

## Document Certificate

**Owner:** Dmitriy Onischenko  
**Number:** UA-BRIN-0036  
**Name:** C. Evren Vortioxetine: a comprehensive update on a new-generation antidepressant  
**Category:** Promotional Piece

We hereby certify that we have examined the final form of the material and in our belief it is in accordance with the requirements of the local law and regulations, is consistent with the marketing authorisation and the SPC, and is a fair and truthful representation of the facts about the medicine.

### Document Approvals

Approval	Dmitriy Onischenko Approver 29-Apr-2021 06:41:37 GMT+0000
----------	---

# НОВІ МОЖЛИВОСТІ фармакотерапії великого депресивного розладу

Великий депресивний розлад — хронічне захворювання, яке діагностують за наявності одного або декількох великих депресивних епізодів тривалістю щонайменше два тижні та за відсутності маніакальних епізодів в анамнезі. Основним підходом у лікуванні цих пацієнтів є застосування антидепресантів. До вашої уваги представлено огляд статті С. Evren «Vortioxetine: a comprehensive update on a new-generation antidepressant», опублікованої у виданні *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* (2021; 34: 1–13), присвячений аналізу нових можливостей лікування пацієнтів із великим депресивним розладом.

**З**а даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), депресивні розлади найчастіше призводять до нефатальної втрати здоров'я і є причиною 7,5 % років, прожитих з інвалідністю (WHO, 2017).

Відповідно до статистичних даних щороку великий депресивний розлад (ВДР) уражає близько 6 % дорослого населення світу і майже вдвічі частіше виникає у жінок, ніж у чоловіків (Otte et al., 2016). Як відомо, при ВДР збільшується частота самогубств і деяких тяжких супутніх захворювань, як-от цукрового діабету (Whooley and Wong, 2013).

Попри те, що психотерапевтичні втручання та електросудомне лікування мають певні результати при лікуванні осіб із ВДР, фармакотерапія є основною його формою. Трициклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори моноаміноксидази (МАО) були першими антидепресантами, запровадженими в 1950-х роках (Kennedy et al., 2001).

Найчастіше для лікування ВДР застосовують антидепресанти другого покоління, як-от селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС); селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (СІЗЗСН); атипичні антидепресанти (бупропіон); антагоністи серотоніну та інгібітори його зворотного захоплення (нефазодон); засоби з непрямыми норадренергічними й серотонінергічними ефектами (міртазапін). Крім того, вони рекомендовані як найкращі варіанти терапії у більшості настанів (Kennedy et al., 2001; Qaseem et al., 2016; Gonda et al., 2019).

Однак, як свідчить практика, результати терапії антидепресантами не є повністю задовільними. Зокрема, дані клінічного дослідження щодо послідовних варіантів лікування для полегшення депресії (STAR\*D) продемонстрували, що < 30 % пацієнтів із депресією мали достатню відповідь на один антидепресант і що ремісія була нижчою у пацієнтів із двома невдалими спробами лікування

(Trivedi et al., 2006; Rush et al., 2006). Ба більше, близько половини осіб погано реагує на терапію антидепресантами першої лінії (Papakostas et al., 2018). Крім того, як зазначають дослідники, сучасні методи лікування часто мають побічні ефекти (Rizvi and Kennedy, 2011).

Також відомо, що більшість осіб із депресією нерідко вирішує припинити лікування після першого пробного курсу застосування антидепресантів (Rush et al., 2006).

У систематичному огляді та метааналізі С. Chen і W. Shan (2019) досліджували ефективність та безпеку фармакологічних і нефармакологічних методів лікування ВДР. Згідно з результатами, за винятком застосування пробіотиків, усі досліджувані методи лікування (голковолювання, міртазапін, рослинні препарати, венлафаксин, фізичні вправи, когнітивно-поведінкова терапія, бупропіон, флуоксетин та вортіоксетин) виявилися значуще ефективнішими за плацебо. Що стосується безпеки, фітотерапія та міртазапін не продемонстрували суттєвої різниці щодо загального ризику розвитку побічних явищ порівняно з плацебо.

Пацієнти, які не можуть переносити антидепресант або для яких він є неефективним, можуть отримати користь від іншого антидепресанту з іншим механізмом дії. Вортіоксетин, десвенлафаксин, левомілнаципран і вілазодон належать до антидепресантів нового покоління.

