

## ЛЕЧЕНИЕ СЕРТРАЛИНОМ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, НЕ ОТРЕАГИРОВАВШИМ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ПАРОКСЕТИНОМ И ФЛУВОКСАМИНОМ<sup>1</sup>

Т. Иноуе, М. Хонда, К. Кавамура, К. Тсучия, Т. Сузуки, К. Ито, Р. Мацубара, К. Шиохара, Т. Ишикане, К. Сасаки, Ш. Боку, Д. Фудзисава, Ю. Оно, Т. Кояма

### Япония

Как указывают авторы, среди различных препаратов, рекомендованных в качестве лекарственных средств первого выбора при лечении большого депрессивного расстройства, одними из наиболее востребованных являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): они имеют хорошую эффективность, переносимость и могут использоваться у пациентов различного пола и возраста [4, 5, 10]. Однако результативность применения антидепрессантов в повседневной клинической практике, к сожалению, ограничена: только 49% больных обнаруживают улучшение состояния и лишь у 37% оно достигает уровня ремиссии симптомов [17]. Когда этого результата достигнуть не удастся, возможны 4 различных стратегии: увеличение дозы препарата, смена антидепрессанта, присоединение препарата, не являющегося антидепрессантом, и, наконец, добавление другого антидепрессанта [12]. При этом среди специалистов, как правило, отсутствует консенсус при выборе той или иной стратегии [10, 12, 14, 17].

В случаях использования СИОЗС обычно рекомендуется два подхода: смена одного СИОЗС на другой и переход с СИОЗС на антидепрессант другого класса [13]. Указывается, что, хотя вследствие близкого фармакологического действия [3], первый подход кажется иррациональным, обе стратегии изучены и применяются в клинической практике. Отмечается, что в обоих случаях обнаруживается близкая эффективность и переносимость лечения. Уровень достижения ремиссии несколько выше при назначении препарата другого класса антидепрессанта [1, 10, 12, 17], однако эти различия крайне невелики: при формально более «эффектив-

ном» подходе число больных, которых необходимо дополнительно пролечить, чтобы получить положительный результат лишь у одного из них, весьма значительно – 22 человека [12].

Недавние исследования выявили различия в фармакологии отдельных представителей класса СИОЗС [2, 3, 9], что может обуславливать особенности их действия и позволяет обосновать переход с одного препарата на другой в случаях недостаточной эффективности первоначального лечения. Хотя отсутствуют двойные-слепые плацебо-контролируемые исследования, в которых изучалась бы подобная стратегия, имеется 7 открытых или ретроспективных исследований, посвященных данной тактике ведения больных [15]. Однако в этих работах не рассматривалась возможная стратегия перехода с пароксетина или флувоксамина на сертралин. Подобный подход, по мнению авторов, представляет интерес вследствие уникальных свойств, выявленных в недавних исследованиях у сертралина: способность увеличивать нейротрансмиссию дофамина в подкорковых ядрах, что отсутствует у пароксетина и флувоксамина [9] и обуславливает особенности терапевтического действия препарата [9, 11].

В проведенное авторами исследование было включено 25 пациентов (12 жен. и 13 муж.) с большим депрессивным расстройством (по DSM-IV-TR), средний возраст которых составил  $48,6 \pm 10,5$  лет. Для оценки тяжести симптоматики использовались 16-пунктовый краткий опросник самооценки депрессивной симптоматики – японская версия (16-items Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self-Report, Japanese version; QIDS-SRJ) [7, 16, 17], 17-пунктовая шкала депрессии Гамильтона (HDRS) [21] и шкала общего клинического впечатления (CGI).

Умеренная тяжесть расстройств наблюдалась у 18 больных, у двух была диагностирована тяжелая депрессия и в 5 случаях депрессивная симптоматика была оценена как легкая (средняя тяжесть рас-

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи Inoue T., Honda M., Kawamura K. et al. Sertraline treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with paroxetine or fluvoxamine // Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2012..

