

ЛЕЧЕНИЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО РАССТРОЙСТВА ЭСЦИТАЛОПРАМОМ: ОБОБЩЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ¹

В. К. Гудман, А. Боуз, К. Ванг

США

Генерализованное тревожное расстройство весьма распространено и характеризуется чрезмерными, персистирующими, неконтролируемыми опасениями, нервозностью или тревогой, сопровождающимися симптоматикой, которая может включать слабость, раздраженность, внутреннее напряжение, бессонницу, сухость во рту, гипергидроз и когнитивные нарушения (7). Генерализованное тревожное расстройство часто также сочетается с другими психиатрическими диагнозами, особенно депрессией (20, 29), поэтому селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами выбора (16).

Эсциталопрам является единичным изомером циталопрама и в первую очередь отвечает за функцию ингибирования обратного захвата серотонина (15). Исходя из сравнительного анализа ингибирования захвата в моноаминергических переносчиках, эсциталопрам является наиболее селективным из имеющихся СИОЗС (21). Несколькоми плацебо контролируемые исследования было показано, что эсциталопрам является эффективным и хорошо переносимым препаратом при лечении депрессии в дозе 10 мг/сут (3, 28). В этой дозировке эсциталопрам по крайней мере так же эффективен, как циталопрам 40 мг/сут (3). Эсциталопрам оказывает быстрый эффект при лечении симптомов тревоги в структуре депрессии (4), а также активен в ряде смоделированных на животных тревожных состояниях (19, 26, 27).

Программа клинического изучения эффективности и безопасности эсциталопрама в лечении генерализованного тревожного расстройства включала в себя три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования с одинаковым дизайном, все из которых были позитивными (6). В этом отчете мы представляем обобщенные данные трех исследований по эффективности и бе-

зопасности начальной дозы (10мг/сут) и общей переносимости эсциталопрама при интенсивном лечении генерализованного тревожного расстройства.

Безопасность и эффективность эсциталопрама при лечении генерализованного тревожного расстройства оценивалась тремя рандомизированными, двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, мультицентровыми исследованиями длительностью в 8 недель. Дизайн этих трех исследований отличался только методиками слепой титрации. Все три исследования проводились в США в период между июлем 2000 года и февралем 2002 года.

В исследование включались амбулаторные пациенты, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет с диагнозом генерализованного тревожного расстройства по критериям DSM-IV и суммой баллов по шкале тревоги Гамильтона (НАМА) (12) равной или более 18, с минимальным значением компонентов напряженности и тревоги 2.

Критериями исключения являлись сумма баллов больше 17 по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) (13) или меньшая сумма баллов по шкале тревоги Covi (18), чем по шкале депрессии Раскина (23). Также исключались пациенты с ведущим диагнозом первой оси, кроме генерализованного тревожного расстройства, включая большую депрессию, или те, кто подходили по критериям DSM-IV, применяемым к биполярному расстройству, шизофрении или любому психотическому состоянию, ОКР, задержке психического развития, или пациенты с любым распространенным дизонтогенетическим расстройством или когнитивным расстройством. Данные о психотическом характере течения болезни или о психотическом расстройстве в прошлом, злоупотреблении или зависимости от психоактивных веществ за последние 6 месяцев также являлись основанием для исключения.

Употребление следующих психотропных препаратов позволяло участвовать в исследовании: пролонгированных нейролептиков в течение 6 месяцев; любых нейролептиков, антидепрессантов или анк-

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в The Journal of Affective Disorders. – 2005. – Vol. 87. – P. 161–167, предоставлен компанией Лундбек.

сиолитиков в течение двух недель (5 недель для флуоксетина); ежедневная терапия бензодиазепинами в течение 1 месяца. Сопутствующая терапия любым психотропным препаратом была запрещена (за исключением золпидема в качестве снотворного).

В течение недельного слепого плацебо периода пациенты, продолжающие подходить по критериям включения, были рандомизированы на 8-ми недельное двойное слепое лечение эсциталопрамом или плацебо. В течение первых 4-х недель пациенты, рандомизированные на лечение активным препаратом, получали фиксированную дозировку эсциталопрама 10 мг/сут. Если, по мнению исследователя, терапевтический ответ был недостаточен к 4-ой неделе или к 6-му визиту, дозировка могла быть увеличена до 20 мг/сут. Пациенты, не способные переносить такую дозу, могли быть возвращены к приему стартовой дозы на оставшееся время исследования. Пациенты, не переносящие 10 мг/сут, были исключены из исследования.

