

Вортиоксетин: обзор эффективности, безопасности и переносимости с акцентом на когнитивные симптомы при большом депрессивном расстройстве

Продолжение. Начало в № 2/2016.

Прокогнитивные эффекты в клинических исследованиях

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании R.S. McIntyre и соавт. (2014) оценивали когнитивные эффекты фиксированной дозы вортиоксетина в качестве первичной конечной точки у лиц с депрессией. В нем принимали участие взрослые пациенты с текущим большим депрессивным эпизодом и оценкой по шкале MADRS ≥ 26 баллов. Их рандомизировали в три группы для получения вортиоксетина в дозе 10 мг/сут, 20 мг/сут или плацебо в течение 8 недель. По сравнению с плацебо обе дозы препарата достоверно улучшали когнитивные функции по шкалам DSST (оценка скорости обработки информации, исполнительных функций и концентрации внимания) и RAVLT (оценка памяти) ($p < 0,001$). Интересно отметить, что прокогнитивный эффект вортиоксетина сохранялся даже независимо от его влияния на депрессивные симптомы.

Mahableshwarkar и соавт. (2015) провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, в ходе которого оценили влияние вортиоксетина на когнитивные функции у пациентов с депрессией по сравнению с плацебо и дулоксетином. Вортиоксетин в дозе 10–20 мг/сут превосходил плацебо по изменению показателя DSST (первичная конечная точка; $p < 0,05$), а также показателей PDQ (опросник дефицита; $p = 0,001$), CGI-I (шкала общего клинического впечатления об улучшении состояния; $p < 0,05$) и UCSD UPSA (шкала оценки повседневных навыков Калифорнийского университета, Сан-Диего). В то же время эффективность дулоксетина не отличалась от таковой плацебо по шкалам DSST и UCSD UPSA.

Katona и соавт. (2012) провели вторичный анализ результатов собственного исследования с целью оценки влияния вортиоксетина на когнитивные функции у пациентов пожилого возраста с большим депрессивным эпизодом. Было показано, что вортиоксетин статистически значимо ($p < 0,05$) превосходит плацебо с точки зрения улучшения показателей DSST и RAVLT. В этом же исследовании дулоксетин улучшал показатель RAVLT по сравнению с плацебо, но не оказывал достоверного влияния на показатель DSST.

Эти данные, как и результаты работы Mahableshwarkar и соавт. (2015), согласуются с итогами исследования J. Raskin и соавт. (2007), в котором оценивалось влияние дулоксетина на когнитивные функции у пожилых взрослых и было показано превосходство этого препарата над плацебо по показателю RAVLT, но не DSST.

Таким образом, приведенные данные четко указывают на то, что вортиоксетин обладает более широким спектром прокогнитивных эффектов, чем дулоксетин. Кроме того, как показал пат-анализ (статистический метод количественного анализа причинных связей), только вортиоксетин оказывает непосредственное воздействие на когнитивные функции, в то время как положительное влияние дулоксетина опосредовано антидепрессивным эффектом.

Оценка безопасности

Вортиоксетин в целом хорошо переносился пациентами в клинических испытаниях. И хотя вероятность досрочного прекращения лечения вортиоксетином из-за

нежелательных явлений превышала таковую в группе плацебо, она была ниже, чем в группах препаратов сравнения (дулоксетина и венлафаксина).

Желудочно-кишечные побочные эффекты. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме вортиоксетина в ходе исследований были тошнота, рвота и запор. L. Citrome (2014) подсчитал, что показатель NNN (количество пациентов, которым необходимо лечить для развития одного случая нежелательного явления) у всех доз вортиоксетина составляет 6 для тошноты, 28 — для рвоты и 64 — для запора.

Наиболее распространенным побочным эффектом была тошнота, при этом ее частота носила дозозависимый характер, достигая 32% при приеме вортиоксетина в дозе 20 мг/сут. Тошнота выступала практически единственной причиной досрочного прекращения лечения вортиоксетином, хотя в целом носила преимущественно транзиторный характер, была легкой или средней степени тяжести. В прямых сравнительных исследованиях частота тошноты в группе вортиоксетина была сопоставима или ниже, чем в группах сравнения (венлафаксина и дулоксетина).

Сексуальная дисфункция. Частота жалоб на сексуальную дисфункцию была низкой как в рандомизированных, так и в открытых клинических испытаниях вортиоксетина.

