

# ПОДОЛАННЯ ЗНИЖЕННЯ емоційного сприйняття та реагування у пацієнтів із неадекватною відповіддю на терапію антидепресантами

Близько половини пацієнтів із депресією, які отримують терапію селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або серотоніну/норадреналіну, страждають на синдром зниження емоційного сприйняття та реагування, що значно погіршує функціонування. Зниження вираженості такого стану дає змогу поліпшити загальний стан пацієнтів, підвищити мотивацію і якість життя. До вашої уваги представлено огляд статті A. Fagiolini et al. «Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment», опублікованої у виданні *Journal of Affective Disorders* (2020; in press), яка присвячена аналізу результатів дослідження ефективності вортіоксетину для лікування стану емоційного зниження в осіб із неадекватною відповіддю на терапію антидепресантами.

**В**еликий депресивний розлад (ВДР) — тяжке рецидивне інвалідизуюче захворювання, яке лікують за допомогою селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН). Однак приблизно 50 % усіх пацієнтів лише частково відповідають на таку терапію (Rush et al., 2006).

Приблизно в 50–60 % усіх пацієнтів із ВДР, які отримували СІЗЗС або СІЗЗСН, фіксували певний ступінь зниження емоційного реагування, яке може бути пов'язане з прийманням ліків (Goodwin et al., 2017; Read et al., 2014; Bolling and Kohlenberg, 2004).

Зниження емоційного сприйняття та реагування — стан, що характеризується обмеженням емоцій і клінічно проявляється як емоційна байдужість і відстороненість, знижена чуйність, низька мотивація та апатія (Price et al., 2009). Як повідомляють особи зі зниженим рівнем емоційного сприйняття та реагування, вони страждають через емоційне заціпеніння; менше можуть сміятися або плакати; не відчувають задоволення від того, чим вони насолоджувалися раніше; менше здатні на емпатію та байдужі до оточення (Sandell and Bornäs, 2017). Крім того, вони часто скаржаться на те, що втратили натхнення чи пристрасть до творчої діяльності та відчувають знижену соціальну відповідальність чи турботу про інших (Sandell and Bornäs, 2017).

Емоційне зниження реагування та сприйняття є клінічно важливим, оскільки має вплив на функціонування у професійному, соціальному та сімейному житті, а отже, заважає повному функціональному одужанню таких

пацієнтів (Price et al., 2009). Наприклад, особи зі зниженням емоційного сприйняття можуть ухилятися від обов'язків або ігнорувати їх, що може призвести до проблем із фінансами, роботою/навчанням, до зниження якості сімейного життя чи батьківства (Price et al., 2009).

Зниження емоційного сприйняття та реагування визнане найпоширенішою причиною припинення лікування пацієнтів із ВДР (Rosenblat et al., 2019). Тому такий стан є обтяжливим чинником для пацієнта, що негативно позначається на зумовлену здоров'ям якість життя та повсякденне функціонування (Price et al., 2009). Важливість функціональних порушень і залишкових симптомів, зокрема емоційного зниження реагування та сприйняття підтверджено даними низки досліджень. У пацієнтів, які досягли ремісії ВДР і мали функціональні порушення, ризик рецидиву є вищим (IsHak et al., 2013).

Фенотипово емоційне зниження реагування перекликається з ангедонією; однак ці стани не є однаковими (Сао et al., 2019b; Esperidiao-Antonio et al., 2017; Loas et al., 1994). Ангедонія — це стан зниженої здатності відчувати задоволення, який є загальним симптомом ВДР, про що повідомляють близько 75 % пацієнтів (Franken et al., 2007; Sternat and Katzman, 2016).

Пацієнти з емоційним зниженням реагування часто відчувають ангедонію, але такі емоції не обмежуються лише задоволенням (Price et al., 2009). Емоційне зниження та ангедонію пов'язують із порушеннями центральних дофамінергічних, мезолімбічних та мезокортикальних шляхів винагороди (Pan et al., 2017; Sternat and Katzman, 2016). Ангедонія та порушення шляхів

винагороди корелюють із гіршим прогнозом та неоптимальною реакцією на лікування (Buckner et al., 2008; Uher et al., 2012; Treadway and Zald, 2011).