Оценка эффективности и безопасности проводилась во время скрининга, на момент начала исследования и после 1-ой, 2-ой, 4-ой, 6-ой и 8-ой недели двойной слепой терапии или на момент окончания исследования для выбывших ранее срока. Основным оцениваемым показателем было изменение суммы баллов по шкале тревоги Гамильтона (НАМА) с момента включения до завершения испытаний (8 недель). Дополнительными оценочными показателями являлись шкала общего клинического впечатления тяжести (CGI-S) и улучшения (CGI-I) (11), подшкала психической тревоги НАМА и подшкала тревоги НАМД, госпитальная шкала тревоги и депрессии (30) и опросник качества жизни (9). В дополнение к вышеописанному, эффективность оценивалась при помощи подшкалы соматизированной тревоги НАМА и пропорции пациентов, подходящих по критериям ответа – 50% улучшение по сумме баллов шкалы тревоги Гамильтона или сумма баллов шкалы CGI-I 1 или 2 (значительное или очень значительное улучшение) и ремиссия (НАМА \leq 7).

Оценка безопасности включала в себя соматическое обследование, лабораторные анализы, ЭКГ в 12-ти отведениях и мониторинг витальных показателей. Неблагоприятные эффекты, сообщенные пациентами или наблюдаемые исследователями, отмечались в каждом визите.

Безопасность оценивалась на всей популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата в ходе двойного слепого исследования. Анализ эффективности основывался на всей рандомизированной популяции, включая всех пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата в двойном слепом исследовании и прошедших хотя бы одну процедуру оценки по шкале тревоги Гамильтона (НАМА) после исходной. Все расчеты эффективности проводились при помощи LOCF метода, позволяющего учитывать недостающие данные.

Данные каждого отдельного исследования обрабатывались при помощи анализа модели ковариативности (ANCOVA) с терапией и исследовательским центром в качестве факторов, а исходными данными – в качестве коварианты. Такая же ANCOVA модель была применена к обобщенным данным всех трех исследований, где терапия, протокол и исследовательский центр в рамках протокола выступали в качестве факторов, а исходные данные как коварианты.

Обе группы были клинически и демографически сопоставимыми. Количество мужчин и женщин было практически одинаковым, средний возраст составил 39 лет. Исходные значения основных параметров указывали на умеренную или тяжелую симптоматику генерализованного тревожного расстройства в выборке. Выборка, по которой оценивалась безопасность, состояла из 427 пациентов, получавших плацебо, и 429 пациентов, получавших эсциталопрам. Выборка для оценки эффективности состояла из 419 пациентов, получавших плацебо, и 421 – эсциталопрам. В двух группах двойную слепую терапию в течение 8-ми недель получили 78% пациентов. Наиболее распространенной причиной преждевременного выхода из исследования была невозможность отслеживать ход терапии (6,2%), нежелательные эффекты (6,0%), отказ от лечения (5,3%) и недостаточный терапевтический ответ (2,5%); для каждой из указанных причин соотношения были несколько выше в сторону группы плацебо, за исключением нежелательных эффектов. Показатели завершенности были схожими у всех трех исследований.

В каждом из трех отдельных исследований, по сравнению с плацебо, эсциталопрам значительно улучшил средние показатели шкалы НАМА. Когда были обобщены результаты трех исследований, то средние изменения (LOCF) от исходного уровня к 8-ой неделе по шкале НАМА составили 10,1 \pm 0,3 для эсциталопрама и 7,6 \pm 0,3 для плацебо ($p<0,001$; рис. 1). Эсциталопрам привел к статистически значимым улучшениям по сравнению с плацебо и в обеих подшкалах НАМА: психическая тревога (-5,8 \pm 0,2 против -3,9 \pm 0,2; $p<0,001$; рис. 2) и соматизированная тревога (-4,3 \pm 0,2 против -3,7 \pm 0,2; $p=0,02$). К моменту окончания испытаний респондерами оказались 47,5% пациентов, получавших эсциталопрам, и 28,6% пациентов, получавших плацебо, а давшими ремиссии – 26,4% пациентов, получавших эсциталопрам, и 14,1% пациентов, получавших плацебо ($p<0,001$). По шкале CGI-I к концу исследования соотношение респондеров (LOCF), получавших эсциталопрам, составило 52%, а плацебо – 37% ($p<0,001$).

