

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОДОЛЖЕНИЯ ПРИЕМА АНТИДЕПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ИЗ ГРУППЫ СИОЗС В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ*

Дж. Е. Айкенс, К. Кренке, Р. В. Свиндл, Дж. Дж. Экерт

США

Несмотря на показанную в контролируемых клинических исследованиях эффективность антидепрессантов (9, 11, 23), их фактическая эффективность в условиях первичного звена медицинской помощи (а именно на этом уровне производится лечение большинства случаев депрессии) (4, 14) значительно ниже. Очень часто терапия отменяется в связи с нежеланием пациентов принимать лечение, вызванным теми или иными причинами (20, 22). Например, среди пациентов, получающих лечение на уровне первичного звена медицинской помощи и принимающих трициклические антидепрессанты, в 28% случаев терапия отменяется в течение 1 месяца после его начала (17), и приблизительно в 50% – в течение 6 месяцев (8, 17, 19, 27).

Точный прогноз возможности несоблюдения режима приема лекарств и отмены терапии может позволить улучшить процесс лечения депрессий. Несмотря на то, что ранняя отмена антидепрессивной терапии отражает, с одной стороны, недостаточное понимание пациентов необходимости лечения, с другой – побочные эффекты и прочие факторы (3, 6–8, 15, 17, 19, 27), многие натуралистические исследования нацелены на изучение терапевтической эффективности в первые 8–12 недель лечения (острая фаза), оценку действия старых антидепрессантов, часто вызывающих побочные эффекты, отбор групп психически больных, не являющихся репрезентативными в отношении общей популяции пациентов, лечащихся в условиях первичного звена медицинской помощи.

Цель данного исследования состояла в характеристике смены и отмены препаратов на протяжении 9-месячного курса антидепрессивной терапии относительно часто используемыми селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

(СИОЗС) у пациентов, получающих лечение в условиях первичного звена медицинской помощи.

Методы

В исследование включались пациенты, поступившие на лечение в рамках исследования ARTIST (A Randomized Trial Investigating SSRI Treatment – рандомизированное исследование, изучающее применение СИОЗС). Основная цель проспективного натуралистического исследования ARTIST состояла в том, чтобы оценить клинический ответ на применение антидепрессантов из группы СИОЗС в условиях минимального воздействия на обычный ход лечения. Набор пациентов в исследование ARTIST осуществлялся в период между апрелем и ноябрем 1999 года. Отбирались больные, которые, по мнению поликлинического врача, имели показания для назначения СИОЗС, могли быть рандомизированы на прием СИОЗС (флуоксетин, пароксетин или сертралин) и имели возможность приходить на периодические обследования со стандартными процедурами оценки результатов лечения. При этом как пациенты, так и исследующие врачи были осведомлены о том, какой препарат был назначен, однако решение относительно применяющихся доз, а также относительно смены и отмены терапии принималось без участия исследователя.

Клиническое наблюдение осуществлялось 77 практикующими врачами в 37 клинических учреждениях. Натуралистический дизайн исследования предназначен для максимального приближения к реальным условиям ведения пациентов. По этой причине врачи не проходили дополнительных тренингов и не получали каких-либо рекомендаций, которые могли бы повлиять на их обычный подход к диагностике, принятию решения относительно терапии или лечению пациентов с депрессией.

В исследование ARTIST включались пациенты с депрессией не моложе 18 лет, если их лечащий врач общей практики считал, что им показана терапия

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в General Hospital Psychiatry. – 2005. – Vol. 27. – P. 229–236, предоставлен для публикации компанией Eli Lilly.

СИОЗС и у них имелся доступ к домашнему телефону. Критериями исключения являлись: 1) наличие активных суицидальных мыслей на момент начала исследования; 2) прием СИОЗС в течение 2 месяцев до базового обследования; 3) применение прочих психотропных препаратов (не СИОЗС) для лечения любой психической патологии в средних или высоких дозах; 4) наличие в анамнезе биполярного аффективного расстройства; 5) злоупотребление психоактивными веществами; 6) беременность или кормление грудью; 7) наличие когнитивных расстройств (например, при деменции или психотическом состоянии); 8) неспособность читать, говорить или писать на английском языке; 9) наличие заболеваний в терминальной стадии.

Во время регистрации пациентов в исследовании у них собирались демографические данные (возраст, пол, расовая/этническая принадлежность и т.д.), собирался психиатрический анамнез, выяснялись данные о приеме лекарственных средств в настоящее время, наличии суицидальных мыслей и отношении к приему алкоголя. Исходная готовность пациентов к приему антидепрессантов оценивалась при помощи пункта в предъявляемом самоопроснике: «Насколько для вас приемлемо принимать антидепрессанты, когда вам грустно?». Болевые ощущения в теле оценивались по одноименной подшкале шкалы Medical Outcomes Study Short Form-36, разработанной при проведении исследования медицинских исходов.

