

УДК 616.89-008.454(616-03)

# РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА Lu AA21004 (ВОРТИОКСЕТИНА), НАЗНАЧАЕМОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ<sup>1</sup>

Ж.-Ф. Буленже<sup>а</sup>, Х. Лофт<sup>б</sup>, И. Флореа<sup>б</sup>

<sup>а</sup>Франция, <sup>б</sup>Дания

Препарат Lu AA21004 (вортиоксетин) является новым мультимодальным антидепрессантом. *In vitro* он проявляет себя как антагонист 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>7</sub> рецепторов, парциальный агонист 5-НТ<sub>1В</sub> рецепторов, агонист 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторов и ингибитор 5-НТ транспортера [1]. *In vivo* в исследованиях на животных вортиоксетин увеличивает уровни серотонина, норадреналина, дофамина, ацетилхолина и гистамина в вентральном гиппокампе и среднем префронтальном кортексе [8, 23].

В клиническом исследовании II фазы [3] препарат, применяемый в дозах 5 и 10 мг в день, оказался эффективнее плацебо по шкале Монтгомери-Асберг (MADRS) [22] при оценке на 6 неделе терапии ( $p < 0,0001$ ). Отмечалась хорошая переносимость лечения. Эти результаты были подтверждены и в ряде других работ [6, 15, 18]. Имеются также данные об эффективности применения препарата для превенции повторных депрессивных фаз [10].

Реферлируемая работа систематизирует результаты двойного-слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования, направленного на изучение профилактического действия вортиоксетина в отношении повторных фаз большого депрессивного расстройства. Общее количество изученных больных составило 639 человек, наблюдавшихся в 66 психиатрических центрах 17 стран (Австралия, Австрия, Бельгия, Канада, Финляндия, Франция, Германия, Индия, республика Корея, Норвегия, Польша, Южная Африка, Швеция, Тайвань, Таиланд, Турция

и Великобритания) в период с декабря 2007 года по сентябрь 2009 года.

Исследование состояло из двух последовательных этапов: 12-недельная открытая фаза и следующая за ней двойная-слепая плацебо-контролируемая фаза, продолжающаяся у разных больных от 24 до 64 недель. Начальная доза препарата составляла 5 мг в день. Начиная со второй по восьмую неделю первого этапа, исследователь в случае наличия клинических показаний имел право увеличить дозу препарата до 10 мг в день и, при необходимости, снизить ее вновь. С 8 недели терапии доза препарата оставалась неизменной.

Пациенты, находящиеся в ремиссии (суммарный балл по шкале MADRS  $\leq 10$ ) при оценке на 10 и 12 неделях терапии, переходили на следующий двойной-слепой плацебо-контролируемый этап, рандомизируясь в одну из двух групп: продолжающих прием препарата в прежней дозе и плацебо (проводимое ранее лечение им прекращалось). Больные, не достигшие ремиссии на протяжении первого «открытого» этапа, исключались из дальнейшего участия в исследовании.

На протяжении второго, «слепого» этапа оценивалась тяжесть расстройств по MADRS, и при диагностировании обострения депрессивной фазы (общая оценка по MADRS более 22 баллов или, согласно клиническому суждению исследователя, неадекватный терапевтический ответ) пациенты исключались из исследования. Пациенты без рецидива депрессии продолжали терапию до тех пор, пока длительность лечения последнего из них не достигла 24 недель; таким образом, первый включенный в исследование больной лечился 64 недели.

Все больные находились на амбулаторном наблюдении. Диагностика большого депрессивного расстройства осуществлялась по DSM-IV-TR [4]

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи Boulenger J.-Ph., Loft H., Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26, N 11. P. 1408–1416.

с использованием Международного нейропсихиатрического интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) [20]. Тяжесть расстройств составляла не менее 26 баллов по MADRS, длительность текущего эпизода – не менее 4 недель при наличии, как минимум, одного предшествующего эпизода депрессии. Пациенты с другими диагнозами, в том числе с наличием в 6-месячном анамнезе психотической депрессии, имеющие серьезный суицидальный риск, а также являющиеся резистентными к антидепрессивной терапии (отсутствие эффекта от двух курсов антидепрессивной терапии, осуществляемой в адекватных дозах на протяжении не менее 6 недель) исключались. В период исследования для купирования нарушений сна допускался прием золпидема, зопиклона или залеплона.

