

АНГЕДОНІЯ ЯК МІШЕНЬ фармакотерапії у пацієнтів із депресією

Ангедонія як виразне зниження інтересу до діяльності, що раніше була приємною, або втрата здатності отримувати від неї задоволення, у пацієнтів із великим депресивним розладом, як правило, пов'язана з вищим ступенем соціального відчуження, порушенням соціальних зв'язків, взаємодій та функціонування. Ефективна антидепресивна фармакотерапія дає змогу суттєво зменшити ознаки ангедонії й поліпшити прогноз хвороби. До вашої уваги представлено огляд публікації R.S. McIntyre et al. «Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder» у виданні *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (2021; 17: 575–585), присвяченої цій проблемі.

Ангедонія — багатовимірна сфера, що охоплює порушення мотиваційних і споживчих аспектів очікування, отримання та оцінювання винагороди, — є поширеним симптомом великого депресивного розладу (ВДР) та багатьох інших психічних розладів, зокрема шизофренії, і являє собою важливий діагностичний критерій великого депресивного епізоду (APA, 2006; Horan et al., 2005; Rizvi et al., 2016; De Fruyt et al., 2020). Про неї повідомляють близько 75 % осіб із ВДР, вона також є загальним залишковим симптомом у пацієнтів із ВДР, що отримують терапію антидепресантами (Franken et al., 2007; Nierenberg, 2015; Cao et al., 2019). Є припущення, що обмежене переживання емоцій може бути несприятливим ефектом, пов'язаним із певними класами антидепресантів (Sansone and Sansone, 2010). До 60 % пацієнтів із ВДР, які отримували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН) повідомляли про певний ступінь емоційного оніміння або зниження емоційного сприйняття та реагування (Read et al., 2014; Goodwin et al., 2017).

Наявність ангедонії значуще асоціюється із симптоматикою ВДР, вищим ступенем соціального відчуження, порушенням соціальних зв'язків, реактивністю настрою, роздумами про минуле та добовими варіаціями настрою (Buckner et al., 2007). Щодо перспектив пацієнта, про яке він повідомляє, ангедонія визначається як основний чинник негативного впливу на психосоціальне функціонування (Vinckier et al., 2017). Імовірно, ангедонія може бути предиктором браку відповіді на терапію багатьма антидепресантами (Yee et al., 2018; Khazanov et al., 2020). На думку вчених, є складний взаємозв'язок ангедонії та суїцидальних схильностей у пацієнтів із ВДР (Ballard et al., 2017;

Ducasse et al., 2018). Нині бракує специфічного фармакологічного підходу, рекомендованого для лікування ангедонії у пацієнтів із ВДР.

До розвитку нейробіологічних аспектів ангедонії залучені різні нейрохімічні системи, ділянки мозку та ланцюги. Зокрема, вона виникає внаслідок порушення центральних дофамінергічних мезолімбічних і мезокортикальних шляхів винагороди, пов'язаних із такими зонами мозку, як вентральна тегментальна ділянка, вентральний стріатум, прилегле ядро, орбітофронтальна, передня поясна та префронтальна кора (Pan et al., 2017; Höflich et al., 2019).

Попри дані про певну роль серотонінергічних шляхів у розвитку ангедонії при ВДР, результати лікування СІЗЗС, що не виправдовують очікувань, дають змогу припустити, що помітніший вплив можуть відігравати інші нейромедіатори (Yee et al., 2015).

У людини дофамінергічна передача є ключовою для модуляції мотивації та «функціонування системи винагород» (Nestler et al., 2006; Belujon and Grace, 2017). Є також дані про участь глутаматергічної та опіоїдної систем (Höflich et al., 2019). Відомо, що запальні цитокіни теж можуть відігравати певну роль (Pan et al., 2017).

Вортіоксетин — антидепресант із мультимодальною активністю та унікальним фармакологічним профілем, що діє як інгібітор транспортера серотоніну (5-НТ), а також модулює активність багатьох підтипів 5-НТ-рецепторів. Препарат має прямий та опосередкований вплив на активність декількох нейромедіаторних систем, залучених до нейробіології ангедонії, зокрема серотонінергічну, норадренергічну, дофамінергічну, холінергічну та гістамінергічну (Sanchez et al., 2015; McIntyre, 2017; Gonda et al., 2019).

