

## Ефективність та безпека лікування посттравматичного стресового розладу сертраліном.

Рандомізоване контрольоване дослідження

Кетлін Брейді, М. Ф.

Тері Перлштейн, М.

Грегори, М. Асніс, М.

Евлін Бейкер, М.

Барбара Ротбаум, М.

Керолін, Р. Сайкс, Ф.

Гейл, М. Фарфел.

### ТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕС Є ЗНАЧНОЮ ПРОБЛЕМОЮ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я НАСЕЛЕННЯ<sup>1</sup>

Дійсно, травматичний стрес часто призводить до характерної картини стійких психологічних симптомів та інвалідизуючих психологічних й фізіологічних симптомів.<sup>2,3</sup> Колись вважалося, що посттравматичний стрес притаманний лише солдатам, які беруть участь у бойових діях, але він визнаний і у цивільних осіб, в тому числі у тих, хто пережив стихійні лиха, фізичні та сексуальні травми, а також пожежі, автомобільні аварії та інші серйозні травми. Також він був виявлений у людей, що стали свідками поранення або смерті іншої людини. У медичних колах визнається, що вплив травматичної події є поширеним явищем, за оцінками, від 5% до 35% населення страждають від цього щороку, при цьому людина зазнає впливу однієї або більшої кількості травматичних подій, що відбуваються впродовж її життя. Така статистика притаманна понад 50% населення США.<sup>1</sup>

Клінічна картина посттравматичного стресового розладу (скор. – ПТСР) характеризується симптомами від помірного до важкого ступеня виразності у трьох окремих сферах: переживання (навіязливі думки, нічні кошмари, флешбеки, образи або спогади), емоційне оніміння та уникнення (згладжений афект або

**Контекст.** Незважаючи на високу поширеність, хронічний перебіг та супутню коморбідність посттравматичного стресового розладу (скор. - ПТСР) у суспільстві, проте лише кілька плацебо-контрольованих досліджень оцінювали ефективність фармакотерапії цього розладу.

**Мета.** Визначити, наскільки ефективно зменшує симптоми ПТСР лікування сертраліну гідрохлоридом від помірного до вираженого ступеня тяжкості.

**Дизайн.** Це дванадцятитижневе, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, якому передував двотижневий період прийому плацебо, що проводилося в період з травня 1996-го року по червень 1997-го року.

**Місце проведення.** Амбулаторні психіатричні клініки у восьми академічних медичних центрах та шести клінічних дослідницьких центрах.

**Пацієнти.** Загалом 187 амбулаторних пацієнтів, що відповідали критеріям діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів у чоловіків (*Diagnostic and Statistical Manual of Men's*, *переглянуте третє видання*), з діагнозом ПТС та клінічним лікарем, який проводив діагностику. За шкалою ПТСР, частини 2 (CAPS-2), мінімальний загальний бал тяжкості - не менше 50 на початковому рівні (середній вік учасників - 40 років; середня тривалість хвороби - 12 років; 73% - жінки; 61,5% - особи, які зазнали фізичного або сексуального насильства). Втручання. Пацієнти були рандомізовані для лікування гострого стану сертраліну гідрохлоридом у гнучких добових дозах - від 50 до 200 мг/добу, потім протягом одного тижня - 25 мг/добу (n = 94); або приймали плацебо (n = 93).

Основні показники результату. Зміни від початкової до кінцевої точки загальної тяжкості за шкалою CAPS-2, загальної оцінки впливу подій (IES), оцінки тяжкості клінічного глобального враження (CGI-S), а також за шкалою CGI-Покращення (CGI-I), порівняно з групами лікування та плацебо.

**Результати.** Доведено, що лікування сертраліном дало значно більше покращення, ніж прийом плацебо - виправдалися три з чотирьох основних показників (середня зміна від початкової до кінцевої точки для CAPS-2 - загальний бал: -33,0 проти -23,2 [P = 0,02], а для CGI-S: -1,2 проти -0,8 [P = 0,01]; середній бал CGI-I: 2,5 проти 3,0 [P = 0,02]), причому, четвертий показник - загальний бал IES - демонструє тенденцію до значущості (середня зміна від початкової до кінцевої точки: -16,2 проти 12,1; P = .07). Отже, використовуючи консервативний аналіз останнього спостереження, перенесений на майбутнє, лікування сертраліном призвело до того, що в кінцевій точці дослідження частка тих, хто мав відповідь на лікування, становила 53% порівняно із 32% при застосуванні плацебо (P = .008, при цьому відповідь визначалася, як > 30% зниження від вихідного рівня в CAPS-2 - загальна оцінка тяжкості та оцінка за шкалою CGI-I: 1 [дуже покращився] або 2 [значно покращився]). Значна (P = .05) ефективність сертраліну була очевидною, починаючи з другого тижня, за загальним балом тяжкості CAPS-2. Сертралін мав значну ефективність порівняно з плацебо щодо симптомів ПТСР за шкалою CAPS-2 - кластери уникнення/заціпеніння (P = .02) - і підвищеного збудження (P = .03), але не на повторне переживання/вторгнення (P = .14). Сертралін добре переносився пацієнтами, виявлено єдиний побічний ефект, про який повідомлялося значно частіше, ніж про плацебо (16,0% проти 4,3%; P = .01).

