

ПОЛІПШЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ЯК КЛЮЧОВА МЕТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВЕЛИКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ

Однією з ключових цілей лікування осіб із великим депресивним розладом є відновлення їхнього повноцінного функціонування та поліпшення якості життя, яке має бути індивідуалізованими, зважаючи на їхні певні потреби й побажання. До вашої уваги представлено огляд публікації Р. Chokka et al. «Functional improvement as a treatment goal in major depressive disorder: a narrative review of the evidence for vortioxetine» видання *Current Medical Research and Opinion* (2025: 1–12. DOI: 10.1080/03007995.2025.2503976), присвяченої оцінюванню впливу лікування вортіоксетином на коротко- і довгострокові функціональні результати, досягнуті як у клінічних дослідженнях, так і в рутинній практиці.

Американська психіатрична асоціація (APA) визначає функціонування як «здатність людини справлятися з повсякденними справами, як-от робота, навчання, хобі та турбота про себе» (APA, 2025). Для осіб із великим депресивним розладом (ВДР) постійний пригнічений настрій у поєднанні з ангедонією, когнітивною дисфункцією та соматичними симптомами, зокрема втомлюваність та/або біль, значно погіршують повсякденне функціонування. Депресія позначається на індивідуальній здатності працювати чи навчатися, жити повноцінно, виконувати сімейні обов'язки та насолоджуватися життям (Oluboka et al., 2018; Vg et al., 2023; Chokka et al., 2023).

Протягом останніх 12 місяців близько 5 % населення світу мали епізоди депресії, які супроводжувалися нездатністю послідовно виконувати повсякденну діяльність і повноцінно брати участь у житті суспільства, зумовлюючи значний тягар та додаткові видатки, пов'язані з використанням ресурсів охорони здоров'я та втратою роботи (WFMH, 2025).

У контексті дослідження ВДР J. Endicott and К.М. Dorries (2009) запропонували визначення функціонування як «здатність діяти в необхідний або очікуваний спосіб», де «діяти» означає виконувати завдання. Власне, у цих межах вони вивчали відповідні функціональні сфери для встановлення результатів лікування ВДР, зокрема вплив на соціальну активність, виконання сімейних обов'язків, робочу діяльність або навчання, самообслуговування та когнітивні функції. Нині зібрано значну базу даних щодо суттєвого впливу ВДР на рольове функціонування. За даними проведеного в США опитування, практично всі респонденти (97 %), які відповідали критеріям ВДР упродовж 12 місяців, повідомляли про принаймні деякі пов'язані з депресією порушення рольового функціонування (*role impairment*), визначені за шкалою інвалідності Шихана (SDS). Причому троє з п'яти респондентів (59,3 %) описали ці порушення як тяжкі або дуже тяжкі, зазначивши, що не можуть виконувати повсякденні справи

майже в 10 % днів (35,2 дня на рік) (Kessler et al., 2003). Відповідно до результатів іншого дослідження, проведеного в Швеції, особи з ВДР втрачали роботу у 8,6 раз частіше, ніж представники контрольної групи (Lundberg et al., 2022). А за даними дослідження, здійсненого в Норвегії, у 30 % усіх пар, які розлучилися, один або обидва подружжя мали ознаки ВДР (Idstad et al., 2015).

Ключові аспекти відновлення функціонування за лікування великого депресивного розладу

Дедалі частіше ключовою метою лікування пацієнтів із ВДР є відновлення повноцінного функціонування та поліпшення якості життя, при цьому такі підходи мають бути індивідуалізовані відповідно до особистих цілей і потреб пацієнта (Lam et al., 2024). Утім, менше половини пацієнтів із ВДР, які отримують лікування, досягають адекватної відповіді після першого курсу терапії анти-депресантами, а показники ремісії прогресивно знижуються з кожним подальшим кроком лікування (Rush et al., 2006; McClintock et al., 2011). Пацієнти, які потребують кількох етапів лікування, мають вищі показники щодо частоти рецидивів і більш стійкі порушення працездатності (Rush et al., 2006; Trivedi et al., 2013). За даними довгострокового епідеміологічного дослідження, інші чинники, як-от ожиріння, епізод депресії тривалістю > 8 тижнів, сексуальна дисфункція та тяжкість депресії, суттєво пов'язані з нижчими шансами на ремісію (Saragoussi et al., 2017).

Відповідно до даних систематичного огляду 42 досліджень, загальне функціонування за ВДР було гіршим, ніж у здорових осіб контрольної групи, навіть коли пацієнти перебували в стадії ремісії (стандартизована середня різниця становила -2,00; 95 % довірчий інтервал [ДИ] від -0,9 до -3,03) (Schwarz et al., 2024). У стадії ремісії такі пацієнти (> 90 %) мають щонайменше один, а більшість — 3–4 залишкові

симптоми (Nierenberg et al., 2010). До поширених залишкових симптомів, що зберігаються після купірування основних ознак (розладу настрою), належать ангедонія, підвищена тривожність і когнітивна дисфункція, які пов'язані з погіршенням функціонування (у всіх сферах) та високою ймовірністю рецидиву (Hammer-Helmich et al., 2018; Haro et al., 2019; McIntyre et al., 2021; Wong et al., 2024).

Попри визнання поліпшення функціонування як відповідного результату лікування, шкали оцінювання функціональних результатів клініцисти використовували менш ніж у 5 % досліджень ВДР (Lam et al., 2011). Зазвичай дані метааналізів демонструють лише помірну кореляцію між редукцією симптомів (наприклад, за шкалами Монтгомері–Асберг [MADRS] і Гамільтона [HAM-D] для оцінювання депресії) та поліпшенням рівня функціонування, оціненим за відповідними шкалами. Це означає, що функціональні показники відображають незалежну інформацію (McKnight and Kashdan, 2009). Було підтверджено поліпшення функціонування за терапії антидепресантами, зокрема десвенлафаксином, дулоксетином, есциталопрамом і бупропіоном (Soares et al., 2009; Sheehan et al., 2016; Soczynska et al., 2014).

Результати систематичного огляду даних 35 досліджень за участю пацієнтів із гострою фазою ВДР засвідчили, що рання відповідь на лікування була предиктором поліпшення функціонування, на відміну від тяжкості захворювання на вихідному рівні (Sheehan et al., 2017).