Из 639 пациентов, включенных в открытую фазу, завершили ее 492 человека; 400 человек (63%) были рандомизированы для участия в слепой фазе исследования: 206 пациентов – в группу вортиоксетина и 194 человека – в группу плацебо. При этом два пациента в каждой группе не получали исследуемый препарат или плацебо, то есть общее количество пациентов, реально участвующих во второй фазе, составило 396 человек (204 чел. получали вортиоксетин и 192 чел. – плацебо). Завершили все процедуры исследования 125 и 104 человека, а выбыли в связи с рецидивом – 31 и 58 человек соответственно.

Средний возраст больных составлял  $44,6 \pm 12,4$  лет (18–75 лет), примерно 2/3 (62,1%) из них были женщины; средняя длительность текущего депрессивного эпизода составляла около 23 недель (от 4 нед. до 4 лет), среднее число депрессивных эпизодов –  $2,1 \pm 1,7$ . Различий между группами по указанным показателям не было.

Тяжесть расстройств по MADRS на момент включения пациентов в исследование составляла  $32,3 \pm 4,1$  балла, на момент рандомизации –  $4,9 \pm 3,0$  балла для группы вортиоксетина и  $4,7 \pm 3,2$  балла для группы плацебо; по 17-пунктовой шкале Гамильтона –  $22,8 \pm 4,5$ ;  $4,7 \pm 3,3$ ;  $4,0 \pm 3,2$  соответственно; по шкале тревоги Гамильтона –  $22,6 \pm 6,6$ ;  $5,1 \pm 3,8$ ;  $4,6 \pm 3,6$ ; по шкале общего клинического впечатления –  $4,8 \pm 0,7$ ;  $1,6 \pm 0,7$ ;  $1,5 \pm 0,7$  соответственно.

В первой фазе исследования доза вортиоксетина была изменена у 441 пациента (69%), причем примерно у 2/3 больных (414 чел.) доза менялась только один раз, оставаясь на уровне 10 мг в день. В конце открытой фазы исследования доза препарата составляла 5 мг в день у 221 пациента (35%) и 10 мг в день у 418 больных (65%). Из 400 пациентов, рандомизированных в двойную-слепую фазу, 154 человека (75%) в группе активного препарата и 128 человек (66%) в группе плацебо в конце открытой фазы получали вортиоксетин в дозе 10 мг в день.

Общая длительность участия в исследовании составляла более 36 недель (12 нед. в первую фазу и не менее 24 нед. во вторую фазу) у 66,7% больных

(136/204) из группы активного препарата и 59,9% (115/192) из группы плацебо.

Среднее значение тяжести депрессии по шкале MADRS в течение первой фазы исследования снизилось с  $32,3 \pm 4,1$  до  $7,0 \pm 6,4$  (по шкале общего клинического впечатления с  $4,8 \pm 0,7$  до  $1,8 \pm 1,0$  баллов). К 12 неделе терапии 75,7% (476 чел.) являлись респондерами по шкале MADRS ( $\geq 50\%$  снижение от исходного уровня), а 68,7% (432 чел.) достигли ремиссии (общая оценка по шкале MADRS  $\leq 10$ ).

Значимых различий по шкале Монтгомери-Асберг и шкале общего клинического впечатления на момент рандомизации между группами пациентов, распределенных в группу вортиоксетина (206 чел.) и плацебо (194 чел.), не отмечалось (среднее значение 4,8 балла). Завершили исследование 229 больных (125 чел. из группы вортиоксетина и 104 чел. из группы плацебо).

Полученные результаты продемонстрировали статистически значимые различия между группой, принимавшей вортиоксетин, и группой плацебо по показателю «время, прошедшее до развития повторной депрессивной фазы» за первые 24 недели «слепого» периода (отношение рисков 2,01; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,26–3,21;  $p=0,0035$ ; модель регрессии Кокса). Число пациентов с обострением было значимо меньше у больных, получавших вортиоксетин (13%,  $n=27$ ), по сравнению с группой плацебо (26%,  $N=50$ ;  $p=0,0013$ , критерий хи-квадрат).

