

**Функциональное улучшение как терапевтическая цель при большом депрессивном расстройстве: нарративный обзор доказательств эффективности вортиоксетина**

Pratap Chokka, Lene Hammer-Helmich, Simon Nitschky Schmidt, Martine Hubert, Elin H Reines, Iria Grande

CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION

<https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2503976> Article /2503976

Текущий обзор демонстрирует убедительную доказательную базу эффективности вортиоксетина в улучшении функциональных исходов у пациентов с БДР:

- **эффективность длительной терапии (≥1 года);**
- **высокий профиль безопасности;**
- **дозозависимый эффект в отношении улучшения функционирования (рекомендованы более высокие дозы - 15-20 мг/сут.);**
- **преимущество в качестве терапии первой линии.**

Среди потенциальных механизмов функционального улучшения рассматривается терапевтическое влияние вортиоксетина на резидуальные симптомы, а именно: эмоциональное притупление, тревогу, ангедонию, а также когнитивную дисфункцию.

Американская психиатрическая ассоциация определяет функционирование (functioning) как «способность человека справляться с повседневной деятельностью, такой как работа, учеба, хобби и уход за собой». У лиц с большим депрессивным расстройством (БДР) постоянное сниженное состояние в сочетании с ангедонией, когнитивной дисфункцией и соматическими симптомами (усталость, болевой синдром) значительно нарушают повседневную жизнедеятельность, негативно влияя на способность работать и учиться, самообслуживание, выполнение семейных обязанностей, получение удовольствия от досуга и романтической жизни (Greer TL et al., 2010). Доказано негативное влияние БДР на ролевое функционирование: 97% лиц с БДР отмечали нарушения, согласно Шкале нетрудоспособности Шихана (SDS), при этом у 59,3% отмечался выраженный или крайне выраженный дефицит (Kessler RC et al., 2003).

Ключевыми терапевтическими целями при БДР, как известно, являются восстановление полноценного функционирования и возвращение к удовлетворительному качеству жизни (Rush AJ et al., 2014). Однако адекватного ответа на лечение после первой антидепрессивной терапии достигают менее половины лиц с БДР, а с каждым новым этапом (сменой антидепрессанта (АД)) пациенты с БДР характеризуются большей частотой рецидивов и более стойкими нарушениями трудоспособности. Систематический обзор Schwarz R. et al. (2024) показал, что глобальное функционирование лиц с БДР даже в условиях ремиссии ниже в сравнении со здоровым контролем (-2,00 [95% ДИ: -0,9, -3,03]), а >90% пациентов с БДР в ремиссии отмечают 1 и более резидуальных симптомов.

Вортиоксетин – мультимодальный антидепрессант, фармакологическое действие которого основано на комбинации антагонизма к 5-HT<sub>2</sub> рецепторам, агонизма к 5-HT<sub>1A</sub> рецепторам и ингибирования переносчика серотонина для модуляции нейротрансмиссии, превосходящей возможности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (Bang-Andersen B et al., 2011). Его терапевтические эффекты опосредованы воздействием на норадренергическую, дофаминергическую, гистаминергическую и холинергическую системы, а также на метаболизм аминокислот. Препарат одобрен для применения в дозах от 5 до 20 мг/сут., его безопасность и эффективность подтверждены рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) и реальной клинической практикой. Большинство спонсируемых исследований вортиоксетина включают оценку функционирования стандартизированными методами: Шкалой нетрудоспособности Шихана (SDS), Кратким тестом оценки функционирования (FAST), Оценочной шкалой повседневных навыков Университета Сан-Диего (UPSA), Шкалой ВОЗ по оценке инвалидности 2.0 (WHODAS 2.0), Шкалой достижения целей при депрессии (GAS-D), Опросником ограничений, связанных с работой (WLQ), и другими. База данных КИ вортиоксетина – это один из наиболее полных доступных массивов данных для анализа влияния антидепрессивной терапии на функциональные исходы и их клинической интерпретации. Цель нарративного обзора: поиск в базе данных КИ исследований оценки терапевтического влияния вортиоксетина (5-20 мг/сут.) на краткосрочные и долгосрочные функциональные исходы при БДР.