Ці препарати можуть стати першим вибором для тих, хто приймає антидепресанти вперше, а також новим варіантом для пацієнтів, лікування яких «старими» лікарськими засобами не було успішним. Відомо, що депресія може бути пов'язана не лише з нестачею серотоніну в мозку, а й виникати внаслідок складних взаємодій різних нейротрансмітерів, зокрема серотоніну, норадреналіну, глутамату та гістаміну. Тож комбіновані механізми дії антидепресантів нового покоління можуть забезпечити більші терапевтичні переваги (Faquih et al., 2019).

Антидепресанти нового покоління розроблювали для оптимізації ефективності та переносимості лікування. Одним із них є вортиоксетин, антидепресант із мульти-модальною активністю (Papakostas et al., 2018). Це перший антидепресант зі змішаною дією, агоніст та антагоніст серотоніну (Gonda et al., 2019).

Вортиоксетин схвалений для лікування ВДР у багатьох країнах, зокрема європейських і США (EMA, 2013; FDA, 2013). Механізм дії вортиоксетину поєднує в собі інгібування транспортера серотоніну (5-НТТ) та пряму модуляцію активності рецепторів серотоніну; це агоніст рецептора 5-НТ1А; частковий агоніст рецептора 5-НТ1В; антагоніст рецепторів 5-НТ3, 5-НТ7 і 5-НТ1D та інгібітор 5-НТТ (Faquih et al., 2019; Bang-Andersen et al., 2011; Baldwin et al., 2012). Саме додаткові мішені — серотонінові рецептори — відрізняють вортиоксетин від інших СІЗЗС та СІЗЗСН, а його активність може забезпечити унікальні клінічні переваги для пацієнтів із ВДР (Gonda et al., 2019).

Як зазначають дослідники, вортиоксетин, крім забезпечення регульовального впливу на рецептори серотоніну та 5-НТТ, сприяє збільшенню позаклітинної концентрації таких нейромедіаторів, як дофамін, гістамін, норадреналін та ацетилхолін (Faquih et al., 2019; Baldwin et al., 2012).

Серотонін чинить позитивний вплив на настрої, емоційну сферу та пізнання. Вортиоксетин також модулює дію ключових нейромедіаторів, залучених до когнітивної регуляції, як-от глутамат, ацетилхолін, гістамін, дофамін та норадреналін (Bang-Andersen et al., 2011).

### Дозування та фармакокінетика

Вортиоксетин випускають у формі таблеток по 5, 10 та 20 мг, саме цей діапазон дозувань є ефективним (Bang-Andersen et al., 2011). Хоча за максимального дозування вортиоксетину (20 мг) клінічна відповідь краща, проте вищим є і ризик розвитку побічних ефектів (Faquih et al., 2019; Jacobsen et al., 2015; Mahableshwarkar et al., 2015).

Початкова доза препарату 10 мг раз на день може бути збільшена до 20 мг відповідно до переносимості та клінічної реакції. Фармакокінетика вортиоксетину є лінійною та пропорційною дозуванню. Оскільки швидкість зв'язування вортиоксетину з білками плазми крові становить 80–90 %, він має широкий об'єм розподілу (приблизно 2600 л) (Chen et al., 2018). Нині вчені зазначають, що застосування вортиоксетину у високих дозах (20 мг/добу) значуще перевершує плацебо (Faquih et al., 2019).

Максимальна концентрація у плазмі крові спостерігається за 3–16 год після застосування препарату, а кінцевий період напіввиведення становить близько 60–70 год за багаторазових дозувань (Faquih et al., 2019; Chen et al., 2018). Рівноважних концентрацій у плазмі крові зазвичай досягають протягом двох тижнів (Chen et al., 2018). Такі чинники, як вік, стать, расова/етнічна належність, маса тіла та порушення функції печінки або нирок не мають клінічно значущого впливу на дію вортиоксетину (Chen et al., 2018). Загалом вортиоксетин метаболізується шляхом окиснення і є субстратом для багатьох ізоформ CYP450, насамперед цитохрому P450 (CYP450) та 2D6 (CYP2D6) (Faquih et al., 2019; Bang-Andersen et al., 2011).

Основний метаболіт є фармакологічно неактивним, а другорядний фармакологічно активний, як вважають,

не долає гематоенцефалічний бар'єр; це свідчить, що за активність *in vivo* головним чином відповідає основна сполука. Коригування дози препарату рекомендовано для «повільних» 2D6 метаболізаторів на основі поліморфізму задіяних ферментів цитохрому P450.

