

# ПОЛІПШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ І ПРАЦЕЗДАТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ ПІД ВПЛИВОМ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

**З**а даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, депресія є провідною причиною інвалідизації у всьому світі (ВООЗ, 2017). Великий депресивний розлад (ВДР) вражає понад 350 млн осіб, його поширеність серед чоловіків становить 1,8–3,2 %, а серед жінок — 2,0–9,3 % (Rosenblat et al., 2015; Kessler et al., 2006; Puri et al., 2014; Kessler and Bromet, 2013). Цей стан вимагає оцінювання та лікування різних аспектів, зокрема емоційних, фізичних та когнітивних симптомів. Когнітивна дисфункція, зумовлена депресією, призводить до функціональних порушень та обмежує професійну діяльність. Одним зі шляхів вирішення цієї проблеми є терапія антидепресантами.

## Зниження працездатності при депресії

Депресія зумовлює істотний соціально-економічний тягар, порушуючи якість життя (Ishak et al., 2013; Birnbaum et al., 2010; Olesen et al., 2012). Такий стан часто асоційований із втратою працездатності та неможливістю продовжувати трудову діяльність (Gasse et al., 2013; Krol et al., 2011; Thomas і Morriss, 2003). Майже половина непрямих витрат, пов'язаних із лікуванням депресії (до 80 % загальних витрат), зумовлена саме втратою працездатності та безробіттям (Ho et al., 2013). Частота безробіття і втрати працездатності у пацієнтів із ВДР сягають 18–34 %, причиною 23–53 % пропусків робочих днів також стає депресія (Rizvi et al., 2015).

## Вплив порушень когнітивних функцій на працездатність

Серед пацієнтів із депресією поширена когнітивна дисфункція, яка відображається в суб'єктивних повідомленнях про симптоми або в об'єктивній оцінці когнітивного функціонування і часто зберігається після депресивного епізоду (Papakostas, 2014; Hasselbalch et al., 2011). Вона впливає на здатність концентруватися, запам'ятовувати, планувати, приймати рішення, знижуючи у такий спосіб продуктивність праці (Lee et al., 2012; Maruff and Jaeger, 2016). Окремі симптоми депресивного розладу, такі як безсоння і повторювані негативні думки, можуть посилювати порушення когнітивних функцій (Ling et al., 2016; Lu et al., 2014). Постійно порушене когнітивне функціонування для багатьох пацієнтів може відігравати ключову роль щодо неможливості адекватного функціонального відновлення (Baune and Air, 2016; Jaeger et al., 2006).

Когнітивні порушення чинять опосередкований вплив на функціонування пацієнта при депресії (Lam et al., 2014; McIntyre et al., 2013; Rock et al., 2014). Депресивною симптоматикою неможливо повністю пояснити незадовільні функціональні результати, а також часту затримку поліпшення психосоціального функціонування при клінічній ремісії (Gupta et al., 2013; Rock et al., 2014; Kennedy et al., 2007). Негативний вплив порушення когнітивних функцій на продуктивність праці та професійну діяльність підтверджено цілою низкою даних досліджень (Clark et al., 2016; Godard et al., 2012; Kim et al., 2016; McIntyre et al., 2015). За результатами спільного дослідження лікування депресії, яке фінансує Національний інститут психічного здоров'я — STAR\*D, пригнічений настрій, порушення концентрації уваги і втрома зумовлюють зміну функціонування пацієнта (Fried and Nesse, 2014). Втрата роботи особами з ВДР на чверть зумовлена саме погіршенням когнітивних функцій (Buist-Bouwman et al., 2008). Також є дані про зв'язок між ступенем функціональної непрацездатності та тяжкістю депресії, вираженістю когнітивної дисфункції й погіршенням результатів праці (Kim et al., 2016).

Розуміння зв'язку між когнітивними порушеннями та професійним функціонуванням і мінімізація негативного впливу когнітивних порушень на цей показник є важливим завданням при наданні допомоги пацієнтам із депресією, а також для збереження можливості працювати, зменшуючи індивідуальний і соціально-економічний тягар через ВДР. Покращання когнітивних симптомів може мати вирішальне значення для відновлення належного функціонування у пацієнтів із ВДР (Francomano et al., 2011).