Нині не отримано чітких доказових даних щодо ролі, яку відіграє хвороба в розвитку стану емоційного зниження з ефектом (побічним) часто призначуваних антидепресантів (Read et al., 2014; Goodwin et al., 2017; Price and Goodwin, 2009). Проте наявні дані дослідження продемонстрували, що вищі дози СІЗЗС, імовірно, спричиняють емоційне зниження реагування та сприйняття, яке інколи може зменшитися в разі зменшення дозування призначеного препарату. В інших випадках такий стан не зникає доти, доки загалом не припиниться терапія СІЗЗС (Sansone and Sansone, 2010).

Є також гіпотеза про зв'язок емоційного зниження із серотонінергічними ефектами в лобових частках та/або серотонінергічною модуляцією дофамінергічних систем середнього мозку, які проєктуються на префронтальну кору (Sansone and Sansone, 2010). Завдяки значному посиленню серотонінергічної трансмісії СІЗЗС активують  $\gamma$ -аміномаслянокислотні (ГАМК-)інтернейрони, пригнічуючи в такий спосіб проведення імпульсу як норадренергічними, так і дофамінергічними нейронами (Bluer, 2014).

Використання для лікування таких пацієнтів вортиоксетину (завдяки мультимодальному механізму дії, а також прокогнітивним ефектам) сприяє зменшенню ознак ангедонії та рівня вираженості стану емоційного зниження реагування та сприйняття. Окрім блокування транспортера серотоніну, вортиоксетин діє як агоніст щодо 5-гідрокситриптамінових (5-НТ) 1А рецепторів, антагоніст до 5-НТ3, 5-НТ1D та 5-НТ7 та частковий агоніст до 5-НТ1B (D'Agostino et al., 2015).

Агоністична активність щодо рецепторів 5-НТ1А може призвести до збільшення вивільнення серотоніну і теоретично сприятиме додатковій антидепресивній активності. Як відомо, антагоніст щодо рецептора 5-НТ3 зазвичай пов'язаний із регуляцією нудоти та блювання; однак блокування рецепторів 5-НТ3 у ГАМКергічних інтернейронах може спричинити підвищення рівня серотоніну, дофаміну, норадреналіну, ацетилхоліну та гістаміну (D'Agostino et al., 2015; Stahl, 2013; Stahl et al., 2013).

Наприклад, у дослідженнях на тваринах вортиоксетин сприяв збільшенню позаклітинних рівнів вищезгаданих нейромедіаторів, зокрема дофаміну, в декількох ділянках мозку, асоційованих із депресією, як-от префронтальна кора та гіпокамп (Stahl, 2013).

У недавньому дослідженні В. Сао et al (2019a) продемонстровано значущий ефект вортиоксетину:

- за шкалою оцінювання ангедонії Снейта–Гамільтона (SHAPS) — на симптоми депресії, зокрема ангедонію;
- за даними нейропсихологічних тестів — на когнітивне функціонування;
- на функціональний статус та якість життя.

Після восьми тижнів терапії вортиоксетин спостерігали суттєву кореляцію між поліпшенням когнітивних показників і результатом виконання завдання EEfRT (основана на зусиллях прийняття рішень), об'єктивним показником ангедонії, який оцінює мотивацію та винагороду. Зважаючи на механізм дії вортиоксетину, автори прагнули визначити ефективність вказаного препарату

в дорослих пацієнтів із ВДР і частковою відповіддю на лікування СІЗЗС/СІЗЗСН, які повідомляли про емоційне зниження реагування та сприйняття.

## Матеріали та методи дослідження

У відкритому дослідженні пацієнтів переводили безпосередньо з терапії СІЗЗС/СІЗЗСН на 8-тижневе лікування вортиоксетином (1 тиждень — 10 мг/добу, 7 тижнів — гнучке дозування 10–20 мг/добу).

До дослідження залучили амбулаторних пацієнтів віком 18–65 років із первинним діагнозом ВДР згідно з Діагностичним і статистичним посібником із психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5) та поточним депресивним епізодом тривалістю до 12 місяців. Пацієнти мали клінічно неадекватну, тобто часткову відповідь на монотерапію СІЗЗС (есциталопрам, пароксетин та сертралін) або СІЗЗСН (дулоксетин та венлафаксин) у затверджених дозуваннях протягом принаймні шести тижнів до скринінгового візиту.

На вихідному рівні їхні загальні показники за шкалою оцінювання депресії Монтгомері–Асберг (MADRS) становили  $> 21$  та  $< 29$  балів (депресія середньої тяжкості та тяжка), за Оксфордським опитувальником щодо депресії (ODQ) —  $\geq 50$  балів, тобто істотне емоційне зниження реагування та сприйняття (Price et al., 2012).

Зокрема, усі пацієнти мали відповісти «Так» на скринінгове запитання щодо стану емоційного зниження реагування: «*Емоційні ефекти варіюють, але можуть включати, наприклад, відчуття “оніміння” або певного “зниження реагування та сприйняття”; брак позитивних або негативних емоцій; почуття відірваності від навколишнього світу; відчуття, що вас “просто не хвилюють” речі, до яких ви раніше не були байдужими. Чи відчували ви такі емоційні наслідки протягом останніх шести тижнів?*» («золотий стандарт», розроблений J. Price et al., 2012). Усі пацієнти мали бути кандидатами на зміну терапії за власним бажанням та на думку дослідника.

Критерії виключення:

- первинні психіатричні діагнози, окрім ВДР;
- зловживання психоактивними речовинами протягом шести місяців до початку дослідження;
- неадекватна реакція на два попередні курси лікування антидепресантами;
- розумова відсталість; вагітність та ризик самогубства.

Дослідження тривало з лютого 2019 р. до лютого 2020 р. у 23 центрах Франції, Іспанії, Італії та Литви відповідно до принципів належної клінічної практики (ICH, 2016) та Гельсінської декларації (WMA, 2002 р.).

## Клінічна оцінка

Емоційне зниження реагування та сприйняття оцінювали за допомогою опитувальника ODQ, про показники якого повідомляли пацієнти (Price et al., 2012). Цей новий інструмент уміщує 26 пунктів, за якими оцінювали п'ять ознак емоційного реагування та сприйняття:

- 1) байдужість;
- 2) емоційна відстороненість;
- 3) послаблення позитивних емоцій;

- 4) загальне послаблення емоцій;
- 5) терапія антидепресантом як причина зниження емоцій. Анкета має три розділи:

- 1-й (12 пунктів) — визначення досвіду емоційного зниження реагування та сприйняття протягом минулого тижня;
- 2-й (8 пунктів) — порівняння досвіду стану емоційного зниження за останній тиждень із таким досвідом до розвитку депресії;
- 3-й (6 пунктів) — оцінювання сприйняття пацієнтом зв'язку між поточною терапією антидепресантом та емоційним зниженням реагування, а також, чи мав вплив цей ефект на прихильність до лікування.

Окремі пункти оцінювали за 5-бальною шкалою Лікерта в діапазоні від 1 (не згоден) до 5 балів (погоджуюся) та підсумовували в оцінку для кожного виміру як загальний бал (можливий загальний діапазон оцінок: 26–130 балів). Вищі значення показника за ODQ відображали вищий рівень емоційного зниження реагування та сприйняття.

Щоб доповнити оцінку впливу вортиоксетину на стан емоційного зниження реагування та сприйняття, на 8-му тижні пацієнтам знову поставили те саме «золоте стандартне» скринінгове питання щодо зниження емоцій. Серед інших результатів — симптоми депресії, які клініцисти оцінювали за допомогою MADRS (діапазон оцінок 0–60 балів, вищі показники свідчили про гірший ступінь тяжкості симптомів).

Для попереднього аналізу використовували підшкалу MADRS для оцінювання ангедонії, яка базується на таких пунктах MADRS: 1 — очевидний сум, 2 — повідомлений сум, 6 — труднощі з концентрацією, 7 — знесилення та 8 — нездатність відчувати (Cao et al., 2019a).

Клініцисти додатково визначали загальну тяжкість та поліпшення/погіршення проявів хвороби за допомогою шкали загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S) та поліпшення стану (CGI-I) (Busner and Targum, 2007). Показники CGI-S/I коливалися від 1 («Нормальний стан — не має патології»/«Дуже значне поліпшення») до 7 («Дуже тяжкий стан»/«Дуже значне погіршення»).