Одночасне застосування вортиоксетину та інших препаратів, крім бупропіону, потужного інгібітора CYP2D6, та рифампіну, широкого індуктора CYP450, не чинить суттєвого впливу на профіль безпеки (Chen et al., 2018). У разі поєднання вортиоксетину з етанолом, діазепамом або літієм не виявлено значних фармакодинамічних (психомоторних) реакцій, пацієнти таке комбінування, як зазначають дослідники, добре переносили (Chen et al., 2016).

### Безпека та переносимість

Серед помірних побічних ефектів, що частіше призводили до припинення лікування вортиоксетином (3–11 %), ніж плацебо (1–8 %), найпоширенішими (щонайменше у 5 % пацієнтів) були нудота, головний біль, діарея та сухість у роті (Baldwin et al., 2012; Boulenger et al., 2014; Jacobsen et al., 2015). Такі побічні реакції, як аномальний оргазм, розлад еякуляції, зниження лібідо та еректильна дисфункція, як правило, фіксували не за найнижчої комерційно доступної дози 5 мг, а за 2,5 мг (Mahableshwarkar et al., 2013).

Іншим цікавим моментом, як зазначають дослідники, є те, що ризик побічних ефектів вищий у чоловіків, ніж у жінок (Baldwin et al., 2012). Зокрема, у фармакокінетичному дослідженні I фази за участю китайських пацієнтів із ВДР спостерігали високий рівень свербіжності (у 56 %), натомість у дослідженні III фази цей показник був дуже низьким (0,8 %) (Miao et al., 2019). D.S. Baldwin et al. (2016) зауважили, що загальними небажаними явищами (виникали у  $\geq 5$  % пацієнтів і вдвічі частіше, ніж у групі плацебо), пов'язаними із застосуванням вортиоксетину (5–20 мг/добу), були нудота (у 20,9–31,2 %) та блювання (у 2,9–6,5 %). Як правило, нудота мала тимчасовий характер із середньою тривалістю 9–16 днів. Безсоння реєстрували із частотою 2,0–5,1 % проти 4,0 % для групи плацебо, а сексуальну дисфункцію — із частотою 1,6–1,8 % проти 1,0 % для групи плацебо. Симптоми, що виникали після різкого припинення лікування протягом першого та другого тижнів, були подібними до групи плацебо. Також відомо, що застосування вортиоксетину суттєво не позначалося на клінічних лабораторних показниках, масі тіла, частоті серцевих скорочень чи артеріальному тиску порівняно з плацебо або демонструвало клінічно значущий вплив на електрокардіографічні параметри, зокрема інтервал QTcF. За тривалого лікування нових побічних ефектів не фіксували, а середній приріст ваги становив 0,7–0,8 кг. Отримані дані свідчать, що застосування вортиоксетину для лікування ВДР (5–20 мг/добу) було безпечним і зазвичай добре переносилося (Gonda et al., 2019; Baldwin et al., 2016).

### Ефективність і переносимість

#### Короткотривалі клінічні дослідження

У кількох рандомізованих подвійних сліпих контрольованих плацебо дослідженнях за участю пацієнтів із ВДР оцінювали ефективність вортиоксетину (5, 10, 15 або 20 мг/добу) протягом коротких курсів (6, 8 або

12 тижнів). Зокрема, у більшості із них продемонстровано значуще поліпшення стану пацієнтів порівняно з особами груп приймання плацебо (Boulenger et al., 2014; Sanchez et al., 2015; McIntyre et al., 2014). Відповідно до отриманих даних, застосування вортиоксетину (5–20 мг/добу) забезпечувало клінічну ефективність у пацієнтів із ВДР середнього та тяжкого ступенів. Результати нещодавно проведеного в Японії дослідження III фази підтвердили, що вортиоксетин (10 і 20 мг/добу) був ефективним для лікування ВДР і добре переносився (Inoue et al., 2020).

Ще в одному нещодавньому відкритому дослідженні вивчали ефективність вортиоксетину ( $12,90 \pm 5,65$  мг на добу) у 66 амбулаторних пацієнтів із ВДР, де виявили значуще поліпшення показників психометричних шкал і лише незначну тенденцію зв'язку між вищими дозами та дієвістю вказаного препарату (De Carlo et al., 2020). У загальній вибірці 51,5 % пацієнтів класифікували як таких, що відповідали на терапію, а 36,4 % — досягли ремісії. Дві третини учасників цього дослідження не повідомляли про будь-які побічні реакції, а серед тих, хто їх мав, найпоширенішими були несприятливі явища з боку шлунково-кишкового тракту (у 72,7 %).

#### Довготривалі клінічні дослідження

Клінічну ефективність вортиоксетину також оцінювали в довгострокових клінічних дослідженнях. Наприклад, у відкритому 52-тижневому дослідженні за участю 834 пацієнтів із ВДР, які протягом першого тижня приймали по 5 мг вортиоксетину на добу з подальшим коригуванням дози, 60 % учасників відповіли на терапію та 61 % досягли ремісії (Alam et al., 2014). Аналіз даних п'яти довготривалих відкритих досліджень, як зазначають вчені, підтвердив вищі показники відповіді та ремісії з часом, із загальним коефіцієнтом відповіді 65 % і загальним коефіцієнтом ремісії 60 % упродовж 52 тижнів (Vieta et al., 2017). Згідно з даними рандомізованого подвійного сліпого контрольованого плацебо дослідження за участю 396 пацієнтів із ВДР у стадії ремісії, застосування вортиоксетину (5–10 мг) значуще продовжувало час до рецидиву та сприяло зменшенню частоти рецидивів — 13 проти 26 % у групі плацебо (Boulenger et al., 2012).

#### Порівняння ефективності вортиоксетину та інших антидепресантів

P.M. Lorca et al. (2014) порівнювали лікування вортиоксетином із сімома іншими антидепресантами з різними механізмами дії щодо ефективності та переносимості за допомогою метарегресійного аналізу. Вчені виявили, що за ефективністю терапія вортиоксетином суттєво не відрізнялася від дії агомелатину, десвенлафаксину, дулоксетину, есциталопраму, сертраліну, венлафаксину або вілазодону; крім того, вортиоксетин краще переносився, ніж венлафаксин, але не так добре, як агомелатин. За даними систематичного огляду G. Li et al. (2016), застосування дулоксетину було ефективнішим за вортиоксетин, однак пацієнти, які отримували вортиоксетин, мали менший ризик розвитку побічних реакцій (нудоти, діареї, гіпергідрозу, закрету, сухості в роті та зниження апетиту).

S.A. Montgomery et al. (2014) встановили, що застосування вортиоксетину було дієвішим за агомелатин у пацієнтів,

які не мали адекватної відповіді на лікування СІЗЗС або СІЗЗСН. Ще в одному 12-тижневому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні оцінювали, чи залежала ефективність і переносимість вортиоксетину від попереднього лікування СІЗЗС (циталопрамом, есциталопрамом, пароксетином, сертраліном) або СІЗЗСН (дулоксетином, венлафаксином) (Papakostas et al., 2018). Учасників рандомізували для приймання вортиоксетину ( $n = 252$ , 10–20 мг/добу) або агомелатину ( $n = 241$ , 25–50 мг/добу). Терапія вортиоксетином була ефективнішою і її краще переносили ті, хто слабо реагував на СІЗЗС.

#### Результати метааналізів

За результатами метааналізу 11 досліджень із періодом лікування від 6 до 8 тижнів, присвяченого вивченню ефективності та безпеки вортиоксетину в пацієнтів із ВДР, препарат (5, 10 або 20 мг/добу) сприяв значущому зниженню показників за шкалою Монтгомері–Асберга для оцінювання депресії (MADRS) проти плацебо ( $-2,27$ ;  $-3,57$  і  $-4,57$  відповідно;  $p < 0,01$ ) (Thase et al., 2016). Лікування вортиоксетином також асоціювалося зі значущим вищим рівнем відповіді (зниження показника за MADRS на 50 % порівняно з початковим), суттєвими поліпшеннями ремісії (бал за MADRS  $\leq 10$ ) та інших показників. Автори повідомили, що лікувальний ефект вортиоксетину посилювався зі збільшенням дозування.

Дані метааналізу M. Koesters et al. (2017), зокрема 15 досліджень за участю 7 тис. 746 учасників, підтвердили ефективність вортиоксетину щодо відповіді на терапію (коефіцієнт ризику Мантеля–Хензеля [RR]: 1,35; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 1,22–1,49), досягнення ремісії (RR: 1,32; 95 % ДІ: 1,15–1,53) та зменшення ознак депресії за допомогою MADRS (середня різниця:  $-2,94$ ; 95 % ДІ: від  $-4,07$  до  $-1,80$ ).