## Ефективність антидепресантів для поліпшення когнітивних функцій

Нині маємо достатньо доказових даних щодо ефективності антидепресивної терапії вортиоксетином для поліпшення когнітивних функцій у пацієнтів із ВДР. Вортиоксетин — антидепресант мультимодальної дії, механізм дії якого поєднує модуляцію активності серотонінових рецепторів та інгібування транспортера серотоніну (Mork et al., 2012; Sanchez et al., 2015). Він діє як антагоніст 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> і 5-HT<sub>1D</sub> рецепторів; частковий агоніст рецептора 5-HT<sub>1B</sub>; агоніст рецептора 5-HT<sub>1A</sub> і інгібітор 5-HT-транспортера (Bang-Andersen et al., 2011; Mork et al., 2012). Антидепресивна ефективність вортиоксетину продемонстрована для

широкого діапазону різних популяцій пацієнтів із ВДР (Baldwin et al., 2016a, 2016b; Katona et al., 2012; Nomikos et al., 2017; Thase et al., 2016). У доклінічних дослідженнях зазначено можливі когнітивні ефекти цього засобу (Bang-Andersen et al., 2011; Mork et al., 2012). Вортиоксетин поліпшував когнітивні показники порівняно з плацебо у пацієнтів похилого віку ( $\geq 65$  років) із депресією (стандартизовані розміри ефектів  $> 0,2$ ) і у дорослих осіб із ВДР (Katona et al., 2012; Mahableshwarkar et al., 2015; McIntyre et al., 2014). У двох ретроспективних аналізах даних рандомізованих досліджень продемонстровано, що у дорослих пацієнтів із ВДР, які отримували вортиоксетин, поліпшилися результати тесту DSST, що є об'єктивним показником когнітивних функцій, а також більш значущі ефекти вортиоксетину в підгрупі працюючих пацієнтів щодо зменшення ознак когнітивної дисфункції та підвищення функціональної спроможності та поліпшення стану працюючих пацієнтів (Harrison et al., 2016; McIntyre et al., 2017).

### Вплив вортиоксетину на когнітивні функції та підвищення працездатності

До вашої уваги представлено огляд статті «The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study» авторів В.Т. Vaune et al., опублікованої в журналі *Journal of Affective Disorders* (2018; 229: 421–428).

Метою дослідження було вивчення впливу вортиоксетину порівняно з плацебо на когнітивні показники та функціональні можливості, а також на симптоми настрою у працюючих пацієнтів з ВДР, які переживають великий депресивний епізод. Активним препаратом порівняння був пароксетин, широко застосовуваний селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну з вираженими антихолінергічними властивостями і механізмом дії, відмінним від такого у вортиоксетину. Багатоцентрове рандомізоване контрольоване плацебо клінічне дослідження у паралельних групах тривало з жовтня 2014 р. до лютого 2016 р. у 18 центрах Естонії, Фінляндії, Німеччини та Литви. Працюючих пацієнтів із ВДР рандомізували у співвідношенні 1:1:1 для лікування впродовж 8 тижнів вортиоксетином, пароксетином (у фіксованих дозуваннях 10 і 20 мг на день відповідно) або отримання плацебо відповідно до подвійного сліпого методу. До дослідження залучали амбулаторних пацієнтів віком 18–65 років із первинним діагнозом ВДР відповідно до Діагностичного та статистичного керівництва з психічних розладів (DSM–IV), загальним балом при оцінюванні за шкалою депресії Монтгомери-Асберг  $\geq 26$  і тривалістю поточного депресивного епізоду  $\geq 3$  місяці. Пацієнти мали повну або часткову зайнятість ( $\geq 50$  % повного робочого часу на тиждень) і стаж роботи  $\geq 3$  місяців на момент включення до дослідження. Із дослідження виключили осіб з іншими (окрім ВДР) поточними психічними розладами; фізичними, когнітивними або мовними порушеннями, які б погіршували здатність виконувати когнітивні тести; ризиком вчинення самогубства; які не відповіли на попередню терапію пароксетином.