стройств по шкале депрессии Гамильтона составляла  $21,0 \pm 6,2$  балла). У 13 пациентов (52%) данный депрессивный эпизод развился впервые в жизни. У больных с рекуррентной депрессией (12 чел., 48%) среднее количество предшествующих фаз составило  $4,5 \pm 4,6$ .

Предшествующая, как минимум, 6-недельная терапия<sup>1</sup> пароксетином (14 чел., доза 40 мг в сутки) или флувоксамином (11 чел., доза 150 мг в сутки) не позволила достичь ремиссии (22 чел., 88%) или плохо переносилась (3 чел., 12%). В течение первой недели сертралин назначался в дозе 25 мг в сутки; на второй неделе доза повышалась до 50 мг в сутки и в дальнейшем – до 100 мг (или до максимально переносимой в диапазоне до 100 мг). Средняя доза сертралина, в конечном итоге, составила  $94 \pm 33$  мг. Пароксетин или флувоксамин параллельно постепенно отменялись в течение двух недель.

23 пациента получали сопутствующую психотропную терапию, которая была назначена в предшествующий (до начала исследования) период (что допускалось протоколом): 6 человек принимали еще один антидепрессант, 2 – антипсихотик, 1 – литий и все 23 больных – бензодиазепины.

Общая длительность исследования составляла 24 недели. Полностью завершили исследование 15 пациентов (60%), еще 5 человек (20%) – завершили 8-недельный период (т.е. всего 8-недельный курс лечения сертралином завершили 80% больных). Среди больных со значительной выраженностью расстройств, один полностью завершил исследование, достигнув ремиссии, а один – выбыл ранее 8 недель.

Улучшение состояния больных регистрировалось, начиная с первой недели терапии, нарастая в дальнейшем – особенно активно до 8 недели лечения. При оценке по QIDS-SRJ на 8 неделе терапии, у 11 пациентов (44%) был зарегистрирован терапевтический ответ (уменьшение выраженности расстройств не менее чем на 50%) и у двух (8%) – симптоматика соответствовала уровню ремиссии. К 24 неделе лечения 16% больных достигли уровня ремиссии и 44% были респондерами.

По шкале депрессии Гамильтона количество респондеров (уменьшение выраженности расстройств на 50% и более) составило 14 человек (56%) на 8 неделе и 15 человек (60%) на 24 неделе. Ремиссии составляли 40% и 48% соответственно.

По шкале общего клинического впечатления на 8 недели исследования состояние 60% больных улучшилось значительно и очень значительно.

<sup>1</sup> Фактически, длительность предшествующей антидепрессивной терапии составляла  $46 \pm 89$  недель.

Для пациентов, на предшествующем этапе без достаточного эффекта получавших пароксетин, при переходе на сертралин как на восьмой, так и на 24 неделях терапии отмечалось статистически значимое улучшение ( $p < 0,01$ ). В случаях предшествующей терапии флувоксамином имело место статистически значимое улучшение по шкале депрессии Гамильтона ( $p < 0,05$ ), а по QIDS-SRJ – улучшение на уровне тенденции.

Тяжелых побочных эффектов на протяжении всего курса терапии сертралином не наблюдалось. Всего из исследования выбыло 2 человека (8%), у которых отмечалось ощущение «разбухания» в голове.

Полученные результаты, в целом, соответствуют данным других авторов: уровень терапевтического ответа (response rate) при смене одного СИОЗС на другой составляет 27–63% [8, 17, 18, 20].

В заключение, авторы делают вывод, что в условиях повседневной клинической практики смена одного препарата – селективного ингибитора обратного захвата серотонина на другой (например, на сертралин) может быть полезной при отсутствии положительного результата первоначальной терапии больных с большим депрессивным расстройством.

