Ризик, детермінанти та фармакотерапія депресії після гострого ішемічного інсульту

Депресія є поширеним ускладненням перенесеного інсульту, яке за браком адекватного лікування значуще погіршує прогноз. Пропонуємо до вашої уваги огляд результатів нещодавнього ретроспективного когортного дослідження L.K. Stein et al. «Risk, determinants, and pharmacologic treatment of depression following acute ischemic stroke» видання The Neurohospitalist (2023; 13 (1): 22-30), присвячений аналізу ризику й детермінант розвитку депресії у пацієнтів після гострого ішемічного інсульту (ГІІ). Крім того, автори оцінили моделі фармакотерапії постінсультної депресії (ПІД).

Постінсультна депресія є виліковним ускладненням інсульту, проте вона вражає приблизно третину пацієнтів, які перенесли інсульт (Hackett et al., 2014; Towfighi et al., 2017). Власне, ПІД погіршує функціональний і когнітивний статуси пацієнтів після інсульту, спричиняючи збільшення витрат на охорону здоров'я, знижуючи якість життя, збільшуючи смертність і ризик рецидиву (Towfighi et al., 2017; Bartoli et al., 2013; Razmara et al., 2017). Ці чинники зумовлюють актуальність дослідження L.K. Stein et al. (2023).

Як відомо, попередні оцінки ризику й предикторів ПІД в осіб похилого віку, наприклад порівняно з депресією після інфаркту міокарда (ІМ), продемонстрували, що, за даними програми безоплатної медичної допомоги пацієнтам віком ≥65 років у США Medicare, протягом перших 1,5 року після інсульту кумулятивний ризик розвитку депресії є приблизно на 50% вищим, ніж у тих, хто переніс ІМ. Крім того, у популяції пацієнтів Medicare тривога в анамнезі мала найсильнішу асоціацію з розвитком ПІД, і таких осіб рідше за інших виписували додому (Mayman et al., 2021).

L.K. Stein et al. прагнули оцінити ризик і детермінанти розвитку депресії, що виникла вперше у дорослих будь-якого віку з ГІІ без відомого анамнезу депресії, а також серед усіх, хто має медичне страхування. Мета дослідження – оцінити використання фармакотерапії в реальній клінічній практиці. Унікальність представлених результатів полягає у використанні даних стаціонарних та амбулаторних пацієнтів – учасників національної програми, необмежених за віком або страховою компанією. Крім того, автори аналізували дані щодо медикаментозного лікування та використовували мінімальний 6-місячний ретроспективний період для виключення осіб із депресією в анамнезі та точнішого оцінювання ймовірності встановлення діагнозу депресії, що виникла вперше.

Вчені припустили, що детермінантами ПІД у популяції дорослих із ГІІ, які не є учасниками програми Medicare (як і в учасників), є психіатричні захворювання та вживання психоактивних речовин (ПАР) – імовірні біопсихосоціальні чинники, що сприяють розвитку ПІД. Під час дослідження висунуто припущення, що, попри часте призначення селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), значна частка пацієнтів із діагностованими випадками ПІД не отримуватиме фармакотерапію.

Матеріали та методи дослідження

Для аналізу було використано бази даних Marketscan Commercial Claims and Encounters та Medicare Supplemental and Coordination of Benefits Datasets щодо дорослих віком ≥18 років із 1 січня 2013 р. до 13 грудня 2017 р. Marketscan містить дані про понад 43 млн осіб і є унікальною за здатністю забезпечити національну репрезентативну вибірку даних дорослих осіб різного віку, які мають приватне та державне страхування (Health, 2018).

Визначали досліджувані випадки госпіталізації з приводу ГІІ з використанням коду I63.x Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, клінічної модифікації (МКХ-10-СМ), у позиції первинного діагнозу, який був попередньо валідований із позитивною прогностичною цінністю (PPV) ≥82% (McCormick et al., 2015). Випадки депресії визначали за допомогою кодів F32.0-F32.9, F33.0-F33.3, F33.8-F33.9, F31.3-F31.6, F34.1, F34.8-F34.9, F38.0-F38.1, F38.8, F41.2, F39 або F99 у будь-якій позиції, за стаціонарного або амбулаторного звернення. Таку методологію діагностування депресії раніше валідовано зі значенням PPV 89,47% (Fiest et al., 2014).