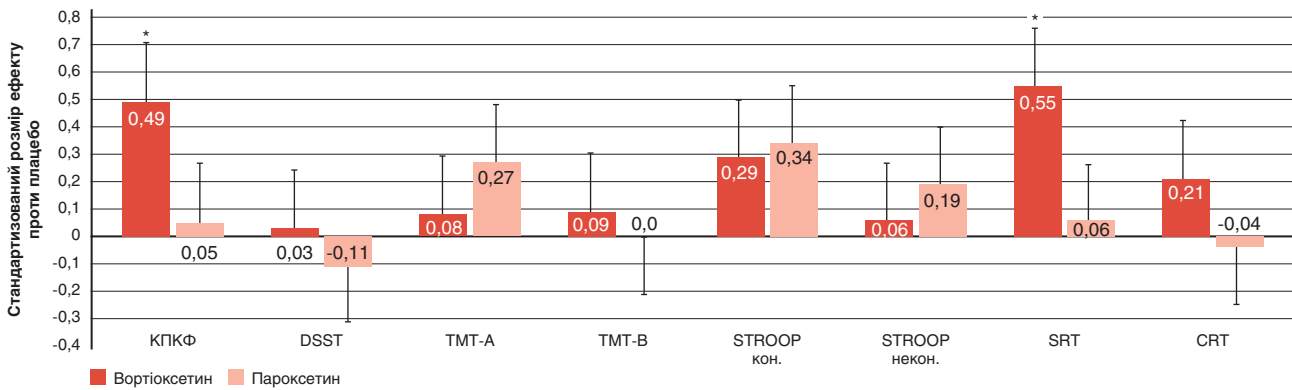
За первинний показник ефективності втручань брали результат тесту DSST, оснований на оцінюванні ефективності навичок когнітивної обробки (увага, швидкість обробки

інформації та виконання інструкцій) у пацієнтів із ВДР (Wechsler, 1997; McIntyre et al., 2016). Ключовим показником вторинної ефективності вважали кількість балів за шкалою Каліфорнійського Університету Сан-Дієго для оцінювання якості основних навичок — UPSA-B (Mausbach et al., 2007; Harvey et al., 2017). Обидва значення оцінювали на початковому рівні та через 8 тижнів посліпль.

Для визначення вторинної ефективності на початковому етапі та на 1 і 8-му тижнях застосовували: тест на зорово-моторну координацію, варіанти А і В — TMT-A, TMT-B (Lezak, 1983); конгруентний і неконгруентний варіанти тесту словесно-колірної інтерференції Струпа — STROOP (Stroop, 1992); визначення часу простої реакції — SRT і часу реакції вибору — CRT (Collie et al., 2007).

Оцінювали когнітивні симптоми на початку, через 1 і 8 тижнів, використовуючи опитувальник для оцінки суб'єктивного дефіциту при депресії — PDQ-D (Lam et al., 2013). Додаткові результати вторинної ефективності включали афективні реакції, встановлені за рейтинговою шкалою оцінювання депресії Монтгомери-Асберг — MADRS (Montgomery and Asberg, 1979). Тяжкість та поліпшення/погіршення симптомів ВДР визначали за шкалами загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання (CGI-S) та щодо поліпшення стану (CGI-I) (Guy, 1976). Функціональний статус пацієнтів оцінювали на початковому етапі та через 1 і 8 тижнів за допомогою короткого тесту для оцінювання функціонального стану — FAST (Rosa et al., 2007). Результат тесту DSST розраховували як кількість правильних символів (можливий діапазон 0–133). Сумарний бал за UPSA-B отримували шляхом перетворення первинного показника на комплексний показник когнітивного функціонування: первинні показники всіх когнітивних тестів (DSST, TMT-A, TMT-B, конгруентного і неконгруентного STROOP, SRT і CRT) стандартизували до z-значень і середніх даних рівнозважених z-показників. Вищі значення таких z-показників відображають краще когнітивне функціонування. Безпеку й переносимість оцінювали за повідомленнями про несприятливі явища. Первинну кінцеву точку, середню зміну показника DSST від вихідного рівня до 8-го тижня, аналізували з використанням змішаної моделі для повторних вимірювань (MMRM). Ключову вторинну кінцеву точку, середню зміну від базової лінії на 8-му тижні загального оцінювання за UPSA-B, проаналізовано за допомогою коваріаційного аналізу (ANCOVA) і методу перенесення останнього спостереження наперед (LOCF). Для кінцевих точок (сумарна оцінка когнітивних функцій, DSST, TMT-A, TMT-B, конгруентний і неконгруентний STROOP, SRT, CRT) визначено дані стандартизованих ефектів проти плацебо із супутніми стандартними відхиленнями.