Терапия эсциталопрамом в дозе 10 мг/сут была фиксированной в течение первых 4-х недель, что позволило сопоставить фиксированную дозировку с плацебо. Значительное улучшение по шкале НАМА (рис. 1) и по подшкале психической тревоги НАМА (рис. 2) отмечалось уже после первой

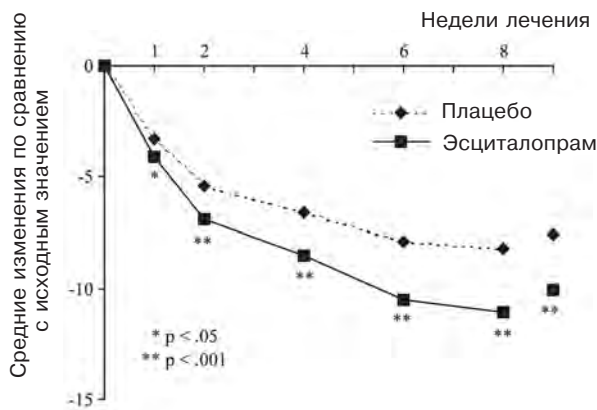


Рис. 1. Общий балл по шкале тревоги Гамильтона: средние изменения по сравнению с исходными значениями у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, леченных эсциталопрамом или плацебо

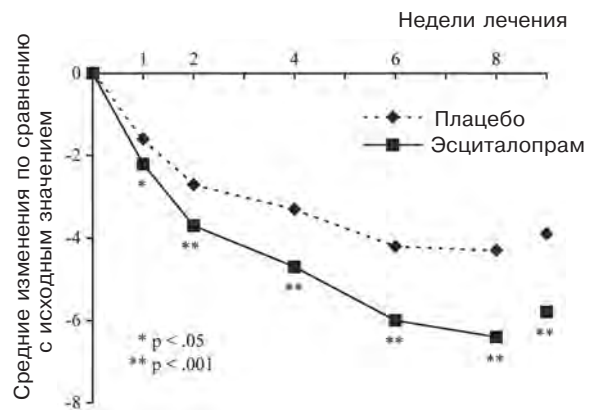


Рис. 2. Баллы по субшкале психической тревоги шкалы тревоги Гамильтона: средние изменения по сравнению с исходными значениями у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, леченных эсциталопрамом или плацебо

недели терапии и сохранялось в течение последующих визитов. По шкале CGI-S (рис. 3) результаты лечения эсциталопрамом значительно превосходили показатели плацебо, начиная со 2-ой недели и в последующие визиты. Как видно на рисунках 1–3, улучшение у пациентов, принимавших эсциталопрам, продолжало значительно нарастать и в период свободной титрации препарата.

Для того, чтобы выяснить эффективность эсциталопрама в дозе 10 мг/сут, были проанализированы конечные данные шкалы НАМА для пациентов, которые получали одну и ту же дозировку в течение 8 недель. Для этой подгруппы средние величины изменений к 8-ой неделе (LOCF) составили $-10,7 \pm 8,1$ для эсциталопрама (N=144) и $-8,5 \pm 6,9$ для плацебо (N=119; $p=0,03$).

Эсциталопрам хорошо переносился. Случаи исключения из исследования по причине побочных эффектов были низкими (8% для эсциталопрама и 4% для плацебо). Только 6 видов побочных действий наблюдались с частотой выше 5% и, как минимум, вдвое меньше для плацебо: тошнота, расстройство зйякуляции, бессонница, утомляемость, снижение либидо и аноргазмия.

Ингибиторы обратного захвата серотонина часто применяются для лечения генерализованного тревожного расстройства (1, 16). Разрешенными препаратами для лечения генерализованного тревожного расстройства являются венлафаксин, пароксетин и эсциталопрам. Также часто используются бензодиазепины; одной из распространенных схем является подключение бензодиазепинов на ранних этапах, так как начало действия СИОЗС или бупирона обычно происходит несколькими неделями позже (24, 27). Однако, бензодиазепины связаны с такими нежелательными эффектами, как седация и нарушения моторной функции (24, 27) и не эффективны в отношении психических симптомов тревоги (4, 14).

