

ЭСЦИТАЛОПРАМ ПРЕДОТВРАЩАЕТ РЕЦИДИВЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ*

Ф. Горвуд, Э. Вейлер, О. Лемминг, К. Катона

Франция, Дания, Великобритания

Во введении авторы указывают, что депрессия встречается у больных в возрасте старше 65 лет с частотой 12–15% [3]. При этом, со ссылкой на недавний систематический обзор [14] отмечается, что хотя пожилые пациенты реагируют на антидепрессивную терапию так же, как и пациенты среднего возраста, у них чаще развиваются рецидивы.

Авторы обращают внимание, что в настоящее время лечение депрессивных расстройств рассматривается как стадийный процесс и включает 3 фазы: 1) купирующая терапия, 2) долечивание (предотвращение рецидивов) и 3) поддерживающая терапия (профилактика новых приступов) [11, 16]. При этом имеются убедительные доказательства, что продолжение лечения предотвращает рецидивы симптоматики у молодых больных [2], однако сведения в отношении пожилых пациентов значительно более скудны. В частности, указывается на контролируемые клинические исследования, касающиеся использования ингибитора моноаминоксидазы фенелзина [6], трициклического антидепрессанта (ТЦА) дотипина [14, 21] и лития [21]. Кроме того, имеются данные об успешном применении флуоксетина и доксемина [5], однако одной из недавних работ не было выявлено в изучаемом отношении каких-либо значимых преимуществ сертралина по сравнению с плацебо [22].

В 48-недельном исследовании поддерживающей терапии циталопрам показал лучшие результаты по сравнению с плацебо у пациентов с униполярной депрессией в тех случаях, когда удалось достичь ремиссии в течение первых 24 недель лечения [10]. В руководстве для специалистов первичной помощи [1] указывается, что как ТЦА, так и ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) эффективны в отношении профилактики рецидивов и поддерживающей терапии депрессии на протяжении 1–3 лет

у больных старших возрастных групп. Поскольку СИОЗС активно вытесняют ТЦА как препараты первой линии для лечения депрессии у пожилых [13], чрезвычайно важно получить доказательства их эффективности при продолженной терапии.

Алlostерический СИОЗС эсциталопрам¹ [20] обнаруживает эффективность при профилактике рецидивов у депрессивных больных в возрасте 18–65 лет [17]. В открытом исследовании показано, что препарат безопасен и хорошо переносится при длительном лечении пациентов старшего возраста [7], что дает основания предполагать его полезность у этой категории больных при профилактической терапии депрессии.

При этом авторы подчеркивают сложность подобных исследований и необходимость в этих случаях дополнительных требований к их дизайну ввиду высокого уровня плацебо-эффекта [9, 18, 19].

В представленном авторами исследовании сделана попытка определить эффективность эсциталопрама при 6-месячном лечении, направленном на профилактику обострений у пожилых пациентов с большой депрессией. Исследование являлось мультицентровым (46 центров в 6 европейских странах) и осуществлялось в соответствии с принципами качественной клинической практики [8] и Хельсинкской декларацией [23].

На первом этапе проводилась 12-недельная открытая фаза, вслед за которой было осуществлено 24-недельное рандомизированное двойное-слепое исследование. В открытой фазе пациенты получали 10 мг эсциталопрама в день в течение первой недели с возможностью повышения дозы до 20 мг в день со второй недели терапии и дальнейшим снижением до 10 мг в случае плохой переносимости препарата. С 6 недели изменение доз не допускалось. Пациенты, достигшие ремиссии [15] (менее 12 баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг [9]), к концу 12

*Расширенный реферат статьи Gorwood Ph., Weiller E., Lemming O., Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients With Major Depressive Disorder // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2007. Vol. 15, N 7. P. 581–593.

¹ Одним из представленных на российском рынке генериков эсциталопрама является леноксин производства компании Гедеон Рихтер.

