

# ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ терапії щодо зменшення проявів тривоги у працюючих пацієнтів із великим депресивним розладом

Наявність симптомів тривоги у пацієнтів, які страждають на депресію, зумовлює гіршу відповідь на лікування. Це своєю чергою призводить до посилення функціональних порушень і зниження продуктивності праці. До вашої уваги представлено огляд статті P. Chokka et al. «Anxiety symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: associations with clinical and treatment outcomes in the AtWoRC study» видання *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (2021; 11: 1–12).

**Б**лизько 90 % пацієнтів із великим депресивним розладом (ВДР) мають клінічно значущі симптоми тривоги, які зазвичай погіршують відповідь на лікування та його результати, зокрема знижують показники ремісії, підвищують ризик рецидиву та призводять до значніших функціональних порушень (Kessler et al., 2015; Yang et al., 2019; Wiethoff et al., 2019; Wu et al., 2013; Jakubovski and Bloch, 2014; Lin et al., 2014; Saveanu et al., 2015; Gaspersz et al., 2018).

Як правило, пацієнтам із ВДР та виразними симптомами тривоги, притаманний вищий ступінь негативізму, який позначається на їхньому сприйнятті дійсності та судженнях, призводячи до когнітивного викривлення.

Також наявні дані про збільшення частоти суїцидальних думок і самогубств у пацієнтів із ВДР із високим рівнем симптомів тривоги (Seo et al., 2011; Lin et al., 2014). Ці симптоми у пацієнтів із ВДР можуть призводити до погіршення продуктивності праці, різноманітних порушень, зокрема ухиляння від виконання роботи (абсентеїзм) та низької продуктивності через погане самопочуття (презентеїзм) (Birnbaum et al., 2010).

Проведене в Канаді інтервенційне відкрите дослідження з оцінювання продуктивності праці та взаємозв'язку з когнітивними симптомами (AtWoRC) мало на меті вивчити вказаний зв'язок у працюючих пацієнтів із ВДР, які отримували терапію вортіоксетином у реальних умовах. Зокрема, вчені зазначають, що отримані під час дослідження результати засвідчили надзвичайно високу та прогнозовану залежність між довгостроковим зменшенням проявів когнітивних симптомів та продуктивністю праці у пацієнтів із ВДР. До того ж спостерігався значущий кореляційний зв'язок між виразністю симптомів тривоги та порушеннями продуктивності трудової діяльності (Chokka et al., 2019).

Нині бракує досліджень щодо взаємозв'язку продуктивності праці та симптомів тривоги у працюючих пацієнтів із ВДР, зокрема з тривалим періодом спостереження. Задля подальшого вивчення клінічних характеристик та результатів лікування у пацієнтів із різним рівнем виразності симптомів тривоги на початковому етапі (з особливим акцентом на кореляції між тяжкістю тривоги та конкретними сферами продуктивності й функціонування на робочому місці) P. Chokka et al. провели ретроспективний аналіз даних дослідження AtWoRC.

## Матеріали та методи дослідження

### Дизайн дослідження

AtWoRC — це 52-тижневе відкрите інтервенційне дослідження за участю працюючих пацієнтів із ВДР, які отримували в реальних умовах у 26 центрах Канади лікування вортіоксетином (початкова доза 5 мг/добу, гнучке дозування 10–20 мг/добу). Зокрема, дорослі пацієнти (віком 18–65 років) із поточним діагнозом ВДР згідно з критеріями Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів 5-го перегляду (DSM-5), зайняті на волонтерській чи оплачуваній роботі щонайменше 20 годин на тиждень, або студенти стаціонару вищих навчальних чи професійно-технічних закладів отримували вортіоксетин перорально; їхній стан оцінювали під час планових відвідувань упродовж 52 тижнів.

Пацієнтів стратифікували відповідно до того, чи застосовували вони вортіоксетин як засіб первинного лікування поточного депресивного епізоду або ж переходили до застосування вортіоксетину через неадекватну відповідь на попередній антидепресант.

Інші критерії включення: тривалість поточного епізоду великої депресії  $\leq 3$  місяці; показник за Коротким опитувальником із депресивної симптоматики (самозвіт)

(QIDS-SR)  $\geq 15$  балів; наявність когнітивних симптомів ( $\geq 30$  балів за Опитувальником суб'єктивного сприйняття негативної симптоматики з 20 пунктів — оцінка депресії [PDQ-D-20]). Критерії виключення: результат тесту заміни цифрових символів (DSST)  $> 69$  балів на скринінговому / базовому рівні; діагноз (або наявність в анамнезі) манії / гіпоманії, шизофренії або будь-якого іншого психотичного розладу (зокрема, ВДР із психотичними особливостями), розладу особистості, розладу з дефіцитом уваги та гіперактивністю, затримки психічного розвитку, загального розладу психологічного розвитку, органічного психічного розладу або психічного розладу, зумовленого загальним медичним станом (за критеріями DSM-5). Також долучали пацієнтів, які раніше приймали вортиоксетин або мали симптоми депресії, резистентної до лікування антидепресантами (не відповідали на терапію щонайменше двома антидепресантами в максимальних рекомендованих дозуваннях упродовж  $\geq 6$  тижнів). Потенційно могли бути охоплені пацієнти із ВДР та супутнім генералізованим тривожним розладом. Однак упродовж періоду дослідження учасникам не дозволяли отримувати іншу фармакотерапію ВДР або психоактивні препарати.

#### Оцінювані показники

На початковому рівні та через 4, 8, 12, 26, 39 і 52 тижні після початку застосування вортиоксетину оцінювали стан пацієнтів. За шкалою оцінювання генералізованого тривожного розладу (GAD-7) визначали ступінь виразності симптомів тривоги (Spitzer et al., 2006). Кожен із семи пунктів цієї шкали налічував від 0 до 3 балів, загальна оцінка коливалася від 0 до 21 бала; оцінки 5, 10 і 15 балів вважали нижчими граничними значеннями для легкої, помірної та тяжкої тривожності відповідно.

Загальний ступінь тяжкості депресії пацієнти визначали за допомогою QIDS-SR, а клініцисти — за шкалою загального клінічного враження щодо тяжкості симптомів (CGI-S). Об'єктивно виміряні когнітивні показники оцінювали за допомогою DSST (Wechsler, 1981). А загальне функціонування — за шкалою інвалідності Шихана (SDS) та 12-позиційною програмою оцінювання інвалідності Всесвітньої організації охорони здоров'я 2.0 (WHODAS) (Sheehan et al., 1996, 2008; Üstün et al., 2010). Для всіх інструментів, окрім DSST, вищі оцінки свідчили про серйозніші порушення; для DSST більші бали вказували на кращі когнітивні показники.

Для самооцінювання порушення продуктивності праці пацієнти використовували Опитувальник щодо виразності обмежень трудової діяльності (WLQ) та Опитувальник щодо порушень працездатності та щоденної активності (WPAI) (Reilly et al., 1993; Lerner et al., 2001, 2003). WLQ дає змогу оцінити частку часу протягом останніх двох тижнів, упродовж якої проблеми зі здоров'ям перешкоджали трудовій діяльності, виміряній за 25 елементами, розподіленими на чотири підшкали (скарги щодо розподілу робочого часу, фізичного стану, психічних і міжособистісних взаємин і результатів праці). Елементи оцінювали від 1 (увесь час) до 5 (жодного разу), при цьому бали за підшкалами коливалися від 0 % (не обмежено ніколи) до 100 % (постійно обмежено). Оцінку втрати продуктивності за WLQ обчислювали за зваженою

сумою балів чотирьох підшкал WLQ (відомої як індекс WLQ), які потім перетворювали для формування оцінки втрати продуктивності на відсотки порівняно зі здоровими особами групи контролю (діапазон 0–25 %).

WPAI визначає вплив проблем зі здоров'ям та тяжкості симптомів на продуктивність праці за останні 7 днів, зважаючи на абсентеїзм (частка пропущеного робочого часу), презентеїзм (частка втрати часу на робочому місці) та загальні втрати продуктивності праці (частка загального погіршення трудової діяльності).