**Висновки.** Наші дані свідчать про те, що сертралін - безпечний препарат, який добре

відстороненість, втрата інтересу та мотивації, уникнення будь-якої діяльності, конкретного місця чи людини або теми, пов'язаних з травмою); та підвищене збудження (реакції переляку, погана концентрація уваги, роздратованість та нервова збудливість, безсоння або підвищена тривожність). За оцінками епідеміологічних досліджень, при мінімальній тривалості симптомів в один місяць на рівні тяжкості, достатньому для порушення функціонування людини, ПТСР поширений протягом життя в діапазоні від 5% до 12% населення,<sup>1,4,5</sup> причому, жінки мають вдвічі вищий показник поширеності, ніж чоловіки. Часто посттравматичний стресовий розлад перетікає у хронічне захворювання із середнім часом одужання від 3-х до 5-ти років.<sup>1,6</sup> Цей розлад пов'язаний з надзвичайно високим рівнем коморбідної психіатричної патології протягом життя,<sup>1,5,7</sup> особливо, з основною депресією (співвідношення шансів відносно вибірки без ПТСР становить приблизно - 4-7), алкоголізмом і зловживанням наркотиками (співвідношення шансів приблизно - 3) та панічним розладом (співвідношення шансів - у діапазоні від 3-х до 20-ти). Дослідження показали, що попередній психіатричний анамнез є фактором ризику розвитку посттравматичного стресового розладу після травми.<sup>1,8-10</sup> Крім того, пацієнти з ПТСР часто мають супутній початок іншого психіатричного розладу. Аналіз епідеміологічних даних щодо віку на момент травми та встановлення діагнозу ПТСР наочно свідчить про те, що коли ПТСР виникає в тісному поєднанні з афективним або тривожним розладом, він є первинним розладом у 41%-58% жінок та 29%-51% чоловіків.<sup>1</sup> Доведено, що високий рівень хронізації, тяжкості та коморбідності ПТСР асоціюється з високим рівнем функціональної та психосоціальної непрацездатності,<sup>11,12</sup> а також зі збільшенням кількості соматичних скарг та звернень за медичною допомогою.<sup>13-16</sup>

В емпіричному огляді, опублікованому ще в 1992 році,<sup>17</sup> було проаналізовано лише п'ять контрольованих досліджень медикаментозного лікування,<sup>18-22</sup> і всі вони були обмежені чоловіками (переважно ветеранами бойових дій). Цей огляд виявив, цитуємо: "помірну ефективність" фармакологічних і

поведінкових методів лікування, причому, знов цитуємо: "найбільшу ефективність мали поведінкові методи". Після цього огляду було опубліковано лише три подвійних сліпих, плацебо-контрольованих дослідження. У двох з них були отримані суперечливі результати щодо інгібітора моноаміноксидази типу А бромароміну, який, до речі, ніколи не продавався.<sup>23,24</sup> Третє дослідження показало позитивні результати застосування флуоксетину (n = 10) порівняно з плацебо (n = 13) у підгрупі цивільних пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом,<sup>25</sup> тоді як у підгрупі пацієнтів з ПТСР, пов'язаним безпосередньо з бойовими діями, які отримували лікування в клініці у справах ветеранів, не було виявлено суттєвих відмінностей між флуоксетином та звичайним плацебо.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну вважаються перспективними в лікуванні травматичного розладу з різних причин. В ідеалі, кандидат на терапію повинен добре переносити препарат і бути здатним ефективно лікувати основні клінічні ознаки ПТСР і коморбідні афективні та тривожні розлади, а також покращувати своє психосоціальне функціонування. Сертралін, що є одним з найбільш широко призначуваних селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, ефективно послаблює поведінковий синдром, який виникає у тварин після впливу неконтрольованого стресу,<sup>26</sup> що інтерпретується, як тваринна модель ПТСР.<sup>27,28</sup> Два невеликих відкритих дослідження<sup>29,30</sup> показали ефективність сертраліну: одне - у лікуванні осіб з ПТСР внаслідок сексуального насильства, а друге - у пацієнтів з коморбідним алкоголізмом і ПТСР. Також маємо дані, що ефективність сертраліну в лікуванні депресії,<sup>31-33</sup> панічного розладу,<sup>34-36</sup> та obsесивно-компульсивного розладу<sup>37,38</sup> добре доведена. Тож, у світлі цієї клінічної активності ми провели велике плацебо-контрольоване дослідження з травня 1996-го року по червень 1997-го року, щоб вивчити ефективність сертраліну в лікуванні посттравматичного стресового розладу. Оскільки ПТСР асоціюється з вираженими порушеннями професійного, медичного та психосоціального функціонування, ми оцінювали якість життя, психосоціальні та симптоматичні результати у пацієнтів.<sup>7,12</sup>

## МЕТОДИ

### Вибірка пацієнтів

Суб'єктами нашого дослідження були амбулаторні пацієнти чоловічої та жіночої статі у віці 18 років і старше, які повністю відповідали критеріям діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів, переглянутого третього видання (SM-III-R) для основного діагнозу ПТСР, як визначено в частині 1. За шкалою ПТСР, що застосовується клініцистами - <sup>9,40</sup>. Також була необхідна мінімальна 6-місячна тривалість захворювання на ПТСР (понад один місяць, як того вимагає SM-III-R), а також загальний бал тяжкості наприкінці 2-тижневого періоду плацебо щонайменше на рівні 50 (діапазон: 0-136) за шкалою ПТСР, що застосовується клініцистами, згідно частини 2 (CAPS-2). До того ж, досліджувані суб'єкти мали щонайменше середній ступінь тяжкості захворювання. Всі пацієнти повинні були не приймати психотропні препарати щонайменше два тижні до початку лікування. Щодо участі жінок, то вона залежала від негативного результату тесту на вагітність, на бета-хоріонічний гонадотропін людини та стабільного використання загальноприйнятих з медичної точки зору засобів контрацепції. Критеріями виключення з вибірки були:(1) наявність в анамнезі біполярного, шизофренічного або іншого психічного розладу;(2) наявність органічного психічного розладу, факультативного розладу чи зловживання або первинний діагноз великої депресії, obsесивно-компульсивного розладу або іншого тривожного розладу;(3) алкогольна чи наркотична залежність або зловживання протягом останніх шести місяців;(4) наявність клінічно значущих захворювань печінки чи нирок або будь-якого іншого гострого або нестабільного стану здоров'я, що може прямо перешкоджати безпечному проведенню дослідження;(5) непереносимість чи гіперчутливість до сертраліну або відсутність відповіді на попереднє адекватне дослідження;(6) поточний прийом будь-якого лікарського засобу (за винятком хлоралгідрату, що приймається за потребою) з клінічно значущою психотропною активністю протягом 2-х тижнів після рандомізації (або 5-ти тижнів для флуоксетину); (7) будь-яка когнітивно-поведінкова терапія під час дослідження;

(8) та, нарешті, психотерапія, яка була розпочата або завершена під час дослідження.

Дослідження проводилося в амбулаторних психіатричних клініках восьми академічних медичних центрів та шести клінічних науково-дослідних центрів. Воно було схвалено Інституційною наглядовою радою кожного з 14-ті співпрацюючих центрів або Національною інституційною наглядовою радою. Перед початком, кожному пацієнту були повністю пояснені переваги та ризики участі в дослідженні, а також отримана від них письмова інформована згода.