**Влияние вортиоксетина на функционирование (по шкале нетрудоспособности Шихана (SDS)).**

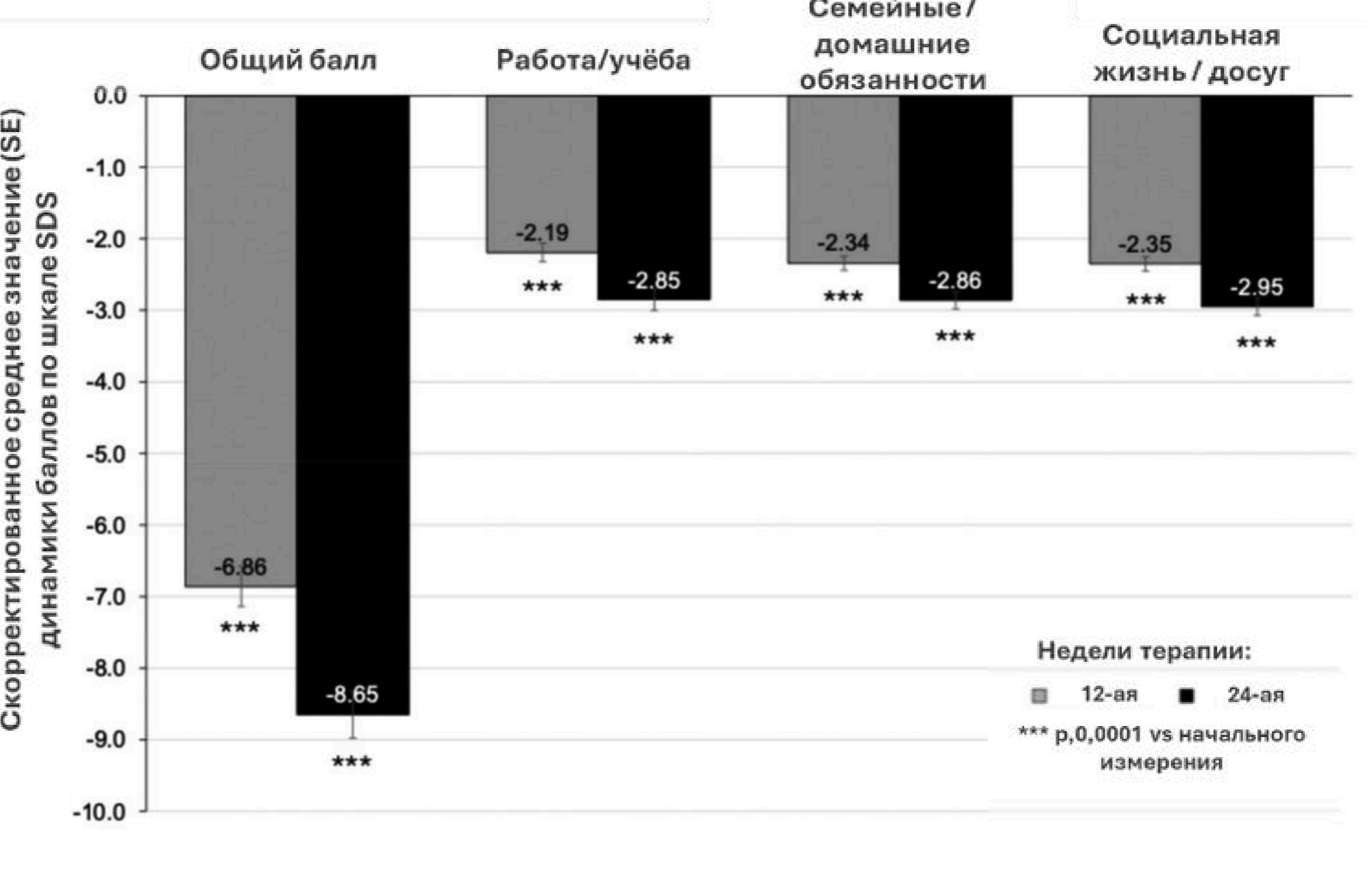
**Результаты краткосрочных РКИ.** Метаанализ Floreal. et al. (2017) включал данные 9 РКИ, 4216 пациентов с БДР (1 522 – плацебо), и продемонстрировал, что 6-8-недельная терапия вортиоксетинотом достоверно улучшала общий балл по SDS (разница в эффективности составила -1,68 [95% ДИ: -2,56, -0,80],  $p < 0,001$  – для дозы 10 мг; -1,94 [95% ДИ: -3,33, -0,56],  $p < 0,01$  – для дозы 20 мг), а также была связана с достижением функциональной ремиссии (общий балл по шкале SDS ≤ 6) (OR: 1,7 ( $p < 0,001$ ) – для дозы 10 мг, OR: 1,6 ( $p < 0,05$ ) – для 20 мг). Хотя данные Inoue T et al. (2018) указывали на отсутствие достоверных различий по шкалам MADRS и SDS в сравнении с группой контроля у пациентов на низких дозах вортиоксетина (5 и 10 мг), в более позднем исследовании (Inoue T. et al. (2020)) обнаружено значимое улучшение по общему баллу SDS на 8-недельной терапии вортиоксетинотом (разница в эффективности составила: -1,34 [-2,56; -0,12],  $p = 0,03$  – для 10 мг, -1,57 [-2,81; -0,34],  $p = 0,01$  – для 20 мг) преимущественно за счет снижения влияния депрессивных симптомов на профессиональную/учебную деятельность, внутрисемейное функционирование и социальную жизнь. Таким образом большее функциональное улучшение достигается на терапии вортиоксетинотом в дозах 10 и 20 мг.