Доклінічні висновки (результати тесту на надання переваги сахарозі та тесту на визначення рівнів гіпокампальних нейротрофічних факторів головного мозку) свідчать, що вортиоксетин взаємодіє з нейромедіаторними системами, які мають відношення до винагороди, мотивації та задоволення (Lu et al., 2018).

Між ангедонією та загальними когнітивними процесами наявне фенотипове та нейробиологічне перекривання (McIntyre et al., 2016). Активація вродженої імунозапальної системи у пацієнтів із ВДР значною мірою пов'язана як із порушеннями когнітивних можливостей, так і з показниками ангедонії (Soczynska et al., 2009; Lee et al., 2018). Нейрохімічні та нейроциркуляторні ефекти вортиоксетину в поєднанні з продемонстрованими прокогнітивними ефектами дають змогу припустити, що вони також можуть мати сприятливий вплив щодо ознак ангедонії у пацієнтів із ВДР (McIntyre et al., 2016).

Відомо про значуще зменшення ознак ангедонії у пацієнтів із ВДР, які отримували вортиоксетин, як за шкалою оцінювання здатності отримувати задоволення Шейта–Гамільтона (SHAPS), так і за підшкалою ангедонії шкали оцінки депресії Монтгомері–Асберг (MADRS) (Cao et al., 2019). Крім того, зменшення ознак ангедонії статистично значуще корелювало з поліпшенням функціонування пацієнта.

R.S. McIntyre et al. зазначають, що цей аналіз вони проводили для відтворення та розширення попередніх висновків із залученням більшої популяції пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувана популяція

Вчені проаналізували дані 11 короткочасних (6 або 8 тижнів) подвійних сліпих рандомізованих досліджень із контролем плацебо, у яких оцінювали ефективність вортиоксетину у фіксованих дозах (5–20 мг/добу) для лікування ВДР за показниками MADRS та шкалою непрацездатності Шихана (SDS).

Як відомо, у всіх дослідженнях брали участь дорослі пацієнти з первинним діагнозом ВДР (одноепізодний або рецидивний) згідно з критеріями Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів 4-го видання (DSM-IV) (APA, 2000).

Також аналізували дані 12-тижневого рандомізованого дослідження ефективності лікування вортиоксетином у гнучких дозах (10–20 мг на добу) осіб із ВДР, які не відповідали адекватно на монотерапію СІЗЗС/СІЗЗСН, порівняно з препаратом активного контролю агомелатином (25–50 мг/добу), дію якого щодо ангедонії (оцінювану відповідно до загального бала за SHAPS) було доведено в іншому дослідженні (Montgomery et al., 2014; Gargoloff et al., 2016).

До дослідження були залучені лише дані пацієнтів із симптомами депресії, які не відповідали або частково відповідали на один курс лікування СІЗЗС/СІЗЗСН за адекватного дозування та тривалості (≥ 6 тижнів).

Іншими ключовими критеріями включення були: тривалість поточного великого депресивного епізоду < 12 місяців, загальний бал за MADRS ≥ 22 та показник за підпунктом 1 шкали MADRS (очевидний сум) ≥ 3 під час скринінгу і базових візитів. Після скринінгового періоду

(4–10 днів) таких пацієнтів переводили з попереднього лікування на терапію вортиоксетином або агомелатином тривалістю 12 тижнів згідно з дизайном подвійного сліпого дослідження. Упродовж перших 4 тижнів дози вортиоксетину та агомелатину коригували, надалі вони були фіксованими.

Критерії ефективності

Ступінь тяжкості депресії оцінювали згідно із загальним балом за MADRS, вираженість ангедонії — за відповідною підшкалою MADRS, основаною на п'яти пунктах: 1 (очевидний сум), 2 (повідомлюваний сум), 6 (труднощі з концентрацією), 7 (втомлюваність) та 8 (нездатність до почуттів). Порушення функціонування оцінювали за трьома доменами SDS (робота/школа, соціальне життя/відпочинок, сімейне життя/домашні обов'язки) упродовж попередніх 7 днів. Зокрема, пацієнти визначали ступінь тяжкості порушень для кожного домена від 0 до 10 балів, із яких формували загальний бал за SDS: від 0 (порушень немає) до 30 (значні порушення).

