R. Feng, P. Wang, C. Gao і співавт.

Ефективність сертраліну в лікуванні та профілактиці післяінсультної депресії: метааналіз

Розповсюдженість післяінсультної депресії (ПІД) дуже висока в усьому світі (Hackett M.L., Pickles K., 2015; Ayerbe L. et al., 2013; Arseniou S. et al., 2011). Метааналіз епідеміологічних даних (61 когортне дослідження за участю 25 488 осіб) виявив, що депресія протягом 5 років після інсульту мала місце в 31% пацієнтів (De R.A. et al., 2014).

ПІД здатна негативно впливати на когнітивний статус і звичайну повсякденну діяльність індивіда, сповільнювати відновлення хворого та збільшувати навантаження на осіб, які його доглядають (Ayerbe L. et al., 2013). Етіологічні механізми ПІД, у тому числі психологічні, соціальні та біологічні фактори, дотепер остаточно не встановлені (Hackett M.L. et al., 2005).

Було показано, що сертралін, один із селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), є ефективним у лікуванні та профілактиці ПІД, але наявні щодо цього дані є суперечливими. Так, дослідження V. Murray і співавт. (2005) продемонструвало, що терапія сертраліном не забезпечує статистично достовірного ефекту при малих і великих депресивних епізодах. Натомість в інших дослідженнях були виявлені позитивні впливи цього препарату (Spalletta G., Caltagirone C., 2003; Guo R.-Y. et al., 2009). Так, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні A. Rasmussen і співавт. (2003) сертралін характеризувався істотним профілактичним впливом та нижчою кількістю побічних реакцій у порівнянні з плацебо. З іншого боку, A. Burns і співавт. (1999) показали, що упродовж лікування сертраліном не було зафіксовано змін за Скандинавською шкалою інсульту (СШІ, Scandinavian Stroke Scale) та індексом Бартела (ІБ). Отже, доказів для підтвердження ефективності сертраліну при ПІД наразі недостатньо.

На сьогодні наявні кілька систематичних оглядів, присвячених застосуванню СІЗЗС у лікуванні та профілактиці ПІД (Hackett M.L. et al., 2004; Bhogal S.K. et al., 2010; Xu X. et al., 2016; Robinson R.G., Jorge R.E., 2016; Yi Z.M. et al., 2010; Salter K.L. et al., 2013; Hackett M.L. et al., 2005). У зв'язку зі значними відмінностями методів, застосованих у цих дослідженнях, їхні результати не можуть бути узагальнені (Salter K.L. et al., 2013). Дослідження S.K. Bhogal і співавт. (2010) показало, що СІЗЗС здатні зменшувати вираженість симптомів ПІД, але профілактична ефективність підтверджена не була. Наскільки відомо авторам, дотепер не виконано жодної наукової роботи, що описує ефективність сертраліну в разі ПІД чи оцінює зменшення неврологічних розладів після застосування цього препарату. Таким чином, є потреба в систематичних оглядах та метааналізах із зазначеного питання.

Цей метааналіз мав на меті оцінити ефективність сертраліну в лікуванні та профілактиці ПІД. У роботу було включено всі рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і самоконтрольовані дослідження (СКД) сертраліну в терапії та профілактиці ПІД, результати яких були опубліковані англійською або китайською мовою.

Методи

Автори провели пошук у базах даних PubMed, Embase, Scopus, Clinical Trials.gov, CNKI, Wan fang, VIP та Кокранівському реєстрі контрольованих досліджень від моменту їх заснування до квітня 2017 р. включно. До метааналізу було включено РКД і СКД за участю пацієнтів з діагнозом інсульту, де контрольні групи підлягали лікуванню стандартними методами або плацебо, а експериментальні – отримували терапію сертраліном у будь-якій дозі з будь-яким шляхом введення. У ролі первинних кінцевих точок застосовувалася оцінка депресії за різними шкалами (перевагу надавали шкалі депресії Гамільтона) та частота ПІД. Вторинними кінцевими точками слугували оцінка за ІБ (Mahoney F.I., Barthel D.W., 1965), шкалою функціональної незалежності (Mcpherson K.M. et al., 1996), шкалою благополуччя ВООЗ (Heun R. et al., 2010) або коротким опитувальником стосовно стану здоров'я (36 пунктів; Ware J.E. et al., 1993); СШІ (Aberg E. et al., 1985), шкалою інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) (Brott T. et al., 1989). Побічні ефекти оцінювалися за шкалою пов'язаних з лікуванням симптомів (TESS), шкалою побічних ефектів Udvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) та частотою виникнення.