J. Zheng et al. (2019) проаналізували дані восьми досліджень (загалом 2 тис. 354 пацієнтів), у яких дорослі пацієнти з ВДР приймали вортиоксетин (10 мг/добу). Відомо, що за отриманими результатами, частота відповіді (відношення шансів [ВШ]: 1,88; 95 % ДІ: 1,40–2,53;  $p < 0,0001$ ) і частота ремісії (ВШ: 1,54; 95 % ДІ: 1,27–1,86;  $p < 0,00001$ ) у тих, хто лікувався вортиоксетином, були значущо вищими, а позитивна зміна балів за шкалою MADRS (середня різниця:  $-3,50$ ; 95 % ДІ: від  $-4,83$  до  $-2,17$ ;  $p < 0,00001$ ) — статистично значущою проти тих, хто отримував плацебо.

#### Ефективність вортиоксетину щодо окремих симптомів або в певних групах пацієнтів

##### Ангедонія

Ангедонія як погіршення здатності відчувати задоволення або насолоду є доволі поширеним симптомом ВДР (майже у 75 % пацієнтів), асоціюється з гіршими прогнозом захворювання та реакцією на лікування (Franken et al., 2007; Buckner et al., 2008). За даними нещодавнього дослідження, терапія вортиоксетином суттєво зменшувала прояви ангедонії, поліпшуючи у такий спосіб функціональні можливості пацієнтів і якість їхнього життя (Cao et al., 2019).

##### Зниження емоційного сприйняття та реагування

Як зазначають дослідники, близько половини пацієнтів, які отримували СІЗЗС/СІЗЗСН, повідомляли про обмеження у всьому спектрі емоцій навіть під час ремісії, або



сплощення емоційних реакцій (Goodwin et al., 2017). У дослідженні COMPLETE оцінювали ефективність вортиоксетину (10 або 20 мг/добу) у пацієнтів, які отримували амбулаторне лікування ВДР і раніше мали неадекватну реакцію на СИЗС/СИЗСН та виявляли сплощення емоційних реакцій (Fagiolini et al., 2021). Відомо, що майже половина пацієнтів не повідомляли про зниження емоційного сприйняття та реагування після 8 тижнів лікування вортиоксетином, демонстрували поліпшення всіх інших оцінюваних змінних, зокрема мотивації та енергії, когнітивних показників та загальної функціональності.

### **Ефективність вортиоксетину в літніх пацієнтів**

Депресія частіше виникає в осіб похилого віку та з хронічними медичними проблемами або когнітивними порушеннями, і може поглибити ці проблеми (Alexopoulos et al., 2002). Близько 15 % пацієнтів похилого віку мають симптоми депресії, але не мають ВДР, тому їх лікування потребує особливої уваги та досвіду (Kok et al., 2017).

Лікування вортиоксетином демонструвало більшу ефективність за плацебо у парному метааналізі даних досліджень за участю осіб віком від 65 років (Krause et al., 2019). У нещодавньому 6-тижневому дослідженні за участю 60 пацієнтів із ВДР та показниками за шкалою оцінювання депресії Гамільтона  $\geq 19$  вортиоксетин (15 мг/добу) був так само ефективний і надійний, як сертралін (75 мг/добу), щодо частоти відповіді, ремісії, часу реакції, часу до ремісії або частоти побічних реакцій (Vorhannejad et al., 2020).

### **Вплив вортиоксетину на когнітивні порушення**

За даними досліджень, когнітивна дисфункція в осіб із ВДР є основною причиною загального порушення функціональності, зокрема працездатності на робочому місці (Buist-Bouwman et al., 2008). На думку вчених, поліпшення когнітивних функцій має суттєвий вплив на функціональне відновлення після епізоду ВДР (Greer et al., 2010).

Близько 30 % пацієнтів, які успішно лікувалися СИЗС, продовжували скаржитися на значні порушення когнітивних функцій (Fava et al., 2006). Як зазначають дослідники, застосування вортиоксетину мало позитивний вплив на навчання у пацієнтів із ВДР. За даними систематичного огляду J.D. Rosenblat et al. (2015), терапія вортиоксетином може поліпшувати психомоторну швидкість, виконавчу функцію та відстрочене відтворення слів (стандартизована середня різниця: 0,2–0,3), імовірно, завдяки саме антагоністичній дії на рецептори 5-HT<sub>7</sub>. У 8-тижневому дослідженні R.S. McIntyre et al. (2014) оцінювали когнітивну функцію пацієнтів із ВДР, за результатами об'єктивних нейропсихологічних тестів, лікування вортиоксетином (10 або 20 мг/добу) поліпшувало виконавчу функцію, швидкість оброблення інформації, увагу, здатність до навчання та пам'ять. Така позитивна дія на пізнання не була вторинним, непрямим ефектом полегшення симптомів депресії за допомогою ліків, а являла собою прямий позитивний вплив препарату на пізнання. Наприклад, за даними дослідження FOCUS, під час якого оцінювали ефективність вортиоксетину (10 або 20 мг/добу) щодо когнітивної дисфункції у 602 дорослих пацієнтів із ВДР, застосування препарату дієво поліпшувало когнітивні функції незалежно від зменшення ознак депресії (McIntyre et al., 2017).

