

R.S. McIntyre, Торонтский университет (Канада); J. Harrison, Метис Когнишн Лимитед, Килмингтон Коммон (Великобритания), Центр Альцгеймера, медицинский центр Амстердамского свободного университета (Нидерланды); H. Loft, C.K. Olsen, Лундбек, г. Копенгаген (Дания); W. Jacobson, Такеда Девелопмент Центр Америкас, г. Дирфилд, штат Иллинойс (США)

Влияние вортиоксетина на когнитивные функции пациентов с большим депрессивным расстройством: метаанализ трех рандомизированных контролируемых исследований

Введение

Лица с большим депрессивным расстройством (БДР) часто испытывают затруднения в реализации исполнительных функций, обработке информации, концентрации внимания, обучении, отмечают ухудшение памяти. Когнитивный дефицит становится основной причиной их социальной, функциональной и трудовой дезадаптации, даже после того как симптомы депрессии убывают. Среди работающих взрослых с БДР признаки когнитивной дисфункции могут в большей степени определять количество дней нетрудоспособности, чем общая оценка тяжести депрессии. В сфере общественного здравоохранения снижение исполнительности и внимания, замедление обработки информации и принятия решений отражаются в повышении риска дорожно-транспортных происшествий, падений, ошибок при приеме лекарств. Разработки вмешательств, направленных на улучшение когнитивного функционирования лиц с БДР, может улучшить психосоциальные исходы и, возможно, повысить трудоспособность и общественную безопасность, а также сократить расходы на здравоохранение и не прямые убытки.

Несмотря на обширный и пополняющийся арсенал антидепрессантов, средства фармакотерапии, которые улучшали бы дефицит когнитивных функций, остаются неудовлетворенной клинической потребностью. В последние годы инновационный мультимодальный антидепрессант вортиоксетин показал способность улучшать когнитивные функции в экспериментальных исследованиях и у пациентов с БДР. Предполагается, что этот эффект связан со множественными рецепторными взаимодействиями вортиоксетина. In vitro вортиоксетин ингибирует транспортер серотонина (5-HT), действует как агонист серотониновых рецепторов подтипа 5-HT_{1A}, частичный агонист 5-HT_{1B} и антагонист рецепторов 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} и 5-HT_{2D}. Фармакодинамические механизмы, посредством которых вортиоксетин влияет на когнитивную дисфункцию у пациентов с БДР, предположительно заключаются в усилении глутаматной нейротрансмиссии (через ингибирование ГАМК-эргических интернейронов, экспрессирующих на своей поверхности гетерорецепторы 5-HT₃) и регуляции процессов нейропластичности в областях мозга, ответственных за когнитивные функции, таких как гиппокамп и префронтальная кора. Другие механизмы, гипотетически причастные к прокогнитивным эффектам вортиоксетина на животных моделях, включают прямые и/или не прямые влияния через серотонинергическую, норадренергическую, холинергическую, дофаминергическую и гистаминергическую системы.

Уникальный фармакологический профиль вортиоксетина позволил предположить, что лечение пациентов с БДР этим препаратом принесет существенную пользу в отношении когнитивной дисфункции. Поскольку такая дисфункция в большей мере выражена у пожилых пациентов с БДР, чем у молодых, эта гипотеза изначально была проверена в контролируемом исследовании с участием пациентов ≥65 лет и с дулоксетином в качестве препарата сравнения. В этом исследовании когнитивное функционирование оценивали в качестве вторичной конечной точки (первичной служили симптомы депрессии) с использованием двух объективных нейропсихологических тестов. Тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test — DSST) требует интегрирования исполнительных функций, скорости обработки, внимания, пространственного восприятия и визуального сканирования. Слуховой вербальный тест обучения Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test — RAVLT) позволяет оценить краткосрочную слуховую вербальную память, различные аспекты научения и воспроизведения информации. Исследование с пожилыми пациентами показало, что и вортиоксетин, и дулоксетин улучшают депрессивные симптомы и результаты RAVLT, однако только вортиоксетин улучшал результаты DSST. С учетом этих данных были спланированы два больших, адекватно контролируемых исследования со схожими дизайнами, в которых использовали батарею объективных когнитивных тестов, а в одном из исследований — активный контроль, с участием взрослых пациентов моложе 65 лет с БДР. Оба исследования продемонстрировали достоверное улучшение когнитивного функционирования по результатам DSST (количество правильных символов), который служил первичной конечной точкой в одном исследовании и компонентом комбинированной конечной точки — в другом.

