

ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИДЕПРЕСИВНОЇ терапії у пацієнтів із великим депресивним розладом, які зазнали психологічної травми

Психологічна травма являє собою стрес, який може спричиняти як розвиток психічних захворювань, так і призводити до більш тяжкого їхнього перебігу. До вашої уваги представлено огляд статті M.C. Christensen et al. «Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma», опублікованої у виданні *Journal of Affective Disorders* (2020; 263: 258–266), у якій проаналізовано ефективність терапії антидепресантом у пацієнтів, що зазнали психологічної травми нещодавно або в дитинстві.

За даними літератури, особи з великим депресивним розладом (ВДР) у дитинстві часто зазнавали психологічної травми, яка є важливим чинником ризику розвитку депресії у зрілому віці (Dube et al., 2005, 2003; Kendler et al., 1995). Результати міжнародного дослідження з прогнозування оптимізованого лікування депресії (iSPOT-D) свідчать, що особи з ВДР значно частіше інформували про стрес, який вони пережили на початку життя, ніж представники контрольних груп: 62,5 % пацієнтів із ВДР мали > 2 травматичні події проти 28,4 % учасників групи контролю (Williams et al., 2016). Так, пацієнти, які зазнали психотравми в дитинстві, переважно асоціюються зі складнішим ступенем захворювання в разі ВДР, що підтверджують вищі показники суїцидальності (Fuller-Thomson et al., 2016).

Попри високу поширеність психотравм в анамнезі у пацієнтів із ВДР, лише в декількох дослідженнях вивчали ефективність фармакотерапії у цій великій клінічно важливій субпопуляції. Як правило, реакція на антидепресанти в дорослих із ВДР, що самостійно повідомляли про психотравму, перенесену в дитинстві, є послабленою (Williams et al., 2016; Nemeroff et al., 2003; Miller et al., 2015). За результатами iSPOT-D, насилля, якого пацієнти зазнали у віці ≤ 7 років, було предиктором гірших результатів після 8 тижнів лікування антидепресантами у дорослому віці. Окрім того, у цій субпопуляції, як зазначають учені, вищим був ризик рецидиву ВДР (Williams et al., 2016; Hovens et al., 2015). У дослідженні дорослих із хронічною депресією, які мали в дитинстві психотравму, спостерігали ослаблену реакцію на антидепресант нефазодон, натомість особи, що отримували когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), відносно краще відповідали на лікування (Nemeroff et al., 2003). Дані метааналізів, проведених до 2010 р., також підтвердили слабший ефект

монотерапії, комбінованої терапії та психотерапії у дорослих із ВДР, які зазнавали жорстокого поводження в дитячому віці (Nanni et al., 2012).

Через епігенетичні механізми психотравматичні події в дитячому віці, ймовірно, призводять до розвитку специфічного біотипу ВДР із характеристиками захворювання та реакцією на лікування, що відрізняють його від таких пацієнтів без подібних епізодів в анамнезі (Lang et al., 2019; McIntyre et al., 2014a).

Більшість досліджень, присвячених оцінюванню впливу психотравм на результати лікування антидепресантами в дорослому віці, зосереджувались на негативних епізодах, що виникали в ранньому дитинстві. Досліджень, у яких визначали б вплив нещодавньої психотравматичної ситуації на наслідки короточасної антидепресивної терапії, нині бракує. Хоча на депресію хворіють вдвічі частіше, ніж на посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), у даних літератури щодо травматичних епізодів непропорційно частіше оцінювали прояви та кінцеві ефекти за ПТСР, аніж вплив психічної травми на перебіг і результати лікування за ВДР (Kessler et al., 2005; Grosse et al., 2016).

