

Частота і вартість небажаних подій та асоційовані витрати при лікуванні антидепресантами: результати систематичного огляду, мережевого метааналізу й економічного моделювання

Великий депресивний розлад уражає приблизно 350 млн людей у всьому світі та є 13-ю причиною втрати здоров'я, за даними дослідження глобального тягаря хвороб [1, 2]. Антидепресанти є основними засобами лікування великого депресивного розладу. Як показали попередні дослідження, препарати цього класу мають подібну ефективність, але можуть істотно різнитися за профілем побічних ефектів [3, 6-10]. Такі явища, як тривожність, безсоння, сексуальна дисфункція, зміни маси тіла, ангедонія (нездатність отримувати задоволення), виникають практично в кожного другого пацієнта з депресією та можуть посилюватися під впливом антидепресантів, що часто стає причиною відмови від лікування [3, 4]. Отже, актуальні порівняльні дані щодо побічних ефектів можуть допомогти клініцистам підбирати антидепресанти для лікування своїх пацієнтів.

Економічні наслідки побічних ефектів було оцінено лише для деяких антидепресантів і ніколи не вивчалися глобально. Отже, це дослідження мало такі завдання:

1. Систематизувати рандомізовані контрольовані дослідження без географічних обмежень, у яких вивчалися побічні ефекти різних антидепресантів.
2. Узагальнити результати щодо відносної безпеки антидепресантів за допомогою мережевого метааналізу (network meta-analysis, NMA).
3. Провести систематичний пошук літератури, щоб визначити витрати та використання ресурсів у європейських країнах, пов'язані з лікуванням депресії, включаючи витрати у зв'язку з побічними ефектами.
4. Розробити економічну модель лікування депресії, щоб об'єднати результати NMA з даними про витрати, і надати порівняльну оцінку витрат, пов'язаних із застосуванням різних антидепресантів в окремих країнах.

Досліджували частоту 5 побічних ефектів, які були визначені як важливі під час терапії депресії (сексуальна дисфункція, зміна маси тіла, безсоння, тривога й ангедонія). Об'єктами аналізу стали 8 антидепресантів: дулоксетин, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін, тразодон, венлафаксин і вортіоксетин. Цей ряд представляє 3 основні фармакологічні класи, які найчастіше застосовуються в клінічній практиці: селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антагоніст й інгібітор зворотного захоплення серотоніну (тразодон) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну. Для побудови економічної моделі збирали дані про витрати на лікування депресії в 9 європейських країнах: Болгарії, Греції, Італії, Португалії, Польщі, Румунії, Словаччині, Угорщині та Чехії. Завдяки включенню східноєвропейських країн зі спорідненими популяціями отримані дані можуть бути актуальними для України.

Систематичний огляд і мережевий метааналіз

Пошук проводили в базах даних Medline, Embase, PsycINFO та Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) у лютому 2021 р. Із 610 знайдених публікацій 67 повних текстів було досліджено на придатність, а 47 було включено до клінічного огляду. Усі дослідження були рандомізованими контрольованими з подвійним засліпленням і включали дорослих із великим депресивним розладом. Більшість досліджень (n=30) мали тривалість лікування 8 тиж. Лікування тривало 6 тиж у 5 дослідженнях, 9 тиж – іще в 5 дослідженнях, 10 тиж – у 2 дослідженнях, 12 тиж – у 5 дослідженнях.

Для кожного антидепресанту спостерігалися варіації в дозах, що використовувалися в дослідженнях. Окрім того, в деяких випробуваннях застосовували фіксовані дози, а в інших – гнучке дозування. Для включення в NMA всі дослідження кожного антидепресанту було згруповано разом незалежно від дози.

Із досліджень, включених до NMA, випадки безсоння було зареєстровано в 36 дослідженнях. Тривога була зареєстрована в 10 дослідженнях, тоді як ангедонія не була зареєстрована в жодному дослідженні. Сексуальну дисфункцію було зареєстровано в 15 дослідженнях. Про зміни маси тіла пацієнтів кількісно повідомляли у 21 дослідженні. У 8 дослідженнях зазначалося, що не було статистично значущих або клінічно значущих змін маси тіла, але не було надано достатніх даних для їх включення в NMA.

Порівняльна характеристика переносимості антидепресантів

Результати NMA для 4 небажаних явищ наведено на рисунку 1. Для кожного антидепресанту розраховано відносний ризик (BP) настання конкретного побічного ефекту порівняно з плацебо, а також 95% довірчий інтервал (ДІ) та 95% прогностичний інтервал (ПІ).

Безсоння. З усіх досліджених антидепресантів лише тразодон спричиняв менший ризик безсоння порівняно з плацебо (BP 0,66; 95% ДІ 0,31-1,38). При лікуванні тразодоном найвища ймовірність того, що пацієнти матимуть найнижчі показники безсоння (97%), тоді як для всіх інших антидепресантів спостерігалася підвищення ризику порушень сну, з найвищими ризиками для сертраліну (BP 2,77; 95% ДІ 1,67-4,73), венлафаксину (BP 2,63; 95% ДІ 1,71-3,92) й есциталопраму (BP 2,02; 95% ДІ 1,32-3,17).