#### Дизайн дослідження

Після початкового двотижневого прийому плацебо в односторонньому сліпому режимі пацієнти були рандомізовані на 12-тижневе паралельне подвійне сліпе лікування сертраліном або відповідним плацебо. Для цієї рандомізації пацієнти повинні були продемонструвати на початковому етапі мінімальний рівень виразності симптомів посттравматичного стресового розладу за шкалою CAPS-2 щонайменше на рівні 50 балів. Зазначимо: інших операційно визначених критеріїв виключення плацебо-респондентів не було. Лікування розпочинали з 25 мг/добу протягом одного тижня, з гнучким щоденним дозуванням та подальшим підвищенням дози від 50 до 200 мг/добу, залежно від клінічної відповіді на препарат та його переносимості. Зміну дози здійснювали з кроком у 50 мг з інтервалом не менше тижня, якщо це не було обумовлено міркуваннями безпеки. Після завершення 12-тижневого подвійного сліпого лікування пацієнти мали право на участь у подальшому 24-тижневому відкритому протоколі лікування сертраліном. Маємо підкреслити, що вступ у відкрите дослідження не залежав від статусу відповіді у попередньому дослідженні, а також від того, чи не було порушено сліпоту під час гострої фази на момент вступу у відкрите лікування.

#### Оцінювання

Для участі в дослідженні пацієнтів оцінювали за допомогою напівструктурованого психіатричного інтерв'ю, та згідно частини 1 структурованої шкали ПТСР, що застосовується клініцистами,<sup>39,40</sup> яка оцінює анамнез життя та поточні симптоми посттравматичного

стресового розладу, як це визначено в SM-III-R. Звичайно, проводився також збір анамнезу, фізикальне обстеження та рутинне лабораторне тестування. Тяжкість симптомів ПТСР на початковому етапі дослідники оцінювали за допомогою CAPS-2 та клінічної шкали глобального ураження та тяжкості (CGI-S).

#### Ефективність та безпека

Первинні показники результатів дослідження включали 17-бальну шкалу загальної тяжкості CAPS-23940 (ця шкала складається з 30 пунктів, що заповнюються дослідником, яка оцінює частоту та інтенсивність симптомів травматичного стресового розладу за окремими п'ятибальними шкалами); шкалу впливу подій (IES)<sup>41,42</sup> (це шкала з 15-ти пунктів, що заповнені пацієнтом, яка оцінює симптоми вторгнення та уникнення за 6-бальною шкалою тяжкості); а також оцінену дослідником шкалу CGI-S й шкалу клінічного глобального ураження - поліпшення (CGI-I). Первинна оцінка результатів проводилася на початковому етапі та на 1-му, 2-му, 3-му, 4-му, 6-му, 8-му, 10-му і 12-му тижнях дослідження (або на момент припинення лікування, якщо воно розпочалося до 12-го тижня). Додамо, що CAPS-2 ми не проводили на 1-му та 3-му тижнях, а CGI-I не проводили на початковому етапі.

Вторинні показники результатів включали: (1) 17-бальну травматичну шкалу Девідсона (DTS),<sup>44 45</sup> яка дозволяє пацієнтам оцінити сімнадцять симптомів ПТСР, визначених SM-III-R, за 5-бальною шкалою частоти та 5-бальною шкалою тяжкості; (2) 24-бальну шкалу оцінки депресії Гамільтона,<sup>46</sup> яку оцінював дослідник; (3) валідизовану коротку форму шкали якості життя та задоволеності життям, що оцінювались пацієнтами;<sup>47</sup> (4) субшкали CAPS-2, IES та DTS, що оцінюють ступінь виразності кластерів симптомів ПТСР (повторне переживання/вторгнення, уникнення/заціпеніння та підвищене збудження); (5) та субшкали CAPS-2, що вимірюють асоційовані ознаки та функціональні порушення.

Оцінка вторинних результатів проводилася на початковому етапі та наприкінці 2-го, 4-го, 6-го, 8-го, 10-го та 12-го тижнів лікування (за винятком DTS, яка також проводилася наприкінці 1-го і 3-го тижнів, а ще шкали оцінки депресії Гамільтона та шкали задоволеності й якості життя, які

заповнювалися лише на початковому етапі та на останньому 12-му тижні).

Оцінка безпеки включала визначення ваги, артеріального тиску сидячи та частоти серцевих скорочень під час кожного візиту пацієнта до дослідження. Побічні ефекти, про які спонтанно повідомлялося, або які безпосередньо спостерігалися, реєструвалися із зазначенням часу їх виникнення, тривалості, тяжкості, вжитих заходів та результату. Застосування супутніх лікарських засобів реєструвалося з точки зору добової дози, дати припинення та початку їхнього прийому, а також причини застосування цих засобів. Стосовно лабораторних досліджень (наприклад, клінічна хімія, гематологія та аналіз сечі), вони проводилися під час первинного скринінгу та повторювалися на 6-му та 12-му тижнях (або під час припинення дослідження). А ось фізичне обстеження та електрокардіограму проводили відразу на початковому етапі, а потім на останньому 12-му тижні або при припиненні дослідження. Дотримання пацієнтами наданих рекомендацій ми контролювали шляхом підрахунку кількості повернутих препаратів, а пацієнтів негайно консультували й наставляли, якщо виявлялося, що вони не дотримуються цих рекомендацій.

#### Статистичні методи

Вихідні характеристики ми порівнювали між групами лікування за допомогою дисперсійного аналізу або тестів  $\chi^2$  (для кожної статі). Основний аналіз ефективності проводився з використанням змін від початкової до кінцевої точки протягом 12-тижневого періоду лікування. Змінні ефективності аналізувалися за допомогою коваріаційного аналізу, використовуючи при цьому ефекти місця та лікування в моделі та вихідні бали, як коваріати. Зазначимо, що для шкали CGI-I не існує базового значення, тому дисперсійний аналіз проводився для оцінки кінцевої точки з урахуванням місця проведення та лікування в моделі. Взаємодія між лікуванням та місцем проведення дослідження розглядалася в усіх аналізах, але, як виявилось, жоден з них не був значущим, тому умови взаємодії були вилучені з аналізу. Всі статистичні тести були двосторонніми та проводилися на рівні значущості - 0.5.