Логарифмический ранговый критерий также продемонстрировал очевидные преимущества вортиоксетина над плацебо ( $p=0,003$ ). Анализ чувствительности, исключивший пациентов с обострениями в течение первых 7–28 дней двойного слепого периода, выявил отношение рисков в интервале 2,01 (7 дней;  $p=0,0040$ ); 2,32 (14 дней;  $p=0,0008$ ) и 2,50 (28 дней;  $p=0,0010$ ).

Анализ времени, прошедшего до развития повторной депрессивной фазы, за весь период «слепого» этапа исследования (до 64 нед.) подтвердил, что число пациентов с обострением депрессивной фазы ниже при приеме вортиоксетина (15%,  $n=31$ ) по сравнению с плацебо (30%,  $n=58$ ) с отношением рисков 2,09 (95% ДИ: 1,35–3,23;  $p=0,0010$ ). При исключении из анализа 18 больных (5 чел. принимали вортиоксетин и 13 чел. получали плацебо), которые были выведены из исследования вследствие мнения исследователей о наличии у них обострения (однако оценка по шкале MADRS у них была ниже 22 баллов), отношение рисков составляло 1,87 (95% ДИ: 1,10–3,16;  $p=0,0205$ ).

При проведении дополнительного *post-hoc* анализа чувствительности, при котором все случаи выбывания из исследования рассматривались как обострения (плацебо –  $n=60$ , вортиоксетин –  $n=45$ ), отношение рисков составило 1,49 (95% ДИ: 1,01–2,10;  $p=0,0410$ ). Среднее значение оценки по шкале Монтгомери-Асберг на момент выбывания из исследования вследствие побочных эффектов достигало

ло 17,6 баллов для плацебо (n=5) и 9,3 балла для вортиоксетина (n=16).

На момент рандомизации во вторую фазу исследования приблизительно 30% больных (n=118) получали вортиоксетин в дозе 5 мг в день; отношение рисков для них составило 2,26 (95% ДИ: 0,89–5,74, p=0,0852). Отношение рисков для пациентов, получавших 10 мг, составило 1,94 (95% ДИ: 1,12–3,35, p=0,0179).

Отсутствовали статистически значимые различия влияния на показатель «время до развития обострения депрессии» таких характеристик, как начальный уровень тяжести депрессии по шкале Монтгомери-Асберг, пол, а также страна и центр, в котором осуществлялся набор больных. Однако выявлялся более низкий риск обострения у пациентов европеоидной расы по сравнению с азиатской (отношение рисков 2,47 и 0,42 соответственно) при относительно небольшой выборке последних (18% всех больных).

Тяжесть депрессивных расстройств после рандомизации оставалась стабильно низкой для пациентов, получавших вортиоксетин, при некотором ухудшении у пациентов на плацебо.

Из 147 больных (23%), выбывших из исследования в период открытой фазы, 49 человек (7,7%) были вследствие побочных эффектов. Кроме того, 92 пациента, завершивших первый этап исследования, не были рандомизированы, включая 5 человек, подобное решение для которых было принято вследствие наличия у них побочных эффектов. В 14 случаях (2,2%) отмечались серьезные нежелательные явления. В большинстве наблюдений (87%) тяжесть побочных эффектов была легкой или умеренной. Только тошнота и головная боль отмечались у более, чем 10% больных (таблица).

Побочные эффекты терапии, связанные с сексуальной функцией, в первой фазе исследования отмечались у 16 больных (2,5%), в том числе имело место снижение либидо (9 чел.), эректильная дисфункция (4 чел.), задержка эякуляции (3 чел.), потеря либидо

(2 чел.) и нарушение оргазма (1 жен.). В 3 случаях пациенты были исключены из исследования в связи с побочными эффектами, имеющими отношение к сексуальной функции.

Среднее количество исключенных больных в период «слепой» фазы исследования (без учета случаев обострения) составило 15,5% для пациентов, получавших плацебо (n=30) и 23,3% для больных, лечившихся вортиоксетином (n=48; p=0,0480, критерий хи-квадрат). Из них 2,6% и 7,8% (соответственно) выбыли из-за побочных эффектов. В обеих группах большинство побочных эффектов, регистрируемых в период «слепой» фазы исследования, были легкими или умеренной тяжести (примерно 90% случаев) при сходной частоте развития в обеих группах: 63,5% в группе плацебо и 62,3% в группе вортиоксетина (таблица). Наиболее часто ( $\geq 10\%$ ) наблюдались головная боль и назофарингит. Единственным побочным эффектом, статистически значимо чаще отмечавшимся у больных, получавших вортиоксетин, по сравнению с группой плацебо, была тошнота (8,8% и 3,1% случаев соответственно; p<0,05).

Сексуальная дисфункция во второй фазе исследования регистрировалась у 2 пациентов, получавших плацебо (эректильная дисфункция и нарушение оргазма), и 3 больных из группы вортиоксетина (эректильная дисфункция, снижение либидо и аноргазмия).

Серьезные нежелательные явления регистрировались у 4 пациентов из группы плацебо и у 7 больных из группы вортиоксетина.

За все время исследования (обе фазы) не отмечалось клинически значимых изменений лабораторных показателей, витальных знаков, ЭКГ и веса.

В разделе «дискуссия», авторы указывают, что проведенное ранее двойное-слепое, плацебо-контролируемое 6-недельное исследование II фазы (426 пациентов с большим депрессивным расстройством) продемонстрировало эффективность и хоро-

#### Нежелательные явления при терапии, встречающиеся у более 5% больных

| Побочные эффекты                     | Открытая фаза        | Двойная слепая фаза |                      |
|--------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|
|                                      | вортиоксетин (n=639) | плацебо (n=192)     | вортиоксетин (n=204) |
| Все побочные эффекты (число больных) | 451 (70,6%)          | 122 (63,5%)         | 127 (62,3%)          |
| Тошнота                              | 164 (25,7%)          | 6 (3,1%)            | 18 (8,8%)*           |
| Головная боль                        | 117 (18,3%)          | 25 (13,0%)          | 25 (12,3%)           |
| Назофарингит                         | 52 (8,1%)            | 27 (14,1%)          | 22 (10,8%)           |
| Головокружение                       | 44 (6,9%)            | 3 (1,6%)            | 5 (2,5%)             |
| Сухость во рту                       | 41 (6,4%)            | 0                   | 4 (2,0%)             |
| Случайная передозировка              | 37 (5,8%)            | 15 (7,8%)           | 16 (7,8%)            |
| Нарушение сна                        | 36 (5,6%)            | 1 (0,5%)            | 3 (1,5%)             |
| Утомляемость                         | 32 (5,0%)            | 3 (1,6%)            | 3 (1,5%)             |
| Грипп                                | 7 (1,1%)             | 10 (5,2%)           | 14 (6,9%)            |
| Гастроэнтерит                        | 12 (1,9%)            | 6 (3,1%)            | 11 (5,4%)            |

Примечание: \* – p<0,05.

шую переносимость вортиоксетина, назначаемого в дозах 5 и 10 мг в сутки [3]. Однако требуются доказательства эффективности препарата в отношении профилактики повторных аффективных фаз, на что и было направлено данное исследование. Его результаты подтвердили, что риск обострения депрессивной симптоматики при использовании вортиоксетина снижается вдвое по сравнению с плацебо: после 24 недель терапии число рецидивов депрессии составляло 13% и 26% соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Сопоставление данных результатов с полученными в мета-анализе 7 клинических исследований, направленных на изучение профилактического действия антидепрессантов после 2 месяцев купирующей терапии с последующим осуществлением 6-месячного превентивного лечения [11], продемонстрировало их сходство для активных компонентов (13% по сравнению с 15%, полученными в мета-анализе) и более низкие значения для плацебо (24% и 34% соответственно). Последнее объясняется авторами жесткими критериями для перехода пациентов в «слепую» фазу, требующими чтобы больной в этот пери-

од находился в состоянии ремиссии в течение двух последних визитов (10 и 12 нед. терапии), а также исключением из исследования пациентов с коморбидной симптоматикой.

Авторы обращают внимание на сильные стороны проведенного исследования. Так, наличие обострения регистрировалось не столько на основе субъективного суждения исследователей, сколько опираясь на оценку по MADRS (не менее 22 баллов). Кроме того, по данным анализа чувствительности, на отношение рисков не оказывало существенного влияния исключение обострений, случившихся в первые 7, 14 или 28 дней профилактического лечения.