Інші результати, про які повідомляли пацієнти, це показники:

- за опитувальником щодо мотивації та енергійності (MEI), за яким оцінювали соціальну мотивацію та психічну й фізичну активність (можливий діапазон оцінок — 0–144 балів), вищі бали вказують на вищий рівень мотивації та енергійності;
- за шкалою оцінювання непрацездатності Шихана (SDS), за якою пацієнти оцінюють свої функціональні порушення з погляду праці/навчання, соціального життя, сімейного життя/домашніх обов'язків (Fehnel et al., 2013; Sheehan et al., 1996).

Сума за трьома пунктами SDS дає загальний бал (можливий діапазон 0–30 балів), причому вищі показники свідчать про гірше функціонування пацієнта. Когнітивне функціонування визначали за допомогою комбінованого тесту заміни цифрових символів (DSST; 90-хвилинний період тестування), що дає змогу оцінити навички когнітивної обробки, зокрема увагу, швидкість оброблення та виконавчі функції (Wechsler, 1997).

Оцінку за DSST розраховували як кількість правильних символів (можливий діапазон 0–133 балів), вищі бали вказували на кращі когнітивні показники.

### Оцінка безпеки та переносимості

Побічні явища під час лікування реєстрували на підставі опитувань (наприклад, відповідь на питання «Як ви почуваетесь?»), спостережень або спонтанних повідомлень пацієнтів; після припинення лікування — за допомогою 43-пунктового опитувальника, що виявляє ознаки синдрому відміни (DESS) — збудження, безсоння, втоми, запаморочення — після припинення терапії антидепресантами через непереносимість або після завершення курсу лікування (Rosenbaum et al., 1998).

Тобто подію вважали такою, що може призвести до припинення лікування, та оцінювали як 1 бал, якщо про неї повідомлялося вперше або якщо її прояв погіршувався. Загальний бал за DESS розраховували як загальну кількість побічних явищ.

### Статистичний аналіз

Вибірка для аналізу ефективності охоплювала всіх пацієнтів, які відповідали критеріям включення до дослідження, отримали принаймні одну дозу вортиоксетину та мали щонайменше одну дійсну оцінку за ODQ після вихідного рівня; вибірка для аналізу безпеки — усіх осіб, які отримали хоча б одну дозу вортиоксетину.

Первинну кінцеву точку, що дає змогу оцінити середню зміну загального показника за ODQ порівняно з вихідним рівнем до 8-го тижня, аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Вона уміщує місце проведення дослідження та тиждень як фіксовані ефекти, вихідний показник — як безперервний коваріативний результат та оцінку взаємодії вихідного показника з його щотижневими змінами на підставі всіх наявних спостережень.

Оскільки домен «антидепресант як причина» ставить конкретне запитання про роль препарату щодо стану емоційного зниження реагування та сприйняття, аналіз проводили з/без урахування балів для цього домену щодо загального показника за ODQ. Вказано стандартні помилки та значення  $p$  за тестами, що дає змогу визначити, чи відрізняються оцінені зміни порівняно з вихідним рівнем від нуля. Таку саму методологію використано для всіх інших безперервних кінцевих точок, за винятком показників за CGI-I, для яких аналіз базувався на абсолютній величині та з урахуванням вихідного бала за CGI-S у моделі MMRM.

Категоріальні кінцеві точки:

- відповідь на стандартизоване скринінгове питання щодо емоційного зниження реагування та сприйняття на 8-му тижні (так/ні);
- ефект терапії (зменшення загального бала за MADRS на  $\geq 50\%$ );
- ремісія (загальний бал за MADRS  $\leq 10$ ).

Проведено часткові аналізи кореляції та опосередкування для дослідження зв'язку між зміною загального бала за ODQ, MEI та SDS. Загальні показники за DESS та дані щодо несприятливих явищ зведено за допомогою описової статистики. Аналізи дослідники здійснювали

з використанням статистичного програмного забезпечення SAS (версія 9.4).

### Результати дослідження

Зі 151 пацієнта проліковано 150, середній вік яких  $47 \pm 12$  років; 105 осіб (70,0 %) жіночої статі, із них 131 (87,3 %) закінчив лікування; дані 143 (95,3 %) включено до аналізів. Відомо, що 19 пацієнтів припинили дослідження; із них шестеро (4,0 %) через несприятливі явища та двоє (1,3 %) через брак ефективності. Середній загальний показник за MADRS на вихідному рівні становив  $25,5 \pm 1,7$  бала, а за ODQ –  $89,4 \pm 15,1$  бала.

