ВЕЛИКИЙ ДЕПРЕСИВНИЙ РОЗЛАД із симптомами тривоги: сучасні підходи до лікування

Пацієнти з депресією потребують ретельного клінічного обстеження з оцінюванням профілю симптомів, тяжкості стану, особистісних чинників. Наявність симптомів тривоги в структурі депресії зумовлює тяжчий перебіг розладу, підвищений ризик суїцидальної поведінки та менш обнадійливі результати відновлення порівняно з депресією без тривожного компонента. До вашої уваги представлено стислий огляд статті D.J. Stein «Evidence-based pharmacotherapy of anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: focus on agomelatine» видання *Neurol. Ther.* (2023; 12 (Suppl 1): 13–19), у якій автор висвітлює питання вибору підходів до лікування пацієнтів із такими станами, передусім фармакотерапії з використанням антидепресантів.

Депресія не є однорідною нозологією, навпаки, цьому стану найчастіше притаманна низка різноманітних клінічних ознак, зокрема симптоми тривоги, тому її лікування потребує відповідно адаптованих підходів (Stein, 2023).

На думку D.J. Stein (2023), наявність різних варіантів відповідності клінічного стану пацієнта діагностичним критеріям великого депресивного розладу (ВДР) може призводити до часткового успіху в лікуванні згідно з поточними настановами.

Мета цього наукового дослідження полягає в обґрунтуванні необхідності детальної клінічної характеристики ВДР для індивідуалізації відповідних підходів до лікування з підтвердженням доказової бази вибору фармакота психотерапії у пацієнтів із ВДР і ознаками тривоги.

Оцінювання стану пацієнта з епізодами депресії

Персоналізоване лікування осіб із депресією потребує ретельного клінічного оцінювання, збору анамнезу, визначення профілю симптомів пацієнта, клінічного підтипу, тяжкості перебігу і стадії захворювання, особистісних чинників, попередніх і коморбідних психічних і соматичних станів, нейрокогнітивного функціонування, анамнезу травматичних подій (віддалених і недавніх), потенціалу захисних чинників (Maj et al., 2020).

Для визначення спектра останніх, які сприяють життєвій стійкості людини, було запропоновано абревіатуру SOCIAL (соціальні ресурси, професія, діти та сім'я, дохід і матеріальні ресурси, здібності / зовнішній вигляд / здоров'я тощо, а також кохання / секс в інтимних стосунках) (Nesse, 2019). Під час клінічного оцінювання завжди слід брати до уваги етнокультурну варіативність.

Тривожний компонент у структурі депресії ідентифікують за щонайменше двома з таких симптомів:

- Відчуття постійної схвильованості або напруженості.
- Труднощі з концентрацією уваги.
- Докучливий неспокій, що заважає жити.
- Безпричинний страх через можливі жахливі події, що можуть трапитися або через втрату контролю над собою (APA, 2013).

Відомо, що нейробіологічний профіль епізоду депресії у поєднанні із симптомами тривоги відрізняється від депресії без тривожного компонента глибшою дизрегуляцією функцій імунної системи та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, виразнішим витонченням кори головного мозку та змінами патернів функціонування кортиколімбічних шляхів (Gaspersz et al., 2018).

Наявність у пацієнта тривожного компонента у структурі депресії потребує особливої уваги лікаря та інтенсивності відповідних терапевтичних заходів, оскільки такий стан пов'язаний із більшою тяжкістю власне депресії, підвищеною суїцидальністю й гіршими наслідками, ніж епізоди депресії без супутньої тривожної складової (Hasin et al., 2017; Gaspersz et al., 2018).

Фармакотерапія депресії в поєднанні з тривожним компонентом

Дослідження, присвячені порівняльному оцінюванню ефективності застосування антидепресантів у пацієнтів із депресією в поєднанні із симптомами тривоги, є парадоксально рідкісними. Втім, згідно з масштабним мережевим метааналізом даних щодо лікувального впливу антидепресантів, приймання кожного з таких препаратів є достовірно ефективнішим, ніж плацебо, у терапії

пацієнтів із депресією (не обов'язково супроводжуваної постійною тривогою).

Зокрема, агомелатин*, циталопрам, амітриптилін, есциталопрам, міртазапін, пароксетин, венлафаксин і вортіоксетин були ефективнішими за інші препарати згаданого класу (Cipriani et al., 2018).

