

# Оцінка ефективності та безпеки агомелатину, сертраліну й есциталопраму при старечій післяінсультній депресії

**Інсульт є провідною причиною інвалідизації та смерті в усьому світі, а рівень захворюваності на цереброваскулярні патології в популяції літніх хворих продовжує зростати. Моторні, когнітивні й емоційні порушення, які можуть розвинути внаслідок інсульту, негативно впливають на процес відновлення пацієнтів. Постінсультна депресія (ПІД) також може ускладнювати нейрореабілітацію хворих і підвищувати ризик смертності від інсульту, особливо в осіб старших вікових груп. X.-W. Yao et al. провели дослідження з метою вивчити ефективність та безпеку агомелатину, сертраліну й есциталопраму в пацієнтів зі старечою ПІД. На тлі лікування даними препаратами автори виявили суттєве поліпшення стану хворих. Отримані результати, огляд яких ми пропонуємо до вашої уваги, розміщені у виданні *Clinical Neurology and Neurosurgery* (2021; 205 (106651): 1-6).**

ПІД є найпоширенішим неврологічним ускладненням у популяції літніх хворих, які перенесли інсульт, при цьому стареча (або сеньільна) ПІД зустрічається у 20-79% випадків (Kang et al., 2016). Пацієнти з ПІД мають різні симптоми, включно із розладами сну, втомлюваністю та втратою апетиту (Tegoni et al., 2011). Зокрема, ці симптоми можуть ще більше погіршити когнітивне функціонування хворого після інсульту (Hadidi et al., 2017).

Саме тому особам із ПІД важливо призначати своєчасно та адекватну антидепресивну терапію (Bartoli et al., 2013). На сьогодні для лікування депресії переважно застосовують селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) у поєднанні з психологічною допомогою (Zhou et al., 2020). Проте дотепер було проведено лише кілька досліджень із залученням пацієнтів старшої вікової категорії. Тож X.-W. Yao et al. (2021) провели рандомізоване подвійне сліпе контрольоване проспективне дослідження з метою оцінки ефективності й безпеки застосування СІЗЗС агомелатину, сертраліну та есциталопраму для лікування старечої депресії після перенесеного інсульту.

## Матеріали й методи дослідження Популяція хворих та критерії включення/виключення

Для участі в дослідженні було відібрано 165 пацієнтів віком від 65 років, що мали підтверджену ПІД, зі стаціонарних та амбулаторних відділень лікарні м. Фошань (Китай) за період із 2013 по 2017 рр. Учасників випадковим чином розподілили на чотири групи для отримання агомелатину (n=48), сертраліну (n=47), есциталопраму (n=50) та контрольну групу (n=20). Під час спостереження хворі приймали препарати по одній таблетці один раз на день ввечері, незалежно від лікування та призначеної добової дози.

Були визначені такі критерії включення:

- пацієнти із діагнозом ПІД;
- хворі, які були у свідомості, здатні співпрацювати із медичними працівниками та мали показник >20 балів за короткою шкалою оцінки психічного статусу (MMSE);
- особи, що мали показник >17 балів за шкалою Гамільтона для оцінки депресії (HAM-D) та 70 балів за індексом Бартел;
- пацієнти із початком проявів депресії приблизно через 15 днів після інсульту.

Критерії виключення: хворі віком до 65 років; пацієнти з особистим або сімейним анамнезом психічних захворювань; пацієнти з очевидною затримкою психічного розвитку і деменцією (<20 балів за MMSE) чи особистим/сімейним анамнезом деменції; хворі з афазією і дизартрією, особи із порушенням свідомості; пацієнти з інфарктом міокарда, нирковою або печінковою недостатністю.

## Обстеження

Кожного пацієнта до та після лікування оцінювали принаймні один психолог і один лікар-реабілітолог через 1, 2, 4 та 6 тижнів (Liang et al., 2019). Також у хворих здійснювали контроль показників крові та функції печінки (Lin et al., 2020). Зокрема, дослідники оцінювали такі параметри:

1. Ефективність лікування із застосуванням індексу Бартел щодо здатності пацієнтів справлятися з аспектами повсякденного життя і шкали HAM-D (за зниженням балів під час терапії) для оцінки депресії (Zhang, 1993).

2. Безпеку терапії з використанням шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) для виявлення неврологічного дефіциту (Brott et al., 1989).

Окрім того, хворим проводили лабораторні аналізи периферичної крові, сечі та калу, оцінювали дані електрокардіо- (ЕКГ) й електроенцефалограми до та після лікування.

## Статистичний аналіз

Безперервні змінні за нормального розподілу були виражені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення (СВ) та оцінені за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA на основі критеріїв Даннета. Безперервні змінні за ненормального розподілу були виражені як медіана (міжквартильний діапазон) та порівнювалися із застосуванням непараметричних тестів. Для оцінки категорійних змінних, виражених як частота (%), використовували критерій  $\chi^2$ -квдрат, а якості регресійної моделі – критерій Фішера

(F-значення). Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим.