Клінічна відповідь на лікування визначалася, як зниження балів за шкалою CAPS-2 на 30% і більше відсотків, та як оцінка за шкалою CGI-I:

1 (дуже значне покращення) або 2 (значне покращення). Для аналізу частоти відповіді використовували статистику Mantel-Haenszel  $\chi^2$ , стратифіковану за місцем проведення дослідження. Також ми оцінювали частоту небажаних явищ. Частку пацієнтів, які припинили лікування через небажані явища, та частоту клінічно значущих лабораторних відхилень ми порівнювали між групами лікування за допомогою точного критерію Фішера. А зміни життєво важливих показників пацієнтів (артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, маси тіла тощо) порівнювали в групах лікування за допомогою критерію рангової суми Вілкоксона.

Нарешті, часовий перебіг відповіді на лікування досліджували за допомогою моделі змішаних ефектів для лонгітюдних даних. Для загальної оцінки тяжкості за шкалами CAPS-2, IES та DTS зміни від вихідного рівня до кожного тижня лікування підлаштовувались під лінійні та квадратичні залежності тривалості лікування. В той же час, оцінка за шкалою CGI-I була безпосередньо підлаштована під лінійну та квадратичну залежності від тривалості лікування під час кожного візиту пацієнта до лікаря. Отримавши дані, ми вивчили криві відповідей для кожної групи лікування та порівняли різницю між ними.

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Демографічні та клінічні показники

Отже, загалом 187 пацієнтів були рандомізовані до дослідження на прийом сертраліну (n = 94) або плацебо (n = 93), з яких 93 (99%) пацієнти, що приймали сертралін, і 90 (97%) пацієнтів, що приймали плацебо, були доступні для проведення принаймні однієї пострандомізаційної оцінки ефективності. Аналіз цієї ефективності був проведений в останній групі, за винятком одного пацієнта, який приймав сертралін, і трьох пацієнтів, які приймали плацебо, по причині їхньої недоступності для пострандомізаційної оцінки.

Ми визначили, що у загальній рандомізованій вибірці не було суттєвих відмінностей між групами лікування за жодною з вихідних демографічних та клінічних характеристик (див. ТАБЛИЦЮ 1). Жінки становили більшість вибірки. Вік учасників коливався від 18-ти до 69-ти років, причому, 65% вибірки були

молодші 45-ти років. До речі, аналіз за статтю не виявив суттєвих відмінностей у жодній з вихідних змінних. Також не було суттєвих відмінностей між групами лікування за типом травми, яку вони отримали (див. ТАБЛИЦЮ 2). Тридцять вісім відсотків пацієнтів у групі сертраліну і сорока два відсотки у групі плацебо повідомили, що протягом останніх п'яти років отримували лікування симптомів ПТСР, депресії, тривоги або розладів сну, хоча більшість з них не отримували офіційного діагнозу посттравматичного стресового розладу. Серед тих пацієнтів, які отримували симптоматичне лікування, 80% у групі сертраліну та 68% у групі плацебо повідомили про добру реакцію на попереднє симптоматичне лікування

( $\chi^2 I = 2,52, P = .11$ ). Для наочності на МАЛЮНОКУ 1 показано кількість пацієнтів та їхній стан протягом лікування.

### Лікування та переносимість

Тепер щодо самого лікування учасників дослідження. Середня (SD) добова доза сертраліну в кінцевій точці дослідження становила - 133,3 (59,2) мг, тоді як доза для тих, хто завершив дослідження, вона була на рівні 151,3 (51,2) мг. Відразу наголосимо, що сертралін загалом добре переносився майже всіма пацієнтами. Небажані явища, про які повідомляли щонайменше 10% пацієнтів, для сертраліну та плацебо, відповідно, були такими: головний біль, 20,2% проти 28,3% (P = .23); діарея, 23,4% проти

Таблиця 1. Демографічні та клінічні дані.

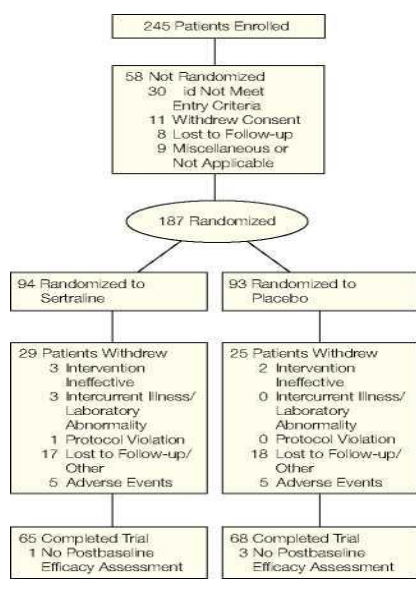
Змінна	Сертралін (n = 94)	Плацебо (n = 93)	Значення
Стать %, жінки	75,5	71,0*	48
чоловіки	24,5	29,0	
Вік, середнє (С)	40,2 (9,6)	39,5 (10,6)	54
Раса %, чорна	14,9	8,6*	26
біла	80,9	88,2	
інше	4,3	3,2	
Сімейний стан %			
Наразі одружені або живуть з партнером	44	41	91
Ніколи не були одружені	29	29	
Розлучені або живуть окремо	25	28	
Вдівці	2	2	
Тривалість хвороби, середнє	13,1 (11,8)	11,2 (12,7)	30
Час від травматичної події, середнє значення (S), роки	19,9 (13,5)	17,4 (15,5)	28
Поточна велика депресія, % поточної депресії	36	30	38
Поточний тривожний розлад, %	18	14	44
Наявність в анамнезі алкоольної залежності/зловживання алкоголем, %	22	30	23
Залежність/зловживання психоактивними речовинами в анамнезі, %	14	14	> 99

До уваги! Відсотки можуть не дорівнювати 100% через округлення.

Таблиця 2. Частота травм за категоріями.