Результати цього мережевого метааналізу підтвердили, що лікування агомелатином, циталопрамом, есциталопрамом, флуоксетином, сертраліном і вортіоксетином пацієнти переносили краще, ніж іншими антидепресантами, зважаючи на кількість осіб, які припинили лікування через розвиток побічних реакцій.

Ефективність агомелатину

Агомелатин — перший у своєму класі антидепресант із немоноамінергічним механізмом дії, який схвалено в Європі 2009 р. для лікування пацієнтів із ВДР. Одночасно агомелатин є мелатонінергічним агоністом та антагоністом серотонінових рецепторів 5-НТ2С. Ці два механізми є синергічними та сприяють зменшенню ознак депресії, відновленню циркадних ритмів, поліпшенню сну і сексуальної функції, зниженню виразності симптомів тривоги (de Bodinat et al., 2010).

У нещодавніх дослідженнях було продемонстровано низку нейробіологічних механізмів, які можуть пояснювати терапевтичну відповідь на агомелатин за симптомів тривоги (Millan, 2022).

Агомелатину притаманні два основні ефекти: 1) зменшення ознак депресії; 2) сприяння симптоматичному та функціональному відновленню (Cipriani et al., 2018; Kennedy et al., 2016, 2018).

За даними мережевого метааналізу, у якому порівнювали застосування різних антидепресантів, агомелатин мав достовірно вищу ефективність за епізодів депресії, ніж препарат порівняння (ребоксетин), чого не зафіксовано для деяких інших лікарських засобів згаданого ряду в проведеному аналізі (рисунок). Результати контрольованих плацебо досліджень засвідчили ефективність агомелатину для досягнення як симптоматичної, так і функціональної ремісії, а також її підтримки впродовж тривалого часу (Kennedy et al., 2016, 2018).

B. Cao et al. (2021) у мережевому метааналізі даних 42 рандомізованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із ВДР вивчали вплив застосування різних антидепресантів на функціональні результати, які оцінювали за шкалою непрацездатності Шихана (SDS).

Оцінка площі поверхні під кумулятивною кривою за рейтингового порівняння препаратів підтвердила, що агомелатин має оптимальний профіль з огляду на поліпшення функціонування пацієнтів у сферах роботи / навчання, соціальної активності / дозвілля та виконання сімейних / домашніх обов'язків (Cao et al., 2021).

Позитивний ефект агомелатину щодо симптоматичного та функціонального відновлення також було продемонстровано в пацієнтів із генералізованим тривожним розладом (ГТР). Результати метааналізу даних трьох досліджень, у межах яких пацієнти з ГТР були рандомізовані на групи для приймання плацебо або терапії агомелатином, підтвердили, що агомелатин сприяв значущому зменшенню виразності симптомів тривоги.

Середня різниця показників за шкалою оцінювання тривоги Гамільтона (HAM-A) становила 6,30 бала в загальній групі та 6,49 бала — у підгрупі з найтяжчим перебігом ГТР на початковому рівні (показник за HAM-A ≥ 25 балів) (Stein et al., 2021).

Вказані характеристики також були пов'язані зі значно вищою частотою симптоматичної відповіді (зниження показника за HAM-A на ≥ 50 %) та ремісії (загальний показник за HAM-A ≤ 7 балів під час останнього оцінювання після вихідного рівня) у пацієнтів, які отримували терапію агомелатином, порівняно з тими, хто приймав плацебо. У підгрупі з тяжким перебігом ГТР симптоматична відповідь спостерігалась у 67,6 % осіб, які отримували агомелатин, проти 31,6 % — у групі приймання плацебо ($p < 0,001$), а симптоматична ремісія — у 38,2 і 17,5 % відповідно ($p < 0,0001$) (Stein et al., 2021).

Показники функціональної відповіді (загальний показник за SDS ≤ 12 балів) та ремісії (загальний показник за SDS ≤ 6 балів) також були значно вищими в пацієнтів, які отримували агомелатин, ніж у тих, яким приймали плацебо. Для осіб у підгрупі тяжкого перебігу ГТР показники функціональної відповіді становили 77,6 проти 41,2 % відповідно ($p = 0,003$), а функціональної ремісії — 54,4 проти 23,7 % відповідно ($p < 0,0001$) (Stein et al., 2021).

Для ГТР характерні як психічні, так і соматичні феномени. В об'єднаному аналізі трьох рандомізованих контрольованих плацебо досліджень застосування агомелатину в пацієнтів із ГТР у підгрупі з виразною соматичною тривожністю (соматичний суббал за шкалою HAM-A ≥ 14) сприяло достовірному поліпшенню стану за всіма ознаками симптоматики тривоги (загальний бал HAM-A, соматичний суббал та психічний суббал), а також позитивним змінам у функціональних сферах (загальний бал SDS) на противагу плацебо (Stein, 2022).

Агомелатин є ефективним і добре переноситься пацієнтами з ВДР, зокрема із супутніми симптомами тривоги (Stein et al., 2013).

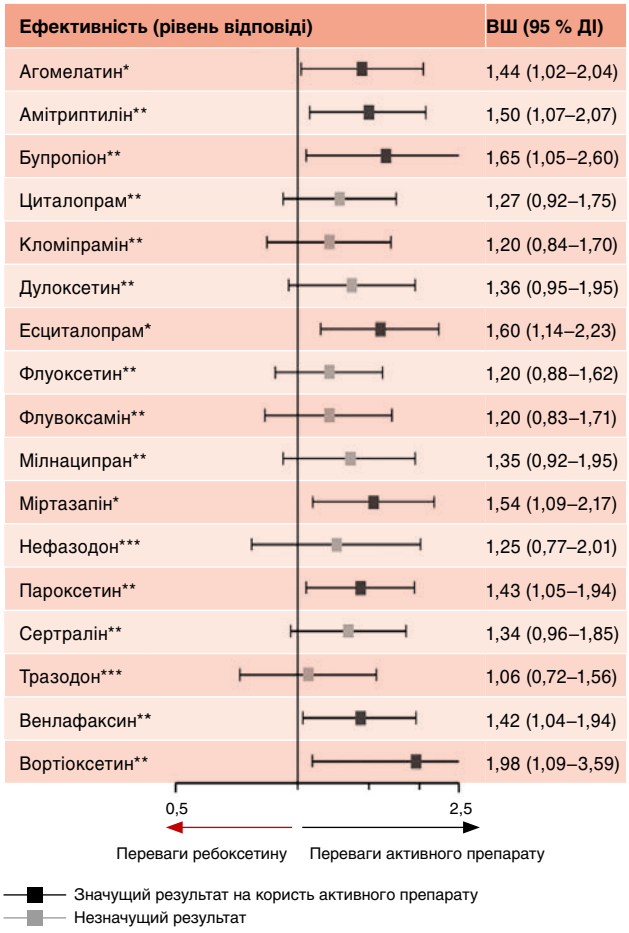
Об'єднаний аналіз даних шести досліджень ефективності агомелатину (три контрольовані плацебо і три з активними препаратами порівняння — флуоксетином, сертраліном і венлафаксином) засвідчив, що агомелатин ефективніше за плацебо чинив вплив на показники субшкали тривоги, шкали оцінювання депресії Гамільтона (HAM-D; пункти 10 і 11). Різниця показників за пунктами 10 і 11HAM-D ≥ 5 балів при застосуванні агомелатину та плацебо була значущою в підгрупі осіб із виразнішими симптомами тривоги на початковому етапі спостереження (Stein et al., 2013).

Психотерапія

Нині відносно обмеженими є наукові дані щодо порівняльної ефективності медикаментозного лікування та психотерапії у пацієнтів із симптомами тривоги у структурі депресії.

У метааналізі P. Cuijpers et al. (2020) фармако- і психотерапія були ефективними для досягнення клінічної

Примітка. *В Україні оригінальний препарат агомелатину зареєстрований під торговельною назвою Мелітор®, реєстраційне посвідчення № UA/4972/01/01.



Примітки: *докази помірної якості; **докази низької якості; ***докази дуже низької якості; ДІ — довірчий інтервал; ВШ — відношення шансів.

Рисунок. Порівняльна ефективність антидепресантів у пацієнтів із депресією (референтний препарат — ребоксетин)

Адаптовано згідно з D.J. Stein. Evidence-based pharmacotherapy of anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: focus on agomelatine. *Neurol. Ther.* 2023. Apr 28. Vol. 12, № 1. P. 13–19.