На думку P. Chokka et al., нині зроблено недостатньо для залучення доказової бази впливу будь-якого антидепресанту на функціональність, особливо результатів коротко- і довгострокових досліджень та ефективності цих препаратів як у клінічних випробуваннях, так і в повсякденній практиці.

Обґрунтування, цілі та стратегія пошуку

Вортиоксетин — антидепресант із мультимодальним механізмом дії, який поєднує антагонізм щодо рецепторів 5-HT₃ та агонізм щодо рецепторів 5-HT_{1A} і пригнічує транспортер серотоніну для модуляції нейротрансмісії поза межами дії селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CI33C) (Bang-Andersen et al., 2011; Sanchez et al., 2015). Терапевтичні ефекти вказаний препарат опосередковує через взаємодію з норадреналіном, дофаміном, амінокислотами, гістаміном та холінергічною системою (Sanchez et al., 2015; McIntyre, 2017; Orsolini et al., 2017; Gonda et al., 2019). Поєднання пригнічення зворотного захоплення серотоніну з агонізмом, частковим агонізмом та антагонізмом щодо різних рецепторів зумовлює ширший спектр антидепресивних ефектів порівняно з наявними на тепер препаратами (Orsolini et al., 2017).

У клінічній практиці схвалено застосування вортиоксетину в дозах 5–20 мг. Ефективність препарату, безпеку та його переносимість (порівняно з плацебо) для лікування депресії підтверджено у масштабній програмі клінічних випробувань із відкритими додатковими дослідженнями та доказовими даними, отриманими в умовах реальної повсякденної практики. База доказових даних досліджень свідчить про багатовимірний профіль ефективності вортиоксетину щодо купірування таких симптомів, як когнітивна дисфункція, зниження емоційного сприйняття та реагування, ангедонія і тривожність (Frampton, 2016; Fagioli et al., 2021; Cao et al., 2019; Baldwin et al., 2016).

Ці симптоми важко контролювати за допомогою традиційного лікування CI33C, і вони часто зберігаються після досягнення клінічної відповіді та ремісії (Nierenberg, 2015). Ефективна редукція цих залишкових симптомів за допомогою терапії вортиоксетином у межах персоналізованої програми лікування є актуальною для досягнення функціонального відновлення (De Berardis et al., 2020; Cuomo et al., 2014).

У межах більшості цих досліджень показники функціонування оцінювали за допомогою специфічних інструментів, а саме шкали SDS; інструменту для поетапного оцінювання функціонування (FAST); інструменту визначення якості основних життєвих навичок на основі шкали Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (UPSA), зокрема його короткої версії (UPSA-B); Додатка 2.0 до Програми з оцінювання інвалідності Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHODAS2.0); шкали досягнення цілей за депресії (GAS-D) та/або показників оцінювання працездатності (табл. 1).

Накопичена масштабна база даних клінічних досліджень щодо ефективності вортиоксетину дає змогу проаналізувати вплив лікування антидепресантами на функціональні результати та втілити отримані результати в клінічну практику. P. Chokka et al. поставили за мету проаналізувати результати клінічних досліджень ефективності вортиоксетину (5–20 мг) для лікування пацієнтів із ВДР, у межах яких вивчали вплив терапії на функціонування та працездатність.

Вплив терапії вортиоксетином на функціональність, оцінений за шкалою інвалідності Шихана

Короткострокові рандомізовані контрольовані дослідження

Шкала SDS була найчастіше використовуваним інструментом оцінювання функціональної здатності в межах програми клінічних досліджень ефективності вортиоксетину, а отримані результати стали предметом метааналізу випадкових ефектів на основі даних дев'яти короткострокових контрольованих плацебо досліджень (Florea et al., 2017). Метою метааналізу було також оцінювання впливу вортиоксетину на функціональну ремісію (табл. 2).

За даними 4216 пацієнтів (1522 учасників груп приймання плацебо, 2694 — груп терапії вортиоксетином), порівняно з плацебо лікування вортиоксетином у дозах 10 і 20 мг упродовж 6–8 тижнів сприяло значущому поліпшенню загального показника за SDS (різниця становили: -1,68 бала, 95 % ДІ від -2,56 до -0,80; $p \leq 0,001$ для дози 10 мг; -1,94; 95 % ДІ від -3,33 до -0,56, $p \leq 0,01$ для дози 20 мг). Підтверджено функціональну ремісію (досягнення загального показника за SDS ≤ 6 балів): відношення шансів (ВШ) 1,7; $p < 0,001$ для дози 10 мг; ВШ 1,6; $p < 0,05$ для дози 20 мг. Не виявлено суттєвої різниці щодо поліпшення функціонування або функціональної ремісії при застосуванні вортиоксетину у дозах 5 або 15 мг (недосягнення значущості для дози 15 мг вважалося ймовірним через невеликий розмір вибірки та значну гетерогенність результатів) (Florea et al., 2017). За результатами аналізу, позитивний вплив вортиоксетину на функціональність пацієнтів поширювався й на осіб із тяжкими симптомами депресії на вихідному рівні (із загальним показником за шкалою MADRS ≥ 30 балів), функціональною інвалідністю (із загальним показником за шкалою SDS ≥ 18 балів) і значною

Таблиця 1. Інструменти оцінювання, застосовувані в клінічних дослідженнях ефективності вортіоксетину за великого депресивного розладу