Автори ретельно проаналізували виявлені джерела. Статистичний аналіз було проведено за допомогою програмного обладнання RevMan 5.3. Дані представлені як зважені середні відмінності (ЗСВ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ) або відношення ризиків (ВР). Результати вважалися достовірними при p<0,05. Окремо було проведено аналіз підгруп пацієнтів із депресією та без неї на момент включення в дослідження, віком понад 70 та до 70 років, чоловічої та жіночої статі.

Результати

У 8 базах даних було виявлено 743 релевантні дослідження, але після виключення дублікатів, невідповідних і недоступних у повній версії матеріалів для аналізу залишилося 11 наукових робіт, з яких 7 статей стосувалися лікування ПІД, а 4 – профілактики. Загалом у дослідження було включено 1258 учасників (971 з РКД та 287 із СКД).

Первинні кінцеві точки

Шкали оцінки депресії наприкінці лікування. У цей аналіз було включено 6 досліджень. Узагальнення виявило значну перевагу сертраліну над лікуванням контрольних груп (ЗСВ -6,38; 95% ДІ від -8,63 до -4,14; p<0,00001). Для пацієнтів, середній вік яких становив понад 70 років, статистично достовірного ефекту сертраліну виявлено не було (ЗСВ -4,48; 95% ДІ від -9,78 до 0,83; p=0,10). Для осіб віком до 70 років у групах сертраліну спостерігалася більш виражена позитивна динаміка, ніж у групах контролю (ЗСВ -7,42; 95% ДІ від -10,01 до -4,84; p<0,00001).

У групах, де співвідношення чоловіків і жінок становило >1, були зафіксовані переваги сертраліну (ЗСВ -7,42; 95% ДІ від -10,01 до -4,84; p<0,0001). Однак при аналізі груп досліджень зі співвідношенням чоловіків та жінок <1 такого результату виявлено не було (ЗСВ -4,48; 95% ДІ від -9,78 до -0,83; p=0,10).

Частота ПІД наприкінці лікування. Поширеність ПІД була описана в 3 дослідженнях. Узагальнений аналіз виявив зниження ризику ПІД на тлі прийому сертраліну в дослідженнях із низьким показником статистичної гетерогенності (ВР 0,48; 95% ДІ 0,35-0,67; p<0,0001).

Вторинні кінцеві точки

Здатність виконувати рутинні справи наприкінці дослідження. Було проаналізовано 7 досліджень. Аналіз показав, що покращення було більш вираженим у групах сертраліну, утім, результати були досить гетерогенними (ЗСВ 11,48; 95% ДІ 4,18-18,78; p=0,002).

Для пацієнтів із депресією, виявленою на момент включення в дослідження, ЗСВ склала 14,27 (95% ДІ 4,67-23,88; p=0,004). За відсутності депресії на момент включення в дослідження статистично достовірна відмінність виявлена не була (ЗСВ 5,27; 95% ДІ від -4,80 до 15,34; p=0,31). Так, сертралін був більш ефективним у пацієнтів із діагностованою на момент включення в дослідження депресією.

У групі, середній вік учасників якої становив понад 70 років, статистично достовірних переваг сертраліну виявлено не було (ЗСВ 4,74; 95% ДІ від -4,06 до 13,53; p=0,29), натомість у групі пацієнтів віком до 70 років дані свідчили на користь сертраліну (ЗСВ 14,59; 95% ДІ 4,50-24,68; p=0,005).

Також не було зафіксовано достовірної різниці в групах зі співвідношенням чоловіків і жінок <1 (ЗСВ 19,67; 95% ДІ від -1,50 до 40,84; p=0,07), в той час як у групах зі співвідношенням чоловіків та жінок >1 ефект сертраліну переважав ефект контрольного лікування (ЗСВ 7,31; 95% ДІ 3,35-11,27; p=0,0003).