За даними доклінічних досліджень, де вивчали вплив стресу на молекулярні ознаки (так звані молекулярні підписи), у центральній нервовій системі (ЦНС) специфічні епігенетичні зміни в певних її ділянках дуже часто траплялися у дорослих із ВДР, які повідомляли про психотравму в дитинстві (Weiss et al., 1999; Teicher et al., 2002, 2003; Deighton et al., 2018). До того ж у таких осіб фіксували структурні та функціональні порушення взаємозв'язку дискретних мозкових ланцюгів і мереж, як-от зміни в когнітивному контролі та інших мережах цільової активності мозку, а також у мережах пасивної роботи мозку, що послідовно узгоджуються з даними аномальної реципрокності та аномальної антикореляції

(Nakao et al., 2013; Bolsinger et al., 2018). За окремими результатами суміжної доказової бази, травматичні епізоди у критичні періоди розвитку, як правило, асоціювалися з порушеннями когнітивних функцій і ступенем винагороди й мотивації (Maskiewicz et al., 2018). Відповідно до даних об'єднаних результатів доклінічних і клінічних досліджень, сумарний дефіцит когнітивної функції та показників мотивації й винагороди (наприклад, ангедонія) частіше траплялися за наявності травматичного епізоду в минулому (McLaughlin et al., 2015; Sasagawa et al., 2017; Blais and Geiser, 2019). Отже, за наявними даними можна дійти висновку, що певні методи лікування можуть чинити прокогнітивні ефекти або зменшувати дефіцит мотивації та винагороди, що особливо значуще в осіб із ВДР, які повідомляли про психотравму, отриману в дитинстві.

Відомо, що застосування мультимодального антидепресанту вортиоксетину демонструвало як прокогнітивні, так і антиангедонічні клінічні ефекти у пацієнтів із ВДР (McIntyre et al., 2014b; Mahableshwarkar et al., 2015b; Cao et al., 2019). На доклінічних тваринних моделях теж підтверджено, що вортиоксетин послаблює перебільшену реакцію страху (Hatherall et al., 2017; Mørk et al., 2013) і поліпшує здатність справлятися зі стресовими станами (Brivio et al., 2019; Sanchez et al., 2015). Як зазначають дослідники, лікування вортиоксетином у пацієнтів із депресією, які перебувають у стадії ремісії, послаблює надмірну активність в окремих регіонах мозку (наприклад, гіпокамп), що свідчить про зміни у відповідних його ділянках (Smith et al., 2018).

Автори намагались визначити ефективність застосування вортиоксетину в дорослих, які повідомляли про нещодавній травматичний епізод або про психотравму в дитинстві. Поштовхом до проведення аналізу слугувала порівняно невелика кількість досліджень з оцінювання зв'язку між відповіддю на антидепресивну терапію (та профілактикою рецидивів) і психотравматичними подіями, що сталися в дитинстві, а також теоретичні припущення, що вортиоксетин через вплив на мережі когнітивного контролю може бути дієвим у представників цієї численної субпопуляції пацієнтів із ВДР.

Матеріали та методи дослідження

Досліджувана популяція

Вчені аналізували дані пацієнтів, що брали участь у короткотривалих (8-тижневих) подвійних сліпих рандомізованих контрольованих плацебо дослідженнях, присвячених вивченню дії вортиоксетину порівняно з плацебо щодо симптомів депресії та тривоги, а також функціонального статусу дорослих пацієнтів із ВДР середнього та важкого ступенів тяжкості.

Дозування вортиоксетину в дослідженнях становило:

- 15 та 20 мг (Mahableshwarkar et al., 2015a);
- 2,5, 5 та 10 мг (Baldwin et al., 2012);
- 10 і 20 мг (Jacobsen et al., 2015);
- 15 та 20 мг (Boulenger et al., 2014);

У дослідженні ефективності вортиоксетину порівняно з плацебо щодо довготривалої профілактики рецидивів, тривалого впливу на симптоми депресії та тривоги й функціонального статусу та якості життя, зумовлену станом здоров'я, оцінювали дозування вортиоксетину

в терапевтичному діапазоні 5–20 мг (Boulenger et al., 2012). Досліджувана популяція охоплювала дорослих (18–75 років) із первинним діагнозом ВДР за критеріями переглянутої версії Діагностичного та статистичного керівництва з психічних розладів (DSM-IV-TR), тривалістю поточного великого депресивного епізоду ≥ 3 місяці (підтверджено результатами Короткого міжнародного нейропсихіатричного інтерв'ю) та загальним показником ≥ 26 балів за шкалою оцінювання депресії Монтгомері–Асберг (MADRS) під час скринінгу та базового візиту.