Позитивні значення стандартизованих ефектів свідчать про переваги активного лікування (вортиоксетин або пароксетин) над плацебо. Щодо всіх інших кінцевих точок ефективності наведено абсолютні середні відмінності проти плацебо. Зі 150 рандомізованих пацієнтів 48 осіб отримували плацебо, 48 — вортиоксетин і 54 — пароксетин; дві третини осіб належали до жіночої статі. Групи лікування були порівнянними за демографічними та клінічними характеристиками на початку дослідження. У всіх групах лікування середній бал за DSST збільшувався (поліпшувався) від вихідного



Примітки: КПКФ — комплексний показник когнітивного функціонування; DSST — тест заміни цифрових символів, повна вибірка; MMRM — змішана модель для повторних вимірювань; TMT-A, TMT-B — показники тесту на зорово-моторну координацію, варіанти А і В; STROOP кон., STROOP некон. — конгруентний і неконгруентний варіанти тесту словесно-колірної інтерференції Струпа; SRT — тест на визначення часу простої реакції; CRT — тест на визначення часу реакції вибору; \* p < 0,05 проти плацебо; \*\*p < 0,05 проти пароксетину.

**Рисунок. Оцінка когнітивної продуктивності на 8-му тижні дослідження за змінами низки показників від вихідного рівня порівняно з плацебо**

Адаптовано згідно з B. T. Baune et al. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *Journal of Affective Disorders*. 2018. Vol. 229. P. 421–428.

рівня до 8-го тижня. Ні вортиоксетин, ні пароксетин значуще не відрізнялися за ефективністю від плацебо: середня різниця порівняно з плацебо становила 0,2;  $p = 0,885$  — для вортиоксетину і 0,8;  $p = 0,609$  — для пароксетину (повна вибірка, модель MMRM). На 8-му тижні загальний бал за UPSA-B (друга ключова кінцева точка ефективності) збільшився порівняно з початковим рівнем для всіх груп, але статистично значущих відмінностей для вортиоксетину або пароксетину проти плацебо не спостерігали. Фіксували поліпшення на 8-му тижні порівняно з вихідним рівнем за показниками всіх тестів для оцінювання когнітивної продуктивності у всіх групах терапії, з відмінностями на користь активного лікування проти плацебо (рисунок). Вортиоксетин сприяв покращанню комплексного показника когнітивного функціонування порівняно з плацебо, зі стандартизованим розміром ефекту для вортиоксетину проти плацебо 0,49 ( $p = 0,024$ ; повна вибірка, модель MMRM). Дані ретроспективного патаналізу засвідчили, що на 71,9 % (стандартне відхилення 14,3; повна вибірка, метод LOCF) цей загальний ефект був прямим, тобто неопосередкованим зміною загальної оцінки за MADRS. Для пароксетину такого результату не спостерігали (прямий ефект -6,4 %, стандартне відхилення 112,5; повна вибірка, модель LOCF).