**Долгосрочные открытые дополнительные исследования.** McIntyre RS et al. (2024) опубликовали результаты 4 подобных исследований, демонстрирующих продолжающееся улучшение функционирования в течение 1 года – снижение общего балла SDS от исходного (12,2±0,2) составило -4,3 [-4,9; -3,7] к 24-ой и -6,2 [-6,8; -5,5] к 52-ой неделе терапии, улучшение показателей субшкалы «Ангедония» по MADRS ( $p < 0,05$ ), а также умеренную корреляцию между этими исходами ( $r = 0,6$ ,  $p < 0,0001$ ), подчеркивая тем самым важность отслеживания резидуальной симптоматики.

**Эффективность вортиоксетина у лиц с БДР и коморбидным генерализованным тревожным расстройством** изучалась в исследовании RECONNECT (Christensen MC et al., 2020): через 8 недель терапии вортиоксетинотом отмечалось значимое улучшение отдельных доменов и общего балла по FAST (среднее изменение от исходного уровня: -23,0 (1,6) балла ( $p < 0,0001$ )), – т.е. снижение степени нарушений с «тяжелой» до «легкой» выраженности.

**Данные реальной клинической практики.** Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование RELIEVE (24 недели, 737 амбулаторных пациентов с БДР, начинавших терапию вортиоксетинотом по решению врача в реальных клинических условиях Канады, Франции, Италии и США) продемонстрировало следующее: клинически значимое и устойчивое улучшение баллов по шкале SDS (рис. 1), доля пациентов с тяжелыми функциональными нарушениями (SDS > 20 баллов) снизилась с 51,5% до 14,7% (на 24-й нед), а наибольшее снижение – у лиц, получавших вортиоксетин в качестве терапии первой линии (снижение на 10,3±0,5 балла к 24-й неделе), в сравнении с теми, кто был на втором (на 7,2±0,6 балла) и третьем (на 7,7±0,7 балла) этапе лечения. Протокол RELIEVE и его результаты воспроизводились в других регионах: в Китае, по данным Wang G et al. (2022), через 6 месяцев наблюдения у 73,5% пациентов сохранялись лишь легкие (SDS = 6–11) или минимальные (SDS = 0–5) функциональные нарушения, а в Греции, по данным Paralex E et al. (2022), особенно ярко был продемонстрирован дозозависимый характер эффектов вортиоксетина в отношении функционирования (снижение балла SDS у 63% vs 51% ( $p < 0,05$ ) в группах с дозами 15–20 мг/сут vs 5–10 мг/сут).