В то же время в ряде исследований была проведена проспективная оценка риска развития сексуальной дисфункции с использованием надежного объективного критерия — Аризонской шкалы сексуального опыта (ASEX). Это важно, поскольку частота сексуальной дисфункции при простом сборе жалоб может быть занижена, при этом она является очень распространенным побочным эффектом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и часто становится причиной низкой приверженности к лечению. В обобщенном анализе семи плацебо-контролируемых клинических испытаний частота сексуальной дисфункции у мужчин согласно результатам теста ASEX составила 16; 20; 19 и 29% для суточных доз вортиоксетина 5, 10, 15 и 20 мг соответственно по сравнению с 14% в группе плацебо. В свою очередь, у женщин она составила 22, 23, 33 и 34% для доз 5, 10, 15 и 20 мг соответственно по сравнению с 20% в группе плацебо.

В 8-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании P. Jacobsen и соавт. (2014) приняли участие 447 пациентов с хорошо контролируемым большим депрессивным расстройством и сексуальной дисфункцией, индуцированной приемом СИОЗС. Участников рандомизировали в две группы — для перевода с СИОЗС на вортиоксетин либо эсциталопрам (начиная с 10 мг/сут с потенциальным увеличением дозы до 20 мг/сут). Первичной конечной точкой исследования было изменение показателя по шкале сексуальной функции CSFQ-14 по сравнению с исходным значением. Через 8 недель терапии в группе вортиоксетина отмечено значительно более выраженное улучшение показателя CSFQ-14 по сравнению с эсциталопрамом ($p = 0,013$). По вторичным конечным точкам клинической эффективности группы были сопоставимы между собой. Таким образом, это исследование показывает потенциал вортиоксетина в нивелировании сексуальной дисфункции, вызванной СИОЗС, при сохранении клинической эффективности в отношении симптомов депрессии.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. Анализ данных, полученных в ходе краткосрочных исследований, показал, что лечение вортиоксетином не приводило к каким-либо клинически значимым изменениям артериального давления и частоты сердечных сокращений. Кроме того, в 2-недельном рандомизированном исследовании, в котором вортиоксетин в дозе 10 мг и 40 мг сравнивали с плацебо и моксифлоксацином, не показал значительного увеличения продолжительности интервала QTc.

Серотонинергическая трансмиссия и модуляция играют определенную роль в гемостазе, и поэтому для ингибиторов обратного захвата серотонина обнаружена связь с повышенным риском кровотечений. Для вортиоксетина не установлена непосредственная активность в отношении рецепторов 5-HT_{2A}, связанных с агрегацией тромбоцитов. Однако некоторое влияние на гемостаз возможно посредством подавления SERT и увеличения внеклеточной концентрации серотонина. Поэтому несмотря на то что в клинических испытаниях вортиоксетина коагулопатии не наблюдались, рекомендуется с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями свертываемости крови.

Таким образом, в целом имеющиеся сегодня данные клинических исследований позволяют считать вортиоксетин препаратом с благоприятным профилем безопасности и потенциально лучшей переносимостью по сравнению с обычными моноаминергическими антидепрессантами.

Резюме и выводы

Вортиоксетин является новым антидепрессантом с мультимодальным механизмом действия, который помимо ингибирования SERT оказывает также влияние на рецепторы 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇. За счет этого вортиоксетин модулирует трансмиссию не только серотонина, но и других нейромедиаторов, связанных с настроением и когнитивными функциями (в том числе дофамина, глутамата, ГАМК, ацетилхолина, норадреналина).

При большом депрессивном расстройстве (БДР) часто отмечается когнитивная дисфункция, усугубляющая течение заболевания. В других публикациях подробно рассматривается роль когнитивных нарушений при БДР, а также доступные нейрокогнитивные тесты. В то же время лишь в незначительном количестве небольших исследований прицельно оценивались прямые и независимые эффекты терапии антидепрессантами на когнитивные функции у взрослых пациентов с БДР в качестве первичной конечной точки. При этом по результатам большинства из них не ясно, является ли улучшение когнитивных функций независимым эффектом или же результатом улучшения настроения. Потенциал вортиоксетина улучшать когнитивные функции независимо от его антидепрессивного эффекта является объектом значительного интереса. В настоящее время проводится три открытых исследования, в которых оценка когнитивных эффектов вортиоксетина является первичной конечной точкой эффективности (NCT02272517; NCT02279953; NCT02279966), а также одно испытание по изучению связи между когнитивными симптомами и производительностью труда на фоне лечения вортиоксетином по поводу БДР (NCT02332954).

Как и другие исследования, в ходе которых оценивалась эффективность различных

антидепрессантов, большинство плацебо-контролируемых исследований эффективности вортиоксетина при БДР были сосредоточены на симптоматическом улучшении (с акцентом на настроение), а не на симптоматической ремиссии. Учитывая потенциал вортиоксетина относительно улучшения когнитивных функций независимо от нормализации настроения, полезно будет оценить его роль в достижении ремиссии.