Пацієнти, які отримували вортиоксетин або пароксетин, повідомляли про поліпшення когнітивних симптомів, оцінювані за PDQ-D, із середньою різницею приблизно 7 балів порівняно з тими, хто приймав плацебо,  $-6,81 \pm 2,68$ ;  $p = 0,012$  — для вортиоксетину і  $-6,91 \pm 2,63$ ;  $p = 0,010$  — для пароксетину через 8 тижнів (повна вибірка, модель MMRM). За FAST поліпшення загального показника фіксували у всіх групах лікування на 8-му тижні, але значущим проти плацебо воно було для вортиоксетину; середня різниця порівняно з плацебо становила  $-4,71$ ;  $p = 0,028$  — для вортиоксетину і  $-2,71$ ;  $p = 0,195$  — для пароксетину (повна вибірка, модель MMRM). Середні сумарні значення за MADRS зменшилися протягом періоду лікування у всіх групах: як вортиоксетин, так і пароксетин сприяли поліпшенню порівняно з плацебо на 8-му тижні дослідження ( $-7,15 \pm 1,77$ ;  $p < 0,001$  — для вортиоксетину і  $-7,97 \pm 1,70$ ;  $p < 0,001$  — для пароксетину). Подібне спостерігали і для змін показників за CGI-S: вортиоксетин  $-0,91 \pm 0,25$ ;  $p < 0,001$ ; пароксетин

$-0,98 \pm 0,24$ ;  $p < 0,001$ ; і за CGI-I: вортиоксетин  $-0,87 \pm 0,20$ ;  $p < 0,001$ ; пароксетин  $-0,96 \pm 0,19$ ;  $p < 0,001$ .

Зміна від вихідного рівня на 8-му тижні комплексного показника для когнітивного функціонування позитивно корелює зі змінами функціональної здатності на основі продуктивності (загальний бал за UPSA-B, частковий критерій  $r = 0,213$ ;  $p = 0,024$ ) і негативно співзалежить від змін у функціонуванні за оцінками клініцистів (загальний бал за FAST, частковий критерій  $r = -0,287$ ;  $p = 0,002$ ) і загальним балом за шкалою MADRS (частковий критерій  $r = -0,240$ ;  $p = ,014$ ). Порівняно з вихідною оцінкою когнітивних симптомів зміни значення за PDQ-D позитивно корелювали зі змінами загальних показників як за FAST, так і за MADRS (частковий критерій  $r = 0,585$ ;  $p < 0,001$ , і частковий критерій  $r = 0,609$ ;  $p < 0,001$  для відповідних попарних асоціацій), але не зі змінами загального бала за UPSA-B. У пацієнтів, які отримували вортиоксетин, проти плацебо, значуще поліпшився на 8-му тижні показник стандартизованого ефекту, який визначали із застосуванням низки інструментів для оцінювання когнітивного функціонування, зі значенням загального композитного бала для когнітивного функціонування 0,5; що значно перевищує стандартну межу клінічної значущості 0,2 для цієї галузі досліджень (Cohen, 1988). При застосуванні пароксетину виявлено поліпшення порівняно з плацебо лише за показниками чотирьох із використовуваних семи когнітивних тестів. Вортиоксетин сприяв значущому (порівняно з плацебо) поліпшенню загального функціонування за оцінками клініцистів. Такі переваги вортиоксетину підтвержені кореляцією між комплексним показником когнітивного функціонування і показником за FAST, що додатково свідчить про корисність застосування тесту FAST у пацієнтів із ВДР. Отримані результати демонструють користь антидепресивного ефекту вортиоксетину в дозуванні 10 мг на день протягом 8 тижнів проти плацебо. Його ефект щодо поліпшення симптомів розладу настрою є порівняним з дією пароксетину, показано також додаткову, специфічну для вортиоксетину, користь поліпшення загальної когнітивної діяльності.

Метою ще одного дослідження було оцінити зв'язок між когнітивною дисфункцією та продуктивністю праці/навчання у пацієнтів із ВДР, які отримували вортиоксетин.