Анамнез психотравм, отриманих у дитинстві (до 17 років) або нещодавно, вивчали на початковому етапі за такими категоріями опитувальника щодо травматичних переживань у дитинстві:

- смерть дуже близького друга або члена сім'ї;
- будь-яке потрясіння, пов'язане з батьками (наприклад, розлучення);
- травматичний сексуальний досвід (згвалтування, знущання тощо);
- жертва насильства, окрім сексуального (жорстоке поводження, пограбування чи напади);
- тяжка хвороба чи поранення (Bernstein et al., 1994).

У разі фіксації будь-яких із зазначених психотравматичних подій, брали до уваги вік обстежуваного на момент події. За нещодавньої травматичної ситуації опитували про будь-який епізод протягом останніх трьох років, як-от: смерть дуже близького друга або члена сім'ї; значне негативне потрясіння, що стосується пацієнта та його/її дружини/чоловіка; травматичний сексуальний досвід (згвалтування, знущання тощо); тяжка хвороба чи поранення; суттєві зміни в роботі (зміна місця роботи, підвищення/зниження по службі). Проводили аналіз для повної вибірки пацієнтів із будь-якою психотравмою, отриманою як у дитинстві, так і нещодавно.

Клінічні результати

У всіх дослідженнях автори вивчали результати щодо впливу на симптоми депресії та тривоги за шкалою MADRS та шкалою Гамільтона для оцінювання тривоги (HAM-A). Ефективність щодо загального клінічного враження визначали за шкалою загального клінічного враження (CGI); шкалу оцінювання непрацездатності Шихана (SDS) використовували як величину ефективності для встановлення функціонального статусу. За CGI-поліпшення (CGI-I) отримані значення коливалися від 1 (дуже значне поліпшення) до 7 (дуже значне погіршення). За CGI-тяжкості (CGI-S) показники різнилися від 1 (норма) до 7 (найтяжчий стан). Пацієнти оцінювали власне функціонування за SDS від 1 до 10 балів щодо роботи, соціального життя, сімейного життя (загальний бал 30; вищий бал свідчив про гірше функціонування). Якість життя, зумовлену станом здоров'я, у дослідженні з профілактики рецидивів визначали за допомогою короткого опитувальника щодо самопочуття (SF-36).

Статистичний аналіз

Середні зміни від базового рівня до кінцевої точки показників за MADRS, HAM-A, загальних балів за SDS і компонентою психічного здоров'я за SF-36 аналізували за допомогою змішаної моделі для повторних вимірювань.

Дихотомічні дані ремісії за MADRS і CGI-I (загальні бали ≤ 10 і ≤ 2 відповідно) аналізували за допомогою логістичної регресії. Стандартний метааналіз випадкових ефектів щодо відповіді на терапію антидепресантами проводили з використанням результатів за MADRS у кожному із короткотривалих контрольованих плацебо досліджень. Результати дослідження профілактики рецидивів вивчали окремо щодо ризику рецидиву, послуговуючись моделлю пропорційних ризиків Кокса. Показники за MADRS, HAM-A, CGI-S, SDS та SF-36 оцінювали у подвійному сліпому періоді, зважаючи на зміну від моменту рандомізації до 48-го тижня. Усі кінцеві точки аналізували протягом всіх часових проміжків за допомогою логістичної регресії. Аналіз отриманих даних порівнювали з плацебо.

Оцінювання безпеки та переносимості

Під час кожного візиту пацієнтам ставили непряме запитання (на кшталт, «Як ви почуваетесь?»). Дослідники реєстрували всі побічні явища, які траплялися або про які спонтанно повідомляли пацієнти. За допомогою шкали оцінювання вираженості суїцидальних тенденцій Колумбійського університету (C-SSRS) аналізували потенційні взаємозв'язки досліджуваних препаратів та суїцидальності (FDA, 2010).