Демографічна інформація щодо учасників містила дані про їхній вік, стать, регіон проживання та відомості про основного очікуваного платника страхових внесків. Супутні захворювання визначали з використанням програмного забезпечення Clinical Classifications Software for ICD-10-PCS (beta version) для кодів клінічної класифікації за МКХ-10-СМ, зокрема цукровий діабет (ЦД), артеріальну гіпертензію (АГ), ішемічну хворобу серця (ІХС), застійну серцеву недостатність (СН), хронічні захворювання нирок, захворювання периферичних судин, алкоголізм, зловживання наркотичними препаратами та тривожність. Для оцінювання ризику смерті застосовували індекс коморбідності Чарльсона (Charlson Comorbidity Index [CCI]), який є валідним показником коморбідності при аналізі даних щодо оплати медичної допомоги (Austin et al., 2015). Когорту для аналізу відбирали серед усіх пацієнтів із ГІІ, госпіталізованих із 1 липня 2016 р. до 1 липня 2017 р. Мінімальний 6-місячний період ретроспективного аналізу коморбідної патології тривав із 1 січня до 30 червня 2016 р.; мінімальний 6-місячний період спостереження – із 2 липня до 31 грудня 2017 р. Наявність попередньої депресії визначали з 1 січня 2013 р. до 31 грудня 2015 р., а також за 6-місячний період ретроспективного спостереження супутньої патології перед госпіталізацією.

Анамнез депресії визначали за даними оплати медичної допомоги для стаціонарних та амбулаторних пацієнтів упродовж 2013-2015 рр., а також за 6-місячний ретроспективний період перед госпіталізацією з приводу ГІІ протягом 2016-2017 рр.

До аналізу не брали дані осіб, у яких діагностовано депресію протягом ретроспективного періоду до госпіталізації з приводу ГІІ зокрема, щоб переконатися, що депресія, яка виникла після ГІІ, із більшою ймовірністю є новим діагнозом. Амбулаторні рецепти на антидепресанти (АД) та антипсихотичні препарати (АПП) визначали за терапевтичним класом відповідно до класифікації IBM Micromedex Redbook. Окремі препарати згруповано за міжнародною непатентованою назвою.

Аналіз даних

L.K. Stein et al. оцінили базові характеристики на момент госпіталізації з приводу ГІІ, розрахували середні значення та стандартні відхилення для безперервних змінних, а також частоти та відсотки для категоріальних змінних. Побудовано криві Каплана-Мейєра для кумулятивного ризику розвитку депресії до 1,5 року після госпіталізації з приводу ГІІ та встановлено кумулятивний ризик розвитку депресії через 1 та 1,5 року відповідно. Автори виконали регресійний аналіз Кокса і представили відношення ризиків (ВР) та 95% довірчі інтервали (ДІ) для результатів пацієнтів із депресією, скориговані щодо віку, статі, виписки додому (проти іншої диспозиції), тривалості перебування в стаціонарі (на кожен додатковий день), введення тканинного активатора плазміногена, ендоваскулярного втручання, наявності ЦД, тривожності, алкоголізму, зловживання ПАР, АГ, ІХС, застійної СН, захворювання периферичних судин, хронічної ниркової недостатності, а також наявності

в анамнезі ГІ у попередньому періоді захворювання. Ці коригувальні змінні відібрано апріорі, оскільки вони є потенційними чинниками, що мають вплив на взаємозв'язок ГІ та депресії. Крім того, науковці використали модель Кокса, яка допомагає коректувати не окремі чинники ризику, а ССІ; цю модель скориговано за віком, випискою додому (проти іншої диспозиції), тривалістю перебування в стаціонарі (на кожен додатковий день), введенням тканинного активатора плазміногена, ендоваскулярним втручанням, наявністю тривожності, алкоголізму, зловживанням ПАР, АГ та ССІ (на кожен пункт збільшення). Серед осіб, у яких розвинулася ПІД, дослідники узагальнили частки тих, хто лікувався АД і АПП, та проранжували найпоширеніші призначувані препарати.

Результати

В експерименті взяли участь 8089 пацієнтів, середній вік яких становив 65,9±14,8 року; із них 43,4% – жінки; більшість пацієнтів (42,5%) – із півдня США; 80,5% застраховані у великих компаніях. Зловживання ПАР було найпоширенішою психіатричною коморбідністю, що виникала у 15,5% учасників; за нею слідувала тривожність – у 9,6%; 12,1% приймали АД і <1% – АПП до того, як у них трапився інсульт. Цереброваскулярні чинники ризику були поширеними в досліджуваній популяції, а 52,2% мали в анамнезі ГІ. Середнє значення ССІ – 2,9; середня тривалість перебування в стаціонарі – 3,8±4,7 дня. Меншість пацієнтів отримували лікування альтеплазою та ендоваскулярну терапію (9,4 і 3,1% відповідно), більшість виписано додому з можливістю відповідального самолікування або медичного обслуговування вдома (71,6%). Через рік кумулятивний ризик розвитку ПІД становив 13,4% (стандартна похибка 0,4), а через 1,5 року – 15,3% (стандартна похибка 0,5). Виписка додому пов'язана зі значуще нижчим ризиком депресії (ВР 0,54; 95% ДІ 0,48-0,61; p<0,0001), так само, як і чоловіча стать (ВР 0,76; 95% ДІ 0,67-0,86; p<0,0001). Наявність тривоги в анамнезі асоціювалася з найбільшим ризиком розвитку депресії (ВР 2,04; 95% ДІ 1,73-2,39; p<0,0001), а зловживання ПАР в анамнезі підвищувало ризик розвитку депресії помірно (ВР 1,29; 95% ДІ 1,09-1,51; p=0,0025). Зв'язку між зловживанням алкоголем в анамнезі та ризиком розвитку депресії не виявлено. Кожен додатковий день перебування в стаціонарі, а також додатковий рік віку пацієнтів корелювали зі збільшенням ризику розвитку депресії. Застосування ендоваскулярної терапії також пов'язане з більшим ризиком розвитку депресії (ВР 1,46, 95% ДІ 1,09-1,96, p=0,0120). Тоді як супутні захворювання не корелювали з ризиком розвитку депресії.

На думку L.K. Stein et al., досить цікавим є перелік АД та АПП, які призначали пацієнтам із депресією після інсульту. Серед 1059 осіб із діагнозом ПІД 68,8% лікувалися АД та 8,4% – АПП. Так, серед осіб із ПІД 330 (31,2%) не отримували АД після встановлення діагнозу; 523 (49,4%) призначено один АД, а 206 (19,5%) – більш ніж один АД. Найчастіше призначали сертралін – 208 пацієнтам (28,5%), есциталопрам –137 (18,8%), циталопрам – 124 (17%) та флуоксетин – 102 (14,0%). Це підтверджує прихильність лікарів і пацієнтів до сертраліну через його дієвість щодо терапії депресивних розладів завдяки редукції втоми та поліпшенню когнітивних функцій, а також мінімальній кількості побічних ефектів та фармакологічних взаємодій. Серед призначених АПП найчастіше фіксували кветіапін – у 54 пацієнтів (60,7%).

Обговорення

Серед дорослих пацієнтів різного віку з ГІ спостерігається стійко підвищений кумулятивний ризик уперше встановленого діагнозу ПІД упродовж 1,5 року після перенесеного ГІ. Понад двом третинам пацієнтів, які отримували фармакотерапію ПІД, найчастіше призначали СІЗЗС. Автори зазначають, що стратегії скринінгу та лікування ПІД потребують подальшого вивчення. Кумулятивний ризик розвитку ПІД становив 13,4% через рік і 15,3% – через 1,5 року. Як і в популяції Medicare, супутні психіатричні захворювання були пов'язані з більшим ризиком депресії, особливо тривожність в анамнезі, а також меншою мірою зловживання ПАР. L.K. Stein et al. визнають, що в пацієнтів, які отримують ендоваскулярну терапію, ймовірно, інсульт мав тяжчий перебіг, що пояснює відносно сильну асоціацію з діагнозом ПІД у згаданому аналізі. Відомо, що тяжкість інсульту є однією з найстійкіших детермінант ПІД, а наявність тісного соціального контакту була визнана захисним чинником у здійсненому в США Національному дослідженні здоров'я і тенденцій старіння (Towfighi et al., 2017; Kutlubaev et al., 2014; Simning et al., 2018).

