

ПОЛІПШЕННЯ психосоціального функціонування та якості життя пацієнтів із великим депресивним розладом внаслідок зменшення проявів ангедонії

Ангедонія є поширеним симптомом у пацієнтів із великим депресивним розладом, пов'язаним зі зниженою відповіддю на лікування та погіршенням прогнозу. Наразі є свідчення на користь того, що антидепресант із мультимодальною дією вортиоксетин може сприяти послабленню проявів ангедонії та поліпшувати когнітивну здатність і показники функціонування пацієнтів. До вашої уваги представлено огляд статті В. Cao et al. «The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder», опублікованої в журналі *Frontiers in Psychiatry* (2019; 10: 17), присвяченої оцінюванню антиангедонічного ефекту вортиоксетину.

Великий депресивний розлад (ВДР) є сьогодні провідною причиною інвалідності в усьому світі та асоційований зі значним економічним тягарем, близько 50 % якого пов'язані з погіршеннями функціонування (зниженням продуктивності праці, короткочасною довшотривалою втратою працездатності) (Vos et al., 2017; Greenberg et al., 2015; Woo et al., 2016).

Численні дані свідчать, що зниження мотивації та когнітивних функцій при ВДР прогресує, зумовлюючи несприятливий функціональний результат.

Визначають ангедонію як обмежену здатність відчувати або передчувати задоволення (APA, 2013). Згідно з Керівництвом із діагностики та статистики психічних розладів п'ятого видання (DSM-5), ангедонія та знижений настрій — ключові діагностичні критерії, що характеризують великий депресивний епізод як прояв ВДР (NIMH, 2018). Як доведено, ангедонія пов'язана з порушенням центральних дофамінергічних, мезолімбічних і мезокортикальних провідних шляхів, відповідальних за задоволення, що включають такі ділянки головного мозку, як вентральна ділянка покривки, вентральний стріатум і префронтальна кора (Pan et al., 2017).

Ангедонія — поширений симптом ВДР (спостерігається у понад 75 % пацієнтів), який пов'язаний із погіршенням прогнозу захворювання та неоптимальною відповіддю на лікування (Franken et al., 2007; Buckner et al., 2008). Доволі часто, як свідчить практика, вона тривало зберігається в осіб із ВДР, які отримують лікування різними методами (Van Roekel et al., 2017).

Небезпека, зумовлена ангедонією, а також субоптимальний вплив на неї багатьох доступних антидепресантів дають підстави для прискіпливого оцінювання ефективності нових методів лікування в цьому аспекті. Так, попередні дані свідчать, що агомелатин і кетамін можуть чинити вплив на прояви ангедонії (Di Giannantonio and Martinotti, 2012).

Вортиоксетин — антидепресант мультимодальної дії, який викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох ефекторних нейромедіаторних системах, зокрема серотоніну (5-НТ-рецептори), норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ГАМК (γ -аміномасляна кислота), глутамату та ацетилхоліну (Al-Sukhni et al., 2015; McIntyre et al., 2016; McIntyre, 2017; Christensen et al., 2018). Результати мета-та мережевих аналізів свідчать, що вортиоксетин, як правило, добре переноситься пацієнтами та ефективно сприяє зниженню тяжкості ВДР (Berhan and Barker, 2014; Baldwin et al., 2016; Thase et al., 2016).

У США 2018 р. у листок-вкладиш до лікарського засобу внесено інформацію щодо прокогнітивних ефектів вортиоксетину при ВДР. Фармакодинамічний профіль вортиоксетину, а також його прокогнітивні ефекти є основою гіпотези про те, що цей препарат може сприяти послабленню ознак ангедонії у дорослих пацієнтів із ВДР (McIntyre et al., 2016).

Оскільки жодне попереднє дослідження не було присвячене оцінюванню антиангедонічного ефекту вортиоксетину, а вплив на ангедонію (як і на когнітивні функції) є важливою умовою загального клінічного

поліпшення стану пацієнтів із ВДР, автори поставили за мету визначити:

- чи сприяв вортиоксетин зменшенню ознак ангедонії;
- наскільки зменшення проявів ангедонії корелює із поліпшенням загального функціонування та якості життя.