Результати дослідження

Вихідні характеристики

Так, повний набір даних для аналізу охопив 1 тис. 811 пацієнтів у чотирьох короткотривалих дослідженнях. Вивчення профілактики рецидивів налічувало 396 пацієнтів. У короткотермінових дослідженнях 42 % опитаних ($n = 765$) повідомляли про психотравму в дитинстві, а 48 % ($n = 863$) — про нещодавні травматичні події. Зокрема, 61 % зазначали про травматичний епізод в анамнезі, а 28,4 % — про психотравму в дитинстві та про нещодавні негативні епізоди. Серед пацієнтів із психотравмою в дитинстві 303 (39,6 %) зазнали двох або більше її типів, а 341 (39,5 %) мали недавні травми — щонайменше двох типів. У дослідженні з профілактики рецидивів 26,8 % ($n = 105$) повідомляли про психотравму в дитинстві, а 42,1 % ($n = 165$) — про недавню травматичну ситуацію.

Всі учасники за MADRS ≥ 26 під час скринінгу та на початковому рівні мали мінімальний загальний бал; між загальною популяцією та пацієнтами з психотравмою в анамнезі не виявлено значних відмінностей за тяжкістю симптомів депресії, тривоги або функціональних порушень. У пацієнтів із ВДР із травматичним епізодом в анамнезі на початковому етапі показники суїцидальних намірів та поведінки за всіма категоріями C-SSRS були вищими, ніж в осіб із ВДР без такої історії. Найпоширеніші види психотравм у дитинстві — травматичний сексуальний досвід, потрясіння, пов'язане з батьками, та смерть друга; серед нещодавніх психотравматичних подій — смерть товариша, серйозні зміни в роботі та переживання через проблеми з подружжям.

Клінічні результати

У короткотермінових дослідженнях різниця порівняно з плацебо за показниками MADRS становила -2,3 для вортиоксетину 5 мг ($p = 0,099$); -2,2 для 10 мг ($p = 0,025$); -2,8

для 15 мг ($p = 0,069$) та -4,4 для 20 мг ($p < 0,001$) у пацієнтів із будь-якою травмою (у дитинстві та/або нещодавно перенесеною).

Для вортиоксетину 20 мг ефект щодо загального бала за MADRS сягав -3,7 ($p < 0,001$) у пацієнтів із дитячою травмою та -5,0 ($p < 0,001$) — із нещодавно пережитим травматичним епізодом. У пацієнтів із множинними дитячими психотравмами (≥ 2 типи) ефект вортиоксетину 15 і 20 мг щодо загального бала за MADRS відповідно становив -5,1 ($p = 0,032$) та -4,8 ($p = 0,005$).

Натомість у пацієнтів із множинними недавніми психотравмами ефект вортиоксетину 20 мг сягав -3,7 ($p = 0,014$). Щодо впливу на симптоми тривоги різниця порівняно з плацебо для загального оцінювання за HAM-A дорівнювала -1,9 для вортиоксетину 5 мг ($p = 0,089$); -0,5 для 10 мг ($p = 0,587$); 0,03 для 15 мг ($p = 0,961$) та -1,6 для 20 мг ($p = 0,012$) у пацієнтів із будь-якою психотравмою. Вплив вортиоксетину на загальний бал за HAM-A у пацієнтів із дитячим травмуванням був значущим для дозувань 5 мг (-4,1; $p = 0,008$) і 20 мг в осіб із нещодавно перенесеною психотравмою (-1,8; $p = 0,028$).

За шкалою CGI-I у пацієнтів із будь-яким психотравматичним епізодом після 8 тижнів лікування різниця порівняно з плацебо становила -0,3 для вортиоксетину 5 мг ($p = 0,028$); -0,3 для 10 мг ($p = 0,013$); -0,4 для 15 мг ($p = 0,089$) та -0,5 для 20 мг ($p = 0,009$). У пацієнтів із дитячою психотравмою вплив вортиоксетину 15 і 20 мг на показник CGI-I відповідно дорівнював -0,4 ($p = 0,020$) та -0,4 ($p = 0,004$), натомість в осіб із нещодавніми негативними подіями ефект був значущим для вортиоксетину 20 мг (-0,5; $p = 0,015$). Швидкість ремісії, згідно з показниками за MADRS (≤ 10 балів), була суттєво вищою для вортиоксетину 20 мг як у пацієнтів із будь-якою психотравмою ($p = 0,024$), так і лише з травматичними подіями в дитинстві порівняно з плацебо ($p = 0,019$).

