

УДК 616.895.8–085

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ СЕРТРАЛИНА В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА

(расширенные рефераты зарубежных публикаций)

СРАВНЕНИЕ СЕРТРАЛИНА И ДРУГИХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ¹

А. Киприани, Т. Ла Ферла, Т. А. Фурукава, А. Сигноретти, А. Накагава,
Р. Чурчилл, Х. МакГвир

Италия, Япония, Великобритания

В клинических руководствах селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) рассматриваются как препараты первой линии при лечении депрессивных расстройств. Однако, как указывают авторы, имеются некоторые основания предполагать, что сертралин имеет определенные преимущества перед другими антидепрессантами.

Авторы осуществили поиск в ряде баз данных: MEDLINE (1966–2008 гг.), EMBASE (1974–2008 гг.), the Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register, the Cochrane Central Register to Controlled Trials (до июля 2008 г.). Для получения дополнительных данных использовались сведения, предоставленные фармацевтическими компаниями и экспертами в данной области.

В анализ включались только рандомизированные контролируемые исследования, посвященные сопоставлению сертралина и других антидепрессантов. После детального изучения 154 первоначально выявленных статей, в анализ было включено только 59 работ, удовлетворяющих строгим критериям отбора, из которых 58 были двойными слепыми. В 20 исследованиях сопоставлялись сертралин и трициклические антидепрессанты; в 16 сертралин и другие СИОЗС (флуоксетин – 7 работ, эсциталопрам – 2 работы, флувоксамин – 2 работы, пароксе-

тин – 1 работа, циталопрам – 2 работы и в двух случаях сертралин сравнивался с флуоксетином и пароксетином). Всего в исследованиях по изучению эффективности принимало участие 9303 чел., из которых 4732 получали сертралин, 4571 – другие антидепрессанты; в исследованиях по приемлемости терапии – 9950 чел. (5057 и 4893 пациентов соответственно).

В данном реферате приводятся результаты сравнения сертралина с другими СИОЗС. Всего в обзор вошло 19 исследований, посвященных изучаемому вопросу (общее количество больных – 2932 чел.).

В 8 исследованиях (1352 больных) анализировалась терапия небольшой длительности (6–12 недель): было показано, что при применении сертралина число респондеров превышает их количество среди больных, получавших флуоксетин (отношение шансов (ОШ) – 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,59–0,92; $p=0,007$). На этапе купирующей терапии (6–12 недели) отличий между сертралином и другими СИОЗС (эсциталопрамом, флуоксетином, флувоксамином, пароксетином) по количеству больных, достигших ремиссии, не выявлено. Также препараты (сертралин, с одной стороны, и флуоксетин и флувоксамин – с другой) не различались по этому показателю на раннем этапе терапии (1–4 недели) и при последующей оценке лечения (сопоставлялись сертралин и флуоксетин на 16–24 неделе). Статистически значимых различий изменения тяжести расстройств по сравнению с исходным уровнем при сопоставлении перечисленных препаратов также не было обнару-

¹ Расширенный реферат статьи Cipriani A., La Ferla T., Furukawa T.F. et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression // Cochrane Database of Systematic Review. 2010. Issue 4. Art No: CD006117. DOI:10.1012/14651858. CD006117.pub4.

жено ни на одном из перечисленных выше этапов лечения.

Препараты также не отличались по количеству выбывших из исследования больных: как по любым причинам, так и в связи с недостаточной эффективностью. В то же время меньшее число пациентов, получавших сертралин, по сравнению с больными, лечившимися пароксетином, прекратило участие в исследованиях вследствие побочных эффектов (ОШ – 0,28; 95% ДИ – 0,08–0,96; $p=0,04$; 3 исследования, 311 участников). Для других СИОЗС различий по этому показателю выявлено не было. Число пациентов, у которых выявлены побочные эффекты было выше для сертралина по сравнению с эсциталопрамом (ОШ – 1,76; 95% ДИ – 1,06–2,94; $p=0,03$; 2 исследования, 489 участников). Сертралин не отличался от других СИОЗС по количеству больных, у которых регистрировались: тревога/ажитация, бессонница или, наоборот, сонливость,

сухость во рту, тошнота. Сертралин реже по сравнению с пароксетином вызывал запоры, проблемы с мочеиспусканием, аноргазмия, нарушение эякуляции и тремор. С другой стороны, при применении сертралина чаще, чем при использовании эсциталопрама или пароксетина наблюдалась диарея.