Статистичний аналіз

Було здійснено аналіз повної вибірки всіх пролікованих пацієнтів із принаймні однією дійсною оцінкою ефективності після вихідного рівня. Для всіх досліджень середні зміни від базової лінії до кінцевої точки дослідження сумарного бала за MADRS, бала за підшкалою ангедонії MADRS, загального бала за SDS та показника соціального функціонування за SDS аналізували за змішаною моделлю для повторних вимірювань із вільно змінюваною структурою середніх значень та коваріат і коригуванням щодо вихідного рівня та медичного центру. Застосовували стандартну методологію статистичного метааналізу з агрегованими даними та випадковими ефектами на підставі оцінок, отриманих в окремих контрольованих плацебо дослідженнях. Ці дані аналізували відповідно до дози вортиоксетину (5, 10, 15 або 20 мг).

Також вивчали взаємозв'язок потенційного впливу на ангедонію та функціонування за допомогою аналізу зв'язків. Прямий вплив вортиоксетину на функціонування було відокремлено від загального ефекту через поправки на зміну показників ангедонії в аналізі коваріаційної моделі. Зокрема, прямий ефект було виражено як частку (%) первинно отриманого загального ефекту (тобто $100 \times$ прямий ефект/загальний ефект).

Номинальний рівень значущості був встановлений на рівні $p < 0,05$. Аналізи проводили з використанням статистичного програмного забезпечення SAS, версія 9.4 (SAS Institute Inc., Кері, Північна Кароліна, США).

Результати дослідження

Досліджувана популяція

У таблиці наведено демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на початковому рівні. Лікування вортиоксетином у контрольованих плацебо дослідженнях отримували 3 тис. 219 пацієнтів, а 1 тис. 769 — плацебо. 3 активним препаратом порівняння 253 пацієнти отримували вортиоксетин, а 242 — агомелатин. Демографічні та лікувальні характеристики, як правило, були подібними для всіх груп лікування.

Таблиця. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів на вихідному рівні

Характеристики	Контрольоване плацебо дослідження (N = 11)					Дослідження з активним препаратом порівняння	
	Плацебо	Терапія вортиоксетином (мг/добу)				Вортиоксетин (10–20 мг/добу)	Агомелатин (25–50 мг/добу)
		5	10	15	20		
Кількість пацієнтів	1769	1002	1022	436	759	253	242
Жінки, %	61,5	62,4	61,0	68,8	63,1	77,1	72,3
Вік, роки	43 ± 12	43 ± 13	44 ± 12	45 ± 14	43 ± 13	47 ± 12	46 ± 12
Загальний бал за MADRS	31,9 ± 4,1	32,2 ± 4,2	32,1 ± 4,3	32,5 ± 4,1	31,6 ± 3,9	29,1 ± 4,4	28,7 ± 4,0
Бал за підшкалою ангедонії MADRS	19,0 ± 2,5	19,1 ± 2,5	18,9 ± 2,5	19,3 ± 2,3	18,8 ± 2,3	17,3 ± 2,4	17,1 ± 2,3
Загальний бал за SDS	18,3 ± 6,3	18,5 ± 6,5	17,9 ± 6,4	20,2 ± 5,6	18,2 ± 5,9	19,2 ± 5,3	19,3 ± 5,3
Показник соціального функціонування за SDS, бали	6,5 ± 2,3	6,4 ± 2,4	6,3 ± 2,3	7,1 ± 2,1	6,3 ± 2,2	6,4 ± 2,1	6,5 ± 2,0

Адаптовано згідно з R.S. McIntyre et al., Efficacy in Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. Vol. 17. P. 575–585.

Контрольоване плацебо дослідження

У пацієнтів, які отримували вортиоксетин, фіксували значуще дозозалежне поліпшення загальних симптомів депресії, ангедонії та показників функціонування порівняно з тими, хто отримував плацебо (рис. 1).

За даними аналізу зв'язків контрольованих плацебо досліджень, ефект вортиоксетину щодо функціонування майже повністю був зумовлений впливом лікування на ангедонію (рис. 2).