Эсциталопрам в дозе 10 мг/сут оказался эффективным при лечении депрессии (28, 3). Были

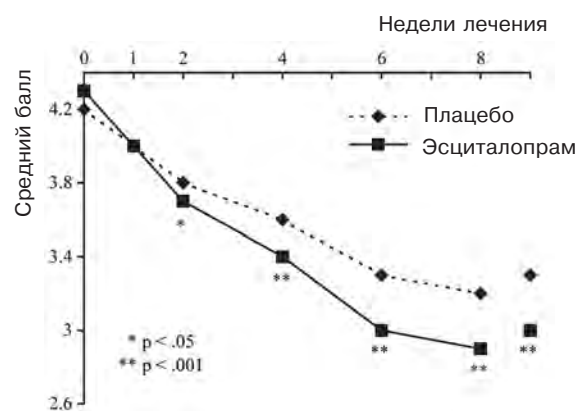


Рис. 3. Баллы по CGI-S: средние значения у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, леченных эсциталопрамом или плацебо. Шкала CGI-S имеет значения от 1 до 7 (1 соответствует норме, 7 – наибольшей выраженности болезненного состояния)

обобщены данные доступных плацебо-контролируемых испытаний в отношении терапии эсциталопрамом генерализованного тревожного расстройства и проведена оценка эффективности дозы 10 мг/сут. Эсциталопрам привел к статистически значимому улучшению по сравнению с плацебо в отношении симптоматики генерализованного тревожного расстройства начиная с первой недели применения, и положительный эффект продолжал нарастать на протяжении всего исследования. Поскольку для первых четырех недель исследования дозировка препарата была фиксированной на уровне 10 мг/сут, эти результаты подтверждают эффективность данной дозировки для лечения генерализованного тревожного расстройства. При этом, продолжавшееся улучшение у пациентов, которым доза эсциталопрама титровалась, показывает, что некоторые пациенты могут выиграть от повышения дозы до 20 мг/сут.

Кроме того, эсциталопрам хорошо переносился. Побочные действия, наиболее часто наблюдаемые

у пациентов с генерализованным тревожным расстройством, получавших эсциталопрам, близки к наблюдавшимся у пациентов с большой депрессией при лечении эсциталопрамом (17). Количество выбывших из исследования вследствие побочных действий было небольшим, как и уровень встречаемости половой дисфункции, что видно из сравнения с другими СИОЗС, применяемыми для лечения генерализованного тревожного расстройства (8, 22). В прямых испытаниях на пациентах с генерализо-

ванным тревожным расстройством эсциталопрам в дозе 10–20 мг/сут выигрывает у пароксетина в дозе 20–50 мг/сут (2).