### **Вплив вортиоксетину на загальне функціонування**

На думку вчених, рівень загального функціонування під час епізоду депресії може бути кращим прогностичним показником щодо відновлення, ніж тяжкість симптомів, тож його слід брати до уваги (Novick et al., 2017). У 8-тижневому дослідженні за участю 529 пацієнтів із ВДР середнього та тяжкого ступенів лікування вортиоксетином (10 або 20 мг на добу) забезпечувало кращі результати щодо функціональності, ніж плацебо (середня різниця: 5,9; 95 % ДІ: 1,5–10,4) (Jacobson et al., 2020). Це дослідження виявило, що вплив вортиоксетину на функціонування на 96,9 % зумовлений безпосередньо його лікувальним ефектом, а зменшення проявів депресії не опосередковувало його.

Симптоматичну ремісію та відновлення функціонування слід розглядати як загальні цілі лікування антидепресантами. Три групи (терапії вортиоксетином у дозах 10 або 20 мг; дулоксетином як препаратом порівняння у дозі 60 мг та приймання плацебо) були сформовані для проведення 8-тижневого міжнародного рандомізованого подвійного сліпого дослідження з контролем плацебо, метою якого було оцінити ефект вортиоксетину в дорослих амбулаторних пацієнтів із ВДР середнього та тяжкого ступенів (n = 602). Згідно з результатами вортиоксетин, на відміну від дулоксетину, чинив потужний подвійний ефект на симптоми депресії та функціональну здатність (Christensen et al., 2018).

Є також дослідження, дані яких дозволяють пов'язати поліпшення функціональних можливостей та когнітивних функцій. За даними проведеного в Україні дослідження, покращення когнітивних функцій було найважливішим чинником, який визначав поліпшення загального функціонування, і одним із ключових, що сприяли підвищенню працездатності (Levada and Troyan, 2019).

У дослідженні AtWoRC, присвяченому оцінці продуктивності праці та її зв'язку з когнітивними симптомами, вивчали доцільність лікування вортиоксетином з точки зору вартості та вигоди. Було виявлено, що після 52 тижнів терапії вортиоксетином зменшилася кількість прогулів і зросла продуктивність праці, тобто лікування антидепресантом забезпечувало економічний ефект, що залежав від зменшення проявів ВДР. На думку науковців, підвищення продуктивності праці на робочих місцях завдяки лікуванню вортиоксетином сприятиме суттєвому збереженню коштів для канадської економіки (Lachaine et al., 2020).

### **Ефект вортиоксетину щодо супутнього розладу, пов'язаного із вживанням алкоголю**

Попри високу поширеність розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, та супутньої захворюваності на ВДР, а також тяжкості та несприятливих наслідків обох захворювань, досі бракує наявних доказових даних для окреслення стратегії лікування таких пацієнтів, а в настановах щодо терапії не досягнуто консенсусу із цього питання (Di Nicola et al., 2020). Зокрема, дані систематичних оглядів підтвердили певну дієвість СИЗСЗ, СИЗСН та ТЦА щодо зменшення як проявів депресії, так і деяких ознак, пов'язаних із розладами через вживання алкоголю (Agabio et al., 2018). Однак при депресії, спричиненій вживанням алкоголю, антидепресивний ефект залишається менш значущим, аніж вплив на первинну депресію (Foulds et al., 2015).

У нещодавньому дослідженні вчені оцінювали терапевтичний ефект вортиоксетину (у гнучкій дозі 10–20 мг/добу) та психосоціальну підтримку в пацієнтів із ВДР і супутніми розладами, зумовленими вживанням алкоголю ( $n = 57$ ) та осіб тільки з ВДР ( $n = 56$ ) (Di Nicola et al., 2020). Застосування вортиоксетину суттєво зменшувало ознаки депресії у пацієнтів із коморбідними ВДР і розладами, зумовленими вживанням алкоголю; значна частка учасників (45,6 %) досягла клінічної ремісії. Крім того, фіксували поліпшення проти вихідних показників щодо всіх вторинних результатів (тривожність, ангедонія, когнітивні функції, функціональність, якість життя та тяжкість загальних клінічних симптомів) ( $p < 0,001$ ).