Шкали неврологічних розладів наприкінці лікування. Було проаналізовано 4 дослідження. ЗСВ дорівнювала -3,44 (95% ДІ від -6,66 до -0,21; p=0,04). У групі сертраліну покращення було дещо більш вираженим, але спостерігалася значна гетерогенність.

Побічні ефекти наприкінці лікування. З-поміж проаналізованих досліджень у 38 з'ясувалося, що частота побічних ефектів істотно не відрізнялася в групах сертраліну та контролю (ВР 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06; p=0,33). Найбільш поширені побічні ефекти включали шлунково-кишкові розлади, головний біль, запаморочення та підвищення рівнів аланін- та аспартатамінотрансферази. Кількість пов'язаних із лікуванням побічних реакцій була дещо нижчою в групах сертраліну (ВР 0,37; 95% ДІ 0,25-0,55; p<0,00001). Такі реакції включали тяжкі кардіоваскулярні події, рецидиви інсульту, випадки госпіталізації, смерть.

Аналіз чутливості. Аналіз чутливості підтвердив достовірність отриманих висновків, окрім результатів за шкалами депресії та здатністю виконувати повсякденні справи. Для проведення цього аналізу були виключені нерандомізовані та не подвійні сліпі дослідження, що змінило узагальнені результати таким чином: показники для шкал депресії – ЗСВ -2,28 (95% ДІ від -4,16 до 0,04; p=0,05); поширеність ПІД – ВР 0,57 (95% ДІ 0,37-0,88; p=0,01); здатність виконувати рутинні справи – ЗСВ 2,80 (95% ДІ від -2,66 до 8,26; p=0,32); шкали неврологічних розладів – ЗСВ -4,47 (95% ДІ від -7,91 до -1,02; p=0,01); ВР побічних ефектів при лікуванні ПІД – 0,90 (95% ДІ 0,79-1,02; p=0,09).

Оцінка якості досліджень. Включені до аналізу дослідження характеризувалися помірною якістю; рандомізація та засліплення використовувалися в 5 дослідженнях. Тест Еггера показав, що упередженість публікацій не вплинула на висновки аналізу.

Обговорення

До цього аналізу увійшло 1258 пацієнтів, які взяли участь у 41 дослідженні. Було встановлено, що лікування сертраліном характеризувалося перевагами над плацебо та стандартною терапією відповідно до всіх проаналізованих кінцевих точок, у тому числі шкал депресії, частоти ПІД, шкал неврологічних розладів і здатності до виконання рутинних справ. Таким чином, було підтверджено, що **в пацієнтів з інсультом лікування сертраліном є безпечним і має протекторну дію**. Однак стосовно шкал оцінки депресії, шкал неврологічних розладів і здатності виконувати звичну повсякденну діяльність відзначалася значна гетерогенність даних.

Цей метааналіз виявив, що сертралін знижував оцінку за шкалами депресій, особливо в пацієнтів із ПІД чоловічої статі віком до 70 років. Це суперечить даним X. Xu і співавт. (2016), які вказують, що у хворих жіночої статі сертралін є більш ефективним. Слід зазначити, що третина досліджень, включених до цього систематичного огляду, виокремлюють жіночу стать як фактор ризику ПІД (De R.A. et al., 2014). У ході аналізу чутливості після виключення досліджень низької якості зменшення проявів депресії на тлі лікування сертраліном у порівнянні з контрольними групами зафіксовано не було, що відповідає даним Y. Chen і J.J. Guo (2006). Низька якість включених до аналізу досліджень й обмежена популяція пацієнтів могли вплинути на точність результатів, тому висновки слід інтерпретувати з обережністю.

Це дослідження показало, **що сертралін є безпечним і чинить протекторний вплив щодо ПІД. Ранній початок застосування сертраліну дозволяв запобігти розвитку ПІД, що відповідає результатам систематичного огляду M.L. Hackett і співавт. (2005). Автори останнього показали, що СІЗЗС знижують ВР захворюваності на ПІД. У порівнянні зі стандартним лікуванням і плацебо сертралін добре переносився і навіть зменшував кількість пов'язаних з лікуванням побічних реакцій**. Цей результат відрізняється від результатів попереднього метааналізу із зазначеного питання (Xu X. et al., 2015).