Інструмент	Популяції пацієнтів	Основні характеристики	Застосування	Оцінювання та інтерпретація
Шкала інвалідності Шихана (SDS) (Sheehan et al., 1996, 2008)	Пацієнти з психічними розладами	Коротка, проста, добре валідована шкала для оцінювання самостійно повідомлених функціональних порушень у трьох сферах: робота / навчання, соціальна активність і домашні / сімейні обов'язки	Пацієнти оцінюють, наскільки деструктивними були їхні симптоми в кожній із трьох сфер, від «зовсім ні» (0) до «надзвичайно» (10), використовуючи візуальні аналогові шкали з вербальними дескрипторами	- Загальні показники генерують завдяки усередненню показників за трьома доменами, вищі бали означають серйозніші функціональні порушення - Загальний показник ≤ 6 балів свідчить про ремісію, ≤ 12 — про відповідь на лікування - Зниження на 4 бали вказує на клінічно значуще купірування симптомів ВДР (Sheehan et al., 2008)
Інструмент для поетапного оцінювання функціонування (FAST) (Rosa et al., 2007; Bonnin et al., 2018)	Пацієнти з ВДР і підтвердженими психічними розладами (Christensen et al., 2024)	Комплексне клінічне оцінювання функціональних порушень у шести сферах функціонування: самостійність, професійне функціонування, когнітивне функціонування, фінансові проблеми, міжособистісні стосунки та дозвілля	FAST містить 24 пункти для оцінювання за 4-бальною шкалою від 0 (без складнощів) до 3 (значні труднощі)	- Загальний показник за FAST — це сума балів за кожним пунктом - Нижчі показники вказують на належне функціонування, вищі — на значніші інвалідізацію та порушення функцій - Мінімальна клінічно значуща різниця для загального показника за FAST за ВДР оцінена як 7–9 балів (Christensen et al., 2024)
Інструмент оцінювання якості основних життєвих навичок на основі шкали Каліфорнійського університету в Сан-Дієго (UPSA) (Patterson et al., 2001)	Пацієнти із шизофренією та ВДР	Комплексне функціональне оцінювання фінансових навичок, комунікації, осмислення / планування, користування транспортом, ведення домашнього господарства та контролю приймання ліків з використанням ролевих ігор	У ролевій грі пацієнту пропонують виконати низку звичайних повсякденних справ, як-от дзвінок лікарю для запису на консультацію, організація користування транспортом та здійснення фінансових операцій. Компетентні спостерігачі оцінюють, наскільки правильно виконуються ці дії, керуючись відповідними інструкціями щодо їх виконання	Учасники отримують бали за кожною з п'яти підшкал (діапазон від 0 до 20), які підсумовують для отримання загального показника
Програма з оцінювання інвалідності Всесвітньої організації охорони здоров'я, 2-га редакція (WHODAS2.0) (Mausbach et al., 2007)	Загальний інструмент оцінювання, використовується при всіх захворюваннях, включаючи психічні та розлади залежності	WHODAS безпосередньо відповідає МКФ у сферах активності та залучення і дає специфічні для кожної сфери оцінки шістьма доменами функціонування: пізнання, мобільності, самообслуговування, спілкування, життєдіяльності (домогосподарство та робота) та залучення до участі	Форму WHODAS заповнює лікар під час опитування пацієнта. Є також версія для заміщення, яку може заповнити родич, опікун або друг, та версія для самостійного звіту	- Діапазон оцінювання — від 0 до 100 балів, причому вищі бали означають значніші функціональні обмеження - Оцінка 0 балів означає, що немає інвалідізації, 100 балів свідчить про повну інвалідізацію
Шкала досягнення цілей за депресії (GAS-D)	Розроблена інструмент для осіб із ВДР (McCue et al., 2019)	Персоналізований загальний показник асимілює розрізнені результати для різних цільових сфер, забезпечуючи стандартизовану кінцеву точку, яку можна використовувати для порівняння	Разом зі своєю лікувальною командою пацієнти узгоджують SMART-цілі (конкретні, вимірювані, досяжні, релевантні та обмежені в часі) для процесу лікування, які згодом оцінюються за 5-бальною шкалою досягнень, де оцінка -2 означає, що пацієнт досягнув набагато меншого, ніж очікувалося (базовий показник не змінився), 0 — досягнення цільового показника, а оцінка +2 — відмінне (на 100 % краще) досягнення мети	Для цілей клінічних досліджень первинні бали конвертують у стандартизований T-бал за допомогою алгоритму, де бал ≥ 50 означає, що цілі були досягнуті, наскільки очікувалося або краще
Опитувальник щодо виразності обмежень трудової діяльності (WLQ) (Lerner et al., 2001, 2004)	Універсальний інструмент для оцінювання впливу хронічних захворювань, зокрема ВДР	Передбачає чотири шкали: тайм-менеджменту, фізичних потреб, психологічних та міжособистісних потреб, вимог до продуктивності	Кожен із 25 пунктів оцінюють за 5-бальною шкалою (від 0 — «ніколи» до 4 — «постійно») з варіантом «не стосується моєї роботи»	- Загальна кількість балів (сума пунктів) варіює від 0 («ніколи») до 100 («постійно») - Показник за WLQ можна перетворити на потенційний показник втрати продуктивності

Примітки: ВДР — великий депресивний розлад; МКФ — Міжнародна класифікація функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я

Адаптовано згідно з P. Chokka et al. Functional improvement as a treatment goal in major depressive disorder: a narrative review of the evidence for vortioxetine. *Current Medical Research and Opinion*. 2025: 1–12. DOI:10.1080/03007995.2025.2503976

Таблиця 2. Короткострокові контрольовані плацебо дослідження ефективності вортиоксетину за великого депресивного розладу

Дослідження	Доза вортиоксетину (к-ть учасників)	Різниця між лікуванням та прийманням плацебо* (бали за SDS)	Значення р
Florea et al., 2017; мережевий метааналіз	5 мг (n = 564)	-0,44 ± 0,36	0,24
	10 мг (n = 445)	-1,43 ± 0,38	< 0,001
	15 мг (n = 204)	-0,81 ± 1,19	0,33
	20 мг (n = 340)	-1,91 ± 0,83	0,009
Baldwin et al., 2012	5 мг (n = 100)	-0,50 ± 1,00	0,84
	10 мг (n = 97)	-2,10 ± 1,00	0,04
Henigberg et al., 2012	5 мг (n = 97)	-1,11 ± 0,99	0,26
	10 мг (n = 83)	-1,54 ± 1,03	0,14
Boulenger et al., 2014	15 мг (n = 65)	-3,24 ± 1,16	0,005
	20 мг (n = 80)	-3,92 ± 1,11	< 0,001
Mahableshwarkar et al., 2015	15 мг (n = 77)	-0,05 ± 1,11	0,96
	20 мг (n = 77)	-0,88 ± 1,10	0,43
Jacobsen et al., 2015	10 мг (n = 89)	-1,39 ± 1,04	0,18
	20 мг (n = 77)	-2,40 ± 1,07	0,03
Nishimura et al., 2018	5 мг (n = 98)	-0,09 ± 0,85	0,92
	10 мг (n = 102)	-2,01 ± 0,83	0,02
	20 мг (n = 106)	-0,92 ± 0,83	0,27
Jain et al., 2013	5 мг (n = 179)	0,01 ± 0,78	0,99
Mahableshwarkar et al., 2013	5 мг (n = 90)	0,21 ± 0,93	0,83
Mahableshwarkar et al., 2015	10 мг (n = 74)	-0,92 ± 1,25	0,46
	15 мг (n = 62)	0,69 ± 1,32	0,60
Inoue et al., 2018	5 мг (n = 119)	-2,11 (95 % ДІ від -3,5 до -0,70)	НД
	20 мг (n = 121)	-1,11 (95 % ДІ від -2,5 до 0,29)	НД
Inoue et al., 2020	10 мг (n = 163)	-1,34 (95 % ДІ від -2,56 до -0,12)	0,03
	20 мг (n = 162)	-1,57 (95 % ДІ від -2,81 до -0,34)	0,01