### **Вплив вортиоксетину на коморбідний генералізований тривожний розлад**

Попередні дані доклінічних досліджень свідчать, що вортиоксетин може бути ефективним засобом лікування ВДР, який поєднується з генералізованим тривожним розладом (ГТР) (Rothschild et al., 2012). За даними метааналізу, застосування вортиоксетину було ефективнішим за плацебо і демонструвало кращі показники у вибірці пацієнтів із тяжким перебігом ГТР (Pae et al., 2015).

### **Ефект вортиоксетину за супутнього тривожного розладу**

Супутня тривожність є доволі поширеним явищем у пацієнтів із ВДР, і наявність обох розладів лікувати складніше. У метааналізі даних 10 досліджень тривалістю від 6 до 8 тижнів за участю дорослих пацієнтів (18–75 років) лікування вортиоксетином (5–20 мг/добу) продемонструвало значущу його перевагу над плацебо за оцінками MADRS:

- 5 мг/добу —  $n = 415$ , середня різниця: -2,68;  $p = 0,005$ ;
  - 10 мг/добу —  $n = 373$ , середня різниця: -3,59;  $p < 0,001$ ;
  - 20 мг/добу —  $n = 207$ , середня різниця: -4,30;  $p = 0,005$ )
- і шкали Гамільтона для оцінювання тривожності (HAM-A):
- 5 мг/добу —  $n = 419$ , середня різниця: -1,64;  $p = 0,022$ ;
  - 10 мг/добу —  $n = 373$ , середня різниця: -2,04;  $p = 0,003$ ;
  - 20 мг/добу —  $n = 207$ , середня різниця: -2,19;  $p = 0,027$ ) (Baldwin et al., 2016).

Автори також зазначили, що застосування вортиоксетину сприяло зменшенню ознак депресії та тяжкої тривожності. У 52-тижневому відкритому дослідженні лікування вортиоксетином (15 або 20 мг/добу) продемонструвало безпечність і хорошу переносимість препарату, а також його ефективність щодо зменшення ознак депресії та тривоги й поліпшення загальної функціональності (Jacobsen et al., 2015). Результати цих двох досліджень свідчать, що вортиоксетин може бути хорошим вибором для лікування пацієнтів із ВДР та супутньою тривою.

### **Висновки**

Вортиоксетин — інноваційний мультимодальний антидепресант. Поєднання інгібування транспортера серотоніну та підтипів серотонінових рецепторів (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>) зумовлює клінічні переваги більш селективних антидепресантів (Gonda et al., 2019). У рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях було вивчено

й підтверджено ефективність вортиоксетину (5–20 мг/добу) у лікуванні ВДР у дорослих пацієнтів (Faquih et al., 2019). Зокрема, за неадекватної реакції на монотерапію СІЗЗС або СІЗЗСН і переведення пацієнтів на лікування вортиоксетином або агомелатином виявлено переваги вортиоксетину за шкалами оцінювання депресії та поліпшених показників відповіді та ремісії. Перехід від лікування СІЗЗС або СІЗЗСН до застосування вортиоксетину відбувся без будь-яких проблем.


Терапія вортиоксетином (10 або 20 мг/добу) поліпшувала увагу, швидкість оброблення інформації, виконавчі функції, показники навчання та пам'яті у пацієнтів із ВДР. Ці досягнення пояснюються прямим впливом препарату на когнітивні функції, а неопосередкованим ефектом полегшення симптомів депресії (Gonda et al., 2019). Власне, така особливість є відмітною рисою клінічної користі вортиоксетину. Отриманих результатів було достатньо для того, щоб Управління з контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) оновило інструкцію для медичного застосування вортиоксетину та включило нову інформацію щодо терапевтичних переваг препарату (Gonda et al., 2019).