В настоящий момент проведено много исследований по изучению эффектов различных антидепрессантов в отношении когнитивного функционирования, однако не во всех

применялись поправки на другие аспекты БДР, которые могли повлиять на когнитивные функции, такие как психиатрическая и/или соматическая коморбидность.

Данный метаанализ основывается на результатах трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований адекватной мощности со схожими дизайнами, в которых изучали эффекты вортиоксетина у пациентов с БДР.

Материалы и методы

В исследования включали пациентов, которые отвечали критериям постановки диагноза повторного эпизода БДР согласно Руководству по диагностике и статистическому учету психических расстройств Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV-TR — четвертое пересмотренное издание, 2000) и получили общую оценку ≥26 баллов по шкале депрессии Монтомери-Асберг (MADRS) на скрининговом и исходном визитах.

Вортиоксетин применяли в дозах 5–20 мг/сут. В двух исследованиях для активного сравнения набирали группу пациентов, которым назначали дулоксетин в дозе 60 мг/сут. Во всех исследованиях было запланировано оценивание когнитивных функций с применением DSST. Этот тест считается подходящим, поскольку требует участия когнитивных доменов, которые в наибольшей мере страдают при БДР (таких как исполнительность, скорость обработки и внимание), и позволяет обнаружить изменения, если лечение эффективно.

Кроме DSST, применялись и другие когнитивные тесты для составления более полной картины влияния вортиоксетина на различные домены когнитивных функций при БДР, хотя эти данные не включались в метаанализ.

Изменения по DSST через 8 нед терапии по сравнению с исходными данными анализировали как первичный критерий эффективности вортиоксетина в отношении когнитивной дисфункции. Применялся метод пат-анализа (path analysis) для учета влияния сопутствующих изменений симптомов депрессии по шкале MADRS на результаты когнитивных тестов, так как известно, что улучшение некоторых симптомов (например, энергичность, концентрация внимания) в результате терапии антидепрессантами косвенно улучшает и когнитивное функционирование, затрудняя оценку прямого эффекта фармакотерапии.

Результаты

Характеристики 1657 рандомизированных пациентов с повторным эпизодом БДР представлены в таблице. Большинство составляли женщины, средний возраст — 45 лет в двух исследованиях и 70 лет в третьем исследовании.

Эффекты вортиоксетина в отношении когнитивных функций: данные без поправки на изменения по шкале MADRS

Результаты DSST у пациентов, которые принимали вортиоксетин, отличались в лучшую сторону от результатов в группах плацебо для всех применявшихся дозировок препарата (5, 10, 20 мг) и во всех трех исследованиях. Стандартизованный размер эффекта (SES) варьировал от 0,25 до 0,48 с номинальными р-значениями <0,05.

Вортиоксетин улучшал результаты практически всех остальных когнитивных тестов по сравнению с плацебо согласно данным двух исследований:

— приобретение навыков и отсроченное воспроизведение в тесте RAVLT в исследованиях Katona и соавт. и McIntyre и соавт.;

— результаты тестов последовательных соединений Trail Making Test, части А и В (TMT-A, TMT-B), оценивающих скорость обработки информации и исполнительную функцию, в исследовании McIntyre и соавт.;

— результаты цветного теста Струпа, простого теста на время реакции (SRT), теста на время выбора (CRT) в исследовании McIntyre и соавт.

В исследовании Mahableshwarkar и соавт. также наблюдалось улучшение результатов TMT-A, TMT-B и теста Струпа (RAVLT не применялся).