Примітки: SDS — шкала інвалідності Шихана; ДІ — довірчий інтервал; * дані представлено як середнє значення ± стандартна похибка або середнє значення (95 % ДІ); НД — немає даних.

Адаптовано згідно з P. Chokka et al. Functional improvement as a treatment goal in major depressive disorder: a narrative review of the evidence for vortioxetine. *Current Medical Research and Opinion*. 2025; 1–12. DOI:10.1080/03007995.2025.2503976

тривожністю (із загальним показником за шкалою Гамільтона для оцінювання тривожності [HAM-A] ≥ 20 балів).

Дані двох додаткових короткострокових контрольованих плацебо дослідження продемонстрували, що 8-тижнева терапія вортиоксетином у дозах 5 і 10 мг сприяла зниженню загального показника за MADRS порівняно з прийманням плацебо, проте результат не був статистично значущим щодо первинного кінцевого результату (поліпшення показника за MADRS) та вторинного результату щодо функціонування (поліпшення загального показника за SDS). Середні відмінності між групами лікування щодо загального показника за SDS порівняно з плацебо становили: -2,11 бала (95 % ДІ від -3,517 до -0,697) для дози вортиоксетину 5 мг та -1,11 бала (95 % ДІ від -2,517 до 0,291) для дози 10 мг (Inoue et al., 2018). Крім того, переконливо підтверджено ефективність препарату в дозах 10 і 20 мг (за шкалою MADRS), а також значне поліпшення загального показника за шкалою SDS через 8 тижнів лікування. Середні відмінності між групами терапії вортиоксетином і приймання плацебо становили: -1,34 бала (95 % ДІ від -2,56 до -0,12; p = 0,03) для дози 10 мг та -1,57 бала (95 % ДІ від -2,81 до -0,34; p = 0,01) для дози 20 мг, причому значною мірою поліпшилося функціонування у сферах роботи / навчання, соціального життя та домашніх / сімейних обов'язків (Inoue et al., 2020). Отже, дані більшості короткострокових рандомізованих досліджень із використанням шкали SDS

свідчать про поліпшення функціонування пацієнтів, а найкращих результатів було досягнуто при застосуванні вортиоксетину в дозах від 10 до 20 мг.

Довгострокові відкриті додаткові дослідження

Як зазначають P. Chokka et al., простежується затримка в часі між купіруванням симптомів депресії та функціональним поліпшенням, тому важливо переглянути дані досліджень щодо довгострокового впливу вортиоксетину на функціонування. У межах тривалих додаткових досліджень (які були продовженнями основних) оцінювали показники за SDS (Alam et al., 2014; Jacobsen et al., 2015; Mattingly et al., 2023). А згодом було виконано об'єднаний аналіз отриманих результатів (McIntyre et al., 2024).

Підтримувальне лікування вортиоксетином сприяло постійному поліпшенню функціонування протягом року; зниження загального показника за SDS порівняно з початковим у відкритому дослідженні (середнє значення 12,2 ± 0,2 бала) становило -4,3 бала (95 % ДІ від -4,9 до -3,7) на 24-му тижні та -6,2 бала (95 % ДІ від -6,8 до -5,5) на 52-му тижні. Також підтверджено поступове поліпшення показників за підшкалою MADRS для оцінювання ангедонії протягом року і значущу помірну кореляцію між показниками за SDS та MADRS щодо ангедонії в обох часових точках (коефіцієнт r = 0,6; p < 0,0001 для обох показників). Ці дані свідчать про важливість купірування

залишкових симптомів для поліпшення рівня функціональності пацієнта з ВДР (McIntyre et al., 2024).

Ефективність вортиоксетину за ВДР із коморбідним генералізованим тривожним розладом

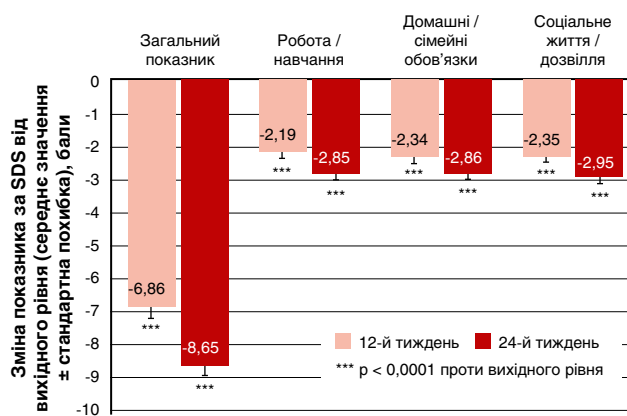
У дослідженні RECONNECT вивчали ефективність застосування вортиоксетину в пацієнтів із тяжким ВДР і тяжким коморбідним генералізованим тривожним розладом (ГТР), які отримували вказаний препарат як перший засіб для лікування поточного епізоду депресії або переходили на терапію вортиоксетином через недостатню відповідь іншого антидепресанту. Значне поліпшення загального показника за FAST та за всіма доменами цього інструменту спостерігалося в цій популяції після 8-тижневого лікування вортиоксетином. На 8-му тижні терапії середня зміна загального бала FAST від початкового рівня становила $-23,0 \pm 1,6$ бала ($p < 0,0001$), що відображає зменшення ступеня функціональних порушень від «тяжкого» до «легкого» (Christensen et al., 2022).