## Результати дослідження Порівняння оцінок до та після лікування

Бали згідно зі шкалою HAM-D у пацієнтів чотирьох груп порівнювали до та після лікування СІЗЗС. Через тиждень від початку терапії показники за HAM-D в усіх групах знизилися, але статистично достовірної різниці не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). За цей період динаміка зменшення балів була найшвидшою. Показники продовжували знижуватися через 4 та 6 тижнів застосування антидепресантів, до того ж було зафіксовано статистично значущі відмінності між групами лікування та контролю ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При порівнянні до лікування СІЗЗС різниці в показниках відповідно до шкали NIHSS у чотирьох групах хворих не була статистично значущою ( $p = 0,811$ ). Після 1, 2, 4 і 6 тижнів використання антидепресантів бали за NIHSS знизилися в усіх групах, при цьому в групах терапії спостерігалися значущі відмінності порівняно з контрольною ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Що ж до індексу Бартел, то різниці у значеннях в усіх групах до лікування не була статистично значущою ( $p = 1,0$ ). Через 1, 2, 4 і 6 тижнів застосування антидепресантів показники підвищилися у чотирьох групах. Але у пацієнтів, які отримували лікування, мали місце значущі відмінності у результатах порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

Табл. 1. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за HAM-D до та після лікування

Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	22,63 (1,79)	20,32 (1,58)	16,61 (1,12)	15,62 (1,67)	13,47 (1,66)
II група	22,37 (1,52)	20,03 (1,42)	16,49 (1,03)	15,40 (1,42)	13,35 (1,71)
III група	22,58 (1,64)	20,23 (1,51)	16,61 (1,13)	15,51 (1,61)	13,29 (1,75)
IV група	22,54 (1,85)	20,20 (1,56)	20,95 (1,53)	20,46 (1,36)	16,72 (1,33)
F-значення	0,157	1,126	2,616	3,949	5,98
P-значення	0,925	0,207	0,124	0,021	0,007

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

Табл. 2. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за NIHSS до та після лікування

Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	14,47 (1,39)	12,62 (1,54)	10,17 (1,31)	9,51 (1,19)	7,70 (1,06)
II група	14,51 (1,20)	12,44 (1,49)	10,77 (1,31)	9,05 (1,11)	7,39 (1,41)
III група	14,37 (1,33)	12,56 (1,56)	10,33 (1,33)	9,29 (1,14)	7,33 (1,40)
IV група	14,43 (1,29)	13,64 (1,57)	12,83 (2,52)	12,44 (1,84)	10,77 (1,38)
F-значення	0,320	3,118	5,939	42,665	36,68
P-значення	0,811	0,028	0,000	0,000	0,000

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

Табл. 3. Порівняння груп пацієнтів згідно з оцінкою за індексом Бартел до та після лікування

Групи	На початку	1 тиждень	2 тижні	4 тижні	6 тижнів
	середнє значення (СВ)				
I група	27,38 (3,27)	31,25 (4,07)	35,32 (2,39)	40,29 (3,27)	50,49 (3,64)
II група	27,12 (3,09)	31,53 (3,13)	35,51 (2,31)	39,18 (2,49)	49,92 (2,96)
III група	27,21 (3,02)	31,07 (3,61)	35,37 (2,34)	39,80 (2,77)	49,90 (3,14)
IV група	27,23 (3,02)	28,61 (4,05)	31,61 (4,46)	32,46 (4,47)	37,38 (6,18)
F-значення	0,001	3,362	11,908	35,299	76,132
P-значення	1,000	0,020	0,000	0,000	0,000

Адаптовано за X.-W. Yao et al., 2021

## Дані обстежень

За результатами обстежень хворих, суттєвих клінічних відхилень не було. Після двох тижнів лікування у деяких випадках спостерігалось підвищення активності аланінаміно-трансферази (у 4 пацієнтів групи агомелатину, 3 – сертраліну та 3 – есциталопраму). Дані ЕКГ на тлі використання агомелатину були в нормі. У 2 пацієнтів на терапії сертраліном та у 3 – есциталопрамом було зареєстровано синусову тахікардію.

Найвищу частоту старечої ПІД було виявлено у пацієнтів з ураженням правої півкулі мозку, особливо правої лобової частки (Karaikos et al., 2012).

## Обговорення

Це перше дослідження, в якому порівнювали ефективність антидепресантів із різними механізмами дії при лікуванні сеньільної ПІД. Результати продемонстрували, що у пацієнтів, які отримували агомелатин, есциталопрам та сертралін, мало місце зниження балів за HAM-D, NIHSS і підвищення показників за індексом Бартел порівняно з контрольною групою, без суттєвої різниці між групами лікування. При оцінюванні безпеки було виявлено, що всі три препарати не впливали на нормальне функціонування інших органів. Лабораторні обстеження показали, що несприятливі ефекти були легкими в усіх трьох групах, і пацієнти загалом добре перенесли лікування. Таким чином, всі три препарати виявилися ефективними й безпечними для терапії старечої ПІД.