Использование антидепрессантов оценивалось при помощи структурированного вопросника CATI, содержащего 38 пунктов. Эта оценка проводилась исследовательским составом компании Elli Lilly and Company на момент начала исследования и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после назначения лечения.

Данные о психическом состоянии больных также собирались на основании вопросника CATI. Наличие и тяжесть депрессии оценивались по шкале Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD) (21). Тяжесть депрессивной симптоматики оценивалась по шкале Symptom Checklist 20 (SCL-20). Кроме того, оценка заболевания производилась по числу дней недееспособности из-за депрессии путем суммирования числа дней, в течение которых пациент большую часть дня проводил в постели, и числа дней, в течение которых обычная активность была снижена, по крайней мере, на 50%.

Анализ данных проводился при помощи программы SPSS 11.02 for Mac OS X (SPSS, Inc., Chicago, IL). Характеристика выборки, распределение, центральные тенденции и вариабельность основных переменных анализировались методами описательной статистики. Для анализа ассоциации между исходными показателями и их терапевтической динамикой использовалась множественная регрессия с попарными сравнениями для непрерывных переменных. Различия между долгосрочными результатами при проведении различных курсов терапии анализировались при помощи диспер-

сионного анализа (ANOVA) с учетом поправки на исходное значение.

Результаты

Из 601 пациента, подписавших информированное согласие и рандомизированных на прием препаратов исследования, 573 пациентов прошли базовый опрос по телефону. Из них 189 были рандомизированы на прием пароксетина, 193 – флуоксетина и 191 – сертралина. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

42% пациентов (228/546), по крайней мере, один раз на протяжении исследования сменили или прекратили прием препаратов. В общей сложности 127 пациентов (23,3%) прекратили прием лечения после отмены первого СИОЗС, а 101 (18,5%) были переведены на прием следующего препарата (из числа последних 39 больных – 38,6% позднее прекратили прием терапии). Таким образом, общий суммарный коэффициент отмены терапии (включая тех пациентов, которые прекратили прием терапии после перевода на второй препарат) составил 7,2% за 1 месяц, 16,4% – за 3 месяца и 30,4% за 9 месяцев после начала лечения.

В табл. 2 представлены результаты проведенного мультиномиального анализа, отражающие различия в характеристиках исходного состояния групп пациентов с различной динамикой приема терапии, за исключением относительно небольшой группы больных, прекративших лечение после смены препарата.

Таблица 1

Характеристика пациентов на момент базового обследования (n=573)

	Среднее (\pm стандартное отклонение) или процент
Возраст	46,2 \pm 15,8
Пол, % женщин	79%
Этническая/расовая принадлежность	
Белые	84%
Афроамериканцы	13%
Латиноамериканцы	2%
Другие	1%
PRIME-MD (общий балл)	14,3 \pm 5,9
SCL-20 (средний балл)	1,7 \pm 0,7
Диагноз депрессивного расстройства	
Большая депрессия и дистимия	41%
Только большое депрессивное расстройство	33%
Малая депрессия	8%
Только дистимия	7%
Прием низких доз антидепрессантов (не СИОЗС)	8%
Ранее принимали антидепрессивную терапию	32%
Эпизод тревоги за последний месяц	34%
Принимали алкоголь за последний месяц	45%
Число коморбидных заболеваний	
0	41%
1–2	30%
3+	29%

Таблица 2

Мультиномиальные факторы, имеющие прогностическое значение для курса приема СИОЗС

Фоновая характеристика	$\chi^2(2)$	p	Достоверные различия	OR (95% доверительный интервал)
Число дней нетрудоспособности	6,1	0,047	Продолжение < смена	1,06 (1,01–1,10)
			Отмена < смена	1,05 (1,02–1,11)
Скептическое отношение к приему антидепрессантов	6,7	0,036	Продолжение < отмена	0,79 (0,65–0,98)

В соответствии с этими данными оказалось, что смена терапии, по сравнению с продолжением или отменой, была ассоциирована со значительно большим числом дней недееспособности на момент начала исследования; отмена терапии по сравнению с ее продолжением была связана с достоверно большим скептическим отношением пациентов к проведению антидепрессивной терапии (однако достоверных различий между пациентами, прекратившими прием терапии и переведенными на другой препарат, обнаружено не было). Дальнейший анализ не выявил дополнительных различий между этими группами пациентов ни по одному из следующих параметров: тяжесть депрессии, диагноз, число применявшихся препаратов, наличие коморбидных медицинских заболеваний, демографические характеристики.