недели открытой фазы и получающие фиксированную дозу антидепрессанта (10 или 20 мг), рандомизировались в соотношении 1:1 в одну из групп – принимающих эсциталопрам или переведенных на плацебо. Пациенты, не достигшие ремиссии к концу 12 недели, из исследования исключались. Пациенты, рандомизированные в группу плацебо и получающие в течение открытой фазы эсциталопрам в дозе 20 мг в день, первую неделю двойной слепой фазы получали препарат в дозе 10 мг в день; затем препарат отменялся. Пациенты, рандомизированные в группу эсциталопрама получали ту же дозу препарата, которую они принимали последние 6 недель открытой фазы в течение 24 недель; на 37-й неделе исследования пациенты, ранее получавшие 20 мг эсциталопрама, начинали принимать 10 мг, а затем плацебо. Пациенты, ранее получавшие 10 мг или плацебо, с 37-й недели исследования принимали плацебо.

На протяжении 24-недельного двойного слепого периода оценивались проявления рецидива, который определялся как повышение оценки по шкале Монтгомери-Асберг до 22 баллов и выше или как неудовлетворительный эффект от лечения по мнению исследователя. Пациенты, у которых развивался рецидив, исключались из исследования, наблюдаясь (для оценки состояния) в течение последующих 4 недель.

В исследование включались пациенты 65 лет и старше с диагнозом большое депрессивное расстройство по DSM-IV-TR [4] (оценка осуществлялась с использованием Mini International Neuropsychiatric Interview [12]). Тяжесть расстройств на момент включения в исследование должна была составлять не менее 22 баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг, длительность текущего эпизода депрессии – не менее 4 недель, а общая оценка по шкале Mini-Mental State Examination – не менее 24 баллов на момент скрининга.

В исследование не включались больные с тяжелыми соматическими заболеваниями и другими психическими расстройствами (маниакальные или гипоманиакальные эпизоды в анамнезе, расстройства психотического уровня, включая шизофрению и депрессию с психотическими чертами, задержка умственного развития, органические психические расстройства, болезни зависимости), а также при наличии суицидального риска. Не допускался прием таблетированных антипсихотиков в течение 2 месяцев до скрининга, пролонгированных антипсихотиков – в течение 6 месяцев до скрининга и проведение электросудорожной терапии, использование лития или вальпроатов за 1 месяц до включения в исследование. Исключался прием антидепрессантов (причем флуоксетина – в течение не менее 5 недель до начала исследования), бензодиазепинов (за исключением случаев приема стабильно низких доз на протяжении не менее 6 месяцев), любых небензодиазепиновых анксиолитиков и гипнотиков (за исклю-

чением золпидема, зопиклона или залеплона), серотониновых агонистов и любых препаратов, имеющих психотропный эффект. Не включались пациенты с терапевтической резистентностью (неэффективность двух адекватных курсов антидепрессивной терапии) и больные с известной недостаточной эффективностью предшествующей терапии циталопрамом или эсциталопрамом.

Эффективность терапии оценивалась после 2, 4, 6, 8 и 12 недель открытой фазы. В двойной слепой части исследования оценка осуществлялась на первой, второй и четвертой неделях после рандомизации и затем каждые 4 недели до 36-й недели. На каждом визите оценивалась тяжесть расстройств по шкале Монтгомери-Асберг. Кроме того, использовалась гериатрическая шкала депрессии [24].

Эффективность терапии оценивалась по времени до рецидива, прошедшее с начала двойной слепой фазы. Кроме того, оценивалось количество пациентов, достигших ремиссии или выраженного улучшения (12 или менее баллов и 50% редукции симптоматики по шкале Монтгомери-Асберг, соответственно, а также не менее 2 баллов по шкале общего клинического впечатления – тяжесть и улучшение, соответственно).

Переносимость и безопасность лечения оценивались по уровню побочных эффектов терапии, оценке витальных знаков, веса тела и показателей физического обследования.

Из 405 больных, включенных в открытую фазу исследования, 305 человек (75%) были рандомизированы, в том числе 152 пациента получали эсциталопрам и 153 – плацебо. Различия между группами по социо-демографическим характеристикам отсутствовали. Средний возраст составлял $73 \pm 5,4$ года, а более чем 1/3 пациентов были старше 75 лет. Средний возраст дебюта большого депрессивного расстройства – $65 \pm 12,8$ лет, средняя длительность текущего эпизода – примерно 16 недель. Тяжесть расстройств по шкале Монтгомери-Асберг на момент включения в исследование составляла $31,1 \pm 4,7$ баллов, с последующим снижением до $7,1 \pm 6,3$ баллов ($9,7 \pm 9,6$, LOCF). Различий между группами сравнения по тяжести расстройств к началу двойной слепой фазы не отмечалось.