В целом, подчеркиваются очевидные преимущества вортиоксетина для профилактики повторных депрессивных фаз у больных с большим депрессивным расстройством при высокой надежности полученных результатов. Число случаев побочных эффектов было близким при назначении вортиоксетина и использовании плацебо, что указывает на хорошую переносимость препарата, ранее продемонстрированную и в краткосрочных исследованиях [3].

## ЛИТЕРАТУРА

- Adell A. Lu AA21004, a multimodal serotonergic agent for the potential treatment of depression and anxiety // *Drugs*. 2010. Vol. 13. P. 900–910.
- Allgulander C., Florea I., Huusom A.K.T. Prevention of relapse in generalised anxiety disorder by escitalopram treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. Vol. 9. P. 495–505.
- Alvarez E., Perez V., Dragheim M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active-reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder (MDD) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 15. P. 589–600.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., text revision (DSM-IV-TR). Washington DC: American Psychiatric Association. 2000.
- Baldwin D.S. Sexual dysfunction associated with antidepressant drugs // *Expert Opin. Drug Saf.* 2004. Vol. 3. P. 457–470.
- Baldwin D.S., Loft H., Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD) // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22. P. 482–491.
- Bandelow B., Baldwin D.S., Dolberg O.T. et al. What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder? // *J. Clin. Psychiatry.* 2006. Vol. 7. P. 1428–1434.
- Bang-Andersen B., Ruhlmann T., Jørgensen M. et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Med. Chem.* 2011. Vol. 54. P. 3206–3221.
- Doeschate M.C.T., Bockting C.L.H., Koeter M.W.J. et al. Prediction of recurrence in recurrent depression: A 5.5 year prospective study // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. P. 984–991.
- European Medicines Agency Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. 2002. CPMP/EWP/518/97. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003526.pdf)
- Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 653–661.
- Guy W. (ed.) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised ed. Rockville, MD: National Institute of Mental Health. 1976.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol.* 1959. Vol. 32. P. 50–55.
- Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1960. Vol. 23. P. 56–62.
- Henigsberg N., Mahableshwarkar A., Jacobsen P. et al. Efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in an 8-week trial of adults with major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011. Vol. 21, Suppl. 3. P. S393.
- Hollon S.D., Shelton R.C., Wisniewski S. et al. Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: Preliminary findings from the STAR\*D clinical trial // *J. Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 40. P. 59–69.
- ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 1996. Available at: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) (accessed on 3 October 2011).
- Jain R., Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P. et al. Efficacy and tolerability of Lu AA21004 5 mg in a 6-week treatment of adults with Major Depressive Disorder. Poster NR4-29 presented at the 164th annual meeting of the American Psychiatric Association (APA), Honolulu, Hawaii, USA, 14–18 May 2011. Abstract available at: [http://www.psych.org/lib\\_archives/archives/am\\_newresearch\\_2011.pdf](http://www.psych.org/lib_archives/archives/am_newresearch_2011.pdf)
- Laughren T. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Memorandum on suicidality. 2006. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-fda.pdf>
- Leclercq Y., Sheehan D.V., Weiller E. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI // *Eur. Psychiatry.* 1997. Vol. 12. P. 224–231.
- McGrath P.J., Stewart J.W., Petkova E. et al. Predictors of relapse during fluoxetine continuation or maintenance treatment of major depression // *J. Clin. Psychiatry.* 2000. Vol. 61. P. 518–524.
- Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* 1979. Vol. 134. P. 382–389.
- Mørk A., Fallon S.M., Brennum L.T. et al. Lu AA21004, a novel antidepressant with multimodal activity exerted through serotonergic targets // *Biol. Psychiatry.* 2011. Vol. 69, Suppl. 1. P. 186S.
- Rosenbaum J.F., Fava M., Hoog S.L. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized clinical trial // *Biol. Psychiatry.* 1998. Vol. 44. P. 77–87.
- Seemüller F., Möller H.-J., Obermeier M. et al. Do efficacy and effectiveness samples differ in antidepressant treatment outcome? An analysis of eligibility criteria in randomized controlled trials // *J. Clin. Psychiatry.* 2010. Vol. 71. P. 1425–1433.
- World Medical Association (1964, and its amendments in force at the initiation of the study) Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- Zetin M., Hoepner C.T. Relevance of exclusion criteria in antidepressant clinical trials: A replication study // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27. P. 295–301.
- Zimmerman M., Mattia J.L., Posternak M.A. Are subjects in pharmacological trials of depression representative of patients in routine clinical practice? // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 469–473.

# РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТА Lu AA21004 (ВОРТИОКСЕТИНА), НАЗНАЧАЕМОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОБОСТРЕНИЙ ПАЦИЕНТАМ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Ж.-Ф. Буленже, Х. Лофт, И. Флореа

Оценивалась эффективность и переносимость вортиоксетина для профилактики большого депрессивного расстройства (БДР) у больных в ремиссии после проведенной купирующей терапии. Больные ( $n=639$ ) в возрасте 18–75 лет с текущим депрессивным эпизодом в рамках БДР продолжительностью не менее 4 недель при наличии, как минимум, одного эпизода депрессии в анамнезе и с тяжестью расстройств по MADRS (суммарная оценка) не менее 26 баллов включались в 12-недельную открытую фазу терапии вортиоксетином в дозе 5 или 10 мг в день. Пациенты, достигшие ремиссии ( $MADRS \leq 10$ ) при оценке на 10 и 12 неделях терапии, распределялись для проведения двойного слепого лечения вортиоксетином (фиксированная доза, соответствующая дозе на 8 неделе) или плацебо. Больные были рандомизированы в 2 группы: плацебо (192 чел.) или Lu AA21004 (204 чел.). Первичный анализ времени,

прошедшего до наступления обострения (модель пропорциональных рисков Кокса), продемонстрировал статистически значимые различия в пользу вортиоксетина по сравнению плацебо с отношением рисков 2,01 (95% доверительный интервал: 1,26–3,21;  $p=0,0035$ ). Число пациентов с обострением составило 13% в группе Lu AA21004 ( $n=27$ ) и 26% в группе плацебо ( $n=50$ ). Уровень выбывания из исследования вследствие развития побочных эффектов терапии составил 8% в открытой фазе исследования, 3% для плацебо и 8% для вортиоксетина в слепой фазе. Таким образом, вортиоксетин эффективен для профилактики обострений БДР при хорошей переносимости поддерживающего лечения.

Ключевые слова: Lu AA21004, вортиоксетин, большое депрессивное расстройство, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, профилактика обострений.

## A RANDOMIZED CLINICAL STUDY OF LU AA21004 IN THE PREVENTION OF RELAPSE IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

J.-Ph. Boulenger, H. Loft, I. Florea

The efficacy and tolerability of Lu AA21004 in the prevention of relapse of major depressive disorder (MDD) in patients in remission after acute treatment was evaluated. Patients ( $n=639$ ) aged 18–75 years with a primary diagnosis of MDD with a current major depressive episode (MDE)  $\geq 4$  weeks' duration, at least one prior MDE and a MADRS total score  $\geq 26$  received 12-week, open-label Lu AA21004 at 5 or 10mg/day. Patients in remission ( $MADRS \leq 10$ ) at both weeks 10 and 12 were assigned to double-blind treatment with either placebo or Lu AA21004 (fixed dose from Week 8). Patients ( $n=396$ ) were treated, after random assignment to placebo ( $n=192$ ) or Lu AA21004 ( $n=204$ ). The primary analysis of time to relapse

(full-analysis set, Cox proportional hazard model) showed a statistically significant difference in favour of Lu AA21004 versus placebo with a hazard ratio of 2.01 (95% confidence interval: 1.26–3.21;  $p=0.0035$ ). The proportion of patients who relapsed was 13% in the Lu AA21004 group ( $n=27$ ) and 26% in the placebo group ( $n=50$ ). The withdrawal rates due to adverse events were 8% (open-label), and 3% (placebo) and 8% (Lu AA21004) (double-blind). Thus, Lu AA21004 was effective in preventing relapse of MDD and was well tolerated as maintenance treatment.

**Keywords:** Lu AA21004, vortioxetine, major depressive disorder, placebo-controlled, randomized clinical trial, relapse prevention.

---

Jean-Philippe Boulenger, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Hôpital La Colombière, CHRU de Montpellier, 39 Avenue Charles Flahault, F-34295 Montpellier Cedex 5, France; email: jp-boulenger@chu-montpellier.fr