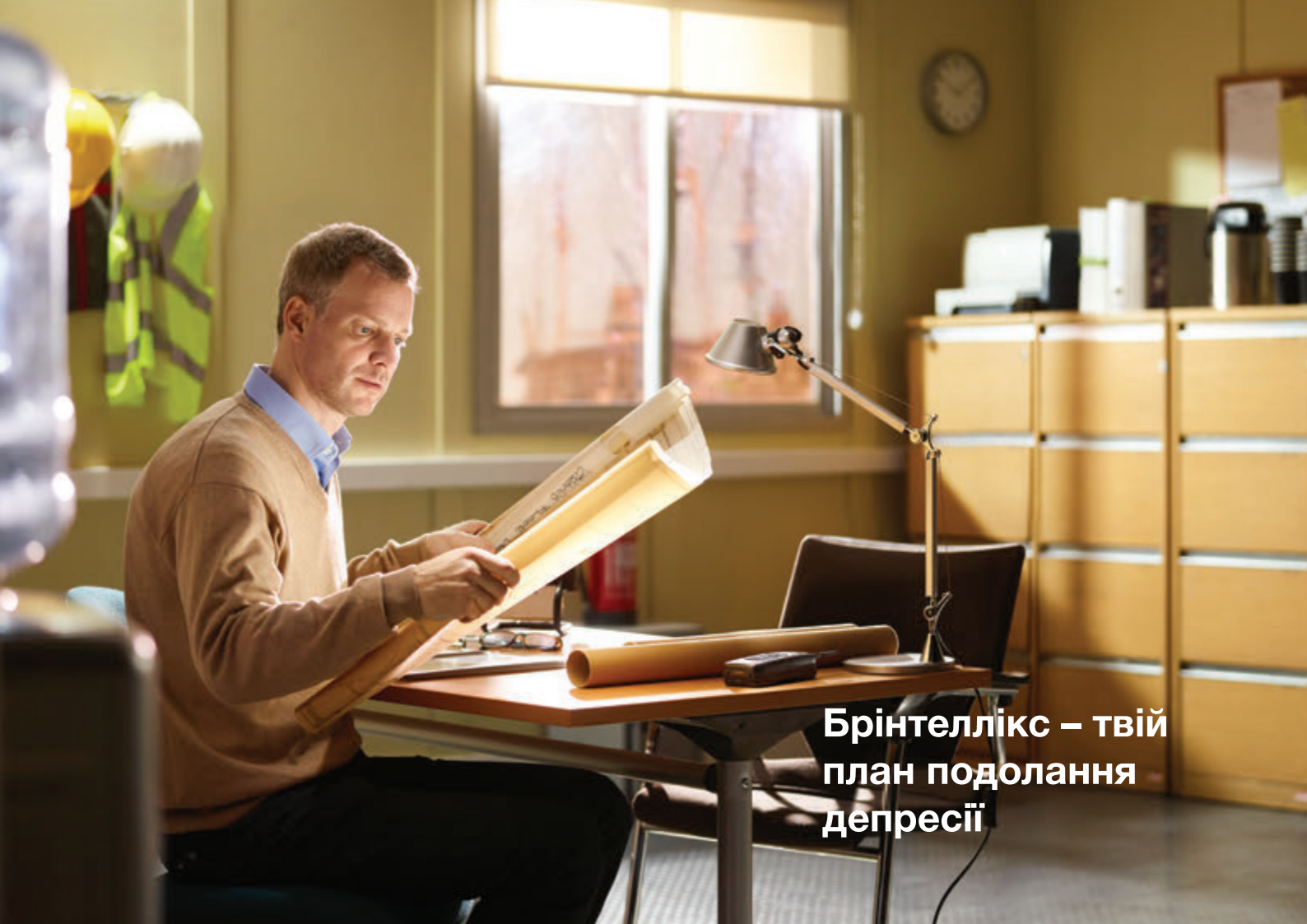
Висновки

Автори зазначають, що наявні певні обмеження для таких аналізів, які можуть позначитися на інтерпретації даних. Усі дослідження проводили ретроспективно, з використанням даних п'яти короткострокових досліджень, дизайн яких передбачав оцінювання різних первинних результатів. Визначення рівня соматичних симптомів не було специфічною кінцевою точкою, також не застосовували спеціальні шкали для оцінювання соматичних симптомів, зокрема показників болю або безсоння. Серед часто використовуваних шкал оцінювання широкого спектра антидепресивних ефектів у клінічних реєстраційних випробуваннях, таких як MADRS або HAM-D, саме HAM-D дає змогу фіксувати показники щодо більшості фізичних симптомів депресії у широкій популяції пацієнтів із ВДР.

Вортиоксетин — антидепресант, схвалений для використання в діапазоні дозувань 5, 10, 15 і 20 мг. За допомогою шкали HAM-D вимірювали антидепресивну дію в дослідженнях вортиоксетину в дозах 5 і 10 мг, тож ефективність препарату у дозуваннях 15 і 20 мг щодо фізичних симптомів депресії не могла бути оціненою. Проте в програмі клінічних досліджень ефективності вортиоксетину продемонстровано залежність «доза-ефект» для загальної ефективності препарату, до того ж аналіз за окремими пунктами шкали MADRS підтвердив цю залежність для діапазону дозувань (Thase et al., 2016).

Підсумовуючи дані проведеного аналізу, автори дійшли висновку, що терапія вортиоксетином може сприяти значному поліпшенню фізичних симптомів у пацієнтів із ВДР, зокрема в осіб із ВДР і високим рівнем симптомів тривоги. Отримані результати мають важливе значення для досягнення таких терапевтичних цілей при лікуванні хворих на ВДР, як забезпечення максимального полегшення симптомів захворювання та повне їх функціональне відновлення.

Підготувала Ірина Сидоренко



**Брінтеллікс – твій
план подолання
депресії**

Брінтеллікс

поліпшує настрій, концентрацію
і вмотивованість, допомагає справлятися
з викликами повсякденного життя¹⁻³

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ*

Торгова назва: Брінтеллікс. Реєстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. Діюча речовина: вортіоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. Фармакологічні властивості. Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 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 вортіоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідала 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 СВЗС/СВЗН вортіоксетин 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 вортіоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, аніж непрямым впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається 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 (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. 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 нейрорепічного злов'язного 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 анормальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтелліксу 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; пітливість 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, Оттілівей 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 03.08.2018

* докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

1. Florea I., Loft H. Brain Behav. Volume 7(3); 2017 Mar.
2. Mahableshwarkar A. R. et al. Neuropsychopharmacol 2015; 40(8): 2025–2037.
3. Brintellix Summary of Product Characteristics, 2017.

UA-BRIN-0020



Лундбек Експорт А/С
площа Спортивна, 1а, Київ 01601
тел. 044-490-29-10
e-mail: ENA@lundbeck.com
brintellix.com.ua

Брінтеллікс
вортіоксетин

Подбайте про щось більше,
ніж лише про настрій