Метаанализ данных трех исследований показал, что вортиоксетин достоверно улучшает выполнение теста DSST по сравнению с плацебо: SES 0,35; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,19 до 0,50; p<0,0001. Отдельный метаанализ данных двух исследований с группами дулоксетина также показал статистически достоверное отличие результатов DSST на фоне приема вортиоксетина по сравнению с плацебо: SES 0,26; 95% ДИ от 0,10 до 0,41; p=0,001. В то же время терапия дулоксетином не улучшала результаты DSST по сравнению с плацебо ни в каждом из исследований, ни в метаанализе (SES 0,13; 95% ДИ от 0,03 до 0,28; p=0,10).

Эффекты вортиоксетина в отношении когнитивных функций: данные с поправкой на изменения по шкале MADRS

Среднее уменьшение тяжести депрессивных симптомов, оцениваемой как средний балл по шкале MADRS на 8-й неделе лечения (вортиоксетин — 14,8–17,6 балла; дулоксетин — 15,8–19,2 балла), было достоверно больше в обеих группах активной терапии по сравнению с группой плацебо во всех трех исследованиях (разница на вортиоксетине по сравнению с плацебо — 2,3–6,7 балла; разница

Таблица. Дизайн исследований, включенных в метаанализ, и некоторые исходные характеристики пациентов

Исследование	Длительность (нед)	Критерии включения	Группы рандомизации	Первичная конечная точка	Основные исходные характеристики
Mahableshwarkar и соавт., 2015	8	Возраст — 18–65 лет • Повторный эпизод БДР по критериям DSM-IV-TR • Длительность ≥3 мес • MADRS ≥26 баллов • Исходно субъективные жалобы на когнитивную дисфункцию (трудности с концентрацией внимания, мышлением, обучением/запоминанием нового)	• Вортиоксетин 10–20 мг/сут* (n=198) • Дулоксетин 60 мг/сут (n=210) • Плацебо (n=194)	Изменения результатов теста DSST по сравнению с исходным	• 66,0% — женщины • Средний возраст — 45,3 года • Медиана длительности текущего эпизода БДР — 156 дней • Средняя оценка по MADRS — 31,6 балла
McIntyre и соавт., 2014	8	Возраст — 18–65 лет • Повторный эпизод БДР по критериям DSM-IV-TR • Длительность ≥3 мес • MADRS ≥26 баллов	• Вортиоксетин 10 мг/сут (n=195) • Вортиоксетин 20 мг/сут (n=207) • Плацебо (n=196)	Композитная оценка когнитивных функций с учетом результатов DSST и RAVLT	• 65,8% — женщины • Средний возраст — 45,7 года • Медиана длительности текущего эпизода БДР — 133 дня • Средняя оценка по MADRS — 31,6 балла
Katona и соавт., 2012	8	Возраст — старше 65 лет • Повторный эпизод БДР по критериям DSM-IV-TR • Длительность ≥4 нед • MADRS ≥26 баллов	• Вортиоксетин 5 мг/сут (n=156) • Дулоксетин 60 мг/сут (n=151) • Плацебо (n=145)	Изменения общей оценки по HAM-D ₂₄ по сравнению с исходной (когнитивные эффекты оценивались с помощью RAVLT и DSST)	• 65,5% — женщины • Средний возраст — 70,6 года • Медиана длительности текущего эпизода БДР — 154 дня • Средняя оценка по MADRS — 30,5 балла

Примечания. *10 мг в первые 7 дней двойного слепого периода с возможностью повышения до 20 мг по окончании первой недели по решению исследователя. В оставшиеся 7 нед допускалось гибкое дозирование по 10 или 20 мг/сут согласно решению исследователя. HAM-D₂₄ — 24-балльная шкала депрессии Гамильтона.