Хотя вортиоксетин продемонстрировал значительное улучшение по сравнению с плацебо в отношении симптомов депрессии в большинстве клинических исследований, не все испытания дали положительные результаты. Для объяснения этого было предложено несколько гипотез. Прежде всего заслуживает внимания тот факт, что в исследованиях антидепрессантов достаточно ярко проявляется эффект плацебо, что могло стать причиной отсутствия клинически значимой эффективности применяемого препарата в одних исследованиях и относительно небольшого терапевтического эффекта — в других. Интересно также отметить, что два исследования, в которых вортиоксетин не превосходил плацебо, были проведены исключительно в США. В еще одном испытании, которое также выполнялось только в США, вортиоксетин продемонстрировал скромное преимущество по сравнению с плацебо. Предполагается, что за такие результаты отвечает более низкая приверженность к лечению в исследованиях, проводимых в США. Так, согласно данным производителя вортиоксетина концентрация метаболитов препарата в образцах мочи пациентов из США оказалась значительно ниже по сравнению с пациентами из Европы или других частей мира. Эти результаты не могут быть объяснены демографическими различиями (например, весом, индексом массы тела) и, вероятно, являются следствием несоблюдения режима приема препарата. Кроме того, повлиять на результаты могло использование метода статистического анализа, поскольку при применении другой методики для анализа тех же данных результаты оказались статистически значимыми.

СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) обычно используются в качестве антидепрессантов первого ряда, поскольку считаются препаратами с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антидепрессантами. Однако они характеризуются достаточно высоким риском некоторых неприятных нежелательных явлений, которые могут существенно снижать комплаенс, например, сексуальной дисфункции. Во всех исследованиях по оценке эффективности и переносимости антидепрессантов пациенты имели возможность сообщать о сексуальной дисфункции как о побочном эффекте терапии. Однако характер этого нежелательного явления таков, что его частота оказывается существенно заниженной, если оценивать ее по самостоятельным сообщениям пациентов. Использование специальных шкал для оценки сексуальных функций дает более реальную картину по распространенности такого побочного эффекта. Опубликованный ранее метаанализ A. Serretti и A. Chiesa показал, что распространенность сексуальной дисфункции при применении СИОЗС и ИОЗСиН варьирует от 25 до 80%, причем такие препараты, как флуоксетин, пароксетин, циталопрам, венлафаксин и сертралин характеризуются частотой,

превышающей 70%. В свою очередь, в исследовании с участием пациентов с сексуальной дисфункцией, индуцированной СИОЗС, те из них, кто был переведен на вортиоксетин, показали значительное улучшение показателя по шкале CSFQ-14 по сравнению с пациентами, переведенными на эсциталопрам. Таким образом, имеющиеся сегодня данные позволяют говорить о таком преимуществе вортиоксетина, как более низкий риск сексуальной дисфункции, чем у СИОЗС или ИОЗСиН, и потенциал в уменьшении этого нежелательного явления, индуцированного СИОЗС. Хотя было бы полезным проведение большего количества прямых сравнительных исследований.

Существует гипотеза, что тошнота, которая наблюдается у части пациентов, принимающих вортиоксетин и другие антидепрессанты, является результатом ингибирования SERT и стимуляции рецепторов 5-HT_{1A}. В свою очередь, антагонизм вортиоксетина к 5-HT₃-рецепторам может играть определенную роль в ослаблении желудочно-кишечных побочных эффектов, что, вероятно, и объясняет более низкую частоту этого нежелательного явления при приеме вортиоксетина в клинических испытаниях по сравнению с традиционными ингибиторами SERT. Также следует отметить некоторую дозозависимость частоты этого побочного эффекта, поэтому она может быть сведена к минимуму при использовании наименьшей эффективной дозы препарата.

Для оценки клинической эффективности и безопасности вортиоксетина по сравнению с другими антидепрессантами важно проведение исследований с активными компараторами. На сегодняшний день представлены результаты двух таких клинических испытаний. В одном из них было показано, что вортиоксетин превосходит по эффективности агомелатин. Второе исследование продемонстрировало сопоставимую эффективность с венлафаксином — часто используемым ИОЗСиН. Но поскольку ни одно из них не имело группы плацебо, значимость их результатов — ограничена.

Таким образом, вортиоксетин доказал свою эффективность в условиях клинических испытаний и оказывает положительное влияние как на аффективные симптомы, так и независимо от этого на когнитивные функции при БДР. С скромные терапевтические результаты традиционных антидепрессантов, мультимодальный механизм действия вортиоксетина, его способность избирательно воздействовать на несколько доменов депрессивной патологии, надежные доказательства клинической эффективности и приемлемый профиль безопасности позволяют охарактеризовать его как новый перспективный препарат для лечения БДР.

Экспертное мнение

Разработка лекарственных средств для лечения расстройств настроения в течение последних нескольких десятилетий была привязана к общей хорошо знакомой формуле. В частности, дизайн регистрационных испытаний был в первую очередь нацелен на оценку влияния антидепрессантов на общую тяжесть симптомов депрессии. Однако в течение последнего десятилетия акцент сместился на симптоматическую ремиссию при БДР как критически важную конечную точку. В то же время сегодня отсутствуют убедительные данные о том, что между антидепрессантами существуют высокопроизводительные различия по их способности обеспечивать достижение ремиссии. Также дизайн клинических испытаний, к сожалению, не дает возможности адекватно дифференцировать антидепрессанты между собой, особенно по их эффективности в отношении отдельных симптомов/групп симптомов/доменов.

Когнитивная дисфункция считается важным транснозологическим доменным нарушением, характерным для многих психоневрологических расстройств, включая БДР, и в значительной степени определяющим общее состояние здоровья таких

пациентов. Вортиоксетин — первый антидепрессант, который продемонстрировал эффективность в уменьшении когнитивной дисфункции у взрослых пациентов с БДР в исследованиях, в которых когнитивная функция была первичной конечной точкой. Вортиоксетин в отличие от дулоксетина смог показать превосходство над плацебо по комбинированной когнитивной конечной точке, включавшей оценку исполнительных функций, скорости обработки информации и внимания. Результаты пат-анализа и подгруппового анализа вместе с временным уменьшением общей тяжести симптомов депрессии и улучшением когнитивных функций свидетельствуют против гипотезы о том, что прокогнитивный эффект вортиоксетина является псевдоспецифическим (то есть эпифеноменом). Наряду с демонстрацией независимого эффекта на когнитивные функции вортиоксетин также показал лучшие

функциональные результаты по сравнению с дулоксетином.

Маловероятно, что положительное влияние вортиоксетина на когнитивные функции у взрослых пациентов с БДР является специфическим именно для этой группы. Более вероятно, что его преимущества в когнитивном домене могут наблюдаться и при других психических расстройствах. Полезно было бы также изучить возможность сочетанного применения вортиоксетина с другими психотропными препаратами, обладающими прокогнитивным эффектом (например, психостимуляторами), а также с психосоциальными стратегиями, нацеленными в первую очередь на когнитивный домен (например, когнитивной ремедиации).

Экономические издержки, связанные с БДР, хорошо известны. При этом первоочередное значение имеет нарушение социального функционирования человека,

особенно на работе. С этой точки зрения интересно определить, приведет ли улучшение когнитивных функций, обеспечиваемое вортиоксетином, к повышению производительности труда. Такой исход был бы весьма значительным для всех заинтересованных сторон и предоставил бы дополнительные доказательства необходимости своевременного выявления, лечения и профилактики БДР с точки зрения обеспечения оптимальных результатов и снижения затрат.

Перевод с англ. **Натали Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

M. Al-Sukhni, N.A. Maruschak, R.S. McIntyre. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder, Expert Opinion on Drug Safety, 2015, 14:8, 1291-1304.

3y



Брінтеллікс

вортіоксетин

ВЖЕ ДОСТУПНИЙ В АПТЕКАХ УКРАЇНИ

Подбайте про більше, ніж лише про настрій

БРІНТЕЛЛІКС - АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ³

Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії (за шкалою MADRS) у різних груп пацієнтів¹⁻³

Брінтеллікс добре переноситься¹⁻³

Початкова, підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози³

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

Торгова назва: Брінтеллікс®. **Регістраційне посвідчення** № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Діюча речовина:** вортіоксетин. 1 вкрита півкровою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортіоксетину. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгибування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 5-HT_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейротрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У діапазоні доз вортіоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідала результатам досліджень у дорослого населення. Антидепресантна ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні гнучких доз у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування існуючого епізоду ЦЗС/ЦЗН вортіоксетин у добовій дозі 10-20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агомелатин у добовій дозі 25-50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилось, що ефект вортіоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, аніж непрямым впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортіоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення — 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одночасне застосування з селективними інгібіторами моноаміноксидаз (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування принаймні 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. **Особливості застосування.** Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо навані ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейрореплетичного зловживання з кровотечею. Пацієнтам із гіпотатрімією доцільно припинити застосування Брінтеллікс і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнтам з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: нудота. Часті: зниження апетиту; патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, блювотка; свербіж генералізований. Нечасті: бруксизм; рум'янець; літність у вічній час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимовільними та зазвичай не призводили до припинення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у білестри, 2 білестри у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттілавея 9, 2500 Вайбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

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

1. Montgomery S et al. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470-82. doi: 10.1002/hup.2424.
2. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(5): 589-600.
3. Brintellix. Summary of Product Characteristics, 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
площа Спортивна 1а, м. Київ, 01601
044 490 29 10

Lundbeck