Несмотря на близкие результаты, полученные в исследованиях в отношении различных антидепрессантов, авторы отмечают тенденцию к некоторому преимуществу сертралина как в смысле эффективности, так и приемлемости терапии. Это, как указывают авторы, позволяет рассматривать сертралин в качестве серьезного кандидата на препарат «первой линии» при лечении большого депрессивного расстройства. Особенно обоснованной данная рекомендация может считаться в случае наличия соматической патологии и, в первую очередь у больных с нестабильной стенокардией и недавно перенесших инфаркт миокарда.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРИЕМЛЕМОСТЬ ТЕРАПИИ 12 АНТИДЕПРЕССАНТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ: МЕТА-АНАЛИЗ С МНОЖЕСТВЕННЫМ СОПОСТАВЛЕНИЕМ²

А. Киприани, Т. А. Фурукава, Дж. Саланти, Дж. Р. Геддес, Дж. П. Т. Хиггинс, Р. Чурчилл, Н. Ватанабе, А. Накагава, И. М. Омори, Х. МакГвир, М. Танзелла, К. Барбуи

Италия, Япония, Греция, Великобритания

Результаты традиционных мета-анализов нередко разноречивы в отношении эффективности антидепрессантов второго поколения, в связи с чем авторы использовали метод, позволяющий учитывать данные, полученные как при прямом сравнении препаратов, так и при косвенном их сопоставлении (когда результаты лечения лекарственными средствами, применяемыми в разных исследованиях, сравниваются, используя для этого общий препарата сравнения, назначавшегося в них).

В результате тщательного анализа исследований, содержащихся в базах данных, в том числе фармацевтических компаний, регулирующих агентств и исследователей, из 345 потенциально имеющих отношение к изучаемой теме статей было отобрано 117 работ, опубликованных в период с 1991 г. по ноябрь 2007 г. и посвященных краткосрочным (6–12 недель), рандомизированным, контролируемым исследованиям антидепрессантов (бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, мirtазапин,

пароксетин, ребокситин, сертралин, венлафаксин – всего 12 препаратов). Количество больных с униполярной большой депрессией, включенных в эти исследования составило 25 928 чел. (64% из них – женщины); 24 595 пациентов были включены в анализ эффективности лечения (111 исследований) и 24 693 – в анализ приемлемости терапии (112 исследований). Средняя длительность исследований составила 8,1 недели, средняя выборка – 109,8 чел. (от 9 до 357 чел.).

Исследования с прямым сопоставлением препаратов показали преимущества в эффективности эсциталопрама над циталопрамом; циталопрама над ребоксетином и пароксетином; мirtазапина над флуоксетином и венлафаксином; сертралина над флуоксетином и венлафаксина над флуоксетином и флувоксамином.

Мета-анализ с множественным сопоставлением продемонстрировал большую эффективность эсциталопрама, мirtазапина, сертралина и венлафаксина, чем дулоксетина, флуоксетина, флувоксамина, пароксетина и ребоксетина. Ребоксетин был значительно менее эффективным, чем другие 11 антидепрессантов.

В отношении приемлемости терапии, дулоксетин и пароксетин переносились хуже, чем эсциталопрам и сертралин; флувоксамин – хуже, чем цита-

² Расширенный реферат статьи Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: multiple-treatment meta-analysis // Lancet. Vol. 373. P. 746–758.

лопрам, эсциталопрам и сертралин; венлафаксин – хуже, чем эсциталопрам; ребоксетин – хуже бупропиона, циталопрама, эсциталопрама, флуоксетина и сертралина. Наоборот, переносимость эсциталопрама и сертралина была лучше, чем дулоксетина, флувоксамина, пароксетина и ребоксетина.