На початку дослідження більшість пацієнтів (82,0 %) перейшла на терапію вортиоксетином із СИЗЗС, найчастіше есциталопраму; 18,0 % – із застосуванням СИЗЗСН, переважно венлафаксину. На 1-му тижні у 38 пацієнтів збільшили дозування з 10 до 20 мг/добу.

Під час наступного запланованого візиту (4-й тиждень) із цих 38 пацієнтів двоє припинили участь, 33 лікувалися препаратом у підтримувальній дозі 20 мг/добу, а трьом дозу зменшили до 10 мг/добу; надалі дозування збільшували з 10 до 20 мг/добу ще 38 пацієнтам.

На 8-му тижні майже половина пацієнтів (51,4 %) отримували вортиоксетин (20 мг/добу), а середня доза становила 15,3 мг/добу.

### Клінічна оцінка емоційного зниження реагування та сприйняття

На 8-му тижні середня зміна загального бала за ODQ порівняно з вихідним рівнем становила  $-29,8 \pm 1,9$ ;  $p < 0,0001$ ; значущі зміни були помітні з 1-го тижня за всіма субдоменами ODQ, а на 8-му тижні вони коливалися від  $-7,8 \pm 0,6$ ;  $p < 0,0001$  (послаблення позитивних емоцій) до  $-4,7 \pm 0,5$ ;  $p < 0,0001$  (емоційна відстороненість).

Оцінка за доменом «терапія антидепресантом як причина стану емоційного зниження» становила  $-5,1 \pm 0,5$  бала; без урахування бала за підшкалою для цього домену різниця між загальною оцінкою в первинному аналізі та показником на 8-му тижні дорівнювала  $-24,7 \pm 1,6$  бала.

На 8-му тижні 50 % усіх пацієнтів не повідомили про емоційне зниження реагування та сприйняття, відповідаючи на стандартизоване скринінгове питання «золотого стандарту». Значущу зміну показника ангедонії за MADRS фіксували з 1-го тижня ( $-2,2$ ;  $p < 0,0001$ ), який збільшувався до 4-го ( $-5,9$ ;  $p < 0,0001$ ) і 8-го тижнів ( $-8,9$ ;  $p < 0,0001$ ).

### Інші клінічні оцінки

Поліпшення мотивації та енергії, оцінені за MEI, були значущими для всіх субдоменів із 4-го тижня лікування. Так, підвищення оцінки когнітивних показників за результатами тесту DSST спостерігали на 1-му тижні (4,3 бала;  $p < 0,0001$ ) і збільшилося до 8-го (7,8 бала;  $p < 0,0001$ ).

Значуще поліпшення загального функціонування порівняно з вихідним рівнем до 8-го тижня, оцінене за SDS, фіксували у пацієнтів як для загального бала, так і для окремих підпунктів, і було найпомітнішим щодо праці/навчання.

Так, зникнення симптомів депресії, оцінене за загальним балом MADRS, значно поліпшувалося з 1-го ( $-3,3$ ;  $p < 0,0001$ ) до 8-го тижнів ( $-13,8$ ;  $p < 0,0001$ ). Показники частоти відповіді та ремісії за MADRS на 8-му тижні становили 61,8 і 46,6 % відповідно.

Повторення первинного аналізу з додатковою корекцією для вихідного рівня та зміною загального бала за MADRS порівняно з вихідним рівнем продемонструвало, що лише 23 % від повної зміни до 8-го тижня загального бала за ODQ можна пояснити зміною бала за MADRS.

### Частковий аналіз кореляції та опосередкування

Згідно з даними часткового кореляційного аналізу, зміни порівняно з вихідним рівнем до 8-го тижня загальних балів за ODQ та SDS потужно та позитивно корелювали ( $r = 0,699$ ;  $p < 0,0001$ ). Крім того, зміна показника за ODQ негативно корелювала зі зміною загального бала за MEI ( $r = -0,778$ ;  $p < 0,0001$ ), тобто зменшення емоційного зниження реагування та сприйняття асоціювалося з кращими результатами щодо функціонування, енергії та мотивації. Після коригування щодо поліпшення загального бала за MADRS ці асоціації все ще були помірної сили та високозначущими, зі значеннями часткового  $r$  0,438 (між змінами балів за ODQ та SDS;  $p < 0,0001$ ) та  $-0,532$  (між змінами балів за ODQ та MEI;  $p < 0,0001$ ).