Порівняння з агомелатином

Статистично значущі відмінності між ефективністю лікування вортиоксетином (гнучке дозування – 10–20 мг на добу) та агомелатином спостерігали щодо зміни загального бала за MADRS проти вихідного рівня, бала за підшкалою ангедонії MADRS, загального бала за SDS та показника щодо соціального функціонування за SDS із 4-го тижня і надалі.

На 12-му тижні середні різниці між ефектами вортиоксетину та агомелатину (в балах) становили:

- -2,03 для загального показника за MADRS (p = 0,005);
- -1,02 для показника за підшкалою ангедонії MADRS (p = 0,027);
- -1,75 для загального показника за SDS (p = 0,021);
- -0,55 для показника соціального функціонування за SDS (p = 0,015).

За допомогою аналізу зв'язків для цього дослідження вдалося оцінити прямий ефект лікування, який становив 64 % загального ефекту щодо функціонування (рис. 3).

Обговорення

Отримані результати аналізу свідчать, що вортиоксетин ефективний для лікування ангедонії у пацієнтів з ВДР. Цей висновок, на думку авторів, відповідає даним інших мета- та мережевих аналізів, які підтвердили, що вортиоксетин сприяє ефективному зменшенню загальної тяжкості симптомів депресії у пацієнтів із ВДР (Berhan and Barker, 2014; Baldwin et al., 2016; Thase et al., 2016; Christensen et al., 2020).

Зокрема, значущі дозозалежні ефекти фіксували щодо показників ангедонії та функціонування порівняно з плацебо у діапазоні доз 5–20 мг/добу; вищі дози (10, 15 та 20 мг) сприяли кращій клінічній відповіді. Порівняно з агомелатином, ефективність якого для лікування ангедонії у пацієнтів із ВДР було доведено раніше, вортиоксетин (10–20 мг/добу) також забезпечував значущий вплив на зменшення ознак ангедонії та поліпшення функціонування (Gargoloff et al., 2016).

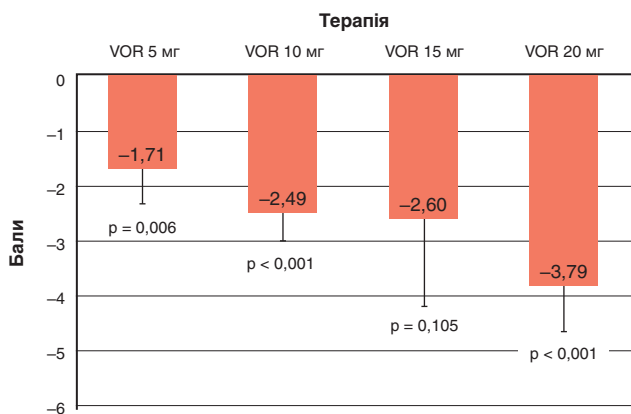
Діапазон терапевтичних доз вортиоксетину становив 5–20 мг/добу; рекомендована початкова доза (10 мг раз на день) може бути скоригована на підставі клінічної відповіді (EMA, 2020). Результати представленого аналізу підтверджують співвідношення доза–відповідь для вортиоксетину як щодо загального показника за MADRS, так і щодо бала за підшкалою ангедонії MADRS, а також показників функціонування. Відповідно до настанов Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP, 2013), важливо оцінювати клінічну відповідь на терапію антидепресантами на початку лікування (приблизно через 2 тижні від початку), щоб забезпечити необхідне коригування дози для оптимізації ефекту (Bauer et al., 2013; Kudlow et al., 2012).

Для контрольованих плацебо досліджень, за даними аналізу зв'язків, вплив вортиоксетину на функціонування здебільшого був зумовлений поліпшенням показників ангедонії за MADRS. Це свідчить про можливу опосередковану дію щодо ангедонії на інші результати у пацієнтів із ВДР. Однак для активного порівняльного дослідження результати аналізу зв'язків передбачали певний прямий вплив інших чинників, крім ангедонії.