Побічні реакції реєстрували на підставі відповідей пацієнтів на запитання відкритого типу та частоти припинення лікування.

#### Статистичний аналіз

До популяції для аналізу ефективності увійшли всі пацієнти, які відповідали критеріям включення, отримували принаймні одну дозу вортиоксетину і здійснили принаймні один візит після початку дослідження (вибірка повного аналізу). Усі залучені пацієнти, які отримували щонайменше одну дозу вортиоксетину, були включені до аналізу безпеки. Пацієнтів розподілили на дві групи відповідно до тяжкості симптомів тривоги на початку лікування вортиоксетином. Легкі / помірні симптоми тривоги визначали як оцінку за GAD-7  $\leq 14$  балів, виразні —  $\geq 15$  балів.

Незалежні одновибіркові t-тести використовували для порівняння базових середніх балів і середніх змін від базового рівня до 52-го тижня між групами; парні t-тести — для перевірки значущого поліпшення від базового рівня до 12 та 52-го тижнів. Коефіцієнти кореляції Пірсона застосовували для оцінювання вихідних зв'язків між балами GAD-7 та іншими клінічними оцінками. Скориговані середні зміни від базових до постбазових візитів аналізували з використанням моделі зі змішаними ефектами для повторних вимірів (MMRM).

## Результати дослідження

### Досліджувана популяція

Усього було зараховано до дослідження 219 пацієнтів із ВДР, які отримали щонайменше одну дозу вортиоксетину; із них 199 мали принаймні одне оцінювання після базового дослідження та увійшли до групи аналізу ефективності (83 із легкими / помірними симптомами тривоги та 116 — з ознаками сильної тривоги). Середній показник (стандартне відхилення [SD]; діапазон) за GAD-7 становив 10,1 бала (3,5; 1–14) у пацієнтів із легкою / помірною тривожністю та 18,1 бала (2,1; 15–21) в осіб із тяжкою тривожністю. Загалом 39 пацієнтів (41,9 %) із легкою / помірною та 60 (47,6 %) із тяжкою тривожністю припинили дослідження. Пацієнти з тяжкими симптомами тривоги на початковому етапі мали значно гірші показники за PDQ-D-20, QIDS-SR, SDS та WHODAS, ніж особи з легкою / помірною тривожністю (усі  $p < 0,001$ ), тоді як показники за CGI-S і DSST були подібними у двох групах ( $p = 0,057$  і  $0,874$  відповідно).

На початковому етапі у пацієнтів із тяжкою тривогою також фіксували значніше погіршення продуктивності праці, оцінене за допомогою WLQ, ніж в осіб із легкою / помірною тривожністю ( $p = 0,002$ ); проте рівень зниження цього показника відповідно до WPAI статистично не відрізнявся

**Таблиця. Кореляція між базовим показником за GAD-7 та іншими клінічними й функціональними результатами на початку лікування вортиоксетином (вибірка повного аналізу)**

Інструмент оцінювання	Коефіцієнт кореляції Пірсона	Рівень значущості
CGI-S	0,174	*
DSST	-0,023	НЗ
PDQ-D-20	0,269	***
QIDS-SR	0,403	***
SDS, загальний бал	0,414	***
WHODAS	0,367	***
WLQ, зниження продуктивності праці (%)	0,283	***
Скарги щодо ментально-міжособистісних стосунків	0,329	***
Скарги щодо продуктивності праці	0,215	**
Скарги щодо фізичного стану	0,253	***
Скарги щодо розподілу робочого часу	0,180	*
WPAI, загальні втрати робочого часу (%)	0,214	**
Через абсентеїзм	0,135	НЗ
Через презентеїзм	0,202	**

Примітки: \*\*\* $p \leq 0,001$ ; \*\* $p \leq 0,01$ ; \* $p \leq 0,05$ . НЗ — незначуще ( $p > 0,05$ ).

Адаптовано згідно з Chokka P. et al. Anxiety symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: associations with clinical and treatment outcomes in the AtWoRC study. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021. Vol. 11. P. 1–12.

між двома досліджуваними групами ( $p = 0,178$ ). Базові коефіцієнти кореляції підтверджують сильні та значущі зв'язки між симптомами тривоги та іншими показниками, оціненими пацієнтами (за PDQ-D-20 та QIDS-SR), функціонуванням (за SDS та WHODAS) та продуктивністю роботи (загальні та підшкальні показники за WLQ та загальні та попередні оцінки за WPAI), але слабкіші асоціації з об'єктивними даними тесту когнітивної продуктивності (DSST) та показником абсентеїзму WPAI (табл.).

Початкова доза вортиоксетину (середня  $\pm$  SD) становила  $9,9 \pm 0,50$  мг і не відрізнялася залежно від тяжкості тривоги. На 52-му тижні середня добова доза вортиоксетину досягла  $14,9 \pm 5,81$  мг ( $14,2 \pm 5,22$  мг та  $16,1 \pm 4,95$  мг у пацієнтів із тяжкою та легкою / помірною тривожністю на вихідному рівні відповідно).

### Клінічні результати

Помітне зменшення виразності симптомів тривоги (та решти показників) дослідники виявили між початковим рівнем і на 4-му тижні в обох групах пацієнтів (рис.). Клінічно та статистично значущі поліпшення стану пацієнтів порівняно з вихідним рівнем встановлювали за оцінками всіх результатів після 12 і 52-го тижнів лікування вортиоксетином, незалежно від тяжкості симптомів тривоги на початковому етапі (усі  $p < 0,001$ ; за винятком скарг щодо фізичного стану за WLQ та абсентеїзму за WPAI на 12-му тижні в пацієнтів із легкою / помірною тривожністю:  $p = 0,39$  і  $p < 0,05$  відповідно; абсентеїзму за WPAI на 12 і 52-му тижнях у пацієнтів із тяжкою тривожною:  $p = 0,0013$  і  $p = 0,02$  відповідно) (рис.).

Як зазначають дослідники, після коригування вихідних показників пацієнти з легкими / помірними та виразними симптомами тривоги демонстрували однаково хорошу реакцію на 52-му тижні лікування вортиоксетином, без істотних відмінностей між вищими та нижчими рівнями тривожних симптомів на початковому етапі. Проте вчені виявили різні моделі поліпшення стану: пацієнти з виразними симптомами тривоги на початковому етапі мали кількісно вищу реакцію на такі показники, як скарги щодо ментально-міжособистісних стосунків, продуктивності праці й використання робочого часу за WLQ, а пацієнти з легкою / помірною тривожністю мали кількісно більшу реакцію на показники скарг щодо фізичного стану за WLQ та презентеїзму за WPAI.

### Безпека й переносимість

Лікування вортиоксетином зазвичай добре переносилося. Про нудоту, тривожність і запаморочення частіше повідомляли пацієнти з виразними симптомами тривоги на початку дослідження. Через побічні ефекти чотири пацієнти (4,3 %) із легкою / помірною тривожністю та 10 (7,9 %) із сильною тривожністю припинили дослідження.

### Обговорення

P. Chokka et al. акцентують увагу на тому, що це вперше було здійснено аналіз клінічних характеристик і результатів лікування відповідно до рівня симптомів тривоги у працюючих пацієнтів із ВДР, які розпочали лікування вортиоксетином або переведені з терапії іншими антидепресантами. Вищий ступінь тяжкості симптомів тривоги на початку лікування вортиоксетином пов'язаний із виразнішими суб'єктивними когнітивними симптомами, загальною тяжкістю депресії та функціональними порушеннями, а також вагомішими порушеннями продуктивності праці, оціненими за WLQ. Слабшу кореляцію з виразністю симптомів тривоги фіксували для показників за DSST і CGI-S, а також усіх результатів за WPAI.