Дослідження в умовах реальної клінічної практики

Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) мають вирішальне значення для встановлення ефективності й безпеки застосованої терапії. Дослідження в реальних клінічних умовах вважаються необхідними для демонстрації узагальнюваності їх результатів для повсякденної практики, де пацієнти можуть мати численні супутні захворювання, зазначені в критеріях виключення для РКД. Випробування RELIEVE було 24-тижневим обсерваційним проспективним когортним дослідженням за участю 737 амбулаторних пацієнтів із ВДР, які розпочинали лікування вортиоксетином на розсуд лікаря в умовах повсякденної медичної допомоги в Канаді, Франції, Італії та США (Mattingly et al., 2022). Первинним результатом дослідження вважали показники функціонування, самостійно оцінені пацієнтами за допомогою SDS. Було продемонстровано їх клінічно значуще і стійке поліпшення: на $-6,86 \pm 0,3$ бала на 12-му тижні та на $-8,65 \pm 0,3$ бала після 24 тижнів лікування вортиоксетином ($p < 0,0001$ для обох значень). Значуще поліпшилися також показники за всіма доменами SDS (рисунок).

За результатами аналізу даних пацієнтів, які відповіли на лікування в межах дослідження RELIEVE, частка учасників із загальним показником за SDS ≤ 12 балів (тобто тих, які відповіли на лікування) зросла від 15,0 % (на початку дослідження) до 51,8 % і 60,5 % (на 12-му і 24-му тижні відповідно). І навпаки, частка пацієнтів із тяжкими функціональними порушеннями (загальний показник за SDS > 20 балів) зменшилася від 51,5 % (на початку дослідження) до 20,1 % і 14,7 % (на 12-му і 24-му тижні відповідно). Поліпшення показника за SDS було значнішим у пацієнтів, які отримували вортиоксетин як засіб першої лінії лікування поточного епізоду депресії, ніж у тих, хто отримував препарат як терапію пізнішої лінії. На 24-му тижні загальний показник за SDS поліпшився на: $10,3 \pm 0,5$ бала в пацієнтів, які отримували вортиоксетин як засіб першої лінії лікування, порівняно зі зниженням на $7,2 \pm 0,6$ бала в тих, хто отримував препарат як терапію другої лінії, та на $7,7 \pm 0,7$ бала в тих, для кого це було лікування третього вибору ($p < 0,0001$ для всіх значень) (Mattingly et al., 2022).

Протокол дослідження RELIEVE було відтворено в інших випробуваннях. Зокрема, у Китаї за участю 859 пацієнтів



Примітка. SDS — шкала інвалідності Шихана.

Рисунок. Ефективність терапії вортиоксетином за депресії в умовах реальної клінічної практики

Адаптовано згідно з G.W. Mattingly et al. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: results of the RELIEVE study. *Front Psychiatry*. 2022. Vol. 13. P. 824–831.

було продемонстровано послідовне значуще поліпшення загальних показників за шкалою SDS: зниження порівняно з початковим рівнем (16,7 бала) на $5,42 \pm 0,22$ бала на 8-му тижні та на $8,71 \pm 0,23$ бала на 24-му тижні ($p < 0,0001$ для обох значень). На початку дослідження близько три чверті пацієнтів належали до категорії з помірними / виразними функціональними порушеннями (загальний показник за SDS 12–30 балів), але наприкінці 6-місячного дослідження в більшості учасників (73,5 %) спостерігалися лише легкі (загальний показник за SDS 6–11 балів) або мінімальні (загальний показник за SDS 0–5 балів) функціональні порушення. Подібні результати було отримано за всіма доменами SDS, як-от робота / навчання, соціальне та сімейне життя (Wang et al., 2022).

У дослідженні, здійсненому в Греції, отримані результати аналізів стратифікували за дозуванням вортиоксетину: 5–10 мг/добу проти 15–20 мг/добу. Виразнішим було поліпшення загального показника за SDS та показників за окремими доменами в пацієнтів, які отримували вортиоксетин у вищій дозі (15–20 мг/день), що додатково підтверджує дозозалежність функціонального відновлення.

Після трьох місяців лікування вортиоксетином загальний показник за SDS знизився на 63 % у групі учасників, які приймали препарат у дозах 15–20 мг/добу порівняно з 51 % у групі тих, хто отримував по 5–10 мг вортиоксетину на добу. Частка пацієнтів, які досягли функціонального відновлення (показник за SDS ≤ 6 балів), становила 50,0 % у групі вищого та 45,9 % — у групі нижчого дозування (Papalexi et al., 2022).

Ефективність вортиоксетину та інших антидепресантів щодо поліпшення функціонування

Ефективність вортиоксетину та інших антидепресантів щодо функціональних результатів при ВДР порівнювали в дослідженні SOLUTION, у якому оцінювали отримані результати в пацієнтів із ВДР та когнітивними порушеннями. Зокрема, порівнювали ефективність 8-тижневої терапії вортиоксетином (10 мг/добу) та венлафаксином із пролонгованим вивільненням (XR) (150 мг/добу). Крім того, до уваги брали частоту припинення лікування. На 8-му тижні середній загальний показник за SDS

поліпшився із 19 балів на початку дослідження до 11 балів у групі застосування вортиоксетину та 12 балів у групі приймання венлафаксину XR, що демонструє перевагу вортиоксетину (середня різниця між групами -1,03 бала (95 % ДІ від -2,58 до 0,53) (табл. 3).

Також поліпилися показники за підшкалами SDS; відмінності на 8-му тижні лікування становили: -0,33 бала (95 % ДІ від -0,87 до 0,21) для підшкали оцінювання сімейного життя; -0,28 бала (95 % ДІ від -0,83 до 0,28) для підшкали оцінювання роботи та -0,22 бала (95 % ДІ від -0,75 до 0,31) для підшкали оцінювання соціального життя. Кількість непродуктивних / втрачених днів на тиждень зменшилася в обох групах лікування: від 5,3 до 2,7 дня у групі використання вортиоксетину та від 5,2 до 3,0 дня у групі приймання венлафаксину XR (Wang et al., 2015).