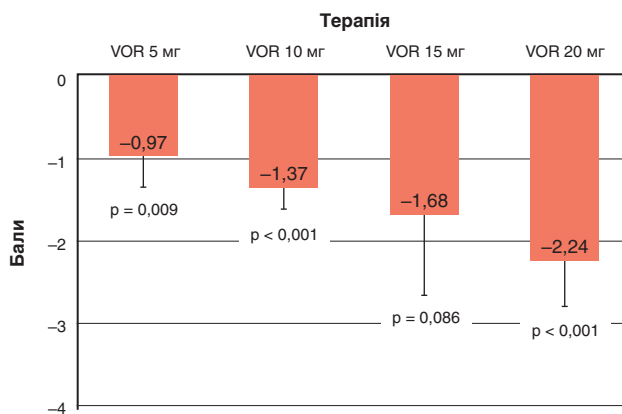
Як зазначають R.S. McIntyre et al., у пацієнтів, які отримували терапію вортиоксетином, не виявлено наростання ангедонії та зниження емоційного сприйняття й реагування, які були наявні у пацієнтів із ВДР за лікування іншими антидепресантами (Read et al., 2014; Goodwin et al., 2017).

Взаємозв'язок симптомів депресії та функціонування при ВДР є складним. На початку перебігу захворювання

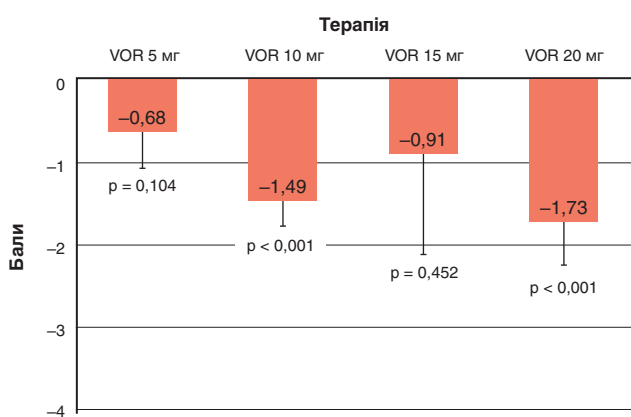
А. Загальний показник за MADRS



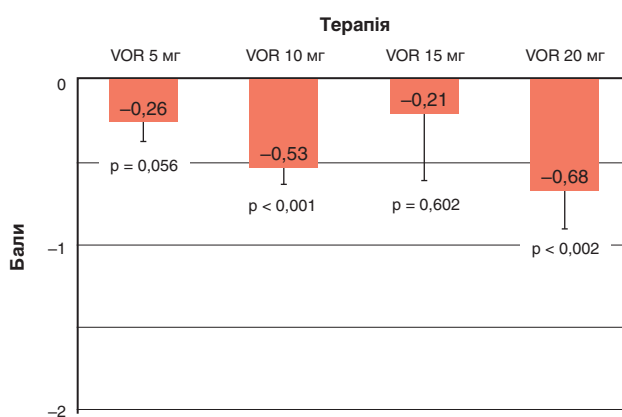
Б. Показник за підшкалою ангедонії MADRS



В. Загальний показник за SDS



Г. Показник соціального функціонування за SDS



Примітка. VOR – вортиоксетин.

Рисунок 1. Середня різниця зміни вихідного рівня для терапії вортиоксетином порівняно з прийманням плацебо (популяція повного аналізу; змішана модель повторних вимірювань)

Адаптовано згідно з R.S. McIntyre et al., Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. Vol. 17. P. 575–585.

кореляція між наявністю, типом і виразністю симптомів і функціонуванням виявляється як більш послідовна й може бути відтворена. Однак у лікованих пацієнтів такий взаємозв'язок виглядає менш послідовним. Це свідчить про те, що актуальнішими є певні типи або домени симптомів депресії або інші невимірювані чинники, які пояснюють функціонування (Fried and Nesse, 2014; McIntyre et al., 2015).