Кількість (%) пацієнтів			
Вид травми	Сертралін (n = 94)	Плацебо (n = 93)	Значення
Серйозні ненавмисні травми або пожежа	5 (5.3)	11 (11.8)	.13
Фізичне або сексуальне насильство	56 (59.6)	59 (63.4)	.65
Бачити, як хтось постраждав або помер	10 (10.6)	6 (6.5)	.43
Перебування на війні або в бою	7 (7.4)	4 (4.3)	.54
Стихийне лихо	0 (0.0)	1 (1.1)	.50
Різні інші події (такі, як кіднепінг)	16 (17.0)	12 (12.9)	.54

Малюнок 1. Блок-схема дослідження.



19,6% ( $P = .59$ ); нездужання, 17,0% проти 15,2% ( $P = .84$ ); нудота, 16,0% проти 12,0% ( $P = .53$ ); безсоння, 16,0% проти 4,3% ( $P = .01$ ); сонливість, 12,8% проти 9,8% ( $P = .64$ ); і сухість у роті, 11,7% проти 4,3% ( $P = .10$ ).

Тож двадцять дев'ять пацієнтів припинили лікування сертраліном (30,9%) порівняно з двадцятьма п'ятьма, які припинили лікування при прийомі плацебо (27,2%,  $P = .63$ ). Основними причинами припинення лікування в групах сертраліну та плацебо, відповідно, були: недостатня терапевтична відповідь (3,2% проти 2,2%;  $P > 0,99$ ); побічні явища (5,3% проти 5,4%;  $P > 0,99$ ); лабораторні відхилення (3,2% проти 0%;  $P = .25$ ); порушення протоколу (1,1% проти 0%;  $P > .99$ ); втрата пацієнта для подальшого спостереження (10,6% проти 2,2%;  $P = .03$ ); невідповідність вхідним критеріям (1,1% проти 0%;  $P > .99$ ); відкликання згоди (4,3% проти 14,4%;  $P = .02$ ); та різні інші причини (2,1% проти 3,3%;  $P = .68$ ).

До речі, лабораторні відхилення, що виникли під час лікування, призвели до припинення дослідження у двох пацієнтів, які отримували лікування сертраліном: один пацієнт покинув дослідження на 51-й день через зниження рівня гемоглобіну з 92 до 81 г/л, а другий пацієнт - на 44-й день, коли у нього було відмічено підвищення рівня аланінамінотрансферази - з 11 до 150 ОД/л, та аспаргатамінотрансферази - з 15 до 50 ОД/л. Звернемо також увагу на те, що статистично значущих відмінностей між пацієнтами, які

отримували сертралін та плацебо, у життєво важливих показниках або електрокардіографічних результатах не спостерігалось. Середня зміна маси тіла під час лікування сертраліном і плацебо становила -1,3 кг проти -0,3 кг ( $P = 0,01$ ). В ході дослідження у одного пацієнта, який приймав сертралін, і також в одного пацієнта, який приймав плацебо, виникли серйозні небажані явища, але, підкреслимо, жодне з них не було пов'язане з лікуванням.

### Ефективність лікування

Як ми й сподівались, лікування сертраліном показало статистично достовірно вищу ефективність, ніж плацебо, в кінцевій точці дослідження (на основі аналізу останнього спостереження, перенесеного на майбутнє) з трьома із чотирьох апіорних первинних показників (див. ТАБЛИЦЮ 3). Різниця між середніми балами змін за шкалою CAPS-2 в кінцевій точці становила - 9,8 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,8-17,7;  $P = 0,02$ ); різниця між середніми балами змін за шкалою CGI-S в кінцевій точці показала відмітку - 0,5 (95% довірчий інтервал 0,1-0,8;  $P = 0,01$ ); різниця між середніми балами CGI-I в кінцевій точці становила - 0,4 (95% довірчий інтервал 0,1-0,8;  $P = 0,02$ ). Щодо покращення загального балу IES, то воно показало лише тенденцію до значущості ( $P = .07$ ), з різницею між середніми балами зміни IES в кінцевій точці до відмітки - 4,1 (95% довірчий інтервал від -0,4 до 8,7). Пацієнти, які приймали сертралін, також показали значно більше покращення, ніж учасники, що приймали плацебо, за всіма вторинними показниками (див. ТАБЛИЦІ 3, 4 і 5). Тож оцінки пацієнтів сповна підтвердили оцінки клініцистів: сертралін мав значну перевагу ( $P = .003$ ) порівняно з плацебо за шкалою DTS. Загальне покращення первинних та вторинних показників результатів також було відображено у значно більшому покращенні, яке спостерігалось при лікуванні сертраліном у кінцевій точці дослідження як за шкалою CGI-S ( $P = .01$ ), так і за шкалою CGI-I ( $P = .02$ ). Використовуючи консервативний аналіз останнього спостереження, а саме - перенесений аналіз, лікування сертраліном призвело до того, що в кінцевій точці дослідження частка пацієнтів, які мали відповідь на лікування, становила 53% порівняно із 32% для плацебо ( $P = 0,008$ , при цьому відповідь визначалася, як  $> 30\%$  зниження від вихідного рівня за

загальною оцінкою тяжкості шкали CAPS-2, а також - 1 [дуже покращився] або 2 [значно покращився] за шкалою CGI-I).

Зверніть увагу, що на МАЛЮНКУ 2 показано значно крутішу тенденцію до покращення при застосуванні сертраліну порівняно з плацебо, як за показниками CAPS-2, так і за показниками IES. Додаткові випадкові регресійні аналізи також виявили більш крутіший нахил покращення на користь сертраліну і для DTS ( $t_{1206} = -4,58$ ;  $P = .001$ ), і для оцінки CGI-I ( $t_{1052} = -2,71$ ;  $P = .001$ ). Треба зазначити, що користь від лікування сертраліном була очевидною відносно рано - із 25-відсотковим зниженням середнього балу загальної тяжкості за шкалою CAPS-2 вже на другому тижні. А статистично значуща перевага над плацебо зберігалася з 2-го тижня. Часовий хід покращення був подібним для IES, хоча й ступінь статистичної значущості був дещо меншим порівняно зі значущістю для шкали CAPS-2.

### Покращення в кластерах симптомів ПТС

У ТАБЛИЦІ 4 ми звели узагальнену інформацію про вплив двох досліджуваних інтервенцій на три основні кластери симптомів посттравматичного стресового розладу. Тож, можете побачити, що величина ефекту лікування (зниження середнього балу за кластером симптомів у відсотках від вихідного балу) для сертраліну була подібною для всіх трьох кластерів симптомів (40%-50%).