відповіді у пацієнтів із депресією (спостерігалася редукція симптомів депресії на 50 %). Відносна частота відповіді за психотерапії порівняно з фармакологічним лікуванням становила 0,99 (95 % довірчий інтервал [ДІ] 0,92–1,08).

Комбінація психо- і фармакотерапії була значно ефективнішою, ніж кожен із варіантів лікування окремо: відносна частота відповіді 1,27 (95 % ДІ 1,14–1,39) порівняно з психотерапевтичними заходами та відносна частота відповіді 1,25 (95 % ДІ 1,14–1,7) порівняно з фармакотерапією. Аналогічні результати було отримано і щодо досягнення ремісії: відносна частота за психотерапевтичних інтервенцій проти фармакотерапії становила 1,01 (95 % ДІ 0,93–1,01), тоді як відносна частота за комбінованого лікування порівняно з психотерапією — 1,22 (95 % ДІ 1,08–1,9), а з фармакотерапією — 1,23 (95 % ДІ 1,09–1,39). Переносимість лікування, яку оцінювали на підставі частоти вибуття пацієнтів із дослідження з будь-якої причини, була значно кращою за комбінованої терапії (відносна частота 1,23; 95 % ДІ 1,05–1,45) і психотерапії (відносна частота 1,17; 95 % ДІ 1,02–1,32) на противагу застосуванню лише фармакотерапії (Cuijpers et al., 2020).

Поєднання медикаментозного лікування та психотерапевтичного втручання може максимізувати переваги фармакотерапії для симптоматичного поліпшення стану пацієнта з депресією, а застосування психотерапії — для консолідації отриманих результатів і досягнення довготривалої ремісії (Stein, 2023).

Результати Всесвітнього дослідження психічного здоров'я (World Mental Health Surveys, 2020), проведеного за участю 80 тис. 332 осіб у 16 країнах світу, продемонстрували, що для пацієнтів із депресією в анамнезі тривалий пошук індивідуально прийнятної терапії був пов'язаний із необхідністю неодноразових звернень по допомогу до різних фахівців і змінами стратегій лікування (Harris et al., 2020).

За даними дослідження, загалом 68,2 % таких пацієнтів насамкінець отримували лікування, яке вони вважали корисним, але решта 31,8 % припиняли спроби, якщо терапія не приносила їм очікуваного полегшення. Серед тих пацієнтів, хто змінив 10 медичних фахівців, 93,9 % у подальшому отримали ефективну терапію, але лише 21,5 % осіб продовжили лікування після такої кількості спроб (Harris et al., 2020).

Встановлено, що рівень коморбідної тривоги не мав впливу на цей прогноз. Аналогічні дані отримано щодо ГТР, що свідчить про важливість продовження лікування (Stein et al., 2021).

Висновки

Пацієнти з ВДР потребують індивідуального підходу до діагностування клінічного стану, зокрема ретельного оцінювання симптомів тривоги, а також персоналізованого підходу до призначення лікування, спрямованого на досягнення як симптоматичних, так і функціональних позитивних змін. Крім того, слід ретельно відстежувати симптоми тривоги у структурі депресії та приймати своєчасні рішення щодо призначення адекватної терапії.

Виразні симптоми тривоги у поєднанні з епізодами депресії пов'язані з підвищеною схильністю пацієнта до суїцидальної поведінки. Отже, пацієнти із супутніми симптомами тривоги частіше мають ускладнений перебіг ВДР зі спробами вчинення суїцидальних дій і тяжчим прогнозом щодо наслідків, що потребує особливої уваги лікаря та зважених ефективних втручань. До того ж вибір антидепресантів має відбуватися на підставі підтверджених наукових даних досліджень щодо впливу препаратів.

Агомелатин нині є дієвим засобом для поліпшення клінічної симптоматики та психосоціального функціонування пацієнтів із ВДР, зокрема з виразними симптомами тривоги. Незалежно від вибору антидепресанту, супутнє призначення психотерапії збільшує ймовірність ефективної відповіді на лікування та досягнення бажаної ремісії.

Одним із важливих чинників досягнення очікуваного результату є сталість і наполегливість на шляху індивідуального пошуку, підбору та дотримання призначеного лікування. Тож клініцисти мають підтримувати пацієнтів і заохочувати їх до поліпшення стану.

Підготувала ***Наталія Савельєва-Кулик***

Підготовлено на замовлення та оплачено ТОВ «Серв'є Україна»