Відповідно до аналізу опосередкування, 63,4 % зміни загального бала за SDS пояснюється зміною загального бала за ODQ і є прямим ефектом поліпшення бала за ODQ після переходу на вортиоксетин, що не можна пояснити зменшенням симптомів депресії (за MADRS), на яке припадає 36,6 % впливу на загальний бал за SDS.

### Безпека та переносимість

Загалом 71 пацієнт (47,3 %) повідомив про виникнення несприятливих явищ, зумовлених терапією, найпоширенішими з яких (повідомляли  $> 5$  %) були нудота, головний біль, запаморочення, блювання та діарея; одна пацієнтка розповіла про завмирання вагітності. Під час дослідження жоден пацієнт не помер; шестеро припинили дослідження через несприятливі ефекти (блювання, нудоту та діарею). Середні загальні показники за DESS становили  $1,9 \pm 3,8$  бала на вихідному рівні та  $2,2 \pm 4,2$  бала на 1-му тижні лікування.

### Обговорення

У рамках дослідження пацієнти з ВДР, які не досягли адекватного лікування симптомів депресії та мали емоційне зниження реагування та сприйняття після терапії СИЗЗС або СИЗЗСН, повідомляли про значуще зменшення зниження емоцій, поліпшення функціонального статусу, мотивації та енергії, когнітивного функціонування та зменшення проявів депресії після восьми тижнів лікування вортиоксетином у дозуванні 10–20 мг/добу.

Наприкінці дослідження 50 % пацієнтів не відчували емоційного зниження реагування та сприйняття (на початку дослідження 100 %), і майже половина пацієнтів перебували в стадії ремісії. Позитивний вплив на емоційне зниження реагування та сприйняття фіксували вже за тиждень лікування. Дані аналізу опосередкування

засвідчили, що ефект зменшення емоційного зниження реагування та сприйняття на функціональний результат на 64 % визначався прямою дією, а не опосередкованою завдяки зменшенню ознак депресії. Підвищення емоційного реагування та сприйняття за лікування вортиоксетином потужно й значуще корелювало з поліпшенням мотивації та енергії, а також функціонального статусу.

Пацієнти з емоційним зниженням реагування та сприйняття дуже часто відчувають ангедонію, але їхній стан не обмежується задоволенням і включає інші, зокрема негативні переживання, сприйняття яких посилюється, а не слабшає. Цим пояснюється те, що деякі антидепресанти, наприклад СІЗЗС, мають сприятливий вплив на показники ангедонії під час великого депресивного епізоду, але водночас можуть спричинити стан емоційного зниження реагування та сприйняття (Goodwin et al., 2017; Cao et al., 2019b).

Дійсно, багато антидепресантів здатні зменшити неможливість відчувати задоволення та знизити інтенсивність негативних переживань (Nutt et al., 2007). Хоча ті самі антидепресанти можуть призвести до зниження емоційного реагування та сприйняття, оскільки вони зменшують здатність відчувати фізіологічні негативні емоції (плакати, сумувати, коли трапляється щось погане), і водночас вони «стабілізують» позитивні емоції, згладжуючи їхню інтенсивність до діапазону, який є кращим ніж той, що спостерігається під час депресії, але не відповідає нормі. Отже, у таких пацієнтів може зменшитися ангедонія, тобто їх більше не дошкулятимуть надмірні негативні переживання або неможливість відчувати задоволення, але вони мають емоційне зниження сприйняття, наприклад у власній творчості, здатності насолоджуватися і бути до чогось залученими, а також реагувати на життєві події.

Механізм, за допомогою якого вортиоксетин ефективний у дорослих із ВДР, які мають емоційне зниження реагування та сприйняття, до кінця не вивчений. Здатність препарату поліпшувати загальні когнітивні функції та зменшувати ознаки ангедонії дає підстави для гіпотези щодо переваг, які спостерігали в цьому дослідженні, опосередковуються модуляцією когнітивного контролю, а також, можливо, системою винагород (Cao et al., 2019a; Christensen et al., 2020).

