

## СРАВНЕНИЕ ЭСЦИТАЛОПРАМА И ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА КАК ПРЕПАРАТОВ «ВТОРОГО ШАГА» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ: АНАЛИЗ ПУЛА\*

Р. В. Лэм<sup>1</sup>, С. Л. Лён<sup>2</sup>, Н. Дешпигель<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Департамент психиатрии университета Британской Колумбии, Ванкувер, Канада;

<sup>2</sup>Лундбек, Копенгаген, Дания; <sup>3</sup>Лундбек САС, Франция

В высокоразвитых странах большое депрессивное расстройство находится на третьем месте среди всех медицинских состояний по нагрузке, которую оно накладывает на экономику [14], что связано с его большой распространенностью и влиянием депрессивной симптоматики на социальное функционирование. Авторы указывают, что, несмотря на существующие в настоящее время веские доказательства эффективности различных психотерапевтических и медикаментозных методов лечения, сохраняются существенные проблемы при терапии данного расстройства. В частности, мета-анализ, включающий 182 рандомизированных контролируемых исследования эффективности антидепрессантов, показал, что клинический ответ, определяемый как 50% редукция симптоматики от исходного уровня, обнаруживался только в 53% случаев по сравнению с 37% для плацебо [17]. Более того, указывается, что в «реальной жизни» эффективность может быть еще ниже. Так, в одном из исследований было показано, что назначение циталопрама на протяжении 12 недель в дозе 20–60 мг в сутки позволило достичь терапевтического ответа менее, чем у половины больных, а полной ремиссии – только у 28%–33% пациентов [22]. Таким образом, важной задачей становится определение эффективной стратегии в случаях недостаточной результативности лечения или плохой переносимости антидепрессанта, который назначался первым, то есть переход на препарат «второго шага», как это рекомендуется в клинических руководствах, основывающихся на принципах доказательной медицины [1–3, 13]. Считается, что этот новый препарат дол-

жен принадлежать к другому терапевтическому классу, отличающемуся иным механизмом действия. Однако, как указывают авторы, в ряде рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов продемонстрировано отсутствие различий при смене препарата, осуществленного внутри одной группы, по сравнению с переходом на другой класс (например, при переводе с одного селективного ингибитора обратного захвата серотонина (циталопрама) на другой (сертралин), по сравнению с назначением бупропиона длительного высвобождения или венлафаксина длительного высвобождения) [20]. Вместе с тем, этот вывод подерживается не всеми исследователями [18, 19].

Эсциталопрам является селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС), который, как показано в ряде мета-анализов [7–9, 11], превосходит по эффективности другие СИОЗС и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Вместе с тем, остается недостаточно изученным вопрос об его эффективности как препарата «второго шага».

С этой целью авторами были изучены двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования, поддерживаемые компаниями Lundbeck или Forest, в которых эсциталопрам сравнивался с СИОЗСН, назначаясь после предшествующей антидепрессивной терапии (информация о препаратах, дозе, длительности приема, эффективности лечения и его переносимости отсутствует, что отмечается авторами как ограничение данного исследования): 3 работы, в одной из которых сравнение осуществлялось с венлафаксином [5], а в двух – с дулоксетином [10, 23]. Все исследования были мультицентровыми и касались пациентов с большим депрессивным расстройством по DSM-IV. Исключались больные с активными суицидальными мыслями или суицидальной попыткой в недав-

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в журнале International Clinical Psychopharmacology. 2010. Vol. 25, N 4. P. 199–203.

нем прошлом, а также, если они в течение данного депрессивного эпизода не реагировали на терапию двумя или более антидепрессантами либо ранее – одним из исследуемых препаратов (циталопрамом, венлафоксином или дулоксетином).

Под «вторым шагом» понималась терапия, назначаемая после предшествующего 6-месячного лечения каким-либо антидепрессантом. Такой подход объяснялся тем, что 6-месячный период без лечения обычно рассматривается как интервал, определяющий два отдельных депрессивных эпизода [21]. Случаи, когда не имелось полной информации о лечении, а также предшествующее лечение на протяжении более 6 месяцев не рассматривались как «второй шаг».

Терапия считалась эффективной при наличии после 8-недельного курса снижения баллов по шкале Монтгомери-Асберг не менее, чем на 50% (респондеры), а общий балл был  $\leq 12$  (ремиссия).