### Вплив досліджуваного лікування на функціональні показники та показники якості життя

В цьому аспекті маємо зробити ремарку, адже серед тих, хто завершив дослідження, лікування сертраліном асоціювалося не просто з покращенням показників симптомів ПТСР, але й паралельно зі значним покращенням показників соціального та професійного функціонування, а також зі сприйняттям покращення якості життя (див. ТАБЛИЦЮ 5). Аналіз тих самих даних, проведений за методом останнього спостереження, показав подібні результати зі скоригованими середніми показниками змін для сертраліну та плацебо, відповідно: 1,2 (0,11) проти 0,7 (0,11) ( $P = .001$ ) для соціального функціонування, вимірюваного за допомогою шкали CAPS-2; -0,7 (0,10) проти -0,4 (0,10) ( $P = 0,02$ )

## ЛІКУВАННЯ ПОСТТРАВМАТИЧНОГО СТРЕСОВОГО РОЗЛАДУ

для професійного функціонування, виміряного за допомогою CAPS-2; і 11,7 (2,1) проти 3,3 (1,9) ( $P = 0,004$ ) для загального балу за опитувальником якості життя та задоволеності життям.

### КОМЕНТАР

Отже, що ми маємо у підсумку нашого дослідження. В першу чергу, відразу підкреслимо, що це багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження чітко довело, що сертралін значно ефективніший за плацебо в лікуванні посттравматичного стресового розладу за цілим спектром специфічних для цього захворювання глобальних і функціональних показників. В аналізі ефективності 53% пацієнтів мали значне або дуже значне покращення в кінцевій точці лікування ( $P = .008$  порівняно з плацебо), причому, 70% зниження виразності симптомів ПТСР за шкалою CAPS-2 та шкалою IES було досягнуто протягом перших чотирьох

тижнів лікування (див. - Мал. 2). Рівень відповіді на плацебо у 32% досліджуваних був порівнянний з тим, що спостерігався в попередніх багатоцентрових клінічних дослідженнях ПТСР,<sup>23,24</sup> а також у більшості випадків лікування гострого стресового розладу.

Ефективність сертраліну також була значною порівняно з плацебо у зменшенні виразності симптомів ПТСР, визначених SM-III-R, для кластерів симптомів збудження та уникнення/заціпеніння, проте, не для третього кластеру симптомів - повторного переживання/вторгнення. Тим не менш, відсоток зниження виразності симптомів порівняно з вихідним рівнем для цього третього кластера був таким же, як і для перших двох кластерів (41%-45%; див. ТАБЛИЦЮ 4). Базові показники виразності симптомів у кластері повторного переживання/вторгнення були набагато нижчими, ніж такі самі

показники в інших двох кластерах, що дещо ускладнює демонстрацію статистичної значущості, особливо з огляду на те, що дослідження не було спрямоване безпосередньо на виявлення значущої різниці між препаратами та плацебо на рівні субаналізу кластерів симптомів ПТСР.

В ході дослідження було доведено, що користь фармакотерапії в лікуванні посттравматичного стресового розладу є помірною і менш ефективною, ніж когнітивна та/або поведінкова терапія.<sup>17</sup> Хоча опубліковані дослідження когнітивної та/або поведінкової терапії, які ретельно розроблені та мають достатню ефективність, все ще обмежені в кількості, але наявні дані послідовно вказують на користь для певних категорій пацієнтів з ПТСР, особливо це стосується жінок, які пережили сексуальне насильство.

Після огляду, що згрупував лікування ПТСР, 1992 року,<sup>17</sup> було опубліковано ще три подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження, які засвідчили ефективність інгібіторів моноаміноксидази та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну.<sup>23-25</sup> Здавалось, флуоксетин мав перспективи в цьому напрямку і був багатообіцяючим засобом лікування ПТСР у цивільних осіб,<sup>25</sup> проте, як і в попередніх дослідженнях, він не виявився ефективним в умовах клініки у справах ветеранів при лікуванні посттравматичного стресового розладу, пов'язаного безпосередньо з бойовими діями. Так, дійсно, величина ефекту лікування флуоксетином була подібною до тієї, що спостерігалася в поточному дослідженні, але, з іншого боку, флуоксетин погано переносився: частота виснаження у пацієнтів становила 41%, діарея - 81%, підвищена пітливість - 65%, що свідчить про можливість виникнення індукованих флуоксетином вегетативних ефектів. На протипагу цьому, безсоння було єдиним небажаним явищем у цьому дослідженні зі значно вищою частотою у пацієнтів, які приймали сертралін, порівняно з тими, кому видавали плацебо; частота адренергічних симптомів, що виникали під час лікування, також була низькою й не була значущою порівняно з плацебо. Цікаво, що короткострокові результати, отримані в цьому дослідженні, особливо вражають, враховуючи, що середня тривалість травматичного стресу становила понад

**Таблиця 3.** Вплив досліджуваного лікування на первинні та вторинні показники ефективності.

Показники ефективності (скориговані бали)	Середній бал		Значення
	Сертралін (n = 93)	Плацебо (n = 90)	
Загальний бал CAPS-2.			
Базовий рівень	76.6 (17.5)	75.1 (17.7)	.02
Зміна	-33.0 (2.8)	-23.2 (2.9)	
Кінцева точка	43.4 (28.1)	51.9 (28.7)	
IES, загальний бал.			
Базовий рівень	37.7 (15.7)	36.7 (15.4)	.07
Зміна	-16.2 (1.6)	-12.1 (1.6)	
Кінцева точка	21.0 (17.6)	24.5 (17.5)	
CGI-Тяжкість.			
Початковий рівень	4.5 (0.73)	4.6 (0.72)	.01
Зміна	-1.2 (0.13)	-0.8 (0.13)	
Кінцева точка	3.3 (1.3)	3.8 (1.2)	
CGI-Покращення	2.5 (0.13)	3.0 (0.14)	.02
НАМ, загальний бал.			
Базовий рівень	21.5 (6.9)	20.2 (8.0)	.04
Зміна	-8.6 (1.3)	-5.0 (1.2)	
Кінцева точка	13.7 (10.4)	15.8 (10.4)	
Загальний бал за шкалою Avidson			
PTS. Базовий рівень	71.9 (24.1)	68.5 (27.8)	.003
Зміна	-28.1 (2.8)	-16.1 (2.8)	
Кінцева точка	43.2 (29.9)	52.2 (31.3)	

Примітки: CAPS-2 - це шкала посттравматичного стресового розладу (ПТСР), частина 2; IES - шкала впливу подій; CGI - шкала загального клінічного враження; НАМ - шкала оцінки емоцій Гамільтона. Зниження балів за CAPS-2 свідчить про покращення стану. Бали початкової та кінцевої точок є середніми (S), а бали змін - також середніми (SEM).

До уваги! Відсотки можуть не дорівнювати 100% через округлення.

**Таблиця 4.** Вплив досліджуваного лікування на кластери симптомів CAPS-2 та IES.

Групи симптомів ПТСР, та пов'язані з ними ознаки	Середня оцінка		Показник для заміни
	Сертралін (n = 93)	Плацебо (n = 90)	
<i>Повторний досвід/вторгнення</i>			
Базовий рівень	15.5 (6.2)	15.5 (6.3)	.14
Заміна	-6.9 (0.72)	-5.4 (0.73)	
Кінцева точка	8.5 (7.0)	10.0 (7.9)	
<i>IES</i>			
Базовий рівень	17.2 (8.6)	17.3 (9.1)	.16
Заміна	-7.1 (0.86)	-5.4 (0.87)	
Кінцева точка	10.0 (9.2)	11.7 (9.5)	
<i>Уникнення/знеболення</i>			
<i>CAPS-2</i>			
Базовий рівень	33.6 (8.2)	32.2 (8.8)	.02
Заміна	-14.6 (1.31)	-10.0 (1.34)	
Кінцева точка	18.5 (13.4)	22.6 (12.3)	
<i>IES</i>			
Базовий рівень	20.5 (9.9)	19.3 (8.6)	.09
Заміна	-9.0 (0.92)	-6.8 (0.93)	
Кінцева точка	11.0 (9.6)	12.8 (9.7)	
<i>Збудження</i>			
<i>CAPS-2</i>			
Базовий рівень	27.5 (7.7)	27.4(7.8)	.03
Заміна	-11.4 (1.05)	-0.8 (1.06)	
Кінцева точка	16.4 (10.2)	19.3 (11.1)	
<i>Супутні функції CAPS-2</i>			
Базовий рівень	25.6 (9.5)	23.8 (9.8)	.03
Заміна	-10.8 (1.06)	-7.5 (1.08)	
Кінцева точка	14.3 (11.5)	16.4 (10.2)	

Примітка: CAPS-2 вказує на посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), що визначається лікарем. Scale Part 2 IES, вплив події. Шкала. Бали початкової та кінцевої точок є середніми (S) та змінами Оцінки є середніми (SM).

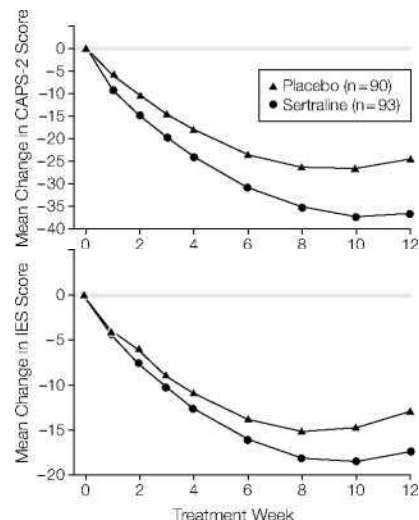
**Таблиця 5.** Вплив досліджуваного лікування на функціональні показники та показники якості життя серед осіб, які мають намір лікуватися (аналіз LOCF).

Функціональний показник або показник якості життя (скориговані бали)	Середня оцінка		"1 Показник для заміни
	Сертралін (n = 93)	Плацебо (n = 90)	
<i>Соціальне функціонування CAPS-2</i>			
Базовий рівень	2.7 (0.85)	2.7 (0.78)**	.001
Заміна	-1.2 (0.11)	-0.7 (0.11)	
Кінцева точка	1.5 (1.1)	2.0 (1.1)	
<i>Професійне функціонування CAPS-2</i>			
Базовий рівень	1.8 (0.94)	2.0 (0.95)**	.02
Заміна	-0.7 (0.10)	-0.4 (0.10)	
Кінцева точка	1.2 (1.0)	1.6 (1.0)	
<i>Q-LES-Q 1 загальна оцінка</i>			
Базовий рівень	53.8 (11.4)	58.2 (13.3)**	.004
Заміна	11.7 (2.1)	3.3 (1.9)	
Кінцева точка	65.4 (16.9)	60.5 (16.7)	
<i>Q-LES-Q задовільна оцінка</i>			
Базовий рівень	2.6 (0.77)	2.8 (0.89)**	.05
Заміна	0.7 (0.16)	0.2 (0.14)	
Кінцева точка	3.3 (1.2)	3.0 (1.2)	

Примітки: LOCF - останнє спостереження, перенесене на наступний період; CAPS-2 - шкала посттравматичного стресу, що застосовується клініцистами, частина 2; Q-LES-Q - опитувальник якості життя та задоволеності життям. Бали початкової та кінцевої точок є середніми (S), а бали змін – також середніми (SEM). Зменшення балів за шкалою CAPS-2 означає покращення, а за шкалою Q-LES-Q означає покращення збільшення балів.

10 років (див. ТАБЛИЦЮ 1). В одному великому громадському дослідженні середня тривалість хвороби становила від 3-х до 5-ти років, а, цитуємо: "третина пацієнтів так і не досягла повної ремісії навіть через багато років, незалежно від того, чи проходили вони лікування". Робимо висновок: такий ступінь хронізації пов'язаний з поширеним негативним впливом на психосоціальне функціонування,<sup>7,12</sup> а також з вираженими соматичними скаргами і високим рівнем використання медичних послуг.<sup>7,13-15</sup> Незважаючи на хронічність і вагомий ступінь психосоціальних порушень, про які повідомляли пацієнти дослідження на початковому етапі, симптоматичне поліпшення, досягнуте завдяки прийому сертраліну під час лікування, швидко трансформувалося в значне поліпшення як соціального, так і професійного функціонування, а також позитивно відображалось на сприйнятті якості життя (див. ТАБЛИЦЮ 5). Відповідь на запитання: «Чи дає лікування сертраліном співставну компенсацію витрат з точки зору зменшення використання медичної допомоги?», нададуть вже результати майбутніх досліджень.