Тривога. Усі варіанти лікування, крім пароксетину, були пов'язані з нижчими показниками тривоги, ніж плацебо. Тразодон мав найнижчий показник (BP 0,13; 95% ДІ від <0,01 до 1,80) із 89% ймовірністю, що пацієнти матимуть найнижчий показник тривожності.

Сексуальна дисфункція. Усі варіанти лікування підвищували ризик сексуальної дисфункції порівняно з плацебо. Найнижчі показники мали вортіоксетин (BP 1,41; 95% ДІ 0,79-2,57) і тразодон (BP 1,84; 95% ДІ 0,60-9,07).



Рис. 2. Модель лікування депресії

Рис. 1. Результати мережевого метааналізу щодо частоти побічних ефектів

Примітки: всі результати наведено відносно плацебо, BP <1 вказують на нижчі показники. ДІ зображено синім кольором, ПІ – червоним кольором.

Зміна маси тіла. Зміна маси тіла була найбільшою в групах лікування флуоксетином (-1,01 кг; 95% ДІ від -1,40 до -0,60) і сертраліном (-1,00 кг; 95% ДІ від -1,36 до -0,65). Ані тразодон, ані венлафаксин не могли бути включені до NMA через відсутність даних щодо зміни маси тіла в дослідженнях, однак обидва препарати за цим показником істотно не відрізнялися від плацебо.

Економічна модель лікування депресії

Розробка економічної моделі ґрунтувалася на моделях депресії, в яких ураховувалися побічні ефекти [20-23], наявній технологічній оцінці антидепресантів [24, 25] та економічних моделях, розроблених для підтримки клінічних практичних рекомендацій Національного інституту вдосконалення медичної практики (NICE, Об'єднане Королівство) [26, 27].

Схематично модель наведена на рисунку 2. Вона була розроблена, щоб відобразити курс лікування депресії, тому мала часовий горизонт 14 міс, розподілений на 3 фази.

Оскільки аналіз зосереджувався на кількісній оцінці впливу різних побічних ефектів, було припущено, що за клінічною ефективністю досліджувані антидепресанти не відрізняються. Це припущення також підкріплюється попередніми систематичними оглядами ефективності, які загалом виявили дуже незначну різницю в оцінках ефективності з великим перекриттям довірчих інтервалів між різними антидепресантами [2, 27]. Імовірності досягнення ремісії, спонтанної ремісії та рецидиву було взято з економічних моделей, розроблених для клінічних рекомендацій NICE щодо лікування депресії в дорослих [27]. Імовірності становили 62, 20 і 55% відповідно для настання ремісії, спонтанної ремісії та рецидиву. Передбачалося, що 25% пацієнтів, у яких виникли побічні ефекти, припинять лікування початковим антидепресантом. Цей відсоток ґрунтувався на висновках клінічних експертів щодо попередньої оцінки NICE антидепресантів для лікування великої депресії [24]. Пацієнтам, які зазнали побічних ефектів, але не припинили лікування, в моделі присвоювали такі самі показники ремісії, як і пацієнтам, які не зазнали побічних ефектів.

Збір даних про витрати на лікування депресії та їхня обробка

Загалом було виявлено 3777 джерел, із них 187 повних текстів перевірено на відповідність вимогам, а зі 132 досліджень вилучено інформацію про витрати на лікування депресії в різних країнах Європи. Із 9 країн інтересу такі дані були визначені для Італії (8 досліджень), Чеської Республіки (4), Греції (3), Португалії (2), Угорщини та Польщі (по 1 дослідженню). Для Болгарії, Румунії та Словаччини літературних даних не було знайдено, тому оцінку витрат було отримано за допомогою місцевих експертів. З усіх досліджень лише в одному повідомлялося про витрати на лікування несприятливих явищ (сексуальної дисфункції та безсоння) в Греції [43]. Тому для решти країн провели додатковий пошук доказів щодо витрат на лікування несприятливих явищ. Про вартість лікування безсоння повідомлялося в 6 дослідженнях [20-23, 43], про сексуальну дисфункцію – в 5 дослідженнях [12, 20, 22, 23, 43], про зміну маси тіла – у 2 дослідженнях [22, 23], про тривогу – в 1 дослідженні [48].

У кожному дослідженні припускалося, що виникнення побічного ефекту потребуватиме одного або кількох додаткових візитів до лікаря загальної практики, причому більшість пацієнтів також потребуватиме додаткових візитів до спеціаліста, зазвичай до психіатра. Оскільки дані про витрати на психотерапію чи консультування в конкретній країні часто були недоступні, передбачалося, що кожен візит до них коштуватиме стільки ж, скільки і візит до психіатра. Крім того, в деяких дослідженнях враховувалося застосування додаткових ліків у разі небажаних явищ. Передбачалося, що зміна маси тіла більш ніж на 7% від початкової також призведе до позапланових витрат [28].