Из 762 пациентов 132 были классифицированы как подгруппа «второго шага». В целом, по своим характеристикам она была близка ко всей выборке. Исходная тяжесть расстройств у пациентов, получающих эсциталопрам, по шкале Монтгомери-Асберг составляла 31,9, по 17-пунктовой шкале депрессии Гамильтона – 21,9; для пациентов, принимавших СИОЗСН (венлафаксин или дулоксетин) – 31,3 и 22,1 соответственно.

Полученные результаты указывают, что эсциталопрам по эффективности значительно превосходил СИОЗСН: с использованием шкалы Монтгомери-Асберг различия составляли 6,4 пункта ( $p < 0,0001$ ; ANCOVA; LOCF) и 3,8 пункта ( $p = 0,014$ ; OC). На результаты не влияла корректировка по полу и возрасту. По шкале депрессии Гамильтона

были получены сходные результаты (различия 3,0 пункта;  $p < 0,01$ ; ANCOVA; LOCF).

Количество респондеров, среди больных принимающих эсциталопрам, составляло 73% по сравнению с 44% в случае приема СИОЗСН (соотношение рисков (OR) – 4,1;  $p = 0,0004$ ; логистическая регрессия LOCF); число пациентов, достигших ремиссии – 62% и 41% соответственно (соотношение рисков (OR) – 2,8;  $p = 0,008$ ; логистическая регрессия LOCF). Показатель NNT (number needed to treat – число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы предотвратить один отрицательный результат) для респондеров составлял 3, для ремиссии – 5.

Количество пациентов, выбывших из исследования вследствие всех причин, так же как и из-за возникающих побочных эффектов терапии, было ниже в случаях лечения эсциталопрамом (9,1% vs 22,5%,  $p < 0,04$  и 1,5% vs 16,7%,  $p < 0,003$  соответственно). NNH (number needed to harm – количество пациентов, которых необходимо подвергнуть воздействию какого-либо фактора риска, чтобы негативные последствия возникли еще у одного дополнительного больного) составлял 7 для СИОЗСН по сравнению с эсциталопрамом.

Таким образом, полученные данные доказательно демонстрируют, что эсциталопрам превосходит венлафаксин и дулоксетин по эффективности и безопасности применения при переходе на них с прочих антидепрессантов. Указывается, что эти результаты совпадают с выводами других авторов, изучавших данный вопрос [7, 9, 11, 12]. Все это позволяет авторам рассматривать эсциталопрам как препарат выбора для пациентов, нуждающихся в лечении «второго шага».

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision) // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. P. 1–45.
2. Anderson I.M., Ferrier I.N., Baldwin R.C. et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology Guidelines // *J. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 22. P. 343–396.
3. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Versiani M., Moller H.J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // *World J. Biol. Psychiatry*. 2002. Vol. 3. P. 5–43.
4. Berlim M.T., Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 17. P. 696–707.
5. Bielski R.J., Ventura O., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1190–1196.
6. Chen F., Larsen M.B., Sanchez C., Wiborg O. The S-enantiomer of R, S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2005. Vol. 5. P. 193–198.
7. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373. P. 746–758.
8. Cipriani A., Santilli C., Furukawa T.A. et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression // *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006532. 2009.
9. Kennedy S.H., Andersen H.F., Thase M.E. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis // *Cur. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. P. 161–175.
10. Khan A., Bose A., Alexopoulos G.S., Gommoli C., Li O., Gandhi C. Doubleblind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder // *Clin. Drug Investigation*. 2007. Vol. 27. P. 481–492.
11. Kornstein S.G., Li O., Mao Y., Larsson S., Andersen H.F., Papakostas G.I. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials // *CNS Spectr.* 2009. Vol. 14. P. 326–333.
12. Lam R.W., Andersen H.F., Wade A.G. Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2008. Vol. 23. P. 181–187.
13. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy // *J. Affect. Disord.* 2009. Vol. 117, Suppl. 1. P. S26–S43.
14. Lopez A.O., Mathers C.O., Ezzati M., Jamison O.T., Murray C.J. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data // *Lancet*. 2006. Vol. 367. P. 1747–1757.
15. Montgomery S.A., Huusom A.K., Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder // *Neuropsychobiology*. 2004. Vol. 50. P. 57–64.
16. Montgomery S.A., Moller H.J. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 24. P. 111–118.
17. Papakostas G.I., Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 19. P. 34–40.

18. Papakostas G.I., Fava M., Thase M.E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches // *Biol. Psychiatry*. 2008. Vol. 63. P. 699–704.

19. Ruhe H.G., Huyser J., Swinkels J.A., Schene A.H. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. P. 1836–1855.

20. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 1231–1242.

21. Thase M.E. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long-term approaches // *J. Clin. Psychiatry*. 1990. Vol. 51, Suppl. P. 51–57.

22. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 28–40.

23. Wade A., Gembert K., Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder // *Cur. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. P. 1605–1614.

## СРАВНЕНИЕ ЭСЦИТАЛОПРАМА И ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА КАК ПРЕПАРАТОВ «ВТОРОГО ШАГА» ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ: АНАЛИЗ ПУЛА

Р. В. Лэм, С. Л. Лён, Н. Дешпигель

Целью настоящего исследования было оценить эффективность и переносимость эсциталопрама в сравнении с ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) как препаратов второго уровня (при операционной дефиниции «недостаточный ответ на терапию» или непереносимость антидепрессантов) для лечения большого депрессивного расстройства (БДР). Были проанализированы результаты всех подходящих для данного исследования клинических испытаний по лечению БДР (исключавших пациентов, которым ранее не помогли два или более антидепрессантов), спонсированных Lundbeck or Forest и сравнивающих эсциталопрам и ИОЗСН (венлафаксин и дулоксетин). Была выделена подгруппа второго уровня, которая определяется, как «пациенты, леченные ранее на протяжении 6 месяцев до начала данного исследования любым иным антидепрессантом». В мета-анализ были включены данные трех клинических испытаний, и 132 пациента были отнесены к второму уровню лечения (по 66 пациентов в группах эсциталопрама и ИОЗСН). Первичный анализ эффективности показывает, что пациенты, леченные впоследствии эсциталопрамом, показывали после 8 недель терапии достоверно

более низкий показатель по шкале депрессии Монтгомери-Асберга, по сравнению с пациентами, принимавшими ИОЗСН (различия=–6,4;  $p<0,0001$ ). Терапия эсциталопрамом также ассоциировалась с более заметным улучшением клинического состояния (73 vs. 44%,  $p=0,0004$ ) и показателями ремиссии (62 vs. 41%,  $p=0,0083$ ), чем терапия ИОЗСН. Эсциталопрам также лучше переносился пациентами, и на нем было меньше случаев выпадения из терапии «по всем причинам» (9 vs. 23%,  $p<0,04$ ) и меньше случаев выпадения из-за побочных эффектов (2 vs. 17%,  $p<0,003$ ). Вывод: эсциталопрам ассоциируется с более высокой эффективностью и лучшей переносимостью, чем ИОЗСН (дулоксетин и венлафаксин), при их использовании в качестве препаратов второго уровня для терапии БДР. Для подтверждения данных результатов необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических испытаний.

**Ключевые слова:** антидепрессанты, клинические испытания, депрессивное расстройство, эсциталопрам, ремиссия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

## ESCITALOPRAM VERSUS SEROTONIN NORADRENALINE REUPTAKE INHIBITORS AS SECOND STEP TREATMENT FOR PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A POOLED ANALYSIS

R. W. Lam, S. L. Lönn, N. Despiegel

The objective of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of escitalopram versus serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) as second step treatment (defined operationally as poor response or intolerability to an antidepressant) for major depressive disorder (MDD). Results from all eligible head-to-head clinical trials of MDD (which excluded patients who earlier failed two or more antidepressants) sponsored by Lundbeck or Forest comparing escitalopram and SNRIs (venlafaxine and duloxetine) were pooled. A second step treatment subgroup was identified, defined as patients treated earlier with any antidepressant in the 6-month period before baseline. Data from three clinical trials were included in the analysis; 132 patients were identified in the second step treatment subgroup (66 in each of the escitalopram and SNRI groups). The primary efficacy analysis showed that the patients subsequently treated with escitalopram had significantly lower Montgomery

Asberg Depression Rating Scale total scores after 8 weeks compared with those subsequently treated with SNRIs (difference= – 6,4;  $p<0,0001$ ). Escitalopram treatment was also associated with higher clinical response (73 vs. 44%;  $p=0,0004$ ) and remission rates (62 vs. 41%;  $p=0,0083$ ) compared with subsequent treatment with SNRIs. Escitalopram showed a better tolerability profile with lower all-cause withdrawals from study (9 vs. 23%;  $p<0,04$ ) and lower withdrawals because of adverse events (2 vs. 17%;  $p<0,003$ ). In conclusion, escitalopram is associated with a better efficacy and tolerability profile than SNRIs (duloxetine and venlafaxine) when used as a second step treatment in patients with MDD. These results should be confirmed in prospective randomized clinical trials.

**Keywords:** antidepressants, clinical trials, depressive disorders, efficacy, escitalopram, remission, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors.