

Ефективна і безпечна терапія постінсультної депресії

Захворюваність на постінсультну депресію як найважливіший предиктор поганого відновлення повсякденної активності та зниження якості життя пацієнтів у світі залишається надвисокою. Депресія може мати множинні й тяжкі наслідки для лікування та реабілітації хворих після інсульту. До вашої уваги представлено огляд статті R. Feng et al., опублікованої в журналі Medicine (Baltimore) (2018; 97 (49): e13453), де викладено результати метааналізу даних щодо ефективності антидепресанту сертраліну для лікування депресії у пацієнтів, які перенесли інсульт.

У світі рівень захворюваності на постінсультну депресію є дуже високим (Hackett, Pickles, 2015; Ayerbe et al., 2013; Arseniou et al., 2011). Згідно з даними метааналізу R.A. De et al. (2014), який включав 61 когортне дослідження за участю 25 488 пацієнтів, депресія розвивалася у 31% випадків упродовж п'яти років після інсульту.

Постінсультна депресія значно погіршує когнітивні функції та повсякденну активність таких хворих, утруднює їхнє видужання і збільшує тягар для доглядальників (Ayerbe et al., 2013). Етіологічні механізми зазначених депресивних розладів (наприклад, психологічні, соціальні та біологічні чинники) допоки залишаються нез'ясованими (Hackett et al., 2005).

Сертралін як препарат групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) виявився ефективним для лікування постінсультної депресії. Попри те, що у дослідженні V. Murray et al. (2005) лікування сертраліном не було асоційоване зі статистично значущим поліпшенням при епізодах як великої, так і малої депресії, в інших роботах спостерігалися позитивні ефекти препарату (Spalletta, Caltagirone, 2003; Guo et al., 2009).

Як зазначають автори R. Feng et al., використанню СІЗЗС для лікування постінсультної депресії було присвячено декілька систематичних оглядів, але їхні результати неможливо об'єднати через значну неоднорідність застосованих методів (Bhogal et al., 2010; Xu et al., 2016; Robinson, Jorge, 2016; Yi et al., 2010;

Salter et al., 2013). Дані дослідження S.K. Bhogal et al. (2010) свідчать про те, що СІЗЗС можуть зменшувати ознаки постінсультної депресії. Дотепер не отримано належних доказів для підтвердження ефективності сертраліну при лікуванні постінсультної депресії. Автори наголошують на тому, що їм не вдалося знайти відповідні публікації з даними про зменшення неврологічного дефіциту та повсякденної активності внаслідок застосування згаданого препарату.

Метою представленого метааналізу, до якого увійшли результати всіх рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) і випробувань із самоконтролем, стала оцінка ефективності сертраліну в лікуванні постінсультної депресії.

Матеріали та методи дослідження

Джерела даних і стратегія пошуку

Вчені проаналізували матеріали з Американської національної бібліотеки медичної літератури Medline. Були використані бази даних PubMed, Embase, Scopus, ClinicalTrials.gov, Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань, CNKI, Wan fang та VIP.

Критерії відбору та оцінювання результатів

До наведеного аналізу увійшли дані РКД та випробування із самоконтролем, у яких пацієнти на початковому рівні мали клінічний діагноз інсульту, учасники контрольних груп отримували стандартну терапію або плацебо,

а експериментальних — сертралін у будь-яких дозуваннях та формах.

До первинних результатів метааналізу були включені: показники визначення ступеня депресії, переважно за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAMD); аналіз захворюваності на постінсультну депресію.

До вторинних результатів увійшли:

- Повсякденна активність, яку оцінювали за:
 - індексом Бартела (БІ) (Mahoney, Barthel, 1965);
 - шкалою функціональної незалежності (FIM) (Mcpherson et al., 1996);
 - шкалою самопочуття Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (Heun et al., 2010);
 - коротким 36-позиційним опитувальником з оцінювання стану здоров'я (SF-36) (Ware et al., 1993).
- Неврологічний дефіцит, який визначали за:
 - скандинавською шкалою інсульту (SSS) (Aberg et al., 1985);
 - шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) (Brott et al., 1989).
- Несприятливі ефекти, які встановлювали за:
 - стандартною міжнародною шкалою оцінювання несприятливих ефектів (TESS);
 - шкалою оцінки побічних ефектів від Комітету із клінічних досліджень (UKU);
 - частотою побічних ефектів.

Отримання даних та аналіз якості

На першому етапі аналізу визначали авторів, рік публікації,

географічну локалізацію дослідження, джерела фінансування, дизайн (про- чи ретроспективне, рандомізоване або спостережне, наявність і тип контролю, сліпе чи відкрите), популяцію, розмір вибірки, тривалість подальшого спостереження, застосовані антидепресанти (дозування, тривалість, час приймання) та результати.

На другому етапі незалежно вивчали якість випробувань: рандомізацію; засліплення, приховування розподілу; опис учасників; узгодженість показників на вихідному рівні; надійність оцінювання даних.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення RevMan 5.3 (Копенгаген: Північний кокранівський центр, 2014). Безперервні змінні описували зваженими різницями середніх (ЗРС) із 95% довірчими інтервалами (ДІ), а відносний ризик (ВР) використовували для опису категоріальних даних із 95% ДІ. Як порогове значення для статистичної значущості брали $p < 0,05$. Статистичну неоднорідність досліджень оцінювали за індексом гетерогенності (ІГ) (Higgins, Green, 2011). Зокрема, за показників $ІГ > 50\%$ або $p < 0,10$ використовували модель із випадковими ефектами для обчислення об'єднаних оцінок, а в інших — модель із фіксованим ефектом.

Підгрупи розподілили за такими принципами:

- учасники з/без депресії на момент включення;
- середній вік > 70 або < 70 років;
- співвідношення статей (чоловіки/жінки > 1 та чоловіки/жінки < 1);
- тип контролю (РКД порівняно з дослідженнями із самоконтролем).

Продовження на стор. 7

Таблиця. Порівняння бальних оцінок депресії наприкінці лікування									
Дослідження або підгрупа	Експериментальна група			Контрольна група			Середня різниця		
	Середнє значення	SD	Загалом	Середнє значення	SD	Загалом	Зважена, %	ІЗ, МВЕ, 95% ДІ	
Cao, 2003	13,8	1,7	50	23,6	2,6	52	18,8	-9,80 (від -10,65 до 8,95)	
Guo, 2009	14,82	8,05	40	17,61	8	40	13,1	-2,79 (від -6,31 до 0,73)	
Murray, 2005	11,5	10,5	41	12,6	8,9	35	11,2	-1,10 (від -5,46 до 3,26)	
Murray, 2005	8,4	7,3	21	11,1	8,1	26	11,1	-2,70 (від -7,11 до 1,71)	
Spalletta, 2003	13,2	7,1	20	21,7	5,8	20	11,9	-8,50 (від -12,52 до 4,48)	
Tain, 2016	6,3	3,5	35	13,7	3,7	35	17,4	-7,40 (від -9,09 до 5,71)	
Xie, 2005	30,9	7,1	65	39,7	5,3	65	16,4	-8,80 (від -10,95 до 6,65)	
Загалом (95% ДІ)			272			273	100,0	-6,38 (від -8,63 до 4,14)	
Гетерогенність: $Tau^2 = 6,78$; $\chi^2 = 38,34$; $df = 6$ ($p < 0,00001$); $F = 84\%$. Перевірка загального ефекту: $Z = 5,57$ ($p < 0,00001$); переваги (групи терапії сертраліном і контролю). Примітки: SD – стандартне відхилення; ІЗ – інтервальна змінна; МВЕ – модель випадкових ефектів; Tau^2 – показник дисперсії між дослідженнями; χ^2 – критерій узгодженості; F – F-критерій Фішера; Z – Z-критерій Фішера.									-20 -10 0 10 20 Експериментальна групаКонтрольна група

Ефективна і безпечна терапія постінсультної депресії

Закінчення. Початок на стор. 3

Результати дослідження Вибір та характеристика досліджень

Після проведеного пошуку до підсумкового дослідження було включено 11 публікацій (Murray et al., 2005; Spalletta, Caltagirone, 2003; Guo et al., 2009; Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999; Cao et al., 2003; Tian, 2016; Zifko et al., 2002; Xie et al., 2005; Gao et al., 2014; Almeida et al., 2006). Із них у дев'яти статтях висвітлено дані РКД, у двох — випробування із самоконтролем. До розглянутого метааналізу увійшли дані 1258 учасників: 971 — РКД, 287 — дослідження із самоконтролем. Відповідно до отриманих результатів, чотири з них налічували 36 робіт (Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999; Almeida et al., 2006).

За ступенем епізодів депресії (великого і малого) та тривалістю спостереження (24 і 52 тижні), два дослідження включали по два випробування відповідно (Murray, Arbin, 2005; Almeida et al., 2006). Категорії побічних ефектів були розподілені на 33 види, зокрема 28 — поширених, а п'ять — серйозних негативних явищ, що виникли на тлі лікування.

Первинні результати

Оцінка депресії наприкінці лікування. Було проаналізовано дані шести досліджень, одне з яких — із самоконтролем. Об'єднаний ефект продемонстрував значущу перевагу груп терапії сертраліном перед контрольними (ЗРС -6,38; 95% ДІ від -8,63 до -4,14; $p < 0,001$; ІГ 84%). У таблиці на С. 3 наведене порівняння бальних оцінок депресії наприкінці лікування.

Порівняння підгруп за середнім віком. Для пацієнтів із середнім віком > 70 років статистично значущого ефекту сертраліну не встановлено (ЗРС -4,48; 95% ДІ від -9,78 до 0,83; $p = 0,10$; ІГ 85%). Втім, для хворих із середнім віком < 70 років поліпшення показників при терапії сертраліном було суттєвим порівняно з контрольними групами (ЗРС 7,42; 95% ДІ від 10,01 до -4,84; $p < 0,001$; ІГ 84%). Неоднорідності між групами не виявлено (ІГ 0%).

Порівняння підгруп за співвідношенням статей. На вихідному рівні переваги мали хворі на терапії сертраліном зі співвідношенням чоловіки/жінки > 1 (ЗРС 7,42; 95% ДІ від -10,01 до -4,84; $p < 0,00001$; ІГ 84%). Різниця щодо показників у випробуваннях, де співвідношення чоловіки/жінки становило < 1 , була статистично незначущою (ЗРС 4,48; 95% ДІ від -9,78 до -0,83; $p = 0,10$; ІГ 85%). Неоднорідності між групами не виявлено (ІГ 0%).

Порівняння підгруп за типом контролю. Значущі статистичні відмінності встановлено між експериментальними та контрольними когортами пацієнтів

у РКД (ЗРС 6,05; 95% ДІ від -8,54 до -3,55; $p < 0,00001$; ІГ 87%). У підгрупі досліджень із самоконтролем було лише одне випробування (Spalletta et al., 2003). Неоднорідність між досліджуваними підгрупами виявилася низькою (ІГ 3,3%).

Вторинні результати

Повсякденна активність пацієнтів наприкінці лікування. Об'єднаний аналіз даних семи досліджень підтвердив вагоме поліпшення показника у групах терапії сертраліном; неоднорідність була високою (ЗРС 11,48; 95% ДІ 4,18-18,78; $p = 0,002$; ІГ 97%).

Порівняння підгруп щодо наявності/відсутності депресії при включенні у дослідження. ЗРС становила 14,27 для пацієнтів із депресією на момент початку спостереження (95% ДІ 4,67-23,88; $p = 0,004$; ІГ 97%). Неоднорідність між досліджуваними підгрупами виявилася низькою (ІГ 37,8%).