Тож у майбутньому важливо вивчити ефективність і переносимість вортиоксетину при лікуванні депресії, пов'язаної з нейродегенеративними розладами (розсіяний склероз, деменція або хвороба Паркінсона), за яких когнітивна дисфункція є значною проблемою. Як зазначають вчені, нині є повідомлення про поліпшення загальних функціональних можливостей, підвищення якості життя та зменшення тривожності при застосуванні вортиоксетину (Faquih et al., 2019). Дані щодо застосування вортиоксетину за коморбідних розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, і ВДР наразі є обмеженими, але ці результати також мають перспективний характер (Di Nicola et al., 2020). Крім того, вортиоксетин належить до антидепресантів, які найліпше переносять пацієнти, а показники припинення лікування ним є низькими (Cirigliani et al., 2018).

Активність вортиоксетину щодо модуляції рецепторів, як вважають, зумовлює низьку частоту зміни ваги, порушень статевих функцій та розладів сну. Отже, отримані дані досліджень дають змогу припустити, що вортиоксетин може бути ефективним засобом лікування ВДР як препарат першої лінії або в разі неадекватної відповіді на інші антидепресанти. Як відомо, переведення пацієнтів із терапії іншими антидепресантами на лікування вортиоксетином теж виявилось успішним та неускладненим.

Терапія вортиоксетином також суттєво знижувала ризик рецидиву ВДР, мала прямий позитивний вплив на когнітивні порушення у пацієнтів із ВДР та поліпшувала загальну функціональність і якість життя. За попередніми даними, застосування вортиоксетину може бути перспективним варіантом лікування ВДР із супутніми розладами, пов'язаними із вживанням алкоголю, або тривожними розладами. Препарат також може бути ефективним при ангедонії (симптомі ВДР) та сплюсненні емоційної реакції, що можуть виникати при застосуванні СІЗЗС.

*Підготувала Наталія Курко*



Брінтеллікс – твій  
план подолання  
депресії

# Брінтеллікс

поліпшує настрій, концентрацію  
і вмотивованість, допомагає справлятися  
з викликами повсякденного життя<sup>1-3</sup>

#### Коротка інформація про лікарський засіб\*

Торгова назва: Брінтеллікс. Ресстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 06.03.2020 № 630), термін дії необмежений з 06.03.2020. Діюча речовина: вортиоксетин. Вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. Антидепресант. Код АТХ N06A X26. 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-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> і 5-HT<sub>1D</sub> рецепторів, частковим агоністом 5-HT<sub>1B</sub> рецепторів, агоністом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норadreналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому 8-тижневому з фіксованою дозою дослідженні у літніх пацієнтів з депресією (≥65 років) вортиоксетин в дозі 5 мг/добу перевершував плацебо при оцінці загального бала за шкалами MADRS і HAM-D24. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). Ефективність вортиоксетину в дозах 10 або 20 мг/добу була також показана в 12-тижневому подвійно сліпому зі змінними дозами порівняльному дослідженні з агомелатином в дозах 25 або 50 мг/добу у пацієнтів з ВДР. Вортиоксетин продемонстрував статистично значущу перевагу над агомелатином за загальним балам шкали MADRS і за кількістю пацієнтів, які відповіли на терапію та досягли ремісії і поліпшення за шкалою CGI-I. Вортиоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність 75%. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стіяка 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 (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг 1 раз на добу для дорослих віком до 65 років. 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 Брінтеллікс можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Дозу 5 мг вортиоксетину один раз на добу завжди слід використовувати як початкову дозу для пацієнтів віком ≥ 65 років. Застосування дітям не рекомендується. 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. Лікування вортиоксетином слід розпочинати з обережністю у пацієнтів, які мають судоми в анамнезі, або у пацієнтів з нестабільною епілепсією. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейрорептичного злякнісного 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 Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. При лікуванні вортиоксетином пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Досвід застосування вортиоксетину вагітним обмежений. Брінтеллікс слід застосовувати, коли очікувана користь для матері буде перевищувати можливий ризик для плода. Побічні реакції: дуже часті – нудота; часті – запаморочення, патологічні сновидіння, діарея, запор, бльовання, свербіж в т.ч. генералізований; нечасті – пітливість у нічний час, гіперемія обличчя; рідкісні – мідріаз; частота невідома – анафілактичні реакції, гіпонатріємія, серотоніновий синдром, кровотечі, набряк, кропив'янка, висипи, безсоння, збудження, агресія. Упаковка: 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. Категорія випуску: За рецептом. Виробник: Х. Лундбек А/С, Оттілавеї 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 10.12.2020.

\*докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

1. Florea L, 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, 2020.



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

  
Брінтеллікс  
вортиоксетин

Подбайте про щось більше,  
ніж лише про настрій