До вашої уваги представлено огляд публікації його результатів «Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) авторів P. Chokka et al. у журналі *CNS Spectr* (2018; 24: 1–10). В інтервенційному відкритому однокорторному дослідженні пацієнти отримували вортиоксетин у дозуванні 10–20 мг на добу, первинну кінцеву точку встановлювали на 12-му тижні. Період подальшого спостереження тривав 52 тижні з оцінюванням стану щомісяця та остаточним контролем безпеки на 56-му тижні. Частина пацієнтів застосовували вортиоксетин як засіб терапії поточного епізоду ВДР; решта не мала належної відповіді на попереднє лікування іншим антидепресантом протягом щонайменше 6 тижнів і переведена на приймання вортиоксетину. Для визначення зв'язку між когнітивною дисфункцією та продуктивністю праці використовували коефіцієнт кореляції Пірсона. Під час оцінювання стану самими пацієнтами у дослідженні використовували: 1) 20-пунктовий опитувальник PDQ-D-20; 2) опитувальник WLQ; 3) швидкий опитувальник щодо симптомів депресії – самоопитувальник (QIDS-SR); 4) 12-позиційний опитувальник BOOЗ з оцінювання ступеня інвалідизації 2.0 (WHODAS2.0); 5) опитувальник щодо порушення продуктивності праці та активності внаслідок захворювання (WPAI); 6) шкали інвалідності Шихана (SDS); 7) опитувальник щодо генералізованого тривожного розладу (GTR) із семи пунктів (GAD-7). Для оцінювання клініцисти використовували шкали CGI-S та CGI-I, а також нейропсихологічний тест DSST. До дослідження включали осіб віком від 18 до 65 років, які працюють  $\geq 20$  годин на тиждень або навчаються у вищих навчальних закладах чи здобувають професійну освіту, із підтвердженням згідно з DSM-5 діагнозом ВДР; поточний епізод ВДР тривалістю до 3 місяців підтверджували дослідники. Пацієнти повинні мати бальну оцінку  $\geq 15$  за QIDS-SR та  $\geq 30$  за PDQ-D-20; не страждати на манію/гіпоманію, шизофренію або будь-який інший психотичний розлад, розлад особистості чи розвитку, на гіперактивність із дефіцитом уваги, на органічні психічні розлади або психічні розлади внаслідок загального медичного стану (критерії DSM-5); не мати фізичні, когнітивні або мовні порушення такого ступеня тяжкості, що негативно впливають на достовірність даних, отриманих за повідомленням пацієнтом; не мати в анамнезі депресивні симптоми, які дослідник вважав резистентними до двох адекватних схем антидепресивної терапії тривалістю щонайменше 6 тижнів; не приймати раніше вортиоксетин.

Первинною кінцевою точкою дослідження було визначення кореляції між зміною від вихідного рівня до 12-го тижня когнітивних симптомів (самооцінка за PDQ-D-20) і втратою працездатності (оцінка за WLQ) у пацієнтів із ВДР, які працюють/навчаються та отримують терапію вортиоксетином. Так, вихідний ступінь тяжкості депресії контролювали при первинному аналізі. Вторинними кінцевими точками були: зміна когнітивних симптомів і функціонування (за PDQ-D-20 і DSST); зміна симптомів і тяжкості захворювання (за QIDS-SR, CGI-I і CGI-S); зміна рівня працездатності (за WLQ, SDS, WPAI та WHODAS2.0); швидкість відповіді на лікування, де відповідь визначали як зміну показника за QIDS-SR на

$\geq 50$  % проти вихідного рівня; коефіцієнт ремісії – як загальну оцінку за QIDS-SR  $\leq 5$ . Безпеку й переносимість вортиоксетину оцінювали за частотою побічних явищ.

Для первинної кінцевої точки кореляція між зміною від вихідного рівня до 12-го тижня в балах PDQ-D-20 і від вихідного рівня до 12-го тижня за WLQ визначали за частковим коефіцієнтом кореляції, що залежить від віку, статі, оцінок за PDQ-D-20 і WLQ на вихідному рівні, тривалості та тяжкості захворювання. За браком даних застосовували метод аналізу LOCF. Вторинні кінцеві точки оцінювали за середніми значеннями ( $\pm$  стандартне відхилення) і 95 % довірчим інтервалом для середніх значень. Загалом проаналізовано дані 216 пацієнтів (107 отримували вортиоксетин; 109 осіб перевели з іншого антидепресанту на вортиоксетин). Пацієнти групи переведення були значно старшими, ніж учасники без попередньої терапії антидепресантом (42,7 проти 38,9 відповідно;  $p = 0,024$ ), і тривалість захворювання була довшою ( $p < 0,001$ ). Середні дозування вортиоксетину на 12-му тижні становили 14,6 ( $\pm 5,0$ ) мг; 15,8 ( $\pm 5,1$ ) мг і 15,1 ( $\pm 5,1$ ) мг у групі без попередньої терапії антидепресантом, групі переведення і загальній популяції відповідно. На початковій лінії значення за PDQ-D-20 становили 49,7 ( $\pm 12,1$ ) і 49,5 ( $\pm 12,1$ ), показники втрати працездатності за WLQ – 13,0 % ( $\pm 4,8$ ) і 13,7 % ( $\pm 4,3$ ) у групах без попередньої терапії антидепресантом та переведення відповідно. Пацієнти страждали на тяжку когнітивну дисфункцію, тяжку депресію, тяжку тривогу та функціональні порушення. Вихідний ступінь тяжкості хвороби був однаковим в обох групах, за винятком рівня тривожності (за GAD-7), яка вираженіша у групі без попередньої терапії антидепресантом (15,5 проти 14,0;  $p = 0,034$ ).