В целом, миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин обнаруживали наибольшую эффективность, а эсциталопрам, сертралин, бупропион и циталопрам лучше переносились, чем другие антидепрессанты. Авторы делают вывод, что, вследствие хорошего баланса между

эффективностью и переносимостью, два из изученных антидепрессантов (эсциталопрам и сертралин) являются предпочтительными для начала терапии больных с большим депрессивным расстройством умеренной или значительной тяжести. При этом авторы, отмечая, что хотя в задачи данного исследования не входило осуществление стоимостного анализа терапии, все же указывают, что с известными оговорками, с экономической точки зрения сертралин является предпочтительным вследствие его более низкой цены в большинстве стран.

БЕЗОПАСНОСТЬ В ДВОЙНЫХ-СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ СЕРТРАЛИНА У ВЗРОСЛЫХ: АНАЛИЗ ПУЛА³

Д. Г. Вандербург, Э. Батзар, И. Фогель, Ш. М. Е. Кремер

США

Авторы указывают, что риск суицида выявляется при многих психиатрических заболеваниях, включая расстройства настроения, тревожное расстройство и шизофрению. Случаи суицидов в связи с психической патологией были предметом обсуждений и темой дискуссий на протяжении десятилетий, интенсифицируясь в 90-е годы и попав в фокус интереса регулирующих органов в 2003–2004 гг.

В 2003 году в ответ на продолжающиеся публичные обсуждения безопасности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), Комитет по безопасности медикаментов Объединенного Королевства поставил ряд вопросов в отношении возможного увеличения риска суицидального поведения детей и подростков при их лечении СИОЗС. Вслед за результатами анализа пароксетина, осуществленного компанией ГлаксоСмитКляйн и показавшего статистически значимое увеличение суицидального поведения при назначении пароксетина по сравнению с плацебо, Администрация по пищевым продуктам и лекарственным средствам (FDA) США потребовала от производителей всех 9 антидепрессантов изучить этот вопрос, предоставив информацию в базу данных FDA. Риск суицидальности был изучен с использованием комбинированного анализа результатов краткосрочных (от 4 до 16 недель), плацебо-контролируемых исследований у детей и подростков с большим депрессивным расстройством, обсессивно-компульсивным расстройством и другими психическими нарушениями, включив в общей сумме 24 клинических исследова-

ния (4 400 пациентов). Анализ связанных с суицидом «нежелательных явлений»⁴ проводился с использованием суммирующих описаний для каждого выявленного случая суицидального поведения, «серьезного нежелательного явления»,⁵ повреждения, возникшего в результате несчастного случая, и случайной передозировки препарата. Описания были «ослеплены» и подвергнуты независимой оценке со стороны 10 экспертов в области детской суицидологии из Колумбийского университета. Для оценки результатов «суицидального поведения и мыслей» использовались такие понятия как «суицидальная попытка», «подготовительные действия к надвигающемуся суицидальному поведению», «суицидальные мысли». В анализируемых клинических исследованиях не было выявлено ни одного случая суицидальной попытки, при общем риске суицидального поведения или мыслей, установленном для всех препаратов, назначаемых по любым показаниям, на уровне 1,95 (95% доверительный интервал (ДИ) равен 1,28–2,98). На основе этих результатов, то есть возможном сигнале об увеличенном риске суицидальности в связи с краткосрочным использованием антидепрессантов в

⁴ Под нежелательным явлением (adverse event – АЕ) в клинических исследованиях понимают любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое может быть связано или не связано с применением исследуемого препарата, но которое возникло в период проведения исследования (*ред.*).

⁵ Серьезное нежелательное явление (severe adverse event – SAE) – нежелательное явление, которое привело к госпитализации пациента или ее продлению, его смерти, стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности, создает угрозу жизни или представляет собой врожденную аномалию или дефект развития (*ред.*).