Матеріали та методи дослідження

Популяція пацієнтів, критерії відбору та виключення

Представлене дослідження — це ретроспективний аналіз результатів первинного випробування, присвяченого встановленню чутливості скринінгового інструменту THINC-it до змін стану пацієнтів під час застосування його у дорослих осіб із депресивною симптоматикою середньої тяжкості за критеріями DSM-5, тобто загальною оцінкою рівня депресії за шкалою Монтгомері — Асберг (MADRS) ≥ 20 . До дослідження увійшли амбулаторні пацієнти психіатричних закладів із поточним діагнозом великий депресивний епізод (як прояв ВДР відповідно до критеріїв DSM-5), підтвердженим за Коротким міжнародним нейропсихіатричним опитувальником, 5-ї версії (MINI-5), та принаймні одним попереднім великим депресивним епізодом в анамнезі, офіційно діагностованим лікарем або підтвердженим попереднім лікуванням (фармакотерапія та/або психотерапія згідно з настановами). Усі 95 пацієнтів (62 жінки та 33 чоловіки віком від 18 до 65 років) у межах відкритого клінічного дослідження отримували вортиоксетин у гнучкому дозуванні (10–20 мг на добу) протягом 8 тижнів.

Критеріями виключення були:

- 1) поточний розлад, спричинений вживанням алкоголю та/або психоактивних речовин, підтверджений за MINI-5;
- 2) наявність коморбідного психічного розладу;
- 3) застосування препаратів поза межами показань для лікування когнітивної дисфункції (наприклад, психостимуляторів);
- 4) лікування соматичного розладу засобами, які, на думку дослідників, можуть чинити вплив на когнітивні функції;
- 5) використання бензодіазепінів протягом 12 год або споживання алкоголю впродовж 8 год у межах оцінювання когнітивної функції;
- 6) неузгоджене вживання або зловживання марихуаною;
- 7) фізичні, когнітивні або мовленнєві порушення, які можуть негативно позначитися на показниках когнітивного функціонування;
- 8) діагностовані утруднення під час читання або дислексія;
- 9) клінічно значуще порушення здатності до навчання в анамнезі;
- 10) електроконвульсивна терапія (ЕКТ) за останні шість місяців;
- 11) травми голови середньої тяжкості або тяжкі (наприклад, втрата свідомості протягом > 1 год), інші неврологічні розлади або соматичні захворювання, які можуть вражати центральну нервову систему;
- 12) вагітність та/або годування грудьми;
- 13) застосування досліджуваних препаратів у межах окремого дослідження впродовж 30 днів після скринінгового візиту;

14) активна суїцидальна поведінка чи високий ризик самогубства за шкалою оцінювання тяжкості суїциду Колумбійського університету (C-SSRS);

15) поточне лікування інгібіторами моноаміноксидази (MAO), антибіотиками (наприклад, лінезолідом) або метиленовим синім;

16) попередня реакція гіперчутливості до вортиоксетину або будь-яких компонентів препарату.

Процедура дослідження

Пацієнти, які застосовували інші антидепресанти, припиняли приймання за інструкцією лікаря-куратора (зважаючи на час, необхідний для досягнення терапевтично значущих рівнів вортиоксетину в плазмі крові). Учасники отримували 10 мг вортиоксетину на добу протягом перших двох тижнів; дозування могли збільшувати до 20 мг/добу з урахуванням переносимості та клінічної відповіді за оцінкою лікаря. Пацієнти пройшли п'ять візитів (скринінг, тиждень 0: базовий рівень, 2, 4 та 8-й тижні: кінцева точка).

Загальний бал за MADRS оцінювали під час кожного візиту, а за шкалами ангедонії Стайта—Гамільтона (SHAPS) та шкалою непрацездатності Шихана (SDS) — у трьох часових точках (тиждень 0, 2 і 8-й тижні).

Оцінювання результатів

Основним результатом була зміна показників ангедонії, які вимірювали від вихідного рівня до кінцевої точки за шкалою SHAPS та коефіцієнтом ангедонії за MADRS, що базувався на оцінках за пунктами 1 (об'єктивні ознаки пригніченості), 2 (суб'єктивні ознаки пригніченості), 6 (труднощі з концентрацією уваги), 7 (апатія), 8 (нездатність до відчуття).