Исходы депрессии оценивались по двум параметрам: тяжесть депрессивной симптоматики и число дней недееспособности (для обоих параметров применялась поправка на изначальные значения). При детальном анализе было показано, что исход по обоим параметрам был достоверно хуже в группе пациентов, сменивших один СИОЗС на другой, по сравнению с больными продолжившими прием первого препарата или прекратившим прием терапии вовсе. При анализе значимых эффектов было определено, что пациенты, прекратившие прием терапии, наименее вероятно отвечали критериям депрессивных расстройств через 9 месяцев по сравнению с пациентами, продолжившими прием первого препарата (RR=0,52; доверительный интервал 0,33–0,81) или сменившими СИОЗС (RR=0,51; доверительный интервал 0,30–0,88). А поисковый дисперсионный анализ ANOVA и ν^2 -анализ случаев отмены терапии не выявили различий между наличием депрессии по завершении 9 месяцев и изначальной готовностью принимать антидепрессанты, наличием специфического депрессивного расстройства и демографическими характеристиками, ни при отмене, ни на ранних, ни на поздних этапах лечения. Для оценки взаимосвязи между стадией исследования (ранней или поздней) и депрессивной симптоматикой или нетрудоспособностью в любой момент времени, группа пациентов, прекративших прием лечения (n=127), была подразделена на 2 подгруппы: больные, прекратившие прием лечения до (n=63) и после (n=64) истечения 100 дней терапии. При этом между двумя выборками больных не

было обнаружено достоверных различий по тяжести депрессивной симптоматики или длительности недееспособности ни на один из временных интервалов (1, 3, 6 и 9 мес.) (все $p < 0,20$, критерий t Стьюдента).

В силу того, что данные исследования имели вложенную структуру, производилась оценка при помощи линейной смешанной модели для случайных эффектов, которая дает возможность определить корреляции по типу «параметры пациентов с учетом конкретных врачей», «параметры конкретных врачей с учетом учреждений» и так далее.

Причины для смены и отмены терапии различались. По сравнению с больными, которые прекратили прием СИОЗС, больные, сменившие препарат, наиболее часто отменяли лечение в связи с неэффективностью (52% по сравнению с 34%, $p=0,002$) и побочными эффектами (73% в сравнении с 55%, $p=0,002$). Из 180 наблюдавшихся случаев побочных эффектов, приведших к отмене терапии СИОЗС, наиболее распространенными были нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота), следующими по распространенности стали тревога/ажитация, бессонница и сексуальная дисфункция. Напротив, у пациентов, прекративших лечение после приема первого препарата, наиболее частой причиной отмены было улучшение настроения (58% в сравнении с 28% в группе переведенных на терапию другими препаратами, $p < 0,001$).

Обсуждение

Таким образом, четверть пациентов, принимавших СИОЗС для лечения депрессии, в течение 9 месяцев прекратили терапию и не были переведены на прием второго препарата; в среднем период лечения у этих пациентов продолжался приблизительно 14 недель. Еще пятая часть пациентов приблизительно через 6 недель после начала лечения была переведена на прием другого препарата из группы СИОЗС, из них примерно половина прекратила лечение в течение 90 дней после вступления в исследование. Курс лечения (а именно: случаи продолжения приема первого препарата, смены и отмены терапии) не зависел от демографических характеристик и особенностей исходного психического состояния, но ассоциировался с определенными базовыми прогностическими факторами, характером терапевтического ответа на промежуточных этапах лечения и долгосрочными результатами лечения. Единственным прогностическим признаком досрочной отмены терапии являлось скептическое отношение пациента к проведению антидепрессивной терапии. Это согласуется с результатами одного из немногочисленных долгосрочных исследований, в котором Е.Н. Lin и соавт. (18) показали, что изначальные ожидания пациентов, получавших интенсивную терапию депрессии, во многом предопределяли отношение и приверженность терапии трициклическими антидепрессантами в долгосрочном периоде.

У пациентов, прекративших прием первоначально назначенных СИОЗС, состояние по истечении 9 месяцев исследования относительно редко отвечало критериям депрессивных расстройств. Также у них отмечались более легкая депрессивная симптоматика и менее выраженная нетрудоспособность, чем у пациентов, переведенных на прием других СИОЗС, хотя различия по этим показателям с пациентами, продолжившими прием изначально назначенной терапии, не достигали статистически достоверных уровней. Согласно данным M.D.Sullivan и соавт. (26), несмотря на то, что при больших депрессиях об этом ранее не сообщалось, у пациентов, получавших терапию пароксетином по поводу дистимии или малой депрессии, более благоприятные исходы отмечались у тех, кто не связывал свою депрессию с биологическими причинами. В то время как скептическое отношение пациентов к терапии обычно является препятствием в лечебном процессе, в некоторых случаях оно может помочь выделить подгруппу пациентов с хорошим краткосрочным прогнозом. Если полученные результаты будут воспроизведены, то это будет важным шагом в понимании основных механизмов и вопросов прогноза. К примеру, возможно, что эти пациенты ранее выздоравливали без лечения, или имеющиеся у них основные проявления расстройства были ассоциированы со стрессом. С другой стороны, у этих пациентов может быть увеличен риск обострений.

Были обнаружены и другие прогностические факторы для смены СИОЗС при проведении курсовой терапии. Смена препарата с наибольшей вероятностью происходила среди тех пациентов, у которых на момент вступления в исследование больше других была выражена нетрудоспособность, и у которых она претерпела наименьшую положительную динамику в течение первого месяца лечения. Несмотря на то, что у них в целом отмечались менее благоприятные исходы, функциональные расстройства представляли собой ведущую проблему. Лечащие врачи должны наиболее тщательно оценивать медицинские и поведенческие аспекты

состояния, лежащие в основе неспособности пациентов выполнять собственную роль как в домашних, так и рабочих условиях. В этой группе больных врачам, основываясь на клинической картине, следует наиболее тщательно и взвешенно принимать решения и проводить наиболее интенсивное отслеживание состояния, особенно на ранних этапах лечения в течение первых 4 недель, когда функциональные расстройства имеют тенденцию к ухудшению. Таким образом, у тех пациентов, у которых нарушения функционирования не поддаются терапевтическому воздействию при назначении одного препарата, возможно требуется проведение когнитивно-поведенческой терапии, направленной на повышение активности, либо введение дополнительных лекарств с целью ускорить наступление клинического ответа или уменьшить выраженность побочных эффектов.

По результатам исследования можно сделать вывод, что отношение пациентов к возможности назначения антидепрессанта является важным прогностическим фактором в плане последующего приема СИОЗС. В последующих исследованиях посредством более детального сбора анамнеза, использования стандартизированных шкал, оценивающих взгляды пациентов, выраженность стрессовых воздействий и взаимоотношения между пациентом и врачом с периодом катамнестического наблюдения не менее 5 лет, необходимо установить причины формирования отношения пациентов к лечению. Также в последующих исследованиях желательно разграничить случаи твердого и сомнительного скептического отношения больных к терапии и определить когда более точными являются прежние воззрения и насколько последние взгляды поддаются коррекции. В заключение необходимо сказать о значимости проблемы выраженности нетрудоспособности в качестве прогностического фактора для смены и отмены терапии, которая должна быть серьезно изучена с целью разработки и проверки стратегий совладания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aikens J.E., Nease D.E., Klinkman M.S. et al. Personal models of depression account for antidepressant adherence rate. Proceedings of the 30th Annual Meeting of the North American Primary Care Research Group, 2002.
2. Aikens J.E., Nease D.E., Klinkman M.S., Pecora K.E. What causes depressed patients to believe they need an antidepressant? Proceedings of the 31st Annual Meeting of the North American Primary Care Research Group (NAPCRG), 2003. – P. 19.
3. Aikens J.E., Nease Jr.D.E., Nau D.P. et al. Perceived medication need, medication concerns, and adherence to maintenance-phase antidepressant therapy // *Ann. Fam. Med.* – 2005. – Vol. 3. – P. 23–30.
4. Arean P.A., Alvidrez J. Treating depressive disorders: who responds, who does not respond, and who do we need to study? // *J. Fam. Pract.* – 2001. – P. 50–52.
5. Brown C., Dunbar-Jacob J., Palenchar D.R. et al. Primary care patients' personal illness models for depression: a preliminary investigation // *Fam. Pract.* – 2001. – Vol. 1. – P. 314–320.
6. Bull S.A., Hunkeler E.M., Lee J.Y. et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors // *Ann. Pharmacother.* – 2002. – Vol. 36. – P. 578–584.
7. Demyttenaere K. Risk factors and predictors of compliance in depression // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13, Suppl. 3. – P. S69–75.
8. Demyttenaere K., Enzlin P., Dewe W. et al. Compliance with antidepressants in a primary care setting: Beyond lack of efficacy and adverse events // *J. Clin. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 62, Suppl. 22. – P. 30–33.
9. Depression Guideline Panel. Depression in primary care: Volume 1. Detection and diagnosis. Clinical practice guideline, number 5. – Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, AHCPR Publication No. 93-0550, April 1993.
10. Derogatis L.R., Lipman R.S., Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale – preliminary report // *Psychopharmacol. Bull.* – 1973. – Vol. 9. – P. 13–28.
11. Greenberg P.E., Kessler R.C., Birnbaum H.G. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1465–1475.
12. Karasz A., Sacajiu G., Garcia N. Conceptual models of psychological distress among low-income patients in an inner-city primary care clinic // *J. Gen. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 18, N 6. – P. 475–477.

13. Katon W., Von Korff M., Lin E. et al. Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273. – P. 1026–1031.
14. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *JAMA*. – 2003. – Vol. 23. – P. 3095–3105.
15. Kobak K.A., Taylor L., Katelnick D.J. et al. Antidepressant medication management and Health Plan Employer Data Information Set (HEDIS) criteria: reasons for nonadherence // *J. Clin. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 63. – P. 727–732.
16. Kroenke K., West S.L., Swindle R. et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial // *JAMA*. – 2001. – Vol. 2. – P. 2947–2955.
17. Lin E.H., Von Korff M., Katon W. et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy // *Med. Care*. – 1995. – Vol. 33. – P. 67–74.
18. Lin E.H., Von Korff M., Ludman E.J. et al. Enhancing adherence to prevent depression relapse in primary care // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 25, N 5. – P. 303–310.
19. Maddox J.C., Levi M., Thompson C. The compliance with antidepressants in general practice // *J. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 48–53.
20. Melfi C.A., Chawla A.J., Croghan T.W. et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55. – P. 1128–1132.
21. Moride Y., Du Fort G.G., Monette J. et al. Suboptimal duration of antidepressant treatments in the older ambulatory population of Quebec: association with selected physician characteristics // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2002. – Vol. 50. – P. 1365–1371.
22. Peveler R., Gorge C., Kinmonth A. et al. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomized controlled trial // *BMJ*. – 1999. – Vol. 319. – P. 612–615.
23. Regier D.A., Hirschfeld R.M., Goodwin F.K. et al. The NIMH depression awareness, recognition and treatment program: structure, aims, and scientific basis // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 145. – P. 1351–1357.
24. Simon G.E., Lin E.H., Katon W. et al. Outcomes of inadequate antidepressant treatment // *J. Gen. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 10. – P. 663–670.
25. Spitzer R.L., Williams J.B.W., Kroenke K. et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study // *JAMA*. – 1994. – Vol. 272. – P. 1749–1756.
26. Sullivan M.D., Katon W.J., Russo J.E. et al. Patient beliefs predict response to paroxetine among primary care patients with dysthymia and minor depression // *J. Am. Board Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 16, N 1. – P. 22–31.
27. Thompson C., Peveler R.C., Stephenson D., McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 3. – P. 338–343.
28. Von Korff M., Wagner E.H., Saunders K. A chronic disease score from automated pharmacy data // *J. Clin. Epidemiol.* – 1992. – Vol. 45. – P. 197–203.

NINE-MONTH PREDICTORS AND OUTCOMES OF SSRI ANTIDEPRESSANT CONTINUATION IN PRIMARY CARE

J. E. Aikens, K. Kroenke, R. W. Swindle, G. J. Eckert

Background: This study aimed to identify the predictors and outcomes of SSRI antidepressant continuation, discontinuation and switching over a 9-month period of naturalistic observation.

Methods: Primary care patients (n=573) with physician-diagnosed depression from 37 practices were randomized to an open-label trial of one of three selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) managed in their primary care setting. Psychiatric characteristics and treatment course were assessed at baseline and at 1, 3, 6 and 9 months after medication initiation.

Results: Nineteen percent of patients switched SSRIs, which occurred significantly sooner than discontinuation (median: 41 vs. 100 days). Time to discontinuation was primarily explained by baseline patient skepticism about taking an antidepressant (62% increase in discontinuation risk). In

contrast, time to switch was associated with greater impairment at baseline and lesser improvement in impairment during the first month on medication. Patients who discontinued were significantly less likely to be depressed 9 months after starting medication than those who either continued or switched medication, and were less symptomatic and impaired than patients who switched.

Conclusions: Baseline impairment may increase the risk for SSRI antidepressant switching. Additionally, patient skepticism about antidepressants predicts early SSRI discontinuation and may predict rapid recovery. Intent-to-treat analyses in nonrandomized clinical trials may paradoxically inflate antidepressant effect sizes.