Тактика перехода на лечение другим антидепрессантом может быть разнообразна: одномоментная замены одного препарата другим (наиболее рискованный путь), постепенное «переслаивание» с уменьшением дозы «старого» препарата и увеличением вновь назначаемого (данный подход применялся в реферируемом исследовании) и, наконец, наиболее консервативный, когда постепенное снижение дозы отменяемого антидепрессанта осуществляется только после достижения оптимальной терапевтической дозировки и ее достаточной экспозиции у вновь назначаемого (может использоваться у «нестабильных» больных). В случае сертралина доза может увеличиваться до максимальной – 200 мг в сутки, однако, как следует из публикаций, в повседневной клинической практике средняя доза для лечения большой депрессии составляет 75 мг в сутки (диапазон – от 60 мг до 90 мг) [6]. При этом, как следует из результатов представленного исследования, несмотря на то, что положительный эффект сертралина начинает проявляться уже на начальных этапах лечения, обнаруживая отчетливые статистически значимые результаты уже при краткосрочной терапии (8 недель применения), длительный прием препарата дает дополнительные преимущества, в частности в отношении числа больных, достигших ремиссии симптомов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brent D., Emslie G., Clarke G. et al. Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 299. P. 901–913.
2. Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A. et al. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex // Psychopharmacology (Berl.). 2002. Vol. 160. P. 353–361.

3. Carrasco J.L., Sandner C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. P. 1428–1434.
4. Cipriani A., Furukawa T.A., Geddes J.R. et al. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Psychiatry.* 2008. Vol. 69. P. 732–742.
5. 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.
6. Donahue J. Antidepressant use patterns in clinical practice: comparisons among tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors // *Acta Psychiatr. Scand.* 2000. Vol. 101, Suppl. 403. P. 57–61.
7. Fujisawa D., Nakagawa A., Tajima M. et al. Cross-cultural adaptation of the Quick inventory of depressive symptomatology, self-report (QIDS-SR) // *Jpn. J. Stress. Sci.* 2010. Vol. 25. P. 43–52 [in Japanese].
8. Joffe R.T., Levitt A.J., Sokolov S.T., Young L.T. Response to an open trial of a second SSRI in major depression // *J. Clin. Psychiatry.* 1996. Vol. 57. P. 114–115.
9. Kitaichi Y., Inoue T., Nakagawa S. et al. Sertraline increases extracellular levels not only of serotonin, but also of dopamine in the nucleus accumbens and striatum of rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2010. Vol. 647. P. 90–96.
10. 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. P. S26–43.
11. Nestler E.J., Carlezon Jr. W.A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59. P. 1151–1159.
12. Papakostas G.I. Managing partial response or nonresponse: switching, augmentation, and combination strategies for major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70, Suppl. 6. P. 16–25.
13. 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.
14. Posternak M.A., Zimmerman M. Switching versus augmentation: a prospective, naturalistic comparison in depressed, treatment-resistant patients // *J. Clin. Psychiatry.* 2001. P. 62. P. 135–142.
15. 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.
16. Rush A.J., Bernstein I.H., Trivedi M.H. et al. An evaluation of the quick inventory of depressive symptomatology and the Hamilton rating scale for depression: a sequenced treatment alternatives to relieve depression trial report // *Biol. Psychiatry.* 2006. Vol. 59. P. 493–501.
17. Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 1905–1917.
18. 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.
19. Thase M.E., Blomgren S.L., Birkett M.A. et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline // *J. Clin. Psychiatry.* 1997. Vol. 58. P. 16–21.
20. Thase M.E., Feighner J.P., Lydiard R.B. Citalopram treatment of fluoxetine nonresponders // *J. Clin. Psychiatry.* 2001. Vol. 62. P. 683–687.
21. Williams J.B. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988. Vol. 45. P. 742–747.