**Рисунок 1. Улучшение показателей по шкале SDS в исследовании эффективности вортиоксетина при депрессии (RELIEVE)**



Сравнительная эффективность вортиоксетина и других АД в отношении функциональных исходов. В исследовании SOLUTION (Wang G. et al., 2015) 8-недельная терапия вортиоксетинотом (10 мг/сут) показала преимущество перед венлафаксинотом (150 мг/сут) по улучшению общего балла SDS (-1,03 [-2,58; 0,53]) и сокращению непродуктивных дней (2,7 vs 3,0 дней/нед). Согласно протоколу REVIVE (Montgomery SA et al., 2014), у пациентов с недостаточным ответом на СИОЗС/СИОЗСН вортиоксетин (10–20 мг/сут) достоверно превосходил агомелатин (25–50 мг/сут) по влиянию на балл по SDS (разница -9,28±0,53 vs -7,06±0,55 баллов к 8-й неделе). И наконец, по результатам исследования VIVRE (McIntyre RS et al., 2023), терапия вортиоксетинотом обеспечивала в 1,48 раз [1,03–2,15] более высокую вероятность достижения ремиссии (по шкале общего клинического впечатления CGI-S ≤ 2) по сравнению с дезвенлафаксинотом (50 мг/сут) ( $p = 0,03$ ). При этом у работающих пациентов преимущество вортиоксетина было особенно выражено в отношении улучшения функциональной ремиссии (ОШ 1,72 [1,08–2,75],  $p = 0,023$ ).

Сравнительные исследования функциональных исходов у пациентов с БДР и когнитивными нарушениями демонстрируют эффективность вортиоксетина (10–20 мг/сут) перед другими АД. Так, по данным Mahableshwarkar et al. (2015), вортиоксетин (8 недель) улучшал когнитивные функции (vs плацебо) и значимо повышал функциональную активность (по UPSA и UPSA-B) (vs плацебо и vs дулоксетин) ( $p < 0,05$ ). При монотерапии и в комбинации с СИОЗС, по данным Nierenberg AA et al. (2019), у пациентов с полной или частичной ремиссией БДР вортиоксетин показал численное превосходство (величины эффекта: 0,14–0,25) во влиянию на когнитивные тесты (DSST) и функциональные шкалы (SDS, FAST). По данным Vaune BT et al. (2018), у работающих пациентов вортиоксетин значимо улучшал показатели FAST ( $p = 0,028$ ) в сравнении с пароксетинотом.

Оценка достижения целей и профессиональных результатов у пациентов с БДР на терапии вортиоксетинотом. Шкала достижения целей (GAS-D) используется для стандартизации оценки персонализированных функциональных терапевтических целей у лиц с БДР. По данным 12-недельного исследования McSue et al. (2022), 57,8% лиц с БДР, перешедших на вортиоксетин, достигли своих целей лечения (Т-баллы по GAS-D с 23,57±0,07 улучшились до 50,51±13,58 к 12-ой неделе). Похожие результаты демонстрирует 6-месячное исследование Kato M et al. (2024). Согласно протоколу AtWoRC (Chokka P et al., 2019) к 12-й неделе приема вортиоксетина пациенты с БДР достигли значимых результатов по шкалам PDQ-D-20 (Опросник воспринимаемого дефицита) и WHODAS, а к 12 месяцам – самооценка функционирования по WHODAS приблизилась к нормативным значениям (с 21,0±7,4 до <10, при среднем для популяции Канады уровне – 14,2). Исследование TREVIDA (242 пациента с БДР) (Yang YK, 2021) указывает на эффективность вортиоксетина в отношении функционирования и рабочей продуктивности: к 3 месяцу наблюдалось улучшение показателей SDS в среднем на 5,4±7,6 баллов ( $p < 0,01$ ), а потеря продуктивности по шкале WPAI (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) снизилась с 58,7% до 40,9%.