Агомелатин, сертралін та есциталопрам – препарати, які мають антидепресивну дію за рахунок блокування зворотного захоплення 5-НТ пресинаптичною мембраною та підвищення його вмісту в синаптичній щілині (Davidson, Zhang, 2008). Агомелатин – мультимодальний антидепресант, що чинить непрямий дофамінергічний ефект завдяки мелатонергічним і частковим антисеротонінергічним властивостям (San, Artanz, 2008; Thome, Fole, 2015). Він діє як потужний агоніст  $MT_1/MT_2$ -рецепторів і антагоніст 5-НТ<sub>2C</sub>-рецепторів, завдяки чому може позитивно впливати на цикл сну/неспанья та відновлювати порушені біоритми (Kasper, Hamon, 2009; Harmer, 2008). Препарат добре переноситься в дозі 25-50 мг/добу (Goodwin et al., 2009).

## Висновки

Стареча ПІД є одним із ключових факторів, що пов'язані з високим рівнем інвалідизації та смертності серед осіб, що перенесли інсульт (Kristine Stage Pedersen et al., 2020; Flachs, 2015). Тож важливо виявляти та лікувати сеньільну ПІД на ранній стадії (McKevitt et al., 2011).

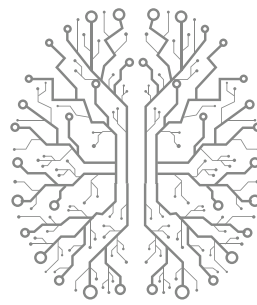
Результати дослідження X.-W. Yao et al. (2021) показали значне поліпшення (за показниками всіх застосованих шкал) стану хворих на ПІД, які отримували антидепресивну терапію агомелатином, сертраліном або есциталопрамом. На тлі швидкого настання позитивного ефекту продемонстровано значний потенціал препаратів щодо зменшення проявів старечої депресії після інсульту й неврологічного дефіциту, а також відновлення якості життя та соціального функціонування пацієнтів (Rabi-Zikic et al., 2020). Крім того, було відзначено переваги цих лікарських засобів для терапії старечої ПІД завдяки сприятливим характеристикам безпеки (Lee et al., 2020).

Таким чином, проведене дослідження заповнює прогалини у знаннях щодо ефективності й безпеки агомелатину, есциталопраму та сертраліну в лікуванні сеньільної депресії після інсульту. Завдяки різним механізмам дії препаратів клініцисти можуть обирати оптимальну стратегію терапії залежно від індивідуальних характеристик хворих, що особливо важливо для пацієнтів старших вікових категорій.

Підготувала **Олена Коробка**

# АГНЕСТІ®

Agomelatine



Фармак

*- Як тобі не сором! - сказала собі Аліса. - Щоб така велика дівчинка отак розпустила рюмси! Зараз же перестань, чуєш? Л.-Керрол, "Аліса в Країні Чудес"<sup>8</sup>*



## Агнесті – мелатонінергічний антидепресант:

- Ресинхронізує циркадні ритми, відновлює фазність сну та сприяє секреції мелатоніну<sup>1</sup>
- Ефективний у пацієнтів з тривогою, анергією та ангедонією<sup>2</sup>
- Немає потреби у поступовому зниженні дози при припиненні лікування<sup>1</sup>

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АГНЕСТІ®: Склад діюча речовина: агомелатин; 1 таблетка містить сокрystalу агомелатину та лимонної кислоти – 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин – 25 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силікатизована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Психоаналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X22. Показання. Лікування великих депресивних епізодів у дорослих. Спосіб застосування: Для перорального застосування. Дозування: Рекомендована доза становить 25мг 1 раз на добу, перед сном.Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми. Застосування у комбінації з сильнодіючими інгібіторами СYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин). Застосування у період вагітності та годування груддю. Бажано уникати застосування лікарського засобу Агнесті® у період вагітності та годування груддю. Діти. Не рекомендується призначати препарат Агнесті® для лікування депресії в дітей, оскільки безпека та ефективність агомелатину не були встановлені в цій групі пацієнтів. Побічні реакції. Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабко або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії. Особливості застосування. Агнесті® слід призначати з обережністю та ретельно наглядати за всіма пацієнтами протягом періоду лікування, особливо при наявності факторів ризику порушення функції печінки або в разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Не потребує температурних обмежень. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток у блістері. По 2 блістери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак» (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника МЕДІС Інтернешнл а.с., завод (виробниче підприємство) у м. Болатіце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентіва к.с., Чеська Республіка). Місцезнаходження. Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АГНЕСТІ®. 1. Інструкція; 2. Stephen M. Stahl Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide 6th edition, 2017 р.8 В. Л.Керрол. Аліса в Країні Чудес. Реклама лікарського засобу, Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. № UA/18245/01/01; (наказ МОЗ України від 11.08.2020р. № 1843) УКР/ПРОМО/01/2021/АГТ/ДМ/001, Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua