

УДК 616.895.4–085:615.214

## ДУЛОКСЕТИН (СИМБАЛТА) В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВА БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА\*

Д. Г. Перайя<sup>1</sup>, И. Джилаберте<sup>2</sup>, Ф. Вонг<sup>3</sup>, К. Г. Вильц<sup>3</sup>, С. А. Хакинс<sup>3</sup>,  
Дж. В. Клеменс<sup>3</sup>, С. А. Монтгомери<sup>1</sup>, А. Л. Монтехо<sup>2</sup>, М. Дж. Детке<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Великобритания, <sup>2</sup>Испания, <sup>3</sup>США

Нередко после успешного купирования текущего депрессивного эпизода возникают обоснованные опасения повторного развития депрессии (11). В целях сокращения клинических рисков рецидивирования депрессивных расстройств современные руководства по антидепрессивной психофармакотерапии рекомендуют продолжать прием препарата в течение не менее 9–12 месяцев (12). При несоблюдении этого условия вероятность развития рецидива может составлять до 70% (10). Ранее уже описывались фармакологические свойства нового антидепрессанта дулоксетина (симбалты) (2), а также его клиническое действие при купирующей терапии депрессивных состояний (4). Однако настало время изучить эффективность дулоксетина в рамках противорецидивной терапии депрессивных расстройств. В связи с этим было выполнено клиническое исследование, в котором пациенты, успешно ответившие на терапию дулоксетином в дозе 60 мг/сут, продолжили прием этого препарата еще в течение 6 месяцев. Противорецидивный эффект дулоксетина контролировался с помощью сравнения с группой пациентов, получавших плацебо.

### Методы

Возраст всех пациентов, принявших участие в исследовании, был не менее 18 лет. Диагностический отбор пациентов проводился в соответствии с критериями большого депрессивного расстройства без психотических симптомов по DSM-IV (1). Исходная тяжесть состояния оценивалась как средняя либо тяжелая по шкале депрессии Гамильтона (HRSD<sub>17</sub>) (6) – не менее 18 баллов и по шкале общего клинического впечатления (CGI-S) (5) – не менее 4 баллов. Кроме того, пациенты должны были иметь как минимум один эпизод большой депрессии в анамнезе.

Дизайн данного исследования предполагал рандомизированную двойную слепую, плацебо-контро-

лируемую многоцентровую схему проведения. Исследование проводилось в США, Франции, Италии и Испании.

Сначала пациенты получали дулоксетин в дозе 60 мг/сут на протяжении 12-ти недель. Затем оценивалась эффективность проведенной терапии. Критериями успешного ответа на лечение были следующие: обратное развитие симптоматики депрессивного расстройства и отсутствие клинических проявлений этого заболевания в течение не менее 2 недель; балл по шкале HRSD<sub>17</sub> не более 9; балл по шкале CGI-S не более 2.

На этапе поддерживающей терапии пациенты, успешно ответившие на купирующую терапию дулоксетином, рандомизированно причислялись либо к группе продолжения приема дулоксетина в той же дозе (60 мг/сут), либо к группе плацебо. Период поддерживающей терапии в рамках исследования длился 6 месяцев. В том случае, если на фоне терапии происходил рецидив с возобновлением депрессивной симптоматики, интенсивность фармакотерапевтического воздействия наращивалась. Из группы плацебо пациенты переводились на терапию дулоксетином в исходной дозе 60 мг/сут. При развитии рецидива на фоне терапии дулоксетином было предусмотрено повышение дозы до 120 мг/сут. При этом под рецидивом понималось повторное развитие симптомов депрессии в сочетании с увеличением балла по шкале HRSD<sub>17</sub> до 12 и более, либо по шкале CGI-S на 2 балла и более.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась, главным образом, по факту отсутствия или наличия повторного обострения клинических проявлений депрессии. Кроме того, учитывалось время наступления рецидива. Другие показатели эффективности включали баллы по шкалам HRSD<sub>17</sub>, CGI-S, общего впечатления пациента об улучшении (PGI-I) (5), опроснику для оценки соматических симптомов (SQ-SS) (7), визуально-аналоговым шкалам (3), шкале оценки качества жизни при депрессии (9), шкале нетрудоспособности Шихана (SDS).

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в Br. J. Psychiatr. – 2006. – Vol. 188. – P. 346–353.

В течение всего лечения безопасность и переносимость терапии контролировалась путем отслеживания всех возникающих нежелательных явлений и причин досрочного прекращения лечения. Систематически измерялись основные гемодинамические показатели, масса тела и выполнялись лабораторные анализы.

Для статистической обработки данных были использованы методы ковариационного анализа (ANCOVA), дисперсионного анализа (ANOVA) и анализа смешанной модели для повторных измерений (8). Статистически достоверными считались значения межгрупповых различий по выбранным показателям, соответствующие  $p < 0,05$ .

### Результаты

В первой фазе исследования, предполагавшей открытую терапию дулоксетином в дозе 60 мг/сут, приняли участие 533 пациента. Из них 280 пациентов (52,5%) продолжили свое участие во второй фазе исследования, в рамках которой получали двойную слепую противорецидивную терапию с помощью дулоксетина в дозе 60 мг/сут или плацебо.

### Эффективность

На фоне терапии дулоксетином (60 мг/сут) средний показатель времени наступления рецидива был значительно больше, чем в условиях приема плацебо ( $p = 0,004$ ). Уже через 1 месяц после начала противорецидивной терапии обозначилось отчетливое различие между группами пациентов, получавшими дулоксетин и плацебо (рис. 1). По мере продолжения лечения это различие все более усиливалось и к концу исследования достигло следующих показателей: 38,3% вероятности рецидива у пациентов без активной терапии и 19,7% в том случае, если осуществлялся поддерживающий прием дулоксетина (60 мг/сут),  $p < 0,05$  (табл. 1).

Ответ на терапию дулоксетином (60 мг/сут) к концу этапа купирующей терапии достиг уровня 68% («ответ» определялся как снижение общего балла по шкале HRSD<sub>17</sub> на 50% и более по сравнению с исходным). При этом, доля пациентов с ремиссией составила 53% («ремиссия» определялась как достижение общего балла по шкале HRSD<sub>17</sub> 7 и менее) (табл. 2). Уже после 1-ой недели лечения дулоксетином (60 мг/сут) была выявлена положительная динамика в состоянии пациентов, которая продолжала нарастать в течение всего купирующего этапа терапии, что нашло отражение в снижении общего балла шкалы HRSD<sub>17</sub>. ( $p < 0,005$ ) (рис. 2).

На этапе поддерживающей (противорецидивной) терапии пациенты, получавшие дулоксетин (60 мг/сут), значительно реже испытывали повторное обострение депрессивной симптоматики, чем пациенты, которые получали плацебо ( $p < 0,01$ ). Указанное преимущество дулоксетина сохранялось в течение всего периода наблюдения с 14-й по 38-ю недели терапии. В повторении курса купирующей терапии нуждались всего 29 из 132 пациентов, получавших дулоксетин, и 56 из 137 пациентов, которые получали плацебо (табл. 2).

Таблица 1

**Вероятность рецидива у пациентов, получавших дулоксетин (60 мг/сут) и плацебо**

| Принимаемый препарат   | Количество пациентов, n | Вероятность рецидива   |                         |
|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
|                        |                         | По критериям протокола | По оценке исследователя |
|                        |                         | n (%)                  | n (%)                   |
| Плацебо                | 137                     | 39 (28,5)              | 59 (43,1)               |
| Дулоксетин (60 мг/сут) | 132                     | 23 (17,4)*             | 29 (21,9)**             |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$  в сравнении с пациентами, получающими плацебо.