Статистично значуща кореляція між показниками за PDQ-D-20 і WLQ спостерігалась для повної вибірки (частковий критерій  $r = 0,634$ ;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів із поліпшенням когнітивного функціонування після лікування вортиоксетином покращувалась працездатність. Кореляція між показниками за PDQ-D-20 і WLQ значуща як у групі без попередньої терапії антидепресантом ( $r = 0,679$ ;  $p < 0,001$ ), так і в групі переведення ( $r = 0,577$ ;  $p < 0,001$ ). На 12-му тижні у пацієнтів, які отримували вортиоксетин, відбувалось поліпшення проти початкового рівня за всіма доменами, включно з показниками когнітивних симптомів, тяжкості захворювання, функціональними наслідками, продуктивністю праці, втратою працездатності та об'єктивними когнітивними показниками (таблиця). Частота відповіді на лікування на 12-му тижні становила 61 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 51–71) і 64 % (95 % ДІ; 54–75), а досягли ремісії на 12-му тижні 28 % (95 % ДІ; 19–37) та 39 % (95 % ДІ; 29–50) пацієнтів у групі без попередньої терапії антидепресантом та групі переведення відповідно. Лікування вортиоксетином через 12 тижнів сприяло зменшенню кількості пацієнтів, які повідомляли про втрату роботи внаслідок депресії порівняно з початковим рівнем (57 % проти 22 %). Зменшилася кількість пропущених робочих днів: 12 – на початку дослідження проти 7 – на 12-му тижні.

### Безпека і переносимість вортиоксетину

Терапія вортиоксетином у дозуванні 10 мг на день була безпечною і добре переносилася (Baume et al., 2018). Незначні несприятливі ефекти становили 18

Таблиця. Зміни оцінюваних показників від початкового рівня до 12-го тижня

Інструмент оцінювання	Група без попередньої терапії антидепресантом	Група переведення	Повна вибірка
	Середнє значення ± стандартне відхилення*		
PDQ-D-20, бали	-23,7 (17,3)	-25,5 (15,8)	-24,6 (16,6)
QIDS-SR, бали	-9,8 (5,3)	-10,4 (5,0)	-10,1 (5,2)
CGI-S, бали	-1,2 (1,1)	-1,1 (1,0)	-1,1 (1,1)
WLQ, втрата працездатності, %	-6,1 (6,3)	-7,1 (6,1)	-6,6 (6,2)
WPAI, зниження продуктивності праці, %	-31,3 (34,6)	-34,3 (32,4)	-32,7 (33,5)
SDS, бали	-10,2 (9,0)	-10,8 (8,9)	-10,5 (8,9)
WHODAS, бали	-9,9 (9,8)	-10,1 (8,9)	-10,0 (9,3)
DSST, бали	7,8 (11,9)	10,1 (13,8)	8,9 (12,9)

Примітка. \*Для всіх показників порівняно зі значеннями вихідного рівня  $p < 0,0001$ .

Адаптовано згідно з P. Chokka et al. Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr.* 2018. Vol. 24. P. 1–10.

(58 %) — у групі вортиоксетину і 23 (43 %) — пароксетину проти 17 (35 %) плацебо. Найнесприятливішим ефектом у групі приймання вортиоксетину була нудота (у 38 % пацієнтів). Чотири пацієнти у групі плацебо та два у кожній із груп лікування повідомили про суїцидальні ідеї без суїцидальних намірів.

У дослідженні AtWoRC профіль безпеки і переносимість вортиоксетину узгоджувалися з такими в попередніх випробуваннях (Chokka et al., 2018). Найпоширенішими несприятливими явищами (частота  $\geq 5\%$  у загальній вибірці;  $n = 216$ ) були: нудота, головний біль, безсоння, брак ефективності та назофарингіт. Частота припинення лікування через 12 тижнів була низькою (4,7 і 4,6 % відповідно для груп без попередньої терапії антидепресантом і переведення) порівняно з іншими відкритими дослідженнями: 11,3 % для дулоксетину без попередньої терапії антидепресантом (Hudson et al., 2007) і 6,3 % — при переведенні на дулоксетин (Wohlschlag et al., 2005).

Вортиоксетин пацієнти переносили добре, його профіль безпеки та переносимості подібний до попередніх досліджень (Mahableshwarkar et al., 2015; McIntyre et al., 2014; Orsolini et al., 2017).

### Терапія вортиоксетином для підвищення працездатності пацієнтів із депресією

Поліпшення загальної когнітивної продуктивності асоціювалось із підвищенням функціональності як за показниками ефективності навичок когнітивної обробки (увага, швидкість обробки та виконавча функція), так і за оцінками клініцистів, що відповідає результатам попередніх досліджень. Це свідчить про кореляцію між когнітивною дисфункцією та зниженим психосоціальним функціонуванням (Buist-Bouwman et al., 2008; Godard et al., 2011; Kiesses and Alexopoulos, 2005). Таке поліпшення когнітивного функціонування може стати достовірним предиктором відновлення після великого депресивного епізоду (Jaeger et al., 2006; Withall et al., 2009).

Це підкреслює ключову роль когнітивної діяльності для покращання функціонального статусу та відновлення осіб із депресією. Спостерігали різні типи кореляцій між

суб'єктивними та об'єктивними способами оцінювання когнітивної функції, показники за PDQ-D співвідносилися з оцінками клініцистів, але не з показниками продуктивності функціонування. Загальне когнітивне функціонування (комплексний показник когнітивної функції) узгоджувалося з обома способами оцінювання. Суб'єктивні когнітивні скарги при ВДР пов'язані сильніше із симптомами настрою, ніж з об'єктивною когнітивною діяльністю (Binder et al., 1999; Marino et al., 2009). Дані щодо поліпшення суб'єктивних когнітивних симптомів за PDQ-D на 8-му тижні сильніше корелювали з покращанням симптомів настрою, ніж з об'єктивним підвищенням когнітивної діяльності (Vaune et al., 2018). Порівняно з пароксетином, вортиоксетин чинив вираженішу дію на когнітивну діяльність і функціонування (за FAST), ефективність щодо поліпшення депресивних симптомів і суб'єктивних когнітивних скарг була порівняною. Вортиоксетин продемонстрував поліпшення об'єктивних показників здатності до навчання і функціонування, проте дулоксетин не мав цих ефектів (Mahableshwarkar et al., 2015).

### Висновок

Зв'язок між поліпшенням когнітивних і функціональних показників підкреслює, що орієнтація на когнітивну функцію при депресії може мати особливе значення для популяції працюючих пацієнтів, покращання когнітивної діяльності яких може сприяти підвищенню працездатності на додаток до рівня загальної психосоціальної діяльності. Дані дослідження AtWoRC свідчать про кореляцію між поліпшенням когнітивних функцій і працездатності у пацієнтів із ВДР, які отримували вортиоксетин в умовах реального життя (Chokka et al., 2018).

Оцінка фармакоекономічних параметрів засвідчила, що вортиоксетин сприяє зменшенню пропусків робочих днів, а також дієвий у фармакотерапії у пацієнтів із ВДР для зменшення економічного тягаря.

Підготувала **Наталія Купко**