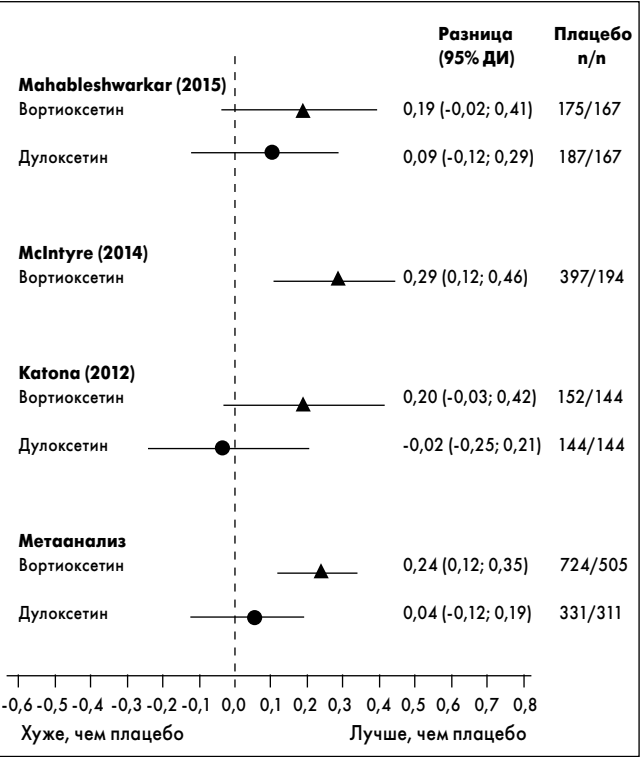


Рис. Изменения результатов DSST (количества правильных символов; стандартизованный размер эффекта относительно плацебо) от исходного до 8-й недели после введения поправки на общие оценки по MADRS

на дулоксетине по сравнению с плацебо — 3,3-7,6 балла; все $p < 0,05$).

После введения поправки на изменения средних общих оценок MADRS улучшение результатов DSST в группе вортиоксетина по сравнению с плацебо оставалось достоверным согласно данным одного исследования. В двух других исследованиях наблюдали похожую, хотя и не достоверную, тенденцию. Как и ожидалось, в группах дулоксетина улучшение DSST утратило достоверность после введения поправки на изменения по MADRS.

Метаанализ трех исследований показал, что различия между вортиоксетином и плацебо в отношении влияния на выполнение DSST остались достоверными, после того как результаты DSST скорректировали по изменениям MADRS: SES 0,24; 95% ДИ от 0,12 до 0,35; $p < 0,0001$ (рис.). Подобным образом, метаанализ двух исследований с дулоксетином в качестве контроля подтвердил статистически достоверную разницу между результатами в группах вортиоксетина и плацебо после введения поправки на оценки по MADRS: SES 0,19; 95% ДИ от 0,04 до 0,35; $p = 0,01$). При этом результаты в группах дулоксетина и плацебо не различались: SES 0,04; 95% ДИ от 0,12 до 0,19; $p = 0,62$ (рис.).

Сравнение вортиоксетина с дулоксетином выявило статистически достоверную разницу результатов DSST в пользу вортиоксетина после введения поправки на изменения по MADRS: SES вортиоксетина по сравнению с дулоксетином = 0,16; 95% ДИ от 0,004 до 0,310; $p = 0,04$.

Обсуждение

В этом метаанализе по данным трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых 8-недельных исследований адекватной мощности со схожими дизайнами терапия вортиоксетином в дозах 5-20 мг/сут ассоциировалась с достоверными улучшениями когнитивных функций по сравнению с плацебо, на что указывало улучшение результатов тестирования по DSST. Эти эффекты не зависели от благоприятного влияния вортиоксетина на симптомы депрессии; различия с группами плацебо оставались достоверными после поправки на изменения по шкале MADRS.

Подобным образом, метаанализ данных двух исследований с группами вортиоксетина и дулоксетина до и после коррекции на убывание симптомов депрессии обнаружил статистически достоверное улучшение результатов DSST по сравнению с плацебо на фоне приема вортиоксетина, но не дулоксетина. Более того, получены статистически достоверные различия результатов DSST в пользу вортиоксетина при сравнении с дулоксетином, даже после введения поправки на изменения по шкале MADRS.

Это первый метаанализ с достаточной статистической мощностью и строгой методологией, который убедительно доказал независимые эффекты вортиоксетина в отношении когнитивных функций у пациентов с БДР, и вортиоксетин — единственный антидепрессант с доказательствами таких эффектов.