Значущі відмінності за частотою відповіді на терапію за показниками CGI-I (≤ 2 балів) фіксували для вортиоксетину 5 мг (відношення шансів [ВШ] = 2,9; $p = 0,033$), 15 мг (ВШ = 1,8; $p = 0,023$), та 20 мг (ВШ = 1,8; $p = 0,010$) у пацієнтів із дитячою психотравмою та 15 мг (ВШ = 1,7; $p = 0,035$) і 20 мг (ВШ = 1,9; $p = 0,033$) в осіб із нещодавнім травматичним епізодом. Щодо функціонального статусу ефект проти плацебо на загальний бал за SDS становив 0,3 для 5 мг вортиоксетину ($p = 0,811$); -1,1 для 10 мг ($p = 0,245$); -1,7 для 15 мг ($p = 0,270$) та -2,3 на 20 мг ($p = 0,007$) у пацієнтів із будь-якою психотравмою. У пацієнтів із нещодавно отриманими психотравматичними подіями вплив вортиоксетину на загальний бал SDS був дієвим для дозування 20 мг (-2,4; $p = 0,016$).

Відношення ризиків (ВР) щодо запобігання рецидивам для всієї досліджуваної популяції становило 2,0 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,3–3,2; $p < 0,0035$). Пацієнти з будь-якою психотравмою (дитячою та/або недавньою), рандомізовані для отримання плацебо, мали значущо більшу ймовірність рецидиву, ніж ті, які отримували терапію вортиоксетиним 5 або 10 мг, ВР = 2,8 (95 % ДІ 1,5–5,4; $p = 0,0019$). У пацієнтів як із дитячою, так і з нещодавно отриманою психотравмою ВР були значущими: 2,4 (95 % ДІ; 1,0–5,8; $p = 0,0446$) і 2,6 (95 % ДІ; 1,3–5,2; $p = 0,0097$) відповідно.

Зміна різниці загальних показників за MADRS для вортіоксетину проти плацебо порівняно з вихідним рівнем у подвійному сліпому періоді (після 12 тижнів відкритого лікування) становила -4,1 ($p = 0,0048$) для пацієнтів із психотравмою будь-якого генезу.

У пацієнтів із дитячими та нещодавніми травматичними епізодами ефект вортіоксетину становив -4,0 ($p = 0,0715$) і -4,2 ($p = 0,0115$) відповідно. Що стосується симптомів тривоги, то у пацієнтів із психотравмою, незалежно від генезу, фіксували значущий вплив вортіоксетину проти плацебо на загальний бал за HAM-A після рандомізації (-2,6; $p = 0,0173$).

Суттєве поліпшення завдяки лікуванню вортіоксетином також спостерігали у пацієнтів із психотравмою будь-якого генезу як щодо показників за CGI-S (-0,6; $p = 0,0042$), так і щодо оцінювання функціонального статусу за SDS (-2,4; $p = 0,0471$). Для компонентів соціального життя за SDS значний ефект за терапії вортіоксетином фіксували у пацієнтів як із дитячою (-1,4; $p = 0,0376$), так і нещодавно перенесеною психотравмою (-1,2; $p = 0,0051$). Щодо якості життя, пов'язаної зі станом здоров'ям (показник за SF-36), значущий ефект вортіоксетину порівняно з плацебо виявлено у пацієнтів із будь-якою (2,5; $p = 0,0087$), дитячою (4,1; $p = 0,0090$) та нещодавньою психотравмою (2,3; $p = 0,0290$).

Обговорення

Як зауважують автори, за результатами попередніх досліджень значна частка дорослих із ВДР страждали від нещодавньої або перенесених у дитинстві психотравматичних подій (Williams et al., 2016). Проведений аналіз уперше підтвердив ефективність вортіоксетину щодо симптомів депресії та тривоги, а також функціонального статусу в пацієнтів із ВДР, які мали психотравму в дитинстві або нещодавно.