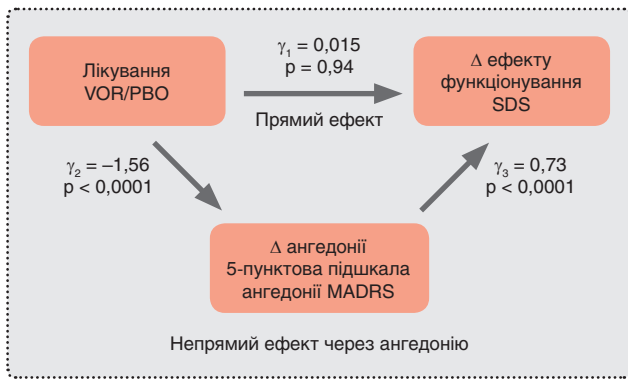
За даними дослідження STAR*D, окремі симптоми депресії чинять різний вплив на порушення функціонування в амбулаторних пацієнтів, які отримують перше лікування антидеприсантами, з різницею від 20,7 % для зниженого настрою та 16,5 % для концентрації уваги, до 0,7 % для гіперсомнії (Fried and Nesse, 2014).

У рамках дослідження STAR*D пацієнтів із ВДР у стадії ремісії аналіз основних компонентів виявив, що рецидив був імовірнішим для осіб зі зниженою якістю життя та функціонування на початковому рівні (IsHak et al., 2013). Спостереження, що деякі симптоми або домени, асоційовані з депресією, сильніше за інші, діють на функціонування, на думку авторів, підтверджують результати дослідження, у рамках якого зменшення ознак ангедонії опосередковує ефект лікування на функціонування у пацієнтів із ВДР.

Ангедонія охоплює численні фенотипові параметри – як дискретні, так і такі, що перекриваються (наприклад, аспекти оцінювання винагороди, реакції на винагороду та навчання за методом винагород); до її розвитку залучені нейробиологічні субстрати (De Fruyt et al., 2020).

Як оцінка, так і реакція на винагороду збігаються з типологією «очікування», а також «споживчого гедонізму» (Sydnor et al., 2021). Навчання за методом винагород залучає аспекти виокремлення винагороди і вважається аномальним багатьма особами із ВДР. Оцінка нейрохімічних систем як «одиниць аналізу» підтверджує, що дофамінергічний аспект функціонування тісніше пов'язаний з оцінкою винагороди, причому до формування відповіді на винагороду залучені опіоїдні та канабіноїдні системи. Нейронні ланцюги/мережі, що підтримують когнітивну емоційну обробку, також задіяні у всіх аспектах феноменології винагороди згідно з ієрархічним принципом (Fischer et al., 2020).

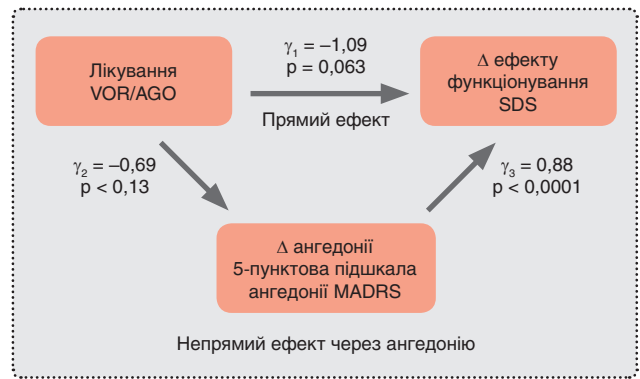
На думку авторів, спостережуваний сприятливий вплив вортиоксетину щодо ангедонії можна пояснити низкою його нейробиологічних механізмів. Це задокументований ефект на рецептори 5-HT₃, а також непрямі низхідні ефекти дофаміну та глутамату на нейромедіацію (McIntyre, 2017; Gonda et al., 2019; Pehrson et al., 2013,



Примітки: непрямий ефект = $-1,56 \times 0,73 = -1,14$; загальний ефект = $-1,14 + (0,015) = -1,13 \approx 1,14$; частка прямого ефекту = $0,15 / -1,14 \approx 0\%$; VOR — вортиоксетин; PBO — плацебо; γ — оцінки ефектів та асоціацій, отримані внаслідок аналізу коваріаційних моделей.

Рисунок 2. Схема аналізу зв'язків для оцінювання прямих ефектів лікування вортиоксетином на функціонування плацебо дослідження

Адаптовано згідно з R.S. McIntyre et al., Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. Vol. 17. P. 575–585.