При оценке основного исхода обращают на себя внимание постоянство и магнитуда стандартизованного размера эффекта вортиоксетина по сравнению с плацебо в отношении результатов когнитивных тестов как в отдельных исследованиях (SES 0,25-0,48), так и по данным метаанализа (SES 0,35). Это указывает на то, что клиническая значимость свойства вортиоксетина улучшать когнитивные функции

выражена в степени от малой до умеренной. Практическая ценность результатов становится более ясной, если учесть, что размер эффекта вортиоксетина примерно соответствует размеру когнитивного дефицита (измеренному с помощью DSST и других тестов) у пациентов с БДР по сравнению со здоровыми добровольцами, для которого получены SES в пределах 0,2-0,7 согласно данным ранее опубликованных метаанализов. Предполагается, что полученная магнитуда когнитивного снижения оказывает выраженное негативное влияние на трудовую и учебную деятельность пациентов.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы детально охарактеризовать когнитивные эффекты вортиоксетина и выделить подгруппы пациентов (по возрасту, полу, генотипу), которые могут получить наибольшую пользу от этих эффектов. Кроме того, понадобится более длительное наблюдение за пациентами, чтобы лучше понять, как лечение когнитивной дисфункции влияет на долгосрочные исходы БДР, такие как функциональное восстановление, развитие деменции или других когнитивных расстройств. Дополнительные исследования также нужны для прояснения молекулярных механизмов, лежащих в основе когнитивных эффектов вортиоксетина при БДР, которые в настоящее время раскрыты лишь частично, но могут быть связаны с мультимодальными механизмами действия

этого препарата. В исследованиях на животных моделях обнаружено увеличение активности пирамидных нейронов в медиальной префронтальной коре и усиление долговременной потенциации в гиппокампе.

В заключение следует отметить, что согласно данным метаанализа трех рандомизированных контролируемых исследований у пациентов с БДР вортиоксетин отчетливо и достоверно улучшал когнитивные функции, которые оценивались в тесте DSST, как до, так и после введения поправки на убывание симптомов депрессии под влиянием терапии. Улучшения результатов когнитивного тестирования, полученные на терапии вортиоксетином, не наблюдались на терапии дулоксетином. Эти результаты подкрепляются рядом дополнительных когнитивных тестов, которые применялись в исследованиях, и подтверждают прямое положительное влияние вортиоксетина на когнитивное функционирование пациентов с БДР, не зависящее от его антидепрессивного эффекта. Таким образом, вортиоксетин может стать важной терапевтической опцией для пациентов с БДР и когнитивной дисфункцией.

Список литературы находится в редакции.
Сокращенный перевод с англ. **Дмитрия Молчанова**

БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ
НА САЙТІ
BRINTELLIX.COM.UA

Брінтеллікс
вортіоксетин

Подбайте про **більше,**
ніж лише про настрій

БРІНТЕЛЛІКС – АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії у різних груп пацієнтів¹⁻³
- Брінтеллікс суттєво поліпшує когнітивні функції у пацієнтів з депресією^{2,4}
- Початкова та підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози⁵

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
Торгова назва: Брінтеллікс®. Ресстраційне посвідчення № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. Діюча речовина: вортиоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. Фармакологічні властивості. Механізм дії вортиоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортиоксетин 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 вортиоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідає 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/СЗН вортиоксетин 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 вортиоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, а не непрямим впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортиоксетин 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 неспецифічними інгібіторами моноаміноксидаз (МАО) або селективними інгібіторами МАО-А. Спосіб застосування та дози. Застосовують 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 прийнятні 6 місяців для зняття 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 з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набувас розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі анормальні кровообіги та кровотечі. 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, блювання; свербіж генералізований. Нечасті: брадикардія; рум'янілиця; пітливість у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимущими та зазвичай не призводили до припинення терапії. Уваження. 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. Х. Лундбек А/С, Оттілвей 9, 2500 Валбі, 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. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15(5):589–600.
2. Katona C et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215–223.
3. Montgomery SA et al. Hum Psychopharmacol 2014;29(5):470–482.
4. McIntyre RS et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17(10):1557–1567.
5. Brinellix. Summary of Product Characteristics, 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
пл. Спортивна 1а, м. Київ, 01601

Lundbeck