Вторинні результати — показники функціональних порушень, за шкалою SDS (пацієнти самі оцінювали три функціональні сфери: робота/навчання, соціальне та сімейне життя/домашні обов'язки), а також показники якості життя, які вимірювали за 5-пунктовим індексом благополуччя Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO-5): пацієнти самі оцінювали суб'єктивне психологічне самопочуття. Для логістичного регресійного аналізу клінічну відповідь щодо ангедонії визначали як поліпшення показника SHAPS на 50 % порівняно з початковим рівнем, а ремісію ангедонії — як оцінку за SHAPS при подальшому спостереженні ≤ 3 балів (Vinckier et al., 2017).

Статистичний аналіз

Безперервні змінні підсумовували як середні значення та стандартні відхилення (SD) або медіани та міжквартильні діапазони (IQR). Категорійні змінні узагальнювали як частоти та пропорції. Для оцінювання змін показників за SHAPS і MADRS використовували аналіз за змішаною моделлю повторних вимірів. А для аналізу відмінностей за демографічними та клінічними змінними (стать, вік, загальна кількість років освіти; поточне вживання алкоголю, нікотину, марихуани; вік виникнення ВДР, тривалість поточного великого депресивного епізоду; сімейний анамнез психічного розладу), які можуть чинити вплив на ангедонію, застосовували модель множинної логістичної регресії. Відношення шансів (ВШ) та їхні 95 % довірчі інтервали (ДІ) оцінювали за методом максимальної правдоподібності. Кореляції між

різними показниками (за шкалами MADRS, SHAPS, SDS та опитувальником WHO-5) розраховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Для оцінювання непрямих ефектів (визначення ступеня зв'язку між змінами вираженості депресивної симптоматики (Δ MADRS), змінами функціональних порушень (Δ SDS) і змінами самопочуття (Δ WHO-5), опосередкованими зменшенням рівня ангедонії (Δ SHAPS) у пацієнтів, які отримували вортиоксетин упродовж 8 тижнів) використовували опосередкований аналіз. Усі статистичні аналізи проводили за допомогою програмного забезпечення SPSS, версія 22.0.

Результати дослідження

Середній вік пацієнтів на початок дослідження становив 38,9 року ($SD = 12,9$); середній вік виникнення ВДР – 16 років (міжквартильний розмах (IQR) = 13,0–25,0); середня тривалість поточного великого депресивного епізоду – 8 місяців (IQR = 5,0–25,0). Зокрема, 61 особа (64,8 %) повідомила про обтяжений психічними захворюваннями сімейний анамнез. Середні показники (SD) за MADRS та SDS у пацієнтів становили 32,3 (7,3) та 20,9 (6,0) відповідно.

Ефективність вортиоксетину щодо впливу на ангедонію

Лікування вортиоксетином сприяло значущому зменшенню проявів ангедонії на 8-му тижні дослідження порівняно з вихідним рівнем (Δ SHAPS = -2,9; 95 % ДІ -3,7–2,2; $z = -7,88$; $p < 0,0001$; коефіцієнт ангедонії Δ MADRS = -7,1; 95 % ДІ -8,2–5,9; $z = -11,90$; $p < 0,0001$). Частоти клінічної відповіді та ремісії в кінцевій точці становили відповідно 56,9 та 51,72 %. Були виявлені значущі кореляції між коефіцієнтами ангедонії за SHAPS та MADRS на початковому рівні ($r = 0,474$; $p < 0,0001$), на 2-му тижні ($r = 0,669$; $p < 0,0001$) та на 8-му тижні ($r = 0,474$; $p < 0,0001$) дослідження.