Вортиоксетин має нижчий рівень зв'язування з транспортером серотоніну (SERT), ніж СІЗЗС (наприклад, 80 % за дозування 20 мг проти 95 % за дозування 20 мг есциталопраму) (Areberg et al., 2012; Meyer et al., 2004; Sanchez et al., 2015). Ба більше, «нисхідний ефект» застосування вортиоксетинової на дофамін може сприяти потенційному зменшенню рівня емоційного зниження сприйняття і, можливо, опосередковуватися модулювальним впливом вортиоксетинової на зв'язування глутамату й ГАМК із 5-HT-рецепторами нейронів префронтальної кори та гіпокампа (El Mansari et al., 2010; Komlósi et al., 2012; West and Weiss, 2011). На думку авторів, результати дослідження представляють нові дані щодо клінічної цінності вортиоксетинової. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із ВДР уже було продемонстровано клінічно значущий вплив вортиоксетинової на симптоми депресії,

зокрема фізичні та когнітивні (Christensen et al., 2018a; Kelliny et al., 2015; McIntyre et al., 2016). Також доведено, що лікування вортиоксетином сприяє поліпшенню функціонального статусу та якості життя, зумовленого здоров'ям, як у коротко-, так і в довгостроковій перспективі (Chokka et al., 2019; Christensen et al., 2018b; Florea et al., 2015, 2017; Jacobson et al., 2020).

Згадані переваги застосування вортиоксетинової також підтверджено в дослідженнях клінічно значущих субпопуляцій пацієнтів із ВДР, зокрема тих, хто зазнав психотравм у дитинстві; пацієнтів із недостатньою відповіддю на лікування СІЗЗС/СІЗЗСН; працюючих осіб із ВДР; пацієнтів літнього віку; осіб із ВДР та високим рівнем тривоги (Baldwin et al., 2016b; Christensen et al., 2020; Katona et al., 2012; McIntyre et al., 2017; Montgomery et al., 2014). Результати дослідження продемонстрували сприятливий профіль безпеки та переносимості вортиоксетинової, який фіксували у попередніх дослідженнях (Baldwin et al., 2016a). Це перше дослідження оцінювання переносимості вортиоксетинової в контексті прямого переходу від попереднього лікування СІЗЗС/СІЗЗСН за допомогою спеціальної шкали DESS, яке не засвідчило клінічно значущих змін щодо ознак та симптомів після переведення на терапію вортиоксетином.

Як наголошують автори, уперше оцінено ефективність вортиоксетинової щодо емоційного зниження реагування та сприйняття. Терапія препаратом сприяла значущому зменшенню ознак стану емоційного зниження та повному його зникненню майже у половині пацієнтів із ВДР із частковою відповіддю на лікування СІЗЗС/СІЗЗСН. Це свідчить про подвійну користь зменшення ознак як депресії, так і емоційного зниження реагування та сприйняття в разі переведення таких пацієнтів на лікування вортиоксетином. Клінічний інтерес матимуть подальші дослідження щодо оцінювання того, чи зменшує перехід на терапію вортиоксетином емоційне зниження реагування та сприйняття у пацієнтів із депресією, стан яких стабілізовано завдяки лікуванню іншими антидепресантами.

## Висновки

Автори зазначають, що в представленому дослідженні пацієнти з ВДР і частковою відповіддю на лікування СІЗЗС/СІЗЗСН та зі зниженням емоційного відчуття та реагування демонстрували значуще поліпшення стану за переходу на лікування вортиоксетином (10–20 мг/добу). На 8-му тижні 50 % повідомили про відсутність емоційного зниження реагування та сприйняття, і майже половина пацієнтів перебували в стадії ремісії щодо основних симптомів депресії. Суттєві поліпшення фіксували за всіма іншими кінцевими точками дослідження, які оцінювали мотивацію та енергію, симптоми депресії, функціональний статус та когнітивні симптоми. Зниження рівня вираженості емоційного зниження реагування та сприйняття було пов'язане з вищими функціональними результатами незалежно від зменшення симптомів депресії. Терапія вортиоксетином добре переносилася.

Підготувала *Наталія Купко*