Исследование завершили 219 человек (129 из группы эсциталопрама и 90 из группы плацебо). В открытой фазе общая длительность применения эсциталопрама составила приблизительно 84 пациенто-лет. В двойной слепой фазе – 66 пациенто-лет для эсциталопрама и 54 пациенто-лет для плацебо. 83,5% (127 из 152) пациентов из группы эсциталопрама и 57,5% (88 из 153) больных, получающих плацебо, участвовали в исследовании на протяжении 36 недель (12 недель открытой фазы и 24 недели двойной слепой фазы).

К 12-ой неделе открытой фазы 79,5% больных достигли ремиссии. Средний уровень тяжести

расстройств на момент рандомизации составлял $5,1 \pm 4,8$ баллов по шкале депрессии Монтгомери-Асберг. Результаты проведенного анализа продемонстрировали эффективность эсциталопрама в отношении времени до рецидива ($\chi^2=27,6$; $df=1$; $p<0,001$). Количество больных, у которых развился рецидив, было значительно выше в группе плацебо: 33% (50 чел.) по сравнению с 9% (13 чел.), принимавших эсциталопрам ($\chi^2=27,1$; $df=1$; $p<0,001$). Количество больных, у которых развился рецидив по экспертному заключению исследователей (оценка по шкале депрессии Монтгомери-Асберг – $17,4 \pm 3,1$ балла), составило 19 человек, причем 18 из них принимали плацебо. *Post hoc* анализ больных, у которых при рецидиве тяжесть расстройств составила не менее 22 баллов, продемонстрировал, что число пациентов, принимавших плацебо, с рецидивом в течение 24 недель двойной слепой фазы исследования было значительно выше: 32 vs 12 ($\chi^2=9,44$; $df=1$; $p<0,001$).

Чтобы исключить влияние на возникновение рецидива отмены терапии, из анализа были исключены случаи обострений, случившихся в первые 7 или 14 дней после рандомизации. Однако и в этом случае эсциталопрам показывал лучшие результаты по сравнению с плацебо ($\chi^2=27,6$; $\chi^2=24,9$ соответственно; $df=1$; $p<0,001$ в обоих случаях).

Учет пола, возраста, тяжести расстройств по шкале депрессии Монтгомери-Асберг при включении в исследование и в период рандомизации, возраст дебюта большого депрессивного расстройства и предшествующее лечение текущего эпизода не вносили существенных изменений в полученные результаты.

Эффект длительного лечения, оцененный с помощью общей оценки по шкале депрессии Монтгомери-Асберг, оставался стабильным для группы эсциталопрама и постепенно снижался в группе плацебо. Подобные же результаты были получены и при оценке с помощью других используемых психометрических шкал. Число пациентов, которые оставались в состоянии ремиссии при завершении исследования, был значительно выше при использовании эсциталопрама (88,2%), чем плацебо (59,5%).

За время открытой фазы из исследования выбыли 72 пациента из включенных 405 (18%), в том числе 46 человек – в результате побочных эффектов терапии. Кроме того, 28 человек из завершивших открытую фазу не были рандомизированы, включая 7 пациентов в результате побочных эффектов. Тяжесть побочных эффектов в большинстве случаев колебалась от легкой до умеренной. Наиболее частым побочным эффектом, приводящим к выбыванию из открытой части исследования, была тошнота (14 чел.).

В течение двойной слепой фазы уровень выбывания из исследования (за исключением обострений симптоматики) составил 6,6% для эсциталопрама и 8,5% для плацебо. В 1,3% и 3,9% случаев соответственно отказ от продолжения терапии был связан с побочными эффектами. Чаще всего наблюдалась головная боль (3,9% в группе эсциталопрама и 2,6% в группе плацебо), головокружение (3,3% и 4,6% соответственно), тошнота (2,6% и 0) и диарея (0 и 3,3%). Тяжесть расстройств обычно не превышала легкого/среднего уровня.

В целом, эсциталопрам оказался в 4 раза эффективнее плацебо в предотвращении рецидивов на протяжении 6 месяцев у больных пожилого возраста с большим депрессивным расстройством.

Следующим существенным, по мнению авторов, результатом представленного исследования является хорошая переносимость эсциталопрама, что особенно важно у потенциально уязвимой популяции пожилых пациентов: только 13% больных, участвовавших в открытой фазе исследования, выбыли из него вследствие побочных эффектов терапии, а в двойной слепой фазе уровень побочных эффектов при применении препарата был сопоставим со случаями использования плацебо. Исходя из этих данных, авторы делают вывод о безопасности применения эсциталопрама как при купирующей, так и при дальнейшей терапии депрессии у пожилых пациентов. Подчеркивается, что, учитывая репрезентативность обследованной выборки больных и высокий риск рецидива, целесообразно использование эсциталопрама у пожилых больных с депрессией, в том числе и в первичной медицинской сети.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldwin R.C., Anderson D., Black S. et al. Faculty of Old Age Psychiatry Working Group, Royal College of Psychiatrists: guideline for the management of late-life depression in primary care // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2003. Vol. 18. P. 829–838.
2. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. 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.
3. Beekman A.T., Copeland J.R., Prince M.J. Review of community prevalence of depression in later life // *Br. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 174. P. 307–311.
4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Ed., Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Ass.
5. Feighner J.P., Cohn J.B. Double-blind comparative trials of fluoxetine and doxepin in geriatric patients with major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 1985. Vol. 46. P. 20–25.
6. Georgotas A., McCue R.E., Cooper T.B. A placebo-controlled comparison of nortriptyline and phenelzine in maintenance therapy of elderly depressed patients // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1989. Vol. 46. P. 783–786.
7. Giron M.S., Fastbom J., Winblad B. Clinical trials of potential antidepressants: to what extent are the elderly represented: a review // *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. Vol. 20. P. 201–217.
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6: Guideline for Good Clinical Practice. 1996. Available at: www.ich.org/LOB/media/MEDIA482.pdf
9. Kasper S., de Swart H., Andersen H.F. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. Vol. 13. P. 884–891.
10. Klynsner R., Bent-Hansen J., Hansen H.L. et al. Efficacy of Citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy // *Br. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 181. P. 29–35.
11. Kupfer D.J. Management of recurrent depression // *J. Clin. Psychiatry*. 1993. Vol. 54, Suppl. 2. P. 29–33.

12. Lecrubier 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.
13. Mamdani M., Parikh S.V., Austin P.C. et al. Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. P. 360–367.
14. Mitchell A.J., Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies // Am. J. Psychiatry. 2005. Vol. 162. P. 1588–1601.
15. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
16. Paykel E.S. Continuation and maintenance therapy in depression // Br. Med. Bull. 2001. Vol. 57. P. 145–159.
17. Rapaport M.H., Bose A., Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65. P. 44–49.
18. Reynolds C.F., Dew M.A., Pollock B.G. et al. Maintenance treatment of major depression in old age // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 1130–1138.
19. Roose S.P., Sackeim H.A., Krishnan K.R. et al. Old-Old Depression Study Group: antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. 2004. Vol. 161. P. 2050–2059.
20. Sanchez C., Bøgesø K.P., Ebert B. et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer // Psychopharmacology. 2004. Vol. 174. P. 163–176.
21. Wilkinson D., Holmes C., Woolford J. et al. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression // Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2003. Vol. 18. P. 353–354.
22. Wilson K.C., Mottram P.G., Ashworth L. et al. Older community residents with depression: long-term treatment with Sertraline: Randomised, double-blind, placebo-controlled study // Br. J. Psychiatry. 2003. Vol. 182. P. 492–497.
23. World Medical Association: Declaration of Helsinki, Finland, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association, 2000.
24. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report // J. Psychiatr. Res. 1982–1983. Vol. 17. P. 37–49.

ЭСЦИТАЛОПРАМ ПРЕДОТВРАЩАЕТ РЕЦИДИВЫ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ

Ф. Горвуд, Э. Вейлер, О. Лемминг, К. Катона

Цель: определить эффективность и безопасность эсциталопрама при профилактике рецидивов большого депрессивного расстройства у пожилых больных с терапевтическим ответом на купирующую терапию препаратом.