Змішаний модельний аналіз для повторних показників використовували для оцінювання змін проявів ангедонії після 2-го та 8-го тижнів лікування вортиоксетином порівняно з базовим рівнем. Серед пацієнтів, які завершили період 2-тижневого спостереження, у 71,7 % (66/92) показник за SHAPS був > 3 балів на початковому рівні (тобто клінічно значуща ангедонія). Між вихідним рівнем і 2-тижнем дослідженням у них виявили значне зменшення рівня ангедонії за зміною показника SHAPS (Δ SHAPS = -1,0; 95 % ДІ -1,7–0,3; $z = -2,88$; $p = 0,004$) та зміною коефіцієнта ангедонії за MADRS (Δ MADRS = -3,8; 95 % ДІ -4,9–2,7; $z = -7,22$; $p < 0,0001$). Частота відповіді на лікування ангедонії та ремісії у 66 хворих на ВДР на 2-му тижні становила 28,79 та 27,27 % відповідно. Як зміни показників за SHAPS, так і коефіцієнт ангедонії за MADRS значущо поліпшилися за період між базовою та кінцевою точкою (Δ SHAPS = -2,9; 95 % ДІ -3,7–2,2; $z = -7,88$; $p < 0,0001$; коефіцієнт ангедонії Δ MADRS = -7,1; 95 % ДІ -8,2–5,9; $z = -11,90$; $p < 0,0001$).

Відповідь на лікування та рівень ремісії досягали відповідно 56,9 та 51,72 %. Дані логістичного регресійного аналізу підтвердили, що жодна з аналізованих демографічних і клінічних змінних не мала суттєвого впливу

на визначений за SHAPS показник ангедонії на вихідному рівні. Однак результати свідчать, що стать була предиктором ремісії в кінцевій точці (скориговане ВШ (СВШ) у жінок – 0,139; 95 % ДІ 0,024–0,802; $p = 0,027$). Крім того, поточне вживання марихуани (СВШ = 6,056; 95 % ДІ 1,168–31,397; $p = 0,032$), пізніший вік виникнення ВДР (СВШ = 1,086; 95 % ДІ 1,009–1,169; $p = 0,028$) і обтяжений сімейний анамнез (СВШ = 5,476; 95 % ДІ 1,156–25,947; $p = 0,032$) були асоційовані із нижчою ймовірністю досягнення ремісії в кінцевій точці.

Кореляція між ангедонією та функціональними порушеннями

Оцінювання кореляції між змінами вираженості симптомів депресії, ангедонією, функціональними порушеннями та якістю життя виявило, що всі показники значущо змінилися від вихідного рівня до кінцевої точки ($p < 0,05$).

Так, отримані результати підтвердили, що зменшення проявів ангедонії було асоційовано зі зменшенням вираженості симптомів депресії та поліпшенням соціального функціонування за відповідним доменом шкали непрацездатності Шихана ($p = 0,026$).

Обговорення результатів

Ангедонія є наслідком порушення у центральних провідних шляхах, відповідальних за задоволення, і являє собою складний симптом із двома основними вимірами (мотиваційним і консуматорним) (Satterthwaite et al., 2015; Argyporoulos and Nutt, 2013; Gargoloff et al., 2016).

На думку авторів, отримані результати (оцінка компонентів ангедонії за шкалами SHAPS та MADRS) мали високий ступінь кореляції між собою та дали змогу достовірно оцінити симптоми ангедонії як безперервну і категорійну змінну. Як відомо, 70,5 % пацієнтів (згідно з показниками за SHAPS) відповідали визначеним критеріям клінічно значущих симптомів ангедонії на початковому рівні, що доводить високу поширеність цього порушення. Після 8 тижнів застосування вортиоксетину в гнучкому дозуванні 56,9 % учасників відповіли на лікування.

Зменшення рівня ангедонії під час лікування вортиоксетином достовірно корелювало з поліпшенням функціонування пацієнтів і підвищенням якості життя. Спостерігали значущий ефект поліпшення соціального функціонування, який не залежав від впливу лікування вортиоксетином на загальну вираженість симптомів депресії.

Висновки

Підсумовуючи отримані результати, автори зазначають, що терапія вортиоксетином сприяла зменшенню проявів ангедонії, яка значущо корелювала з поліпшенням функціонування пацієнтів. Вплив зниження вираженості проявів ангедонії на соціальне функціонування (за повідомленнями пацієнтів) не залежав від загального зменшення проявів симптомів депресії.

Підготувала *Наталія Купко*