Порівняння підгруп за середнім віком. Статистично значущої різниці для учасників із середнім віком > 70 років не встановлено (ЗМС 4,74; 95% ДІ від -4,06 до 13,53; $p = 0,29$; ІГ 89%). Для хворих із середнім віком < 70 років виявлено суттєві відмінності на користь тих, хто отримував сертралін (ЗМС 14,59; 95% ДІ 4,50-24,68; $p = 0,005$; ІГ 97%). Неоднорідності між підгрупами не знайдено (ІГ 52%).

Порівняння підгруп за співвідношенням статей. Статистично значущої різниці для підгруп зі співвідношенням чоловіки/жінки < 1 не спостерігали (ЗРС 19,67; 95% ДІ від -1,50 до 40,84; $p = 0,07$; ІГ 99%). Для підгруп зі співвідношенням чоловіки/жінки > 1 виявлено ефективність сертраліну порівняно з контролем (ЗРС 7,31; 95% ДІ 3,35-11,27; $p = 0,0003$; ІГ 74%). Між підгрупами неоднорідність була низькою (ІГ 21%).

Підгрупи за типом контролю. Значущі статистичні відмінності зафіксовано в РКД (ЗРС 7,64; 95% ДІ 4,85-10,43; $p < 0,00001$; ІГ 72%). У випробуваннях із самоконтролем було лише два дослідження (ЗРС 28,87; 95% ДІ 20,69-37,04; $p < 0,00001$; ІГ 23%). Між підгрупами встановлено високу неоднорідність (ІГ 95,7%).

Оцінка неврологічного дефіциту та несприятливі явища наприкінці лікування

Автори проаналізували дані чотирьох досліджень (Guo et al., 2009; Burns et al., 1999; Tian, 2016; Gao et al., 2014). ЗРС становила -3,44 (95% ДІ від -6,66 до -0,21; $p = 0,04$). У групах терапії сертраліном спостерігали поліпшення порівняно з контролем; неоднорідність між групами була значущою (ІГ 82%).

У більшості досліджень зареєстровано побічні ефекти. Статистично значущої різниці у 38 роботах між групами терапії сертраліном

та контролю не виявлено (ВР 0,94; 95% ДІ 0,83-1,06; $p = 0,33$). Між випробуваннями встановлено помірну неоднорідність (ІГ 45%).

Поширені побічні явища. Аналіз об'єднаних даних 40 досліджень не продемонстрував статистично значущої різниці між групами терапії сертраліном і контролю (ВР 1,07; 95% ДІ 0,94-1,22; $p = 0,31$; ІГ 27%). Поширені несприятливі ефекти включали шлунково-кишкові симптоми, головний біль, запаморочення та підвищення рівня активності печінкових ферментів (аланінамінотрансферази та аспартат-амінотрансферази).

Серйозні небажані явища, потенційно пов'язані з терапією. Автори проаналізували дані двох робіт, до яких увійшли п'ять випробувань (Rasmussen et al., 2003; Burns et al., 1999). Менший ризик безстатистичної неоднорідності виявлено для груп терапії сертраліном (ВР 0,37; 95% ДІ 0,25-0,55; $p < 0,00001$; ІГ 0%). Небажані явища включали тяжкі серцево-судинні події, повторний інсульт, госпіталізацію та смерть.