Метод: 405 пациентов в возрасте 65 лет и старше с диагнозом большое депрессивное расстройство (согласно критериям DSM-IV-TR) и тяжестью расстройств по шкале депрессии Монгомери-Асберг (MADRS) 22 балла и выше, получали 12-недельную открытую терапию эсциталопрамом в дозе 10 или 20 мг в день. Пациенты, достигшие ремиссии (MADRS ≤ 12), были рандомизированы в группы, получавшие эсциталопрам или плацебо, в рамках 24-недельного двойного-слепого исследования. Первичным параметром оценки эффективности было время, прошедшее до рецидива, который определялся либо по шкале MADRS (≥ 22 балла) или с учетом мнения исследователя.

Результаты: 305 пациентов достигли ремиссии и были рандомизированы в группу эсциталопрама (152 чел.) или плацебо (152 чел.). Первичный анализ показал очевидные преимущества эсциталопрама по сравнению с плацебо в отношении времени до рецидива ($\chi^2=27,6$; $df=1$;

$p<0,001$). Риск рецидива был в 4,4 раза выше при использовании плацебо, чем эсциталопрама ($\chi^2=22,9$; $df=1$; $p<0,001$). У значительно меньшего числа пациентов, получавших эсциталопрам, (9%) по сравнению с получавшими плацебо (33%) развился рецидив ($\chi^2=27,1$; $df=1$; $p<0,001$). Эсциталопрам хорошо переносился: 53 пациента (13%) были выведены из исследования в результате побочных эффектов в период открытой фазы; при проведении двойного слепого исследования вследствие побочных эффектов было выведено 3 пациента (2%), получавших эсциталопрам, и 6 пациентов (4%), получавших плацебо (различия статистически не значимы). Общий показатель выбывания из двойной-слепой части исследования (исключая рецидивы) составил 7,2% для эсциталопрама и 8,5% для группы плацебо (различия статистически не значимы).

Заключение. Эсциталопрам является эффективным и хорошо переносимым препаратом для предотвращения рецидивов у больных пожилого возраста с большим депрессивным расстройством.

Ключевые слова: пожилые, эсциталопрам, большое депрессивное расстройство, плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование, предотвращение рецидивов.

ESCITALOPRAM PREVENTS RELAPSE IN OLDER PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER

Ph. Gorwood, E. Weiller, O. Lemming, C. Katona

Objective: The present study investigated the efficacy and tolerability of escitalopram in the prevention of relapse of major depressive disorder (MDD) in older patients who had responded to acute treatment with escitalopram.

Method: A total of 405 patients who were aged 65 years or older with a primary diagnosis of MDD (according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition criteria) and a Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) total score of 22 or more received 12-week, open-label escitalopram 10 or 20 mg per day treatment. Remitters (MADRS ≤ 12) were randomized to 24-week double-blind treatment with escitalopram or placebo. The primary efficacy parameter was the time to relapse, defined as either an increase in MADRS total score to 22 or more or lack of efficacy as judged by the investigator.

Results: Three hundred five patients achieved remission and were randomly assigned to treatment with escitalopram (N=152) or placebo (N=153). The primary analysis showed a clear beneficial effect of

escitalopram relative to placebo on the time to relapse ($\chi^2=27,6$; $df=1$; $p<0,001$). The risk of relapse was 4.4 times higher for placebo- than for escitalopram-treated patients ($\chi^2=22,9$; $df=1$; $p<0,001$). Significantly fewer escitalopram-treated patients relapsed (9%) compared with placebo (33%) ($\chi^2=27,1$; $df=1$; $p<0,001$). Escitalopram was well tolerated with 53 patients (13%) withdrawn as a result of adverse events during the open-label period and three (2%) escitalopram-treated patients and six (4%) placebo-treated patients during double-blind treatment (not significant). The overall withdrawal rate, excluding relapses, was 7.2% for escitalopram and 8.5% for placebo during the double-blind period (not significant).

Conclusion: Escitalopram was effective in preventing relapse of MDD in older patients and was well tolerated as continuation treatment.

Key words: elderly, escitalopram, major depressive disorder, placebo-controlled, randomized clinical trial, relapse prevention.

Адрес для переписки:

Prof. Philip Gorwood, Hopital Louis Mourier (AP-HP, Paris VII), 178 rue des Renouillers, 92701 Colombes Cedex, France. e-mail: philip.gorwood@lmr.aphp.fr