## ЛЕЧЕНИЕ СЕРТРАЛИНОМ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМ ДЕПРЕССИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ, НЕ ОТРЕАГИРОВАВШИМ НА ПРЕДШЕСТВУЮЩУЮ ТЕРАПИЮ ПАРОКСЕТИНОМ И ФЛУВОКСАМИНОМ

**Т. Иноуэ, М. Хонда, К. Кавамура, К. Тсучия, Т. Сузуки, К. Ито, Р. Матсубара, К. Шиохара, Т. Ишикане, К. Сасаки, Ш. Боку, Д. Фудзисава, Ю. Оно, Т. Кояма**

Данное исследование посвящено изучению эффективности и безопасности длительной терапии сертралином больных после перевода на него с других СИОЗС вследствие их недостаточной эффективности или плохой переносимости. Было включено 25 больных с большим депрессивным расстройством (по DSM-IV-TR), которые при предшествующем приеме пароксетина и флувоксамина в адекватной дозе и длительности применения не достигли ремиссии или плохо переносились. Перевод осуществлялся путем кросс-титрации. Результаты оценивались с помощью 16-пунктового краткого опросника самооценки депрессивной симптоматики – японская версия (QIDS-SRJ), 17-пунктовой шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) и шкалы общего клинического впечатления (CGI). Тяжесть расстройств статистически значимо улучшилась (оценка по

QIDS-SRJ и HDRS) по сравнению с исходным уровнем при оценке на 8 и 24 неделях терапии. По QIDS-SRJ ремиссии ( $\leq 5$ ) достигли 8% и 16% больных, соответственно; респондерами (улучшение более 50%) были 44% пациентов. 5 больных (20%) выбыли из исследования до 8 недели вследствие развития побочных эффектов и/или недостаточной эффективности терапии. Представленные предварительные данные указывают, что перевод больных с пароксетина или флувоксамина на сертралин может оказаться эффективной и хорошо переносимой стратегией у пациентов с большой депрессией, недостаточно реагировавших и плохо переносящих предшествующую терапию.

**Ключевые слова:** большое депрессивное расстройство, сертралин, пароксетин, флувоксамин, отсутствие ремиссии.

## SERTRALINE TREATMENT OF PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WHO FAILED INITIAL TREATMENT WITH PAROXETINE OR FLUVOXAMINE

**T. Inoue, M. Honda, K. Kawamura, K. Tsuchiya, T. Suzuki, K. Ito, R. Matsubara, K. Shinohara, T. Ishikane, K. Sasaki, S. Boku, D. Fujisawa, Y. Ono, T. Koyama**

This study was undertaken to examine the long-term effectiveness and safety of switching to sertraline from other selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in the treatment of non-remitted or treatment-intolerant major depressive disorder. The study included 25 patients with major depressive disorder according to DSM-IV-TR criteria. None had achieved remission with paroxetine or fluvoxamine, but each had been used in an adequate dose for an adequate time period or had been intolerant of these SSRIs. Switching was accomplished by gradual cross-titration and tapering. Outcomes were assessed using the Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report, Japanese version (QIDS–SRJ) score, the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), and the

Clinical Global Impression (CGI) scale. Mean QIDS–SRJ and HDRS scores improved significantly from baseline to week 8 and week 24. At the respective endpoints of weeks 8 and 24, remitters on QIDS–SRJ ( $\leq 5$ ) were 8% and 16%. At weeks 8 and 24, 44% were responders on QIDS–SRJ ( $\geq 50\%$  reduction). Five patients (20%) terminated early, before week 8, because of side effects and/or lack of efficacy. These preliminary data suggest that the switching strategy from paroxetine or fluvoxamine to sertraline might be effective and well-tolerated in patients with non-remitted or treatment-intolerant major depressive disorder.

**Keywords:** major depressive disorder, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, non-remission.

Автор для переписки:

**Inoue T.** – Department of Psychiatry, Neuronal Function, Hokaido University Graduate School of Medicine, North 15, West 7, Sapporo 060-8638, Japan; e-mail: tinoue@med.hokudai.ac.jp