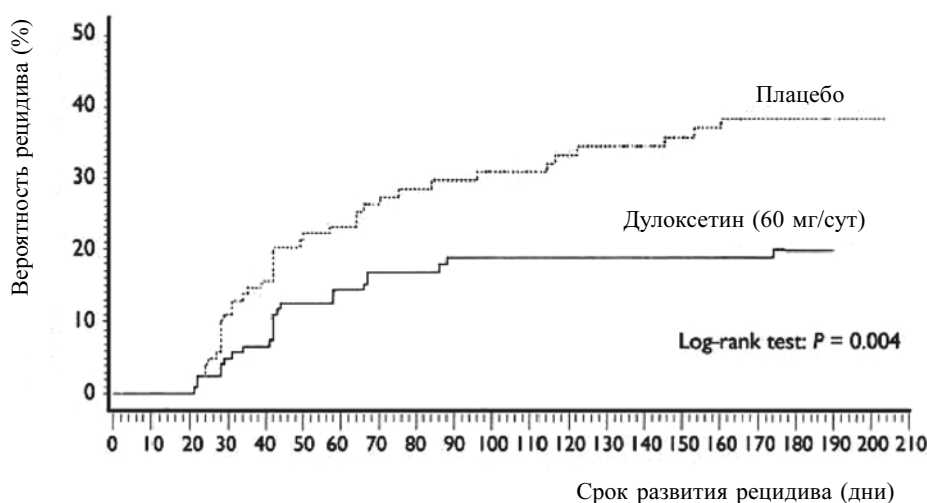


Рис. 1. Вероятность и срок развития повторного обострения с момента начала двойной слепой противорецидивной терапии (анализ с помощью метода Kaplan-Meier)

Доля пациентов, у которых наблюдались ответ на терапию и ремиссия при лечении дулоксетином

| Фаза исследования                         | Принимаемый препарат             | Количество пациентов, n | Ответ на терапию n (%) | Ремиссия n (%) |
|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------|
| Купирующая терапия                        | Дулоксетин (60 мг/сут)           | 511                     | 347 (68,0)             | 270 (52,8)     |
| Повторная купирующая терапия при рецидиве | Дулоксетин (60 мг/сут)           | 56                      | 43 (76,8)              | 32 (57,1)      |
|                                           | Дулоксетин (60 мг 2 раза в день) | 29                      | 18 (62,1)              | 11 (37,9)      |

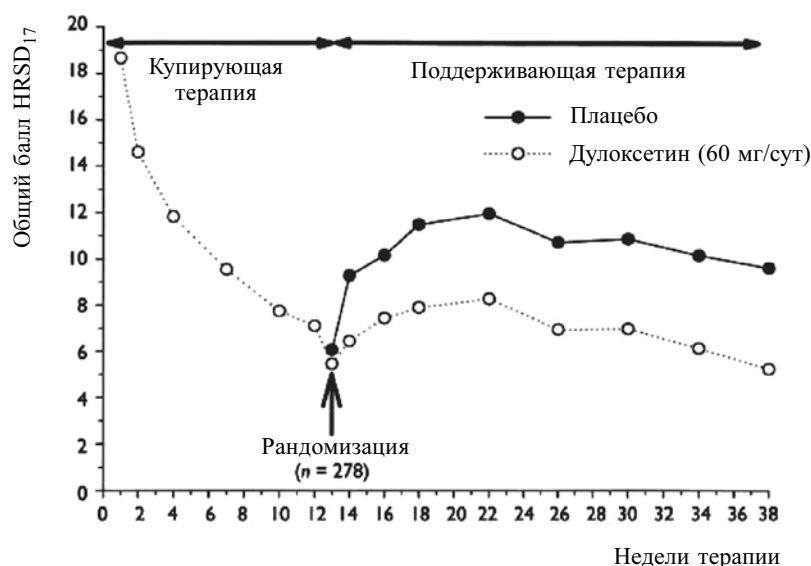


Рис. 2. Динамика общего балла HRSD17 в течение купирующей и поддерживающей (противорецидивной) терапии

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась не только на основе данных о редукции общего балла HRSD<sub>17</sub>, но и по ряду других показателей. При этом у пациентов, получавших дулоксетин (60 мг/сут), было достигнуто значительно более выраженное улучшение как аффективных, так и соматовегетативных проявлений депрессии по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (табл. 3). Отмеченная врачами-исследователями положительная динамика была подкреплена также субъективными суждениями пациентов об улучшении собственного состояния. Результаты оценки по шкале Общего впечатления пациента (PGI-I) свидетельствуют о превосходстве дулоксетина над плацебо в течение всего периода поддерживающей терапии.

### Переносимость

Наиболее типичными нежелательными явлениями, связанными с лечением, на этапе купирующей терапии были следующие: тошнота (n=191 – 36%, в 90% легкой и средней степени тяжести); головная боль (n=108 – 20%, в 86% легкой и средней степени тяжести); сухость во рту (n=95 – 18%, в 96% легкой и средней степени тяжести); сонливость (n=72 – 14%, в 85% легкой и средней степени тяжести); бессонница (n=56 – 11%, в 79% легкой и средней степени тяжести).

Нежелательные явления, приведшие к прекращению лечения в острой фазе, включали тошноту

(n=11; 2,1%), бессонницу (n=4; 0,8%), суицидальные попытки (n=3; 0,6%) и рвоту (n=3; 0,6%). Помимо этого, один пациент умер в результате самоубийства на 16-й день острой фазы. Данный случай самоубийства был расценен как не связанный с исследуемым препаратом.

В период поддерживающей терапии по частоте развития нежелательных явлений группы дулоксетина и плацебо статистически достоверно не различались. В этот период было зарегистрировано по одному случаю появления тревожности, холелитиаза, синдрома раздраженной толстой кишки, нарушения эякуляции и гастроэзофагальной рефлюксной болезни, которые привели к прекращению лечения дулоксетином (60 мг/сут) (n=5; 3,7%). В группе плацебо нежелательные явления, приведшие к прекращению участия в исследовании, включали боли в спине, гипоманию, бессонницу, отклонения от нормы показателей функции печени и парестезию (n=5; 3,5%).

В ходе всего исследования клинически значимого изменения средних показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений в конечной точке по сравнению с исходным уровнем не наблюдалось ни в одной из групп.

На протяжении всего исследования клинически значимых или стойких изменений лабораторных показателей у пациентов, получавших дулоксетин, не наблюдалось. В острой фазе отмечалось повышение сывороточных уровней трансаминаз легкой

Таблица 3

**Динамика аффективных и соматовегетативных проявлений депрессии на этапе поддерживающей терапии с помощью дулоксетина (60 мг/сут) или плацебо**

|                                                                    | Дулоксетин<br>(60 мг/сут) | Плацебо |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------|
| Среднее изменение от начального к заключительному значению HRSD 17 |                           |         |
| Общий балл                                                         | 2,92***                   | 7,82    |
| Общие соматические симптомы                                        | 0,32***                   | 0,61    |
| Тревога                                                            | 0,85***                   | 2,34    |
| Основные аффективные проявления депрессии                          | 1,56***                   | 3,57    |
| Подшкала Майер                                                     | 1,91***                   | 4,29    |
| Психомоторная заторможенность                                      | 1,28***                   | 3,05    |
| Бессонница                                                         | 0,19***                   | 1,15    |
| CGI-S                                                              | 0,57***                   | 1,47    |
| SQ-SS                                                              | 0,24***                   | 2,47    |
| Визуально-аналоговая шкала                                         |                           |         |
| Общая выраженность боли                                            | 2,45                      | 9,04    |
| Головная боль                                                      | 1,90**                    | 11,35   |
| Боль в спине                                                       | 1,62*                     | 8,82    |
| Боль в плечевом поясе                                              | -0,20***                  | 8,05    |
| Ограничение активности по причине боли                             | 4,67**                    | 13,38   |
| Общая продолжительность боли                                       | 4,13**                    | 14,39   |
| QLDS                                                               | -1,07**                   | 3,76    |
| Общий балл SDS                                                     | -0,25***                  | 4,51    |
| Заключительный балл PGI-I                                          | 2,26***                   | 3,09    |

Примечание: HRSD<sub>17</sub> – Шкала депрессии Гамильтона; CGI-S – Шкала общего клинического впечатления (тяжесть); SQ-SS – Вопросник по соматовегетативным симптомам; QLDS – Шкала Оценки качества жизни при депрессии; SDS – Шкала нетрудоспособности Шихана; PGI-I – Шкала общего впечатления пациента (улучшение); \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,005$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо.