Вортіоксетин (5–20 мг) є високоефективним для короткотривалого лікування та профілактики рецидивів у пацієнтів цієї групи. У короткотермінових (8 тижнів) дослідженнях порівняно з плацебо встановлено значущий вплив на симптоми депресії, тривоги, показники загального клінічного враження і функціональний статус, частоту рецидивів. Лікування вортіоксетином значно зменшувало ознаки тривоги, поліпшувало загальне функціонування та якість життя, зумовлену станом здоров'я, у пацієнтів із ВДР і психотравмою. Побічні ефекти, які фіксували в осіб із будь-якою психотравматичною подією у групі застосування вортіоксетину, відповідали даним загальної сукупності досліджень щодо їхніх типів і частоти.

Отримані висновки мають важливе значення для клінічної практики, оскільки лікарі часто стикаються з пацієнтами із ВДР, які самостійно повідомляють про дитячу психотравму або нещодавні перенесені стреси. За даними літератури, такі пацієнти гірше реагують на терапію селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), мають більший ризик неодужання, суїцидальності, психіатричної та медичної супутньої патології, хронізації та потреби в медичних послугах (Williams et al., 2016; Goldberg et al., 2019). Механізми, завдяки яким вортіоксетин є ефективним у дорослих із ВДР та дитячою психотравмою, наразі до кінця не відомі.

Небезпечні травматичні події можуть призводити до функціональних і структурних змін у певних ділянках мозку (наприклад, гіпокампу) та мережах і ланцюгах, відповідальних за пізнання та винагороду (Teicher et al., 2002).

Здатність вортіоксетину поліпшувати когнітивні функції та зменшувати ангедонію, а також чинити вплив на зони мозку, що підпорядковують когнітивний контроль, дає підстави для гіпотези про те, що переваги застосування вортіоксетину опосередковані модулювальною дією на когнітивний контроль і, можливо, схему винагород (McIntyre et al., 2014b; Cao et al., 2019).

Для психотравм, яких пацієнти зазнали ще в дитинстві, відмінності були особливо значимими щодо сексуального насильства, потрясінь, пов'язаних із батьками, смерті товариша та насильства. Різницю щодо недавніх психотравматичних подій фіксували в разі смерті друга та негативних переживань за значних змін, пов'язаних із роботою. Вчені вбачають унікальність свого дослідження в тому, що вперше для пацієнтів із ВДР було проаналізовано такі відмінності, ретельно зібрано дані щодо наявних психотравматичних ситуацій та їхньої значущості, а також надано клінічну оцінку їхньої тяжкості.

Автори наголошують на тому, що вперше було вивчено ефективність вортіоксетину щодо зменшення ознак депресії та тривоги, поліпшення загального клінічного враження та функціонального статусу в дорослих осіб із ВДР, зважаючи саме на їхній психотравматичний досвід (у дитинстві чи нещодавно). Здатність вортіоксетину сприяти симптоматичному полегшенню у цій популяції, на відміну від певних СІЗЗС, свідчить про наявність диференціальних біотипів ВДР із диференційованими характеристиками реакції на антидепресанти з різними механізмами дії. Результати останніх досліджень щодо біполярного афективного розладу підтверджують, що вплив дитячих психотравм пов'язаний зі зменшенням реакції на стандартне лікування та вищою реакцією на протизапальну терапію (McIntyre et al., 2019). Як констатують дослідники, вортіоксетин *in vitro* діє на запальні шляхи (Talmon et al., 2018). Зокрема, є припущення, що ефективність вортіоксетину в пацієнтів, які мали психотравматичні події, може бути зумовлена впливом на мішені, не пов'язані з моноамінами (McIntyre, 2014). Порівняно з попередніми повідомленнями про ефективність вказаного препарату в загальній популяції осіб із ВДР, стабільний (а для деяких кінцевих точок і вищий) ефект фіксували у пацієнтів із ВДР, які зазнали психотравм у минулому.

Висновки

Підсумовуючи, автори зазначають, що значна частка дорослих із ВДР мають в анамнезі психотравматичні ситуації, які сталися ще в дитинстві. У дослідженій масштабній субпопуляції пацієнтів із ВДР отримані результати продемонстрували, що як короткострокова, так і тривала терапія вортіоксетином є ефективною для зменшення ознак депресії та тривоги, поліпшення функціонального статусу і зниження ризику рецидиву.

Підготувала **Наталія Купко**

①