Отримані висновки відповідають результатам попереднього аналізу даних дослідження AtWoRC, який засвідчив значущий взаємозв'язок між зміною загального бала за GAD-7 та іншими оцінками результатів 52-тижневого періоду дослідження (Chokka et al., 2019).

Зокрема, слабша кореляція між виразністю симптомів тривоги та об'єктивною когнітивною діяльністю, оціненою за DSST, не є несподіваною. Раніше вчені повідомляли, що суб'єктивно оцінені когнітивні симптоми є сильнішим предиктором подальших результатів функціонування, ніж об'єктивні когнітивні показники у цій популяції (Chokka et al., 2019). Інші дослідники виявили розбіжності між когнітивними симптомами, про які пацієнти повідомляли самостійно, та об'єктивними даними тестів щодо когнітивних симптомів у осіб із ВДР (Lam et al., 2016; Cha et al., 2017; Srisurapanont et al., 2017; Fava et al., 2018; Schwert et al., 2018). На думку авторів, слабша асоціація між симптомами тривоги, про які йшлося, та показником CGI-S, який визначав лікар, порівняно з оцінками тяжкості депресії за повідомленнями пацієнтів, може відображати потенційну упередженість процесу оцінювання. Можливо, за оцінками клініцистів, тяжкість захворювання працездатних пацієнтів із ВДР може бути меншою.

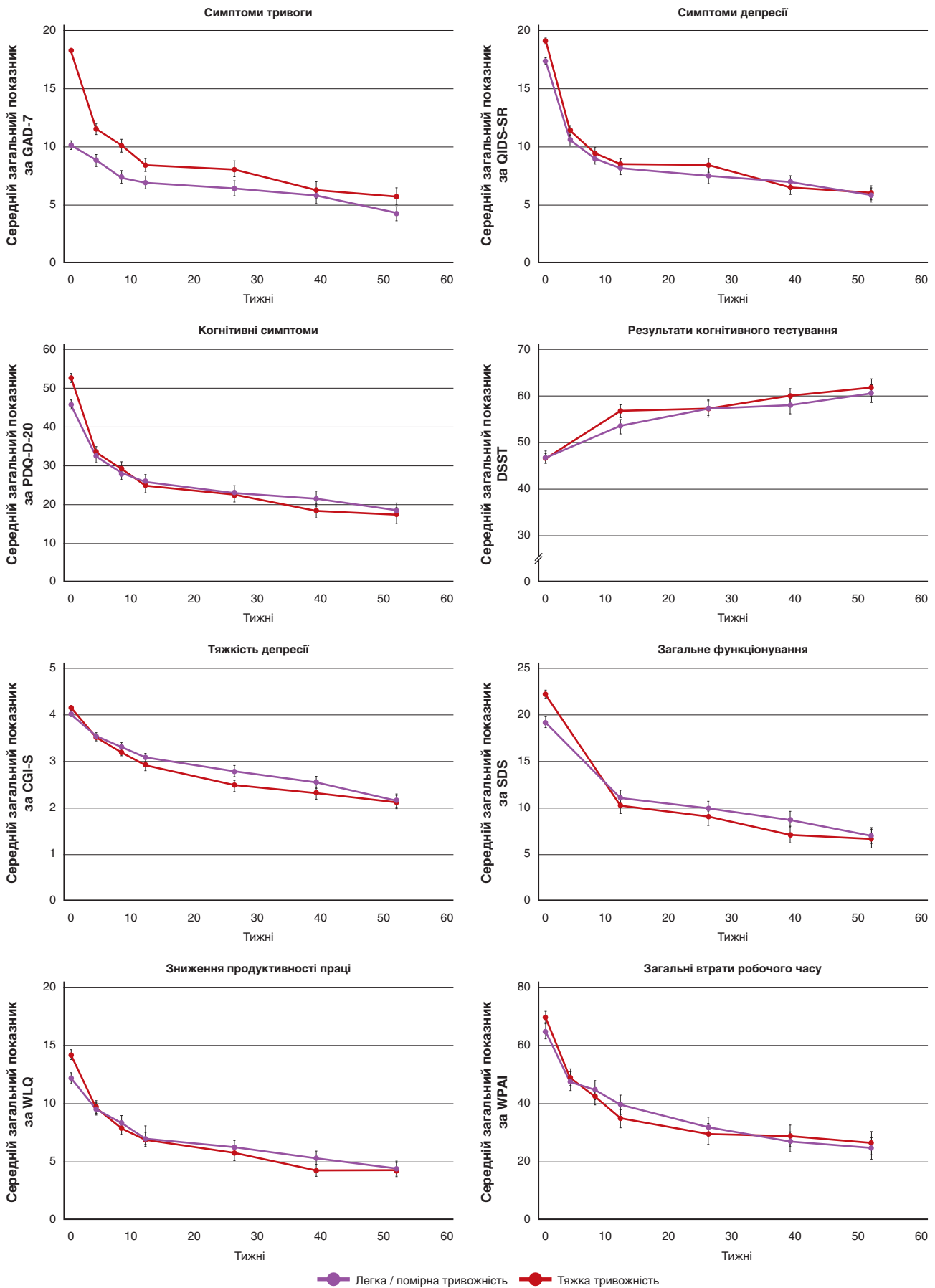


Рисунок. Динаміка симптомів і показників продуктивності праці (середні значення ± SD) упродовж 52 тижнів лікування вортиоксетином

Адаптовано згідно з Chokka P. et al. Anxiety symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: associations with clinical and treatment outcomes in the AtWoRC study. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021. Vol. 11. P. 1–12.

Спостережувані відмінності між кореляціями щодо оцінювання за WLQ і WPAI можуть відображати відмінності в балах продуктивності праці за цими двома опитувальниками. WPAI надає її загальну оцінку за повідомленнями пацієнтів, зокрема показники як абсентеїзму, так і презентеїзму, а WLQ забезпечує глибше оцінювання конкретних психічних і фізичних аспектів продуктивності праці. Відсутність вихідних відмінностей у балах за WPAI між пацієнтами з різним рівнем симптомів тривоги може бути зумовлена об'єктивним характером питань (як-от щодо частки робочого часу, пропущеного за останній тиждень). Можливо, що на такі об'єктивні питання менше матиме вплив негативне когнітивне викривлення, а отже, буде вищою ймовірність того, що вони не залежатимуть від тяжкості симптомів тривоги (порівняно з питаннями WLQ на кшталт «чи відчувають пацієнти порушення у виконанні конкретних завдань, пов'язаних із роботою?»).

Відчутне зменшення виразності симптомів тривоги спостерігали упродовж перших чотирьох тижнів лікування в обох групах, при цьому аналогічну картину швидкої реакції фіксували за іншими показниками, про які повідомляли пацієнти. AtWoRC було відкритим дослідженням, і тому пацієнти знали, що вони отримують активне лікування; це теж могло сприяти швидкому поліпшенню. Однак про раннє поліпшення симптомів тривоги порівняно з вихідними показниками повідомлялося й раніше — за результатами подвійних сліпих досліджень ефективності вортиоксетину в пацієнтів із ВДР і високим рівнем тривоги та в осіб із тривожними розладами (Alvarez et al., 2012; Bidzan et al., 2012; Baldwin et al., 2016; Liebowitz et al., 2017).

Значуще поліпшення всіх показників після 12 і 52-го тижнів лікування вортиоксетином виявили у пацієнтів як із виразними симптомами тривоги на початку лікування, так і з легкою / помірною тривожністю. А за даними інших досліджень, вортиоксетин ефективний для лікування ВДР у пацієнтів із високим рівнем супутніх симптомів тривоги на початку лікування (Baldwin et al., 2016; Vieta et al., 2017). В осіб із високим рівнем тривоги на 52-му тижні фіксували кількісно вище поліпшення як скоригованих середніх показників за PDQ-D-20, так і результатів DSST, порівняно з тими, хто мав легкий або помірний рівень тривожності на початку лікування.

Як припускають автори, різниця в поліпшенні між двома групами працюючих пацієнтів із різним рівнем симптомів тривоги може бути зумовлена когнітивним викривленням, що задокументовано у пацієнтів із розладами настрою та тривогою (Disner et al., 2011; Beck and Bredemeier, 2016; Gold et al., 2016). Можна очікувати, що на когнітивні симптоми, оцінювані пацієнтами, матиме значний вплив негативне когнітивне викривлення, виразніше в групі пацієнтів із ВДР із вищою тривожністю. Оскільки ознаки депресії та тривоги зменшуються на тлі лікування, можна також очікувати зменшення когнітивного викривлення та відповідного поліпшення когнітивних симптомів. Це підтверджує значуще підвищення показника за PDQ-D-20 у пацієнтів із високою тривожністю порівняно з особами з меншою тривожністю. Об'єктивне оцінювання когнітивної діяльності не залежить від когнітивного викривлення, увага та робоча пам'ять — сфери, що відповідають за когнітивні показники, — також можуть зазнавати

схожого впливу в разі депресії (Disner et al., 2011; Beck and Bredemeier, 2016). Індуковане лікуванням зниження когнітивного викривлення в осіб із високим ступенем тривоги може також сприяти усуненню перешкод для оцінювання когнітивних функцій. Результатом буде кількісно вище поліпшення показників DSST, що й виявили у пацієнтів із сильною тривогою на початку поточного дослідження.

P. Chokka et al. додають, що пацієнти з виразнішою тривогою краще реагували на лікування вортиоксетином, за показниками психічного функціонування, пов'язаними з презентеїзмом. Учені припускають, що скарги на фізичний стан та прояви абсентеїзму можуть бути складнішими для лікування у пацієнтів із ВДР із більшою тривожністю. Відомо, що когнітивне викривлення асоціюється з гіперфункцією в префронтальній корі (Browning et al., 2010). Автори вважають за доцільне припустити, що зі зменшенням ознак тривоги когнітивне викривлення, перспективи пацієнта та оцінка продуктивності праці теж поліпшаться, особливо у сферах, що стосуються психічних аспектів продуктивності праці або презентеїзму. І навпаки, очікується, що когнітивне викривлення менше позначатиметься на скаргах щодо фізичного стану та презентеїзму. Отже, його зменшення в процесі лікування матиме менший вплив на вказані сфери продуктивності праці. Можливо, що високий рівень симптомів тривоги може ускладнити повернення пацієнтів із ВДР до роботи через гірший фізичний стан. Частка пацієнтів, які припинили дослідження, була подібною у двох групах. Лікування вортиоксетином пацієнти переносили добре; профіль переносимості відповідав наявним даним останніх метааналізів (Baldwin et al., 2016). Однак частіше про нудоту, тривожність та запаморочення повідомляли пацієнти з тяжкими симптомами тривожності на початку дослідження.

На думку авторів, значущим аспектом цього аналізу є унікальна досліджувана популяція працюючих пацієнтів із ВДР, які отримували лікування вортиоксетином у реальних умовах, і те, що для оцінювання тяжкості та впливу депресії були використані як показники визначення стану пацієнтів лікарем, так і самооцінювання. Класифікацію пацієнтів на дві групи на підставі тяжкості симптомів тривоги можна вважати потенційним обмеженням поточного аналізу, але регресійний аналіз із загальною кількістю балів за GAD-7 підвищує точність даних.

## Висновки

За отриманими під час дослідження P. Chokka et al. результатами у працюючих пацієнтів із ВДР із різними рівнями тривожних симптомів, лікування вортиоксетином забезпечило стійкі та довгострокові переваги щодо клінічних симптомів і продуктивності праці у реальних умовах, незалежно від рівня тривожності пацієнтів на початку дослідження. Спостережувані закономірності поліпшення показників у різних сферах продуктивності на робочому місці у пацієнтів із різним ступенем тривожності дають підстави висувати гіпотези для подальших досліджень порушень продуктивності трудової діяльності у пацієнтів із ВДР.

Підготувала *Наталія Купко*

①