Примітки: непрямий ефект = $-0,69 \times 0,88 = -0,61$; загальний ефект = $-0,61 + (-1,09) = -1,70$; частка прямого ефекту = $-1,09 / -1,70 = 64\%$; VOR — вортиоксетин; AGO — агомелатин; γ — оцінки ефектів та асоціацій, отримані внаслідок аналізу коваріаційних моделей.

Рисунок 3. Схема аналізу зв'язків для оцінювання прямих ефектів лікування вортиоксетином на функціонування (дослідження з активним препаратом порівняння)

Адаптовано згідно з R.S. McIntyre et al., Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021. Vol. 17. P. 575–585.

2018). Відомо, що порушена дофамінергічна трансмісія має вищу кореляцію з тяжкістю ангедонії, ніж з іншими симптомами депресії (Treadway, 2016).

Зокрема, було висунуто гіпотезу, що прокогнітивні ефекти застосування вортиоксетину на γ -аміномасляно-кислотнергічні інтернейрони можуть опосередковуватися гетерорецепторами 5-HT₃, що сприяє посиленню глутаматергічної активації (Pehrson et al., 2018).

Цілеспрямована дія на глутамат, на думку R.S. McIntyre et al., є перспективним підходом до лікування ангедонії при ВДР (Cao et al., 2018). Наявні також повідомлення про сприятливий ефект кетаміну щодо ангедонії, опосередкований через локалізований вплив на глутамат у прилеглому ядрі (nucleus accumbens) (Lally et al., 2015; Abdallah et al., 2017).

У пацієнтів із депресією в стадії ремісії та в здорових осіб із груп контролю вортиоксетин також демонстрував прямий вплив на ефективність нейронних ланцюгів, які підтримують когнітивні функції, зокрема у гіпокампі та дорсолатеральній префронтальній корі (Smith et al., 2018).

Така дія на висхідні шляхи може, принаймні частково, зумовлювати спостережуване зменшення ознак ангедонії у пацієнтів, які отримували лікування вортиоксетином. Препарат може додатково чинити сприятливий вплив на запальні системи, оскільки відомо, що запалення посилює ангедонію, а препарати, що його зменшують, мають антиангедонічні властивості (Eskelund et al., 2017; Lee et al., 2018; Shariq et al., 2018).

Спостережувані відмінності між дією вортиоксетину та агомелатину можуть, на думку авторів, принаймні частково, бути пов'язані з різницею щодо їх механізмів дії. Агомелатин — мелатонінергічний агоніст рецепторів MT₁ і MT₂ (модулюють циркадні ритми) та селективний антагоніст 5-HT_{2C}-рецепторів (сприяють підвищенню

рівня серотоніну та дофаміну в лобовій корі) (Guardiola-Lemaitre et al., 2014).

У дослідженнях впливу агомелатину на ангедонію вчені використовували лише шкалу SHAPS, що дає змогу оцінити споживче задоволення загалом (Di Giannantonio et al., 2019). Наприклад, було продемонстровано, що вортиоксетин має вплив на два різні показники ангедонії (за шкалою SHAPS та підшкалою ангедонії MADRS). Водночас зменшення рівня ангедонії завдяки застосуванню вортиоксетину опосередковувало зв'язок між зменшенням загальної тяжкості ознак депресії та поліпшенням функціонування (Cao et al., 2019).

Крім того, було вивчено ефект вортиоксетину щодо двох різномірних аспектів ангедонії у пацієнтів із ВДР: передочікування (оцінювали за допомогою завдання «Докладання зусиль для отримання винагороди» [EEfRT]) та задоволення від отримання винагороди (Subramaniapillai et al., 2019; Cao et al., 2019).

Автори дослідження наголошують на тому, що їм невідомо про проведення подібних аналізів опосередкування та тестування мотивації/зусиль щодо агомелатину.

Висновки

Автори вважають, що отримані під час дослідження результати демонструють значущу ефективність вортиоксетину щодо зменшення ознак ангедонії у пацієнтів із ВДР.

Поліпшення функціонування у цій популяції завдяки терапії вортиоксетином, на їхню думку, головним чином зумовлене впливом лікування на чинники ангедонії, які визначали за шкалою MADRS.

Підготувала **Наталія Купко**