В іншому рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (REVIVE) за участю пацієнтів із ВДР, які не досягли належної відповіді на лікування CІЗЗСН або CІЗЗС, у пацієнтів, які отримували терапію вортиоксетин (10–20 мг/добу), спостерігалася значно більше зниження загального показника за SDS та за окремими пунктами після 8-го і 12-го тижнів лікування, ніж у тих, хто отримував лікування агомелатином (25–50 мг/добу). Показники за SDS, як загальні, так і за підшкалами, поліпилися в обох групах лікування, але застосування вортиоксетину значно перевершувало агомелатин, починаючи із 4-го тижня, за загальним показником і показниками за трьома підшкалами (за винятком підшкали оцінювання сімейного життя на 12-му тижні). До 8-го тижня лікування зниження загальних показників за SDS від початкового рівня в середньому становило: $-9,28 \pm 0,53$ бала в групі застосування вортиоксетину порівняно з $-7,06 \pm 0,55$ бала в групі терапії агомелатином (Montgomery et al., 2014).

У дослідженні VIVRE порівнювали ефективність застосування вортиоксетину (10 або 20 мг/добу; $n = 309$) і десвенлафаксину (50 мг; $n = 293$) у пацієнтів із ВДР, які частково відповіли на початкове лікування CІЗЗС. Терапія вортиоксетин сприяла вищій в 1,48 раза (95 % ДІ 1,03–2,15) ймовірності досягнення симптоматичної та функціональної ремісії (досягнення показника за шкалою оцінювання загального клінічного враження щодо тяжкості захворювання [CGI-S] ≤ 2 балів), ніж за терапії десвенлафаксином ($p = 0,03$) (McIntyre et al., 2023).

Оцінене за FAST поліпшення функціонування спостерігалася в обох групах лікування і було значно більшим за показниками самостійності, когнітивного функціонування та міжособистісних стосунків ($p < 0,05$ для всіх значень) (Christensen et al., 2024). Попри тяжкі функціональні порушення (базовий показник за FAST 40 балів), 60 % учасників дослідження працювали на початку дослідження. Власне, у цій підгрупі середня різниця за цим показником становила -2,52 бала (95 % ДІ від -4,88 до -0,15), а шанси досягнення симптоматичної та функціональної ремісії були на 1,72 бала (95 % ДІ 1,08–2,75) вищими за лікування вортиоксетин, ніж десвенлафаксином ($p = 0,023$) (McIntyre et al., 2023).

Значно суттєвіші поліпшення за пунктами FAST для оцінювання професійного заробітку та здатності розв'язувати життєві проблеми також спостерігалися у працездатних пацієнтів, які отримували терапію вортиоксетин (Christensen et al., 2024).

Порівняльні дослідження щодо функціональних результатів у пацієнтів із ВДР та когнітивними порушеннями

Когнітивна дисфункція, що є відомим предиктором функціональної інвалідності, наявна впродовж усього перебігу ВДР — як до розвитку пригніченого настрою, так і після досягнення ремісії (Jaeger et al., 2006; Rock et al., 2014). У подвійному сліпому РКД з активним референтним препаратом 8-тижневе лікування вортиоксетин сприяло не лише значущому поліпшенню когнітивної функції порівняно з прийманням плацебо (незалежно від настрою), але й виразному покращенню функціональної здатності (за комплексними показниками UPSA та UPSA-B) порівняно як із прийманням плацебо, так і з терапією дулоксетин у дорослих із ВДР та симптомами когнітивної дисфункції (Mahableshwarkar et al., 2015).

Тоді як лікування дулоксетин не продемонструвало суттєвої зміни показника за UPSA порівняно з плацебо на 8-му тижні. У ретроспективному аналізі цього дослідження W. Jacobson et al. (2020) використовували комплексний показник відповіді на лікування (загальний показник за шкалою MADRS ≤ 10 балів; комплексний показник за UPSA ≥ 75 балів; зміна показника за UPSA від початкового рівня > 0 балів), щоб засвідчити, що вплив вортиоксетину на функціональну здатність був стійким за різних рівнів функціональних порушень у пацієнтів із ВДР. Вплив на функціональну здатність був значною мірою незалежним від впливу на симптоми депресії.

Доцільність лікування вортиоксетин також вивчали в дослідженні за участю пацієнтів із ВДР, які досягли часткової або повної ремісії за поточної монотерапії CІЗЗС і мали залишкові симптоми когнітивної дисфункції (Nierenberg et al., 2019). Аналізували ефективність застосування вортиоксетину (10–20 мг) у монотерапії та в комбінації із CІЗЗС порівняно з монотерапією CІЗЗС. Первинним результатом були зміни когнітивної функції, оцінені за допомогою тесту заміни цифрових символів (DSST), а ключовим вторинним результатом — повсякденне функціонування, визначене за допомогою UPSA-B. Зміни щодо показників за SDS і FAST також були вторинними результатами. Когнітивна функція поліпилася в усіх групах лікування (без суттєвих відмінностей), середні показники відмінності від монотерапії CІЗЗС свідчили на користь використання вортиоксетину, хоча і не досягли статистичної значущості: стандартизовані розміри ефекту 0,25 ($p = 0,221$) для монотерапії вортиоксетин та 0,14 ($p = 0,49$) для вортиоксетину як додаткового засобу лікування порівняно з монотерапією CІЗЗС. Поліпшення як показників за SDS (оцінених пацієнтами), так і показників за FAST (оцінених клініцистами), було підтверджено в тих, хто отримував вортиоксетин (як засіб монотерапії та як додаткового лікування) порівняно з монотерапією CІЗЗС (Nierenberg et al., 2019).

У короткостроковому подвійному сліпому РКД вивчали вплив лікування вортиоксетин (10 мг) порівняно з плацебо та пароксетин (20 мг) на когнітивні функції та функціональні можливості працездатних пацієнтів із ВДР. Хоча не спостерігалася суттєвих відмінностей щодо показників за UPSA-B при застосуванні вортиоксетину або пароксетину порівняно з плацебо (ключовий вторинний результат). Загальний показник за FAST поліпшився у всіх

Таблиця 3. Прямі порівняльні дослідження ефективності вортиоксетину за ВДР з оцінюванням функціонування

Дослідження	Популяції пацієнтів	Групи лікування (дозування препаратів)	Результати оцінювання функціонування на 8-му тижні
Wang et al., 2015	Пацієнти з ВДР	- Вортиоксетин (10 мг) - Венлафаксин XR (150 мг)	Різниця між загальними показниками за шкалою SDS для груп лікування становила -1,03 бала (95 % ДІ від -2,58 до 0,53) на користь вортиоксетину проти венлафаксину XR
Montgomery et al., 2014	Пацієнти з ВДР, у яких відповідь на лікування CІЗЗС або CІЗЗСН була недостатньою	- Вортиоксетин (10–20 мг) - Агомелатин (25–50 мг)	Зміна загального показника за шкалою SDS від початкового рівня становила -9,28 ± 0,53 бала для групи вортиоксетину проти -7,06 ± 0,55 бала для групи застосування агомелатину; різниця між групами лікування була на користь терапії вортиоксетином (p < 0,01)
McIntyre et al., 2023	Пацієнти з ВДР, у яких відповідь на початкове лікування CІЗЗС була частковою	- Вортиоксетин (10–20 мг) - Десвенлафаксин (50 мг)	<i>Загальний показник за FAST</i> - Різниця між групами становила -1,64 бала (95 % ДІ від -3,47 до 0,19) (p = 0,08) <i>Оцінка самостійності за FAST</i> - Різниця між групами лікування становила -0,47 бала (95 % ДІ від -0,82 до -0,12) (p = 0,009) <i>Оцінка міжособистісних стосунків за FAST</i> - Різниця між групами лікування становила -0,55 бала (95 % ДІ від -1,09 до -0,01) (p = 0,04)
Mahableshwarkar et al., 2015	Пацієнти з ВДР і когнітивною дисфункцією	- Вортиоксетин (10–20 мг) - Плацебо - Дулоксетин (60 мг, активний референтний препарат)	<i>Комплексний показник за UPSA</i> - Різниця між групою лікування вортиоксетином і групою приймання плацебо становила 2,94 бала (95 % ДІ 1,35–4,52) (p < 0,001) - Різниця між групою лікування дулоксетином і групою приймання плацебо становила 0,38 бала (95 % ДІ від -1,19 до 1,94) (p = 0,64) <i>Комплексний показник за UPSA-B</i> - Різниця між групою лікування вортиоксетином і групою приймання плацебо становила 4,02 бала (95 % ДІ 1,63–6,41) (p = 0,001) - Різниця між групою лікування дулоксетином і групою приймання плацебо становила -0,35 бала (95 % ДІ від -2,76 до 2,06) (p = 0,775)
Nierenberg et al., 2019	Пацієнти з ВДР, які досягли часткової або повної ремісії після епізоду ВДР за поточної монотерапії CІЗЗС та мають залишкові симптоми когнітивної дисфункції	- Монотерапія вортиоксетином - Вортиоксетин + CІЗЗС - Монотерапія CІЗЗС	<i>Показник за SDS</i> - Зміни від початкового рівня становили -5,26 ± 1,00 бала для групи монотерапії вортиоксетином і -4,20 ± 0,98 бала для групи комбінованої терапії порівняно з -2,99 ± 0,97 бала для групи монотерапії CІЗЗС <i>Показник за FAST</i> - Зміни від початкового рівня становили -6,13 ± 1,36 бала для групи монотерапії вортиоксетином та -7,66 ± 1,35 бала для групи комбінованої терапії порівняно з -3,95 ± 1,37 бала для групи монотерапії CІЗЗС
Vieta et al., 2018	Пацієнти з ВДР із неадекватною відповіддю на поточне лікування та симптомами когнітивної дисфункції	- Вортиоксетин (10–20 мг) - Есциталопрам (10–20 мг)	<i>Комплексний показник за UPSA-B</i> - Зміни від початкового рівня становили 10,79 ± 1,02 бала для групи терапії вортиоксетином і 9,45 ± 0,08 бала для групи терапії есциталопрамом (p = 0,35) <i>Загальний показник за FAST</i> - Зміни від початкового рівня становили -16,99 ± 1,78 бала для групи терапії вортиоксетином і -16,35 ± 1,85 бала для групи терапії есциталопрамом (p = 0,80)
Baune et al., 2018	Працездатні пацієнти з ВДР, які переживають епізод великої депресії	- Вортиоксетин (10 мг) - Пароксетин (20 мг) - Плацебо	<i>Комплексний показник за UPSA-B</i> - Зміни від початкового рівня, скориговані з урахуванням ефекту плацебо, становили 0,42 ± 1,57 бала для групи терапії вортиоксетином (p = 0,79) і 0,62 ± 1,53 бала для групи терапії пароксетином (p = 0,69) <i>Загальний показник за FAST</i> - Зміни від початкового рівня, скориговані з урахуванням ефекту плацебо, становили -4,71 ± 2,12 бала для групи терапії вортиоксетином (p = 0,03) і -2,71 ± 2,08 бала для групи терапії пароксетином (p = 0,20)

Примітки: ВДР — великий депресивний розлад; CІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; CІЗЗСН — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну; XR — із пролонгованим вивільненням; ДІ — довірчий інтервал; FAST — інструмент для поетапного оцінювання рівня функціонування; UPSA — інструмент для оцінювання якості основних життєвих навичок на основі шкали Каліфорнійського університету в Сан-Дієго; UPSA-B — короткий варіант інструменту UPSA.

Адаптовано згідно з P. Chokka et al. Functional improvement as a treatment goal in major depressive disorder: a narrative review of the evidence for vortioxetine. *Current Medical Research and Opinion*. 2025; 1–12. DOI:10.1080/03007995.2025.2503976

групах лікування на 8-му тижні, причому лише для групи застосування вортиоксетину ця відмінність була значущою порівняно з плацебо (середня скоригована різниця становила -4,71 бала [$p = 0,028$] для вортиоксетину та -2,71 бала [$p = 0,195$] для пароксетину) (Baune et al., 2018).

SMART-цілі лікування великого депресивного розладу

Широкий спектр цілей лікування ВДР, що залежать від функціонування, найчастіше пов'язаний із поліпшенням сімейних чи інших соціальних стосунків, формуванням здорового способу життя, пошуком роботи або організацією домогосподарства (Battle et al., 2010). Визначення показника за шкалою оцінювання досягнення індивідуальних цілей (GAS) було запропоновано як персоналізований результат, який дає змогу асимілювати різноманітні результати в широкому діапазоні сфер, уможливаючи їх стандартизацію та порівняння (Baldwin et al., 2024).

Цей показник рекомендований Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів і лікарських засобів США (FDA) як персоналізований кінцевий показник у процесі орієнтованої на потреби пацієнта розробки лікарських препаратів (FDA, 2025). Разом із командою лікарів пацієнти узгоджують SMART-цілі свого лікування (англ. *specific, measurable, achievable, relevant, and time-bound* — конкретні, вимірювані, досяжні, релевантні та обмежені в часі цілі).

Версію GAS, спеціально адаптовану для застосування за ВДР (GAS-D), було використано в двох дослідженнях ефективності вортиоксетину (McCue et al., 2019). Показник за GAS-D вважали первинним результатом ефективності лікування в першому 12-тижневому дослідженні в пацієнтів, які переходили на приймання вортиоксетину (10–20 мг) через непереносимість або недостатню відповідь на попередню антидепресивну терапію. Більшість пацієнтів (57,8 %), які перейшли на терапію вортиоксетином, досягли своїх цілей лікування на 12-му тижні. Показники за шкалою GAS-D значно поліпшилися: від $23,57 \pm 0,07$ бала на початку дослідження до $41,78 \pm 11,46$ бала на 6-му тижні та до $50,51 \pm 13,58$ бала на 12-му тижні (показник ≥ 50 балів свідчив про досягнення мети) (McCue et al., 2022). У другому дослідженні оцінювали ефективність застосування вортиоксетину в популяції працездатних пацієнтів протягом шести місяців. Середні показники за шкалою GAS-D постійно зростали від $41,9 \pm 11,8$ бала на 8-му тижні до $45,8 \pm 13,8$ бала на 12-му тижні та $51,9 \pm 15,5$ бала на 24-му тижні. Отже, для досягнення цілей, пов'язаних із поліпшенням функціонування, необхідний певний час (Kato et al., 2024).

Зв'язок між когнітивними симптомами і продуктивністю праці у 192 пацієнтів із ВДР, які протягом 52 тижнів отримували лікування вортиоксетином, вивчали в дослідженні AtWoRC. Власне, унікальним первинним результатом була кореляція між змінами когнітивних симптомів (за 20-пунктовим опитувальником для суб'єктивного оцінювання когнітивного дефіциту [PDQ-D-20]), та змінами продуктивності праці (за опитувальником щодо виразності обмежень трудової діяльності [WLQ] на 12-му тижні). У пацієнтів, які отримували вортиоксетин, спостерігалось значне поліпшення за всіма показниками, як-от когнітивні функції, продуктивність праці та загальне функціонування (за WHODAS), порівняно з вихідним рівнем.

Первинний кінцевий результат свідчив про сильну кореляцію між показниками за PDQ-D-20 та WLQ ($r = 0,634$; $p < 0,001$). Це означає, що в пацієнтів, у яких завдяки терапії вортиоксетином поліпшилася когнітивна функція, відбувалося також підвищення продуктивності праці (Chokka et al., 2019). Кореляція була однаково значущою у тих, хто отримував вортиоксетин як засіб терапії першої лінії ($r = 0,679$; $p < 0,001$), і в тих, хто перейшов на вортиоксетин із попередньої антидепресивної терапії ($r = 0,577$; $p < 0,001$). Основні чинники зміни втрати продуктивності (оцінені за WLQ) спостерігалися у сферах організації робочого часу, психічно-міжособистісних вимог і продуктивності праці.

За 52 тижні також спостерігалось значуще поліпшення результатів порівняно з вихідним рівнем у загальній популяції та в тих, хто отримував вортиоксетин як засіб лікування першої лінії або перейшов на вортиоксетин із попередньої терапії антидепресантами. Упродовж 12 місяців показники за WHODAS наблизилися до нормативних, тобто функціонування пацієнтів досягнуло доклінічного рівня (Chokka et al., 2019). Ефективність лікування вортиоксетином щодо відновлення функціонування та продуктивності праці оцінювали в дослідженні TREVIDA за участю 242 пацієнтів із ВДР. Було досягнуто поліпшення загального показника за SDS на $-5,4 \pm 7,6$ бала до 3-го місяця ($p < 0,01$), а втрата продуктивності праці (за опитувальником щодо продуктивності праці та зниження активності [WPAI]) зменшилася із 58,7 до 40,9 %. Також спостерігалися позитивні кореляції між показниками функціональної інвалідності, тяжкості депресії та когнітивних функцій (Yang et al., 2021).

Висновки

Окрім редукції гострих симптомів, ключовою метою лікування пацієнтів із ВДР, як зазначають P. Chokka et al., є відновлення функціонування. Хоча вибір антидепресантів — це складний процес, що потребує врахування кількох чинників, зокрема ефективності за невідкладної та довготривалої терапії, переносимості та дотримання режиму лікування, а також цілеспрямованого контролю залишкових симптомів. Ключові аспекти поліпшення функціонування при лікуванні депресії передбачають досягнення ефективності за всіма параметрами, як-от настроїв, когнітивні функції та соматичні симптоми.

В огляді представлено переконливі аргументи на користь того, що є всі підстави розглядати вортиоксетин як засіб першої лінії для лікування пацієнтів із ВДР. Ефективність вортиоксетину щодо редукції таких симптомів, як ангедонія, зниження емоційного сприйняття та реагування, підвищена тривожність і когнітивна дисфункція, сприяє персоналізованому підходу до лікування осіб із зазначеними проблемами, особливо коли вони зберігаються як залишкові симптоми, перешкоджаючи тривалому поліпшенню функціонування. Застосування низки персоналізованих інструментів оцінювання ефективності призначуваної терапії допомагає пацієнтам визначати власні пріоритетні цілі лікування та здійснювати подальше відстежування поліпшення рівня функціонування на індивідуальному рівні.

Підготувала **Наталія Купко**

①