³ Расширенный реферат статьи Vanderburg D.G., Batzar E., Fogel I., Kremer C.M.E. A pooled analysis of suicidality in double-blind, placebo-controlled studies of sertraline in adults // J. Clin. Psychiatr. 2009. Vol. 70, N 5. P. 674–683.

детской практике, Совет по психофармакологическим препаратам (Psychopharmacologic Drug Advisory Committee) в 2004 году рекомендовал FDA добавить соответствующее предупреждение в инструкцию к препаратам, чтобы известить пациентов, их родственников и лиц, осуществляющих уход, о возможном риске.

У взрослых, мета-анализы, опубликованные в 2001–2033 гг., были изучены на предмет потенциальной связи между суицидами и антидепрессивной терапией, в результате чего было установлено, что риск завершённых суицидов одинаков для антидепрессантов и плацебо. Также не было выявлено увеличения риска суицидов при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо в повторном анализе данных FDA. Однако в ряде работ были представлены неоднозначные результаты в отношении увеличения риска самоповреждений, суицидальных попыток и завершённых суицидов у взрослых, получающих антидепрессивную терапию.

С учетом подобных противоречий, в конце 2004 г. FDA затребовало от всех производителей антидепрессантов в США данные, касающиеся возможных нежелательных явлений, связанных с суицидальным поведением лиц в возрасте 18 лет и старше. Заключительный анализ включал результаты 372 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований антидепрессантов, включая сертралин и не выявил риска отрицательного влияния препаратов на суицидальные мысли и суицидальное поведение («подготовительные действия или более того»). Однако при по возрастной оценке отмечалось увеличение риска по этим показателям для пациентов моложе 25 лет. У больных от 25 до 64 лет не обнаруживалось изменения суицидального поведения при протективном влиянии антидепрессивной терапии на суицидальные мысли. У пациентов 65 лет и старше было выявлено уменьшение риска развития как суицидальных мыслей, так и суицидального поведения.

Исследования сертралина, включенные в анализ FDA, были краткосрочными – длительностью до 17 недель. Для более всесторонней оценки Пфайзер Инк. провел дополнительную оценку исследований любой длительности, проводимых в соответствии с исследовательской стратегией FDA. Осуществленный анализ имел целью определить возможные связанные с суицидальной активностью нежелательные явления, возникающие у взрослых пациентов при проведении спонсируемых Пфайзером клинических исследований сертралина 2–4 фазы при сравнении с плацебо.

Метод

Анализируемые исследования проводились в период с середины 1980-х до середины 2000-х гг. Изучались нежелательные явления (НЯ), возникающие в период двойной-слепой фазы исследования, а также 1 день после прекращения лечения

(для длительных исследований этот период был увеличен до 30 дней). Поиск осуществлялся по определенным FDA ключевым словам (например, несчастный случай, падение с высоты, передозировка, повешение, порез, огнестрельное ранение, ожог, отравление, самоповреждение, суицидальная попытка, увечье, утопление, ушиб и др.), которые могли упоминаться в описаниях НЯ, выполненным в соответствии с инструкцией FDA. Описание были «ослеплены» в отношении применявшегося препарата и деталей, которые могли бы повлиять на оценку. Также FDA на основе подходов группы экспертов из Колумбийского университета была разработана категориальная система: завершённый суицид (код 1), суицидальная попытка (код 2), подготовительные действия в отношении угрожающего суицидального поведения (код 3), суицидальные мысли (код 4), самоповреждающее поведение с неизвестным намерением (код 5), отсутствие достаточной информации о событии со смертельным исходом (код 6), самоповреждающее поведение без суицидальных намерений (код 7), несчастный случай (код 8), отсутствие достаточной информации о событии без смертельного исхода (код 9). «Ослепленные» описания предоставлялись двум сертифицированным психиатрам, которые оценивали их на основе приведенных критериев. Для случаев, когда психиатры могли дать различную трактовку по одному и тому же описанию, было предусмотрено совместное обсуждение его для выработки общей точки зрения. При невозможности прийти к общему выводу предусматривалась возможность приглашения для оценки третьего психиатра.