Эти данные говорят о возможности применения эсциталопрама для лечения генерализованного тревожного расстройства. Эсциталопрам показал себя эффективным во всех трех плацебо-контролируемых испытаниях и должен быть препаратом первой линии для лечения генерализованного тревожного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldwin D., Buis C., Mayers A. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of generalized anxiety disorder // *Exp. Rev. Neurother.* – 2002. – Vol. 2. – P. 717–724.
2. Bielski R.J., Ventura D., Chang C.-C., Korotzer A. A double-blind comparison of escitalopram with venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2003. – Vol. 13. – P. S262.
3. Burke W.J., Gergel I., Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients // *J. Clin. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 63. – P. 331–336.
4. Connor K.M., Davidson J.R.T. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives // *Soc. Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 1286–1294.
5. Davidson J.R.T., Bose A., Su G. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder. Poster Presented at the 22nd National Conference of the Anxiety Disorders Association of America. – 2002, March 21–24, in Austin, TX.
6. Davidson J.R.T., Bose A., Korotzer A., Zheng H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo controlled, flexible dose study // *Depress. Anxiety.* – 2004. – Vol. 19. – P. 234–240.
7. DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
8. Effexor XR (Venlafaxine Hydrochloride) Package Insert. – Philadelphia, PA: Wyeth Pharmaceuticals, 2003.
9. Endicott J., Nee J., Harrison W., Blumenthal R. Quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire: a new measure // *Psychopharmacol. Bull.* – 1993. – Vol. 29. – P. 321–326.
10. Gorman J.M., Korotzer A., Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // *CNS Spectrums.* – 2002. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 40–44.
11. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. US Dept Health, Education, and Welfare Publication (ADM) 76-338. – Rockville, MD: National Institute of Mental Health, 1976. – P. 218–222.
12. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // *Br. J. Med. Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
13. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
14. Hoehn-Saric R., McLeod D.R., Zimmerli W.D. Differential effects of alprazolam and imipramine in generalized anxiety disorder: somatic versus psychic symptoms // *J. Clin. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 49. – P. 293–301.
15. Hyttel J., Bogeso K.P., Perregaard J., Sánchez C. The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* – 1992. – Vol. 88. – P. 157–160.
16. Kent J.M., Coplan J.D., Gorman J.M. Clinical utility of the selective serotonin reuptake inhibitors in the spectrum of anxiety // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 812–824.
17. Lexapro (Escitalopram Oxalate) Package Insert. – St. Louis, MO: Forest Pharmaceuticals, 2002.
18. Lipman R.S. Differentiating anxiety and depression in anxiety disorders: use of rating scales // *Psychopharmacol. Bull.* – 1982. – Vol. 18. – P. 69–77.
19. Miczek K.A., Fish E.W., Gourley S., Gupta S. Anxiolytic-like effects of escitalopram in maternally separated and startled rodents: comparison with citalopram and its R-enantiomer // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 53. – P. 445.
20. Noyes Jr.R. Comorbidity in generalized anxiety disorder // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2001. – Vol. 24. – P. 41–55.
21. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50. – P. 345–350.
22. Paxil (Paroxetine Hydrochloride) Package Insert. – GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC. – 2003.
23. Raskin A., Schulerbrandt J., Reatig N., McKeon J.J. Replication of factors of psychopathology in interview, ward behavior and self-report ratings of hospitalized depressives // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1969. – Vol. 148. – P. 87–98.
24. Rickels K., Downy R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants in the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. – P. 884–895.
25. Sánchez C. R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model // *Eur. J. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 464. – P. 155–158.
26. Sánchez C., Bergqvist P.B.F., Brennum L.T. et al. Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities // *Psychopharmacology (Berl.)* – 2003. – Vol. 167. – P. 353–362.
27. Schweizer E., Rickels K. Strategies for treatment of generalized anxiety in the primary care setting // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, Suppl. 3. – P. 27–31.
28. Wade A., Michael Lemming O., Bang Hedegaard K. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 95–102.
29. Wittchen H., Zhao S., Kessler R.C., Eaton W.W. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the national comorbidity survey // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 355–364.
30. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67. – P. 361–370.

TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER WITH ESCITALOPRAM: POOLED RESULTS FROM DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIALS

W. K. Goodman, A. Bose, Q. Wang

Background: Escitalopram 10 mg/day is an effective and well-tolerated antidepressant. Three randomized controlled trials recently evaluated the safety and efficacy of escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD).

Methods: The trial designs were virtually identical, allowing data to be pooled across studies. Male and female outpatients, ages 18–80 years, with DSM-IV-defined GAD were randomized to double-blind treatment with escitalopram or placebo for 8 weeks. Escitalopram dose was fixed at 10 mg/day for the first 4 weeks, after which increases to 20 mg/day were permitted. The primary efficacy variable was the mean change from baseline in total Hamilton Anxiety Scale (HAMA) score.

Results: Approximately 850 patients were randomized to double-blind treatment. In each individual study, escitalopram was significantly superior to

placebo ($p < 0.05$) as measured by change from baseline in HAMA score. By-visit analyses of data pooled across studies revealed significantly greater improvement ($p < 0.05$) in the escitalopram group beginning at week 1 or 2 and continuing through week 8 for all primary and secondary efficacy variables. The mean change in HAMA total score from baseline to endpoint also was significantly greater for patients maintained at escitalopram 10 mg/day than for those receiving placebo. Escitalopram was generally well tolerated.

Limitations: The studies included in this analysis were of short-term duration and excluded patients with significant medical and psychiatric comorbidities, such as major depressive disorder.

Conclusion: Results from the individual trials and the pooled analysis demonstrate that escitalopram is effective and well tolerated for the treatment of GAD.