**Малюнок 2.** Результати випадкових регресійних аналізів, що порівнюють ефекти сертраліну та плацебо.



Примітки: середня зміна балів за шкалою ПТСР, що адмініструється клініцистом, частина 2 (CAPS-2) від вихідного рівня (вгорі) (f893 = -3,68; P = .001) та балів за шкалою впливу подій (IES) від вихідного рівня (внизу) (f1236 = -3,00; P = .003), оцінена за допомогою випадкового регресійного аналізу на основі аналізу, що був проведений протягом 12-тижневого курсу досліджуваної терапії. Сіра лінія позначає вихідний рівень. Негативна зміна балів відображає клінічне покращення.

Медицино-науковому співтовариству в цій галузі треба визнати, що сьогодні лікарі первинної медичної допомоги недостатньо діагностують і також недостатньо лікують пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом через його складну клінічну картину та супутні захворювання.<sup>1,48</sup> Адже показники супутніх захворювань, які спостерігалися в поточному дослідженні, цілковито відповідають цій складній клінічній картині: від 30% до 36% - велика депресія, від 14% до 18% - тривожний розлад, від 22% до 30% - алкогольна залежність або зловживання алкоголем в анамнезі, та від 14% - залежність та/або зловживання психоактивними речовинами в анамнезі (нагадаємо, поточні проблеми зі зловживанням алкоголем або психоактивними речовинами стали причиною для виключення з вибірки). До речі, виключення з цього дослідження пацієнтів з діагнозом первинного афективного захворювання або тривожного розладу, можливо, зменшило частоту коморбідних афективних захворювань у поточній вибірці порівняно з тим, що повідомлялося в суспільстві.<sup>1</sup>

Тож, ніхто не стане заперечувати, що потенційною терапевтичною перевагою сертраліну, як засобу лікування посттравматичного стресового розладу, є його доведена ефективність у лікуванні розладів, які зазвичай є коморбідними з ПТСР, таких як, наприклад, депресія<sup>31-33</sup> та панічний розлад.<sup>34-36</sup> У поточному дослідженні сертралін повністю продемонстрував значну перевагу над плацебо в лікуванні ПТСР (див. ТАБЛИЦЮ 3), хоча й при цьому якихось конкретних показників панічних або тривожних розладів отримано не було.

Можемо резюмувати: дослідження щодо лікування посттравматичного стресового розладу все ще перебувають на початковому етапі. Повільний прогрес у визначенні ефективних методів медикаментозної терапії ПТСР може бути частково пов'язаний із залишковим концептуальним упередженням в медичних колах, яке розглядає травматичний розлад, як продовження нормальної реакції на стрес. Так, звісно, побоювання щодо використання медикаментозного лікування для полегшення нормального подолання стресу є цілком виправданим. Проте, як стверджують Етуда і Макфарлейн,<sup>49</sup> ПТСР дуже

відрізняється від типової або навіть інтенсивної стресової реакції, йому притаманні висока хронічність, коморбідність і тяжкість, а ще пов'язані з ПТСР зміни в основних нейрохімічних і нейроендокринних субстратах досить сильно відрізняються від тих, що спостерігаються при нормальних стресових реакціях. З цієї точки зору, травма може бути цілком необхідною, але аж ніяк не достатньою умовою для розвитку синдромального посттравматичного стресового розладу. Поточні дослідження намагаються визначити психологічні та нейробиологічні фактори вразливості, які можуть підштовхувати людину, що пережила травму голови, ризику розвитку ПТСР.<sup>49</sup>

Й наостанок, згрупуємо всі тези, що ми отримали. По-перше, це дослідження та супутнє дослідження<sup>50</sup> надають переконливі докази ефективності сертраліну в лікуванні гострого посттравматичного стресового розладу. По-друге, необхідні додаткові дослідження, щоб визначити, чи

можуть підгрупи пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом реагувати переважно на медикаментозне або поведінкове лікування, та чи можуть вони отримати оптимальну користь від комбінованої терапії. Нарешті, по-третє, питання про те, що є адекватним терапевтичним випробуванням, а також про те, чи можуть пацієнти з посттравматичним стресовим розладом отримати користь від довготривалого лікування, та коли саме, також чекають на відповіді у подальших дослідженнях.

**Афіліація авторів:** кафедри психіатрії, Медичний університет Південної Кароліни, Чарльстон (Брейді), лікарня Батлер, Провіденс, РЛ (Перлштейн), Медичний центр Монтефіоре, Бронкс, Нью-Йорк (Асніс), Університет Еморі, Атланта, Джорджія (Ротбаум), відділення посттравматичного стресу, Медичний центр у справах ветеранів Цинциннаті, Цинциннаті, Огайо (Бейкер), компанія "Пфайзер, Інк.", Нью-Йорк, штат Нью-Йорк (Сайкс та Фарфел).

**Фінансові розкриття:** Брейді, Перлштейн, Асніс, Бейкер і Ротбаум були дослідниками в додаткових багаточетрових дослідженнях ефективності та безпеки сертраліну в лікуванні посттравматичного стресового розладу, проведених компанією Pfizer Inc. Брейді є членом консультативної ради Pfizer і отримував підтримку від компанії Pfizer у вигляді гонорарів і грантів. Перлштейн також є консультантом компанії Pfizer, а Сайкс і Фарфел володіють акціями компанії та мають опції на акції Pfizer.

**Фінансування/підтримка:** це дослідження було профінансовано компанією Pfizer Inc. **Попередні презентації:** результати дослідження були представлені в Європейському коледжі нейрофармакології, Париж, Франція, 2-5 листопада 1998 року; Міжнародному товаристві травматологічних досліджень, Вашингтон, округ Колумбія, 21-23 листопада 1998 року; та Американському коледжі нейрофармакології, Лас-Кробас, Пуерто-Рико, 9-12 грудня 1998 року.