Аналіз чутливості

Результати аналізу чутливості об'єднаних даних були надійними, за винятком оцінювання бальних показників депресії та дефіциту повсякденної активності. Після виключення даних нерандомізованих і неподвійних сліпих досліджень отримано такі результати:

- бальна оцінка депресії в кінцевій точці значуще змінилася порівняно з вихідним рівнем (ЗРС 2,28; 95% ДІ 4,16-0,04; $p = 0,05$; ІГ 0%);
- захворюваність на постінсультну депресію суттєво змінилася (ВР 0,57; 95% ДІ 0,37-0,88; $p = 0,01$; ІГ 31%);
- об'єднаний аналіз показників повсякденної активності змінився незначуще (ЗРС 2,80; 95% ДІ від -2,66 до 8,26; $p = 0,32$; ІГ 57%);
- показник ЗРС для неврологічного дефіциту становив -4,47 (95% ДІ від -7,91 до -1,02; $p = 0,01$; ІГ 0%);
- ВР для побічних ефектів при лікуванні постінсультної депресії — 0,90 (95% ДІ 0,79-1,02; $p = 0,09$; ІГ 40%);
- статистичної різниці щодо частоти загальних побічних ефектів між вихідним рівнем та кінцевою точкою не встановлено (ВР 1,02; 95% ДІ 0,89-1,16; $p = 0,79$; ІГ 14%).

Обговорення

Під час метааналізу було вивчено дані 11 досліджень, які включали 41 випробування за участю 1258 осіб. Терапія сертраліном виявилася ефективною: результати наприкінці лікування поліпшилися порівняно з вихідними значеннями, а саме бальні показники оцінювання депресії, частота захворюваності на постінсультну депресію, оцінка неврологічного дефіциту та повсякденної активності. Лікування сертраліном було безпечним і мало захисну дію у пацієнтів

з інсультом. Наприкінці спостереження виявлено значущу неоднорідність показників оцінювання депресії та неврологічного дефіциту, а також щоденної активності.

Дані метааналізу підтвердили сприятливий вплив сертраліну щодо зменшення симптомів постінсультної депресії, особливо в пацієнтів чоловічої статі (середній вік становив < 70 років). Низька якість включених випробувань та обмежена кількість учасників могли позначитися на обґрунтованості отриманих результатів, тому для підтвердження ефективності сертраліну при лікуванні постінсультної депресії потрібні багатоцентрові РКД вищої якості.

Вчені наголошують, що сертралін чинив захисну дію та виявився безпечним для досліджуваних пацієнтів. Препарат добре переносився і сприяв зниженню частоти серйозних побічних явищ, що підтверджує його про-тективний ефект. Терапія сертраліном ефективно поліпшувала повсякденну активність хворих і зменшувала ознаки неврологічного дефіциту.

Науковці вказують на певні обмеження стосовно проведеного аналізу. Так, наприклад, через гетерогенність даних аналізованих досліджень вони не змогли визначити оптимальне дозування сертраліну і тривалість курсу терапії. Було проведено масштабний пошук отриманих результатів у широкому спектрі онлайн-баз даних. Для забезпечення їхньої надійності вивчали чутливість випробування та здійснювали порівняльний аналіз різних груп пацієнтів; тобто дослідники оцінювали лише ефективність сертраліну, що сприяло зниженню методологічної неоднорідності.

Отримані дані щодо впливу терапії сертраліном на зниження частоти несприятливих явищ, як зазначають автори, допоможуть клініцистам і пацієнтам зробити кращий вибір стосовно лікування постінсультної депресії.

Висновки

Таким чином, отримані дані метааналізу свідчать про те, що роль сертраліну при лікуванні постінсультної депресії у попередніх дослідженнях була недооціненою. Наведені результати підтвердили, що сертралін є безпечним та ефективним лікарським засобом для лікування постінсультної депресії. Певні обмеження під час проведення аналізу вказують на необхідність проведення мульти-центрових масштабних РКД для подальшого підтвердження ефективності сертраліну.

Підготувала **Наталія Купко**

Стаття друкується за підтримки компанії
Pfizer Export B.V.

PP-ZOL-UKR-0008

Золофт®

оригінальний сертралін

Використовуйте переваги Золофту
у лікуванні тривожно-депресивних розладів:

1. Добре переноситься пацієнтами, у тому числі і з кардіальною патологією¹
2. Ефективність Золофту в умовах клінічної практики перевищує ефективність за даними клінічних досліджень²
3. Легкий режим дозування – один раз на добу



Література: 1. Glassman A., O'Connor C., Califf R., Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. JAMA, August 14, 2002–Vol 288, № 6: 701-709.

2. Lydiard R., Perera P., Batzar E., et al. From the Bench to the trench: A comparison of Sertraline treatment of Major Depression in Clinical research Patient Sample. Clin Psychiatry 1:5, October 1999. p. 154-162.

Золофт® (сертралін) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг; по 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування: Великі депресивні епізоди, запобігання рецидиву великих депресивних епізодів, панічні розлади з наявністю або відсутністю агорафобії, obsесивно-компульсивний розлад (ОКР) у дорослих та дітей 6–17 років, соціальний тривожний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). **Спосіб застосування та дози:** Сертралін приймати 1 раз на добу (вранці або ввечері). Таблетки сертраліну можна приймати незалежно від вживання їжі. Лікування депресії та ОКР слід розпочинати з дози 50 мг/добу; панічних розладів, ПТСР та соціального тривожного розладу – з 25 мг/добу, через 1 тиждень підвищуючи до 50 мг 1 раз на добу. Підлітки віком 13–17 років з ОКР: початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу. Діти віком 6–12 років: початкова доза становить 25 мг 1 раз на добу. Через 1 тиждень дозу можна збільшити до 50 мг 1 раз на добу. Більш детально – див. інструкцію. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад». Протипоказане одночасне застосування сертраліну разом з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) незворотної дії у зв'язку з ризиком розвитку серотонінового синдрому з проявами таких симптомів як збудження, тремор та гіпертермія. Розпочинати терапію сертраліном не можна щонайменше протягом 14 днів після припинення курсу лікування інгібітором МАО незворотної дії. Застосування сертраліну слід припинити щонайменше за 7 днів до початку терапії інгібітором МАО незворотної дії. Протипоказане одночасне застосування сертраліну та пімозиду. **Побічна дія:** Найчастішими проявами побічної дії були: фарингіт, зниження апетиту, посилення апетиту, безсоння, депресія, деперсоналізація, нічні жахи, відчуття тривожності, збудження, нервозність, зниження лібідо, бруксизм, запаморочення, сонливість, головний біль, парестезії, тремор, гіпертонус, дисгевзія, порушення уваги, порушення зору, дзвін у вухах, відчуття серцебиття, припливи, позіхання, діарея, нудота, сухість у роті, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, висипання, гіпергідроз, порушення еякуляції, підвищена втомлюваність (більш детально – див. інструкцію). **Особливості застосування:** Одночасне застосування сертраліну та інших засобів, що посилюють ефект серотонінергічної нейротрансмісії, таких як амфетаміни, триптофан, фенфлурамін, 5-НТ-агоністи чи рослинні препарати, препарати звіробію (*Hypericum perforatum*), слід проводити з обережністю, і такої комбінованої терапії слід (у разі можливості) уникати. Повідомлялося про розвиток синдромів, що можуть бути небезпечними для життя, таких як серотоніновий синдром чи зловиясний нейрорептичний синдром (більш детально – див. інструкцію). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** Протипоказане застосування сертраліну разом з інгібіторами МАО незворотної дії, селективними МАО інгібіторами зворотної дії, неселективними інгібіторами МАО зворотної дії, пімозидом. Не рекомендується одночасне застосування з засобами, які пригнічують ЦНС, алкоголем, іншими серотонінергічними лікарськими засобами (більш детально – див. інструкцію). **Фармакологічні властивості:** Сертралін є потужним та специфічним інгібітором нейронального захоплення серотоніну (5-HT) in vitro, яке в організмі тварин призводить до потенціювання ефектів 5-HT. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Регістраційне посвідчення № UA/7475/01/01 від 13.12.2017 р., зі змінами від 22.02.2019 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12.
Тел. (044) 391–60–50.