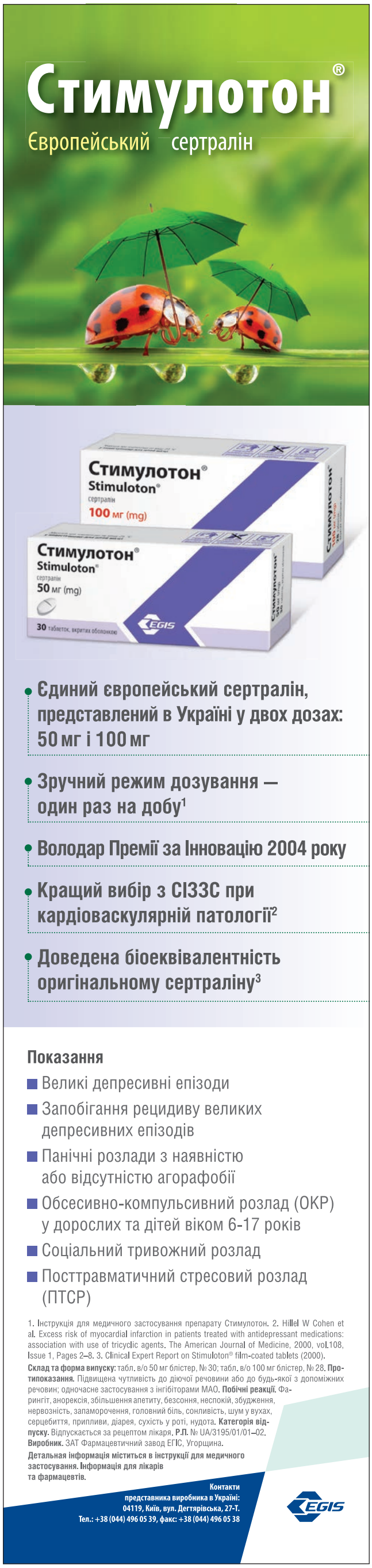
За даними дослідження L.K. Stein et al. (2023), сертралін був найчастіше призначуваний АД (28,5% пацієнтів із ПІД), потім есциталопрам (18,8%) та циталопрам (17,0%). Низка рандомізованих досліджень продемонстрували ефективність застосування сертраліну при ПІД (Lipsey et al., 1984; Andersen et al., 1994; Choi-Kwon et al., 2006; Murray et al., 2005). Метааналіз даних 1112 пацієнтів із ПІД, які отримували фармакотерапію, свідчить про її користь щодо досягнення ремісії депресії (об'єднане ВР 0,47; 95% ДІ 0,22-0,98) і зниження балів за шкалою оцінювання настрою (об'єднане ВР 0,22; 95% ДІ 0,09-0,52) (Hackett et al., 2008).

Як зазначають дослідники, за призначення СІЗЗС слід пам'ятати про можливі небажані ефекти. Важливим для популяції пацієнтів із інсультом є імовірний зв'язок між СІЗЗС і кровотечею та внутрішньочерепним крововиливом. Блокування зворотного захоплення серотоніну відбувається в нейронах, а також у плазматичній мембрані тромбоцитів (Hoirisch-Clapauch et al., 2014). Коли зворотне захоплення серотоніну блокується, це теоретично погіршує агрегацію тромбоцитів і підвищує ризик кровотечі.

Результати метааналізу D.G. Hackam et al. (2012) підтвердили підвищений ризик внутрішньомозкових і внутрішньочерепних крововиливів у пацієнтів, які приймали пероральні антикоагулянти, а також СІЗЗС; метааналіз D. Shin et al. (2014) – зв'язок між СІЗЗС та всіма типами інсульту, зокрема ГІ.

Проте незрозуміло, який відсоток пацієнтів припинили приймання АД протягом досліджуваного періоду або яких побічних ефектів вони могли зазнати. На додаток до потреби у встановленні супутніх захворювань або медикаментозних взаємодій, автори визнають, що, окрім фармакотерапії, є інші форми лікування ПІД. Деякі пацієнти та лікарі можуть відкласти початок фармакотерапії, спробувавши немедикаментозні методи, як-от когнітивно-поведінкова терапія. Зокрема, запропоновано декілька нейробіологічних механізмів розвитку ПІД: зниження вмісту нейротрофічного фактора головного мозку після інсульту та його вплив на нейропластичність; порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі; запалення; токсичність глутамату та зміни в складі моноамінів, наприклад серотоніну та норадреналіну (Villa et al., 2018; Liang et al., 2018; Ifergane et al., 2018; Maes et al., 2011). Вчені припускають, що найважливішим для фармакотерапії є те, що в ішемізованій тканині мозку порушується вміст амінів в аксонах, який призводить до зниження синтезу серотоніну й норадреналіну (Villa et al., 2018; Narushima et al., 2003; Bryer et al., 1992). Тож можливо, що пацієнти з ПІД найкраще реагують на СІЗЗС, інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну та трициклічні антидепресанти. Автори вважають, що також можлива взаємодія окремих нейробіологічних чинників, яка може зробити певний клас препаратів недостатньо адекватним. Імовірно, існує взаємодія нейробіологічних і психосоціальних чинників, зокрема соціальної підтримки та адаптації до інвалідності, що може пояснювати неповну залежність від фармакотерапії в популяції американців, які страждають на ПІД (Ng et al., 1995; Murphy, 1982; Whyte, et al., 2002).

Висновки

Актуальність представленого дослідження полягає в отриманні важливих даних щодо фармакотерапії депресії в реальних умовах. Успішне виявлення та лікування пацієнтів із ПІД має значущий потенціал для поліпшення функціонального відновлення та якості життя. Зважаючи на вплив настрою на когнітивні функції, кращий скринінг та адекватне лікування можуть покращити постінсультний когнітивний статус. Проте під час вибору фармакотерапії завжди необхідно зважувати потенціальні побічні ефекти, зокрема можливий вплив терапії СІЗЗС на такі функції, як пам'ять і комунікація (Lundström et al., 2020).

Підготував ***Денис Соколовський***