и средней степени у 37 пациентов. В фазе продолжения лечения это явление наблюдалось у 7 пациентов в группе плацебо и у 8 пациентов в группе дулоксетина. Во всех случаях отмечалась спонтанная нормализация уровней трансаминаз, и все пациенты продолжили участие в исследовании. У одного пациента в фазе продолжения лечения зарегистрировано одновременное повышение уровней трансаминаз и билирубина без признаков гемолиза или гипербилирубинемии. Пациент был исключен из исследования, а указанные нежелательные явления разрешились спонтанно через 1 месяц.

### Обсуждение

Помимо несомненного влияния депрессии на пациентов и их социальное окружение, следует учитывать, что эффективное лечение этого заболевания, в том числе профилактика последующих рецидивов, имеет важное экономическое значение.

**Продолжение лечения.** После установления эффективности и хорошей переносимости антидепрессанта пациентом в острой фазе лечения депрессивного эпизода согласно руководствам по лечению

(например, ВОЗ, 1989) терапию этим препаратом рекомендуется продолжать в течение, как минимум, 6 месяцев с целью снижения риска развития рецидива заболевания.

В ходе данного исследования после 12 недель острого лечения дулоксетином (60 мг/сут) безрецидивное течение заболевания наблюдалось у 82,6% пациентов, рандомизированных для продолжения терапии дулоксетином в прежней дозе в течение последующих 26 недель; тогда как в группе плацебо этот показатель составил 71,5%. Это клинически и статистически значимое различие, свидетельствующее об эффективности дулоксетина в профилактике рецидива депрессии.

**Разрешение симптоматики.** Ожидания пациентов, связанные с лечением антидепрессантами, сводятся к разрешению всех симптомов депрессии, в связи с чем разрешение как эмоциональных, так и соматических симптомов заболевания все чаще и чаще является основной целью терапии. В фазе продолжения лечения в данном исследовании у пациентов, получавших дулоксетин, эффект от лечения сохранялся лучше в сравнении с пациентами, получавшими плацебо, о чем свидетельствовали показатели оценки как эмоциональных, так и соматических симптомов, выполняемой как врачами, так и самими пациентами.

Помимо этого, у пациентов, получавших дулоксетин, отмечалось повышение интереса к повседневной деятельности, улучшение качества жизни и снижение степени нетрудоспособности.

**Транзиторное ухудшение и нежелательные явления.** Неожиданным явлением было транзиторное ухудшение состояния пациентов как в группе дулоксетина, так и в группе плацебо в течение примерно 10 недель после рандомизации, после чего наблюдалось улучшение состояния. Причиной этого может быть чувство тревоги и неуверенности у пациентов, связанное с возможностью получения плацебо, предвзятость исследователей при выполнении оценок, а также развитие нежелательных явлений, связанных с прекращением лечения у пациентов, рандомизированных в группу плацебо.

Наиболее частым нежелательным явлением, связанным с лечением, в острой фазе являлась тошнота, в большинстве случаев легкой или средней степени тяжести. Причиной прекращения лечения это явление стало в 2,1% случаев.

В фазе продолжения лечения значительных различий по частоте развития нежелательных явлений между группами дулоксетина и плацебо не было. Частота нежелательных явлений в целом была низкой, при этом нежелательные явления стали причиной прекращения лечения всего у 5 пациентов в каждой группе лечения. Среди пациентов, у которых была отмечена хорошая переносимость и эффективность дулоксетина, после включения в фазу продолжения лечения в течение последующих 26 недель нежелательные явления, приведшие к прекращению терапии, развились только у 3,6%.

На протяжении как острой фазы, так и фазы продолжения лечения клинически значимых изменений функции сердечно-сосудистой системы и отклонений лабораторных показателей у пациентов, получавших дулоксетин, не отмечалось. Несмотря на редкие случаи статистически значимых изменений некоторых параметров, эти отклонения были невыраженными и клинически незначимыми. Это свидетельствует о том, что дулоксетин хорошо переносится при длительной терапии и при его назначении для профилактики рецидива развиваются нежелательные явления, аналогичные таковым при назначении препарата для лечения острых состояний, а также при назначении других существующих на

рынке селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

*Преимущества и недостатки.* Преимуществами данного исследования являются относительно большой размер выборки, приближенность условий проведения острой фазы к клинической практике с точки зрения применения открытой методики лечения, снижение вероятности систематических ошибок за счет маскировки лечения как для врачей, так и для пациентов, снижение дозы препарата для пациентов, получавших плацебо, множественные и независимые оценки как эмоциональных, так и соматических симптомов БДР, и оценка эффективности удвоения дозы как тактики лечения рецидива.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM IV). – Washington, DC: APA, 1994.
2. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors // *Neuropsychopharmacol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 871–880.
3. DeLoach L.J., Higgins M.S., Caplan A.B. et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale // *Anesthesia and Analgesia.* – 1998. – Vol. 86. – P. 102–106.
4. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine 60mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J. Psychiatr. Res.* – 2002. – Vol. 36. – P. 383–390.
5. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised. – Rockville, MD: National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, 1976.
6. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – Vol. 26. – P. 56–62.
7. Kellner R.A. A symptom questionnaire // *J. Clin. Psychiatry.* – 1987. – Vol. 48. – P. 268–274.
8. Mallinckrodt C.H., Clark W.S., David S.R. Type I error rates from mixed-effects model repeated measures compared with fixed-effects ANOVA with missing values imputed via LOCF // *Drug Information J.* – 2001. – Vol. 35. – P. 1215–1225.
9. McKenna S.P., Hunt S.M. A new measure of quality of life in depression: testing the reliability and construct validity of the QLDS // *Health Policy.* – 1992. – Vol. 22. – P. 321–330.
10. 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.
11. Segal Z., Pearson J., Thase M.E. Challenges in preventing relapse in major depression. Report of a National Institute of Mental Health Workshop on state of the science of relapse prevention in major depression // *J. Affect. Dis.* – 2003. – Vol. 77. – P. 97–108.
12. World Health Organization. Pharmacotherapy of depressive disorders: consensus statement. WHO Mental Health Collaborating Centres // *J. Affect. Dis.* – 1989. – Vol. 17. – P. 197–198.

## DULOXETINE IN THE PREVENTION OF RELAPSE OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

**D. G. Perahia, I. Gilaberte, F. Wang, C. G. Wiltse, S. A. Huckins, J. W. Clemens, S. A. Montgomery, A. I. Montejo, M. J. Detke**

**Background.** Relapse rates may be as high as 50% in people with major depressive disorder (MDD) previously treated to remission.

**Aims.** Duloxetine, an inhibitor of serotonin and noradrenaline reuptake that is licensed in Europe, the USA and elsewhere for the treatment of depressive episodes, was evaluated with regard to its efficacy, safety and tolerability in the prevention of relapse of MDD.

**Method.** Adult out-patients with MDD received duloxetine (60 mg daily) for 12 weeks (n=533). Patients who responded to the drug were then randomised to duloxetine (60 mg daily) (n=136) or placebo

(n=142) for 26 weeks. The primary measure of efficacy was time to relapse.

**Results.** Patients who received duloxetine (60 mg daily) experienced significantly longer times to relapse of MDD, and better efficacy, global well-being, and quality-of-life outcomes compared with patients who received placebo. It should be noted that adverse events which occur in discontinuation may mimic some signs of depressive relapse, and were not specifically elicited in this study.

**Conclusions.** Duloxetine (60 mg daily) is effective in the prevention of relapse of MDD during continuation treatment.