Дані про вартість антидепресантів для окремих країн надала компанія Angelini; вони є конфіденційними. Для узгодженості з методикою NMA препарати з негайним вивільненням було вилучено з моделі витрат. Обчислювали витрати на 1 мг, які були перетворені в щоденні витрати на ліки на основі рекомендованої дози для кожного антидепресанту згідно з його локальною інструкцією. Витрати на додаткове лікування психічного здоров'я та соціальну адаптацію було взято з дослідження витрат в Об'єднаному Королівстві з перерахуванням витрат на конкретну країну за паритетом купівельної спроможності [50]. Передбачалося, що зміна лікування потребуватиме 1 додаткового візиту до лікаря загальної практики, тоді як пацієнти зі стабільним захворюванням не матимуть додаткових витрат.

Результати моделювання: порівняння витрат у разі застосування різних антидепресантів

У таблиці 1 наведено загальні витрати на охорону здоров'я (в перерахунку на євро), пов'язані з кожним антидепресантом як початковою терапією. Загальні витрати на тразодон були найнижчими в усіх 9 оцінених країнах. Насамперед це було пов'язано зі зниженням частоти припинення лікування через меншу частоту побічних ефектів (особливо безсоння та тривоги, див. табл. 2). Отже, пацієнти, котрі приймали тразодон як початковий антидепресант, не потребували подальшого або розширеного лікування психічного здоров'я порівняно з більшістю інших антидепресантів. Витрати на лікування вортіоксетином були найвищими для 8 країн, у Чеській Республіці вони посідають друге місце після есциталопраму.

Обговорення

У цьому дослідженні методом НМА було синтезовано докази щодо частоти 4 поширених побічних явищ у разі застосування 8 популярних антидепресантів. Як і передбачалося, частота побічних ефектів істотно різнилась залежно від препарату. Тразодон мав найнижчі показники як тривоги, так і безсоння, а разом із вортіоксетином характеризувався найнижчим ризиком розвитку сексуальної дисфункції. Тразодон також мав схожі з плацебо результати щодо здатності спричиняти зміни маси тіла. Найвищі ризики спостерігалися для сертраліну (безсоння), пароксетину (тривога) та венлафаксину (сексуальна дисфункція).

Зважаючи на результати економічного моделювання, використання тразодону було пов'язане з найнижчими загальними витратами на лікування депресії в усіх 9 країнах, що досліджувалися. Сприятливі результати тразодону порівняно з іншими антидепресантами можуть відображати різні фармакологічні властивості цих засобів лікування [51, 52]. Тразодон був єдиним представником класу антагоністів та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Усі інші досліджувані антидепресанти були селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну або серотоніну та норадреналіну. Друге місце за найнижчою загальною вартістю лікування посів флуоксетин. Витрати на охорону здоров'я зазвичай були найвищими при використанні вортіоксетину.

Таблиця 1. Загальні витрати на охорону здоров'я (в перерахунку на євро), пов'язані з кожним антидепресантом як початковою терапією

	Болгарія	Чехія	Греція	Угорщина	Італія	Румунія	Словаччина	Польща	Португалія
Тразодон	3,272	3,261	3,282	3,275	3,363	3,269	3,208	3,827	3,312
Дулоксетин	3,376	3,552	3,473	3,503	3,589	3,524	N/A	4,129	3,466
Есциталопрам	3,411	3,716	3,448	3,422	3,511	3,392	3,435	4,097	N/A
Флуоксетин	N/A	N/A	3,374	0	3,430	3,322	N/A	3,916	3,358
Пароксетин	3,408	3,582	3,520	3,469	3,634	N/A	3,370	4,168	N/A
Сертралін	3,355	3,712	3,466	N/A	3,571	3,339	3,343	4,076	3,431
Венлафаксин	3,617	3,914	3,800	N/A	3,999	3,607	N/A	4,476	3,775
Вортіоксетин	3,668	3,560	3,439	3,575	3,542	3,566	3,421	4,089	3,690

Таблиця 2. Частота побічних ефектів у разі застосування різних антидепресантів

Терапія	Сексуальна дисфункція	Зміни маси тіла	Безсоння	Тривога
Тразодон	20%	<1%	5%	0%
Дулоксетин	22%	<1%	13%	4%
Есциталопрам	27%	<1%	12%	2%
Флуоксетин	19%	<1%	10%	3%
Пароксетин	33%	<1%	10%	9%
Сертралін	24%	<1%	17%	4%
Венлафаксин	63%	<1%	15%	3%
Вортіоксетин	14%	<1%	7%	4%

У підсумку частота ключових несприятливих подій, пов'язаних з антидепресантами, може впливати як на результати лікування пацієнтів, так і на витрати в системах охорони здоров'я. Тразодон мав найнижчий рівень побічних ефектів і призводив до найнижчих витрат у всіх 9 досліджуваних країнах Європи. Результати свідчать про те, що тразодон може бути раціональним вибором, коли метою є забезпечення ефективного лікування депресії з низьким рівнем побічних ефектів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Kearns B., Cooper K., Orr M., Essat M., Hamilton J., Cantrell A. The incidence and costs of adverse events associated with antidepressants: results from a systematic review, network meta-analysis and multi-country economic model. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2022 Jun 7; 18: 1133-1143.

Переклав з англ. Ігор Петренко