Результаты

Во всех случаях оба эксперта независимо друг от друга одинаково оценили предоставленные «слепые» описания.

Анализ краткосрочных исследований. Всего в данном виде исследований участвовал 12 041 пациент: 3 857 чел. (2 171 из них получал сертралин и 1 686 – плацебо) принимали участие в 19 исследованиях, посвященных большому депрессивному расстройству, и 8 184 чел. (4 390 пациентов получали сертралин и 3 794 – плацебо) – в 56 исследованиях, изучавших применение препарата при других диагнозах, в том числе не имеющих отношения к психиатрии (например, ожирение, курение, фибромиалгия и др.). Как показывают результаты, «суицидальность» была диагностирована в 48 случаях, включая один случай завершённого суицида у пациента, получавшего плацебо и участвовавшего в исследовании, посвященном изучению влияния сертралина на негативную симптоматику при шизофрении.

Анализ исследований любой длительности. Общее количество суицидентов, принимавших участие во всех исследованиях, изучавших сертиндол, составило 99 чел. из 19 923 участников (2 897 человеко-лет приема сертралина и 2 306 человеко-лет приема

плацебо). Было выявлено 4 случая завершённых суицидов в группе принимавших сертиндол (10 917 чел.) – 0,04% и 3 случая на плацебо (9 006 чел.) – 0,03%. Статистически значимых различий по этому показателю между группами не было.

Анализ психиатрических исследований. Также не было отмечено статистически значимых различий в отношении риска суицидальности между сертралином и плацебо у больных с психиатрическими диагнозами: в краткосрочных исследованиях выявлено 18 пациентов из 5 863 получавших сертиндол, и 27 – среди 4 845 получавших плацебо. Данные, касающиеся только исследований больных с большим депрессивным расстройством, были аналогичными. В «недепрессивных» исследованиях обнаружено 13 пациентов (из 3 692 чел.) с нежелательными явлениями, связанными с суицидами, при лечении сертралином и 19 (из 3 159 чел.), получавших плацебо. При оценке исследований любой длительности: 51 (из 8 804) и 43 (из 7 134) соответственно; для лиц, *моложе 25 лет* – 4 (из 614) и 5 (из 458); *25–64 года* – 34 (из 6 806) и 33 (из 5 587); *65 лет и старше* – 5 (из 830) и 3 (из 641).

Обсуждение

Результаты проведенного анализа показывают отсутствие значимых различий в суицидальности для пациентов, лечившихся сертралином и плацебо, что соответствует данным FDA, согласно которым сертралин по сравнению с другими СИОЗС обнаруживал более низкий риск суицидальности.

Авторы обсуждают полученные результаты в сопоставлении с данными нескольких аналогичных исследований и интерпретируют некоторые рас-

хождения при общей тенденции к совпадению заключительных оценок. Особо следует отметить результаты, полученные при обработке базы данных 226 866 пациентов с диагнозом депрессия, показавшие протективную роль СИОЗС в отношении суицидальных попыток во всех изученных возрастных группах. Также указывается на важность включения авторами в анализ исследований любой длительности, поскольку суицидальный риск может быть наиболее высоким на начальных этапах антидепрессивной терапии. Приводится ссылка на масштабные эпидемиологические исследования, показавшие, что в клинической практике риск суицидальной попытки наибольший в течение месяца до начала лечения с последующим постепенным уменьшением в ходе лечения. При распространении аналитической базы на более отдаленные фазы лечения суицидальный риск может «растворяться». По этой причине авторы основывали свои выводы не только на исследованиях любой длительности, но отдельно выделяли также анализ краткосрочных, особенно психиатрических исследований со специальным вниманием к популяции с большим депрессивным расстройством, таким образом, охватывая больных, которые могли бы иметь максимальный суицидальный риск.

В заключение, авторы указывают на ограничение использованного ими метода анализа, присущее и другим подобным работам, связанное с изучением участников клинических исследований, в которых активные суицидальные тенденции стандартно являются критерием исключения, что отличается от повседневной клинической практики и является перспективой дальнейшего изучения.