

Эффективность вортиоксетина у пациентов с депрессией и ярко выраженными симптомами тревоги: метаанализ 11 исследований

Большое депрессивное расстройство (БДР) с выраженными симптомами тревоги или коморбидными тревожными расстройствами является одной из наиболее распространенных причин утраты трудоспособности. Пациенты с БДР и выраженными симптомами тревоги, как правило, тяжелее поддаются лечению по сравнению с лицами, не выражающими признаков тревоги. Множество данных свидетельствует о том, что интенсивность тревожной симптоматики является предиктором недостаточного ответа на фармакотерапию (Fava et al., 2008; Ionescu et al., 2014).

Согласно анализу материалов популяционных исследований коморбидность БДР и тревожных расстройств имеет место у 45-75% пациентов (Kessler et al., 2015; Schuch et al., 2014). Так, к примеру, в исследовании STAR*D у 53% участников с БДР была зарегистрирована «тревожная депрессия» (оценка соматической тревоги ≥ 7 баллов по шкале Гамильтона – HAM-D) (Fava et al., 2008). Частота ответа на монотерапию циталопрамом и достижения ремиссии была значительно ниже у больных с обоими расстройствами (тревожным и депрессивным) по сравнению с пациентами без сочетания данных патологий. Худшие клинические исходы наблюдались у больных с «тревожной депрессией» даже после усиления терапии бупропионом, сертралином, венлафаксином или переключения на эти препараты. Кроме того, у пациентов с «тревожной депрессией» значительно чаще регистрируются тяжелые побочные эффекты терапии (Fava et al., 2008). Учитывая имеющиеся данные, следует сделать вывод о необходимости более эффективных и длительно действующих средств терапии, которые могли бы помочь пациентам с сочетанной симптоматикой уменьшить бремя расстройств.

Вортиоксетин – антидепрессант, получивший одобрение в США и ЕС для симптоматического лечения большого депрессивного эпизода в рамках БДР. Механизм действия препарата сочетает ингибирование переносчика серотонина (5-НТ) и прямую модуляцию эффектов рецепторов серотонина. Так, вортиоксетин является агонистом 5-НТ_{1A}, частичным агонистом 5-НТ_{1B} и антагонистом 5-НТ₂, 5-НТ₇ и 5-НТ_{1D} рецепторов (Bang-Andersen et al., 2011; Mork et al., 2012; Westrich et al., 2012).

На 29 июля 2015 года были завершены 23 клинических испытания вортиоксетина при БДР II-III фазы, среди которых 11 являлись рандомизированными двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями в параллельных группах продолжительностью 6-8 нед с использованием оценки по шкале Гамильтона как меры эффективности. В этих испытаниях терапия вортиоксетин в дозе 5-20 мг/сут неизменно ассоциировалась с дозозависимым уменьшением симптомов тревоги в общей популяции пациентов с БДР. Клинические исследования, посвященные изучению эффективности вортиоксетина в дозе ≤ 10 мг/сут в лечении пациентов с генерализованным тревожным расстройством (ГТР), продемонстрировали достаточно противоречивые результаты (Baldwin et al., 2012; Bidzan et al., 2012; Mahableshwarkar et al., 2014; Rothschild et al., 2012), однако данные недавнего

независимого метаанализа 4 краткосрочных рандомизированных контролируемых испытаний позволяют сделать вывод о благоприятном профиле безопасности и эффективности вортиоксетина у пациентов с ГТР (Pae et al., 2015).

В июле 2016 года были опубликованы результаты метаанализа эффективности и безопасности утвержденных доз вортиоксетина (5-20 мг/сут) в подгруппе пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги (D.S. Baldwin, I. Florea et al., 2016). В анализ эффективности включили 10 многоцентровых краткосрочных (6-8 нед) рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний, оценивающих эффективность вортиоксетина в терапии пациентов старше 18 лет с диагнозом БДР по критериям DSM-IV-TR. Участники были рандомизированы для получения терапевтических доз вортиоксетина 5-20 мг/сут ($n=2856$) или плацебо ($n=1590$). Критерием высокого уровня тревожности во всех исследованиях служила исходная оценка по рейтинговой шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) ≥ 20 баллов. Еще одно исследование – NCT00811252 (Katona et al., 2012) – анализировалось отдельно, поскольку участие в нем принимали лишь пожилые пациенты (возраст > 65 лет). В объединенный анализ безопасности были включены все 11 испытаний.

Результаты метаанализа представляют интерес в двух аспектах – влияние коморбидной тревоги на эффективность терапии БДР вортиоксетин и влияние вортиоксетина на проявления тревоги у данной категории пациентов.



Исходные характеристики популяции пациентов

На начальном этапе в общей популяции пациентов с БДР были выявлены симптомы депрессии средней и тяжелой степени, о чем свидетельствовали средние оценки по шкале Монгмери-Асберг (MADRS) ≈ 32 балла и шкале общего клинического впечатления (CGI-S) $\approx 4,7$ балла, а также симптомы умеренной тревожности (средний показатель по HAM-A ≈ 20 баллов). В общей сложности исходный суммарный балл по HAM-A ≥ 20 был зарегистрирован у 771 (48,5%) пациента в группе плацебо и 1394 (48,8%) больных, получавших вортиоксетин. Исходные характеристики общей популяции пациентов с БДР и подгруппы больных с выраженными симптомами тревоги были схожими за исключением того, что большую часть последней составляли женщины, лица с более высокими показателями по шкале CGI-S и участники исследований, проходивших за пределами США.



Эффективность терапии депрессии по суммарному баллу MADRS

При сравнении с группой плацебо было выявлено статистически более значимое изменение от исходного суммарного балла по MADRS спустя 6-8 нед у пациентов с показателем по шкале HAM-A ≥ 20 баллов в группах вортиоксетина, принимаемого в дозе 5 мг/сут ($p=0,005$), 10 мг/сут ($p<0,001$) и 20 мг/сут ($p=0,005$), но не в дозе 15 мг/сут ($p=0,650$).

При отдельном изучении результатов лечения пациентов с БДР и исходной суммарной оценкой по HAM-D ≥ 20 баллов, принимавших участие в 5 исследованиях, проведенных за пределами США, было обнаружено достоверное превосходство вортиоксетина в дозах 5 мг/сут ($p=0,025$), 10 мг/сут ($p<0,001$) и 15 мг/сут ($p<0,001$) над плацебо, с практически значимыми показателями для дозы 20 мг/сут ($p=0,051$).

В исследовании пожилых пациентов (NCT00811252, Katona et al., 2012) терапия вортиоксетин в дозе 5 мг/сут в подгруппе с исходной оценкой по шкале HAM-A ≥ 20 баллов приводила к статистически значимому уменьшению выраженности симптомов депрессии по MADRS в сравнении с плацебо.

Согласно результатам дополнительного анализа пациентов с БДР и более тяжелой тревожной симптоматикой (HAM-A ≥ 25) терапия вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут приводила к значительно большему изменению от исходного общего балла по шкале MADRS ($p=0,049$ и $p<0,001$ соответственно) по сравнению с плацебо, в то время как превосходство вортиоксетина в дозах 15 и 20 мг/сут над плацебо было статистически незначимым ($p=0,535$ и $p=0,090$ соответственно). При анализе данных исследований, проведенных исключительно за пределами США, вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут сохранял статистически значимое превосходство над плацебо ($p=0,008$ и $p<0,001$ соответственно), в дозе 20 мг/сут достиг статистической значимости ($p=0,030$), а в дозе 15 мг/сут не отличался по эффективности от плацебо ($p=0,102$).



Влияние терапии на симптомы тревоги по суммарному баллу HAM-A

В подгруппе пациентов с БДР и выраженными симптомами тревоги (HAM-A ≥ 20) статистически значимые отличия от плацебо суммарной оценки по HAM-A к моменту окончания исследования были зафиксированы при назначении вортиоксетина в дозах 5 мг/сут ($p=0,02$), 10 мг/сут ($p=0,003$) и 20 мг/сут

($p=0,027$), но не 15 мг/сут ($p=0,886$). Согласно результатам отдельного метаанализа исследований, проведенных за пределами США, режимы дозирования вортиоксетина 5, 10 и 15 мг/сут демонстрировали статистически значимые отличия от плацебо в изменении суммарного балла по шкале HAM-A ($p=0,030$, $p=0,002$ и $p=0,047$ соответственно), в то время как назначение препарата в дозе 20 мг/сут приводило к близким к статистической значимости результатам ($p=0,053$). В исследовании NCT00811252 вортиоксетин в дозе 5 мг/сут также был достоверно эффективнее плацебо в отношении симптомов тревоги ($p=0,001$) при лечении пожилых пациентов с БДР.

Что касается времени начала анксиолитического эффекта вортиоксетина, то в подгруппе пациентов с высоким уровнем тревоги достоверные различия с группами плацебо регистрировались со второго контрольного визита (4-я неделя) на начальной дозе 10 мг/сут и оставались достоверными до 8-й недели. В общей же популяции БДР эффект наступал еще раньше: достоверные различия регистрировались со второй недели терапии на дозе 10 мг/сут, оставаясь значимыми к 6-й неделе.



Оценка по отдельным пунктам шкалы HAM-A

Отдельно анализировали баллы, набранные пациентами по 1-му («пониженное/депрессивное настроение»), 10-му («психическая тревога») и 11-му («соматическая тревога») пунктам шкалы HAM-A. По сравнению с плацебо изменение от исходной оценки по 1-му пункту HAM-A было статистически значимым при использовании вортиоксетина в дозе 5 мг/сут (для общей популяции исследований $p=0,009$; для подгруппы с высокой исходной тревожностью $p=0,044$) и 10 мг/сут (для общей популяции $p<0,001$; для подгруппы высокой тревожности $p=0,003$), но не 15 мг/сут ($p=0,331$ и $p=0,708$ соответственно) или 20 мг/сут ($p=0,162$ и $p=0,135$ соответственно).

При анализе баллов, набранных по пункту «соматическая тревога», терапия ни одной из доз исследуемого препарата не привела к значительному изменению показателей. Анализ же оценки по пункту «психическая тревога» в обеих популяциях выявил достоверные преимущества терапии вортиоксетин в дозах 5 мг/сут (для общей популяции $p=0,008$; для подгруппы высокой тревожности $p=0,007$), 10 мг/сут (для общей популяции $p<0,001$; для подгруппы высокой тревожности $p<0,001$) и 20 мг/сут (для общей популяции $p=0,009$; для подгруппы высокой тревожности $p<0,001$), но не в дозе 15 мг/сут ($p=0,108$ и $p=0,329$ соответственно). Результаты анализа по 10-му пункту шкалы HAM-A указывают на дозозависимость эффекта вортиоксетина в отношении психической тревоги (кроме дозировки 15 мг/сут).

В исследовании пожилых пациентов с БДР и исходно выраженной тревожной