Сертралін покращував здатність до виконання рутинних справ і зменшував вираженість неврологічних розладів. Після виключення з аналізу досліджень низької якості деякі висновки змінилися, що відповідає даним, отриманим X. Xu і співавт. (2015) та Y. Chen і співавт. (2006).

Це дослідження має певні обмеження. По-перше, оскільки авторам не вдалося отримати повний текст 2 досліджень, певна інформація може бути втрачена. По-друге, учасники з тяжкими когнітивними розладами, афазією та тяжким інсультом були виключені з проаналізованих досліджень. По-третє, дози сертраліну в різних дослідженнях варіювали, що не дає змоги визначити оптимальне дозування. По-четверте, проаналізованим дослідженням була властива висока гетерогенність унаслідок впливу численних факторів (застосування різних шкал депресії, різна тактика ведення пацієнтів контрольної групи, різні демографічні характеристики тощо). По-п'яте, в деяких дослідженнях довірчі інтервали були досить широкими, що знижує точність визначення ефекту препарату. Автори також відзначають, що тривалість втручання була недостатньою, оскільки лікування слід продовжувати протягом 6 міс після ліквідації ПІД (Hackett M.L. et al., 2014).

Своєю чергою, перевагами дослідження є велика кількість проаналізованих баз даних (англійською та китайською мовами), задовільний аналіз чутливості й аналіз підгруп досліджень, відносно низька статистична гетерогенність.

Висновки

Таким чином, цей метааналіз з'ясував неоднозначність ролі сертраліну при ПІД у попередніх дослідженнях. Результати метааналізу свідчать, що сертралін є безпечним та ефективним у лікуванні ПІД, хоча до отриманих результатів слід ставитися з обережністю, оскільки проведений аналіз чутливості дещо змінив висновки. Для остаточного визначення протекторної ролі сертраліну при ПІД потрібна більша кількість масштабних багатоцентрових РКД.

Feng R., Wang P., Gao C. et al. Effect of sertraline in the treatment and prevention of poststroke depression: a meta-analysis. Medicine. 2018; 97 (49): p.e13453.

Переклала з англ. ***Лариса Стрільчук***

Стимулотон®

Європейський сертралін

Переваги Стимулотону® в лікуванні депресії та тривожних розладів:

- **Сертралін — препарат першого вибору для лікування депресії за співвідношенням ефективності та переносимості[1]**
- **Стимулотон має показання до застосування у дітей, віком від 6-ти років[2]**
- **Зручний режим дозування — один раз на добу[2]**
- **Кращий вибір з СІЗЗС при кардіоваскулярній патології[3]**
- **Сертралін — оптимальний препарат для лікування перинатальної депресії**
- **Доведена біоеквівалентність оригінальному сертраліну[4]**
- **Володар Премії за Інновацію 2004 року**
- **Єдиний європейський сертралін, представлений в Україні у двох дозах 50 мг і 100 мг**

1. Cipriani A et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009 Feb 28;373(9665):746-58. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Стимулотон. 3. Hillel W Cohen et al. Excess risk of myocardial infarction in patients treated with antidepressant medications: association with use of tricyclic agents. The American Journal of Medicine, 2000, vol.108, Issue 1, Pages 2–8. 4. Clinical Expert Report on Stimuloton® film-coated tablets (2000).

Склад та форма випуску: табл. в/о 50 мг блістер, № 30; табл. в/о 100 мг блістер, № 28. **Показання.** Великі депресивні епізоди; запобігання рецидиву великих депресивних епізодів; панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії; обсесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей віком 6-17 років; соціальний тривожний розлад; посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин; одночасне застосування з інгібіторами МАО. **Побічні реакції.** Фарингіт, анорексія, збільшення апетиту, безсоння, неспокій, збудження, нервозність, запаморочення, головний біль, сонливість, шум у вухах, серцебиття, припливи, діарея, сухість у роті, нудота. **Категорія відпуску.** Відпускається за рецептом лікаря. **Р.П.** № UA/3195/01/01–02.
Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Детальная інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів.

Представник виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

EGIS