

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭСЦИТАЛОПРАМОМ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ*

С. Г. Корнштейн, А. Боуз, Д. Ли, К. Г. Сайкали, Ч. Ганди

Большое депрессивное расстройство (БДР) как рекуррентное состояние в большинстве случаев является пожизненным заболеванием (17, 19). В длительном проспективном натуралистическом исследовании, проведенном в рамках «Программы по психобиологии депрессии» в Национальном институте психического здоровья (США), было показано, что после разрешения депрессивного эпизода, риск развития рецидива в первые 6 месяцев составляет 30%, а в последующие 12 месяцев – 40% (18). При этом отмечалась необходимость длительной поддерживающей терапии (31). В одном из исследований, проведенном в США за больными большим депрессивным расстройством наблюдали на протяжении 15 лет и пришли к заключению, что суммарный риск развития рецидива заболевания достигает 85% (29). При этом у пациентов со стойкой ремиссией на протяжении, по крайней мере, 5 лет суммарный риск развития рецидива составил 58%. В то же время, в данном натуралистическом исследовании качество антидепрессивной терапии во время первого эпизода и в последующем было низким.

По данным литературы, риск развития рецидива депрессии зависит от количества и длительности ранее перенесенных эпизодов (18, 36, 38). Значимым показателем возможного рецидива заболевания является наличие резидуальной симптоматики после разрешения депрессивного эпизода (16, 32). В связи с этим ведение депрессивных расстройств должно включать две важные задачи – обеспечение здоровья и поддержание этого состояния с помощью длительной терапии. В различных исследованиях была продемонстрирована профилактическая эффективность целого ряда антидепрессивных средств у больных с рекуррентным депрессивным расстройством, включая трициклические антидепрессанты имипрамин (8, 33) и нортриптилин (35),

а также флуоксетин (1, 26), флувоксамин (39), пароксетин (5, 7), сертралин (20, 23), циталопрам (15) и венлафаксин (27). Эсциталопрам – селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), состоящий целиком из одного S-изомера, продемонстрировал свою эффективность и хорошую переносимость при купирующей терапии большого депрессивного расстройства (4, 24, 41), а также в предотвращении развития обострений больших депрессивных эпизодов (34).

В настоящем исследовании изучалась эффективность поддерживающей терапии эсциталопрамом при профилактике развития рецидивов депрессии у пациентов, положительно реагировавших на терапию другим антидепрессантом из группы СИОЗС. Важно отметить, что эффективность поддерживающей терапии эсциталопрамом изучалась у пациентов-респондеров на другой антидепрессант из группы СИОЗС в купирующей фазе лечения, что отличает данное исследование от тех (23), где профилактическая терапия продолжалась тем же препаратом.

Методы

Настоящее исследование было проведено в 3 этапа: (1) открытая купирующая фаза лечения; (2) открытая стабилизирующая фаза лечения; (3) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование поддерживающей фазы лечения. Исследование проводилось на базе 28 клинических центров в США.

Пациенты были включены во второй этап исследования по завершении острой фазы заболевания. По результатам терапии на этом этапе все пациенты разделены на 3 группы. В настоящем сообщении приводятся данные только о пациентах-респондерах на терапию СИОЗС в острой фазе заболевания и продолживших терапию в стабилизирующей фазе лечения. Полная информация о данных исследования доступна в «Регистре клинических исследований» компании Forest Laboratories (6).

Выборка, вошедшая в исследование. В исследование были включены пациенты (муж. и жен. в возрасте 18–81 года) с диагнозом большого депрес-

* Расширенный реферат статьи, опубликованной в J. Clin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 1767–1775, предоставлен для публикации компанией Лундбек.

сивного расстройства по DSM-IV в острой фазе, длительностью состояния не менее 4-х недель и, по крайней мере, с двумя большими депрессивными эпизодами в анамнезе, один из которых наблюдался в течение последних 5 лет. Тяжесть заболевания составляла не менее 22 баллов по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), при этом оценка по 1 пункту шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D) должна была составлять минимум 2 балла. Пациенты должны были быть соматически здоровы или иметь клинически незначимые изменения по данным соматического обследования, лабораторных и ЭКГ показателей.

В исследование не включали пациентов с диагнозом биполярного расстройства, шизофрении или другого психотического расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, умственной отсталости, когнитивного расстройства. Были исключены пациенты, диагноз которых соответствовал любому заболеванию Оси I DSM-IV, кроме большого депрессивного расстройства (включая дистимию), имевшие в анамнезе любое психотическое расстройство, демонстрировавшие психотическую симптоматику, с выраженным расстройством личности, со злоупотреблением психоактивными веществами в течение последних 6 месяцев. Также в исследование не были включены пациенты с высоким суицидальным риском, состояние которых оценивалось минимум в 5 баллов по 10 пункту шкалы MADRS (суицидальные тенденции), или нуждавшиеся в дополнительной психотропной терапии (за исключением золпидема, для купирования инсомнии).

Дизайн исследования. На этапе купирующей фазы лечения в открытом 8-недельном исследовании па-

циенты получали в гибкой дозировке один из следующих препаратов: циталопрам (20–60 мг/сут), флуоксетин (20–80 мг/сут), пароксетин (20–50 мг/сут) или сертралин (50–200 мг/сут) (рис. 1) (42). Респондеры (MADRS ≤ 12 баллов) на терапию одним из СИОЗС в купирующей фазе лечения включались во вторую фазу исследования.

В открытом исследовании стабилизирующей фазы терапии пациентам-респондерам из первой фазы, назначался эсциталопрам в гибкой дозировке. Лечение эсциталопрамом начиналось в течение первых 72 часов после окончания первой фазы терапии, при этом доза препарата составляла 10 мг/сут. В соответствии с решением исследователя, доза препарата могла быть повышена до 20 мг/сут, начиная с конца первой недели терапии. По завершении стабилизирующей фазы лечения, пациенты, оставшиеся респондерами (MADRS ≤ 12 баллов), допускались к продолжению терапии в 52-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании поддерживающей терапии с параллельными группами и фиксированными дозами препарата. Пациенты, не соответствовавшие критериям респондеров к концу стабилизирующей фазы лечения, были исключены из исследования.

Пациенты, допущенные к третьему этапу исследования, были рандомизированы (то есть распределены случайным образом) в одну из двух терапевтических групп – плацебо или эсциталопрама в соотношении 1:1.

Не допускались какие-либо изменения в количестве принимаемого препарата в сутки. Рецидив депрессии определялся при увеличении оценки по

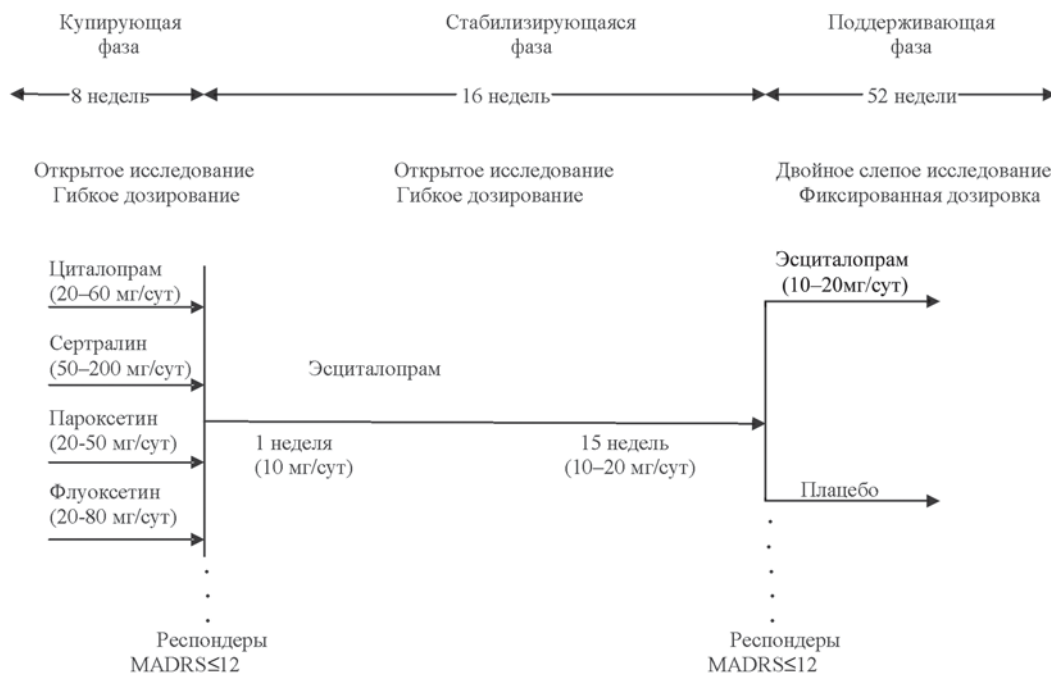


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: *MADRS – шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии

шкале MADRS ≤ 22 баллов или выбытии из исследования в связи с решением исследователя о недостаточной эффективности терапии. Пациенты, чьё состояние оценивалось как рецидив заболевания во время одного из визитов поддерживающей фазы лечения, были исключены из исследования.

Оценку состояния пациентов проводили в конце 1, 2, 4, 8 и каждых последующих 4 недель в течение стабилизирующей фазы лечения, а также в конце 18, 20 и каждой последующей 4 недели во время поддерживающей фазы лечения. Оценка проводилась с использованием шкал MADRS, HAMD-24, подшкал «Улучшение» (CGI-I) и «Тяжесть заболевания» (CGI-S) шкалы общего клинического впечатления (12). Показатели безопасности оценивались с помощью мониторингирования витальных функций и побочных эффектов. Побочные эффекты, проявившиеся во время любой фазы исследования, определялись как нежелательные явления в результате терапии, если они отсутствовали на момент включения в исследование или же если имели место, но утяжелились во время терапии.

Физикальное обследование и лабораторные тесты проводились во время первого визита и в конце исследования; оценка лабораторных показателей проводилась также и на 12 неделе стабилизирующей фазы лечения. Параметры электрокардиограммы оценивались в конце 12 недели стабилизирующей фазы лечения и в конце исследования.

Статистические методы. Анализ показателей безопасности был основан на материале выборки пациентов, получивших терапию минимум 1 раз в течение стабилизирующей или поддерживающей фазы лечения. Общая выборка (intention-to-treat population, ИТТ выборка) включала всех пациентов, получивших, по меньшей мере, одну дозу изучаемого препарата и имевших хотя бы однократно зафиксированные показатели по шкале MADRS в стабилизирующей или поддерживающей фазах исследования, сделанные после определения базисных значений этой шкалы в начале каждой фазы. За начало стабилизирующей фазы лечения был принят последний оценочный визит во время купирующей фазы терапии. За начало поддерживающей фазы принят последний оценочный визит во время стабилизирующей фазы лечения. Сравнимость непрерыв-

ных переменных величин между двумя группами на исходе поддерживающей терапии анализировалась с применением модели двустороннего вариационного анализа, категориальные величины анализировали тестом Cochran-Mantel-Haenszel.

Главным показателем эффективности было время до развития рецидива от начала двойной слепой поддерживающей фазы исследования. Сравнение риска развития рецидива в группе пациентов, получающих эсциталопрам и плацебо, оценивалось с помощью модели регрессии Кокса. Был применён также анализ выживаемости Kaplan-Meier. Для парных сравнений между терапевтическими группами (эсциталопрам, плацебо) с учётом параметров эффективности (изменения между исходными и конечными значениями) была использована модель дополнительного ковариационного анализа.

Результаты

Характеристика пациентов. Всего в открытую купирующую фазу лечения было включено 515 пациентов (средний балл по MADRS – 30,4); 386 пациентов (75%) завершили этот этап, при этом 259 (50%) оказались респондерами. Всего 234 пациента-респондера на терапию СИОЗС в купирующей фазе лечения получали, как минимум, 1 дозу эсциталограма во время стабилизирующей фазы лечения (рис. 2). Сто шестьдесят четыре (70%) пациента из этой группы завершили этап стабилизирующего лечения, 139 пациентов получили, по крайней мере, 1 дозу препарата во время двойного слепого исследования поддерживающей фазы лечения; из них 73 принимали эсциталопрам и 66 – плацебо. Эти пациенты были включены в анализ безопасности поддерживающей фазы лечения. В ИТТ выборку (с минимум одной оценкой по шкале MADRS) в поддерживающей фазе лечения вошло 73 пациента, получавших эсциталопрам, и 65 пациентов, получавших плацебо. Поддерживающую 52-недельную фазу лечения завершили 49 пациентов (35%): 37 (51%) из группы, получавших эсциталопрам, и 12 (18%) из группы, получавших плацебо.

После рандомизации в двойном слепом исследовании группы не обнаруживали статистически достоверных различий по возрасту, полу и клиническим показателям (табл. 1). Средняя суточная доза эсцита-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов*

Характеристика	Стабилизирующая фаза, открытое исследование	Поддерживающая фаза, двойное слепое исследование	
	Эсциталопрам(n=234)	Эсциталопрам (n=73)	Плацебо(n=66)
Возраст, годы	40,5 $\pm$ 11,6	42,0 $\pm$ 11,3	43,7 $\pm$ 12,4
Женщины (%)	175 (74,8)	58 (79,5)	52 (78,8)
Раса, % белых	196 (83,8)	64 (87,7)	57 (86,4)
Количество баллов по шкале MADRS** на начало исследования	6,6 $\pm$ 3,4	4,7 $\pm$ 4,0	4,9 $\pm$ 3,6
Количество депрессивных эпизодов в анамнезе	4,8 $\pm$ 3,9	4,7 $\pm$ 3,1	5,8 $\pm$ 6,0

Примечание: * – значения представлены как среднее $\pm$ SD (стандартное отклонение) при отсутствии иных указаний; **MADRS – шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии.



Рис. 2. Распределение пациентов

Примечание: *Safety – выборка пациентов, получившая, по крайней мере, 1 дозу препарата (вошли в анализ безопасности); **ITT – intention-to-treat population – выборка пациентов, с минимум одной оценкой по шкале MADRS после регистрации исходных показателей (вошли в анализ эффективности).

лопрама во время открытой стабилизирующей фазы и двойной слепой поддерживающей фазы исследования составила 15,8 мг и 15,2 мг соответственно.

Предотвращение рецидивов депрессии. На начало стабилизирующей фазы лечения средняя оценка по группе составляла $6,6 \pm 3,4$ балла по шкале MADRS. На начало поддерживающей фазы лечения оценка по MADRS составила $4,9 \pm 3,6$ баллов в группе плацебо и $4,7 \pm 4,0$ для пациентов, рандомизированных в группу эсциталопрама. Средние изменения суммарных баллов шкал MADRS, HAM-D, CGI-I, CGI-S в период стабилизирующей и поддерживающей фаз лечения представлены в табл. 2.

Кумулятивная частота развития рецидива депрессии была значительно ниже у пациентов, принимавших эсциталопрам в сравнении с группой плацебо (27% и 65% соответственно). При этом в группе эсциталопрама до развития рецидива проходило достоверно ($p < 0,001$) больше времени (252 ± 134 дня), чем у пациентов, получавших плацебо (130 ± 135 дней) (табл. 3). Анализ был проведен также после учета всех рецидивов заболевания в течение 14 дней после начала двойного

слепого исследования. Результаты оставались статистически значимыми (отношение рисков $OR = 0,29$; $p < 0,001$) в пользу терапии эсциталопрамом.

Безопасность. Терапия эсциталопрамом в стабилизирующей и поддерживающей фазах лечения была безопасной и хорошо переносилась пациентами. В стабилизирующей фазе исследования частота преждевременной отмены терапии из-за нежелательных явлений при приеме эсциталопрама составила 6%. Во время поддерживающей фазы лечения частота преждевременной отмены из-за нежелательных явлений при приеме эсциталопрама (4%) была даже несколько ниже, чем при использовании плацебо (9%) (рис. 2). Единственными нежелательными явлениями в связи с терапией эсциталопрамом в открытой фазе исследования, наблюдавшиеся в $\leq 10\%$ случаев, были головная боль и утомляемость. Частота развития таких нежелательных явлений как головокружение, гриппоподобные симптомы, инфекции верхних дыхательных путей, риниты и головные боли была примерно одинаковой ($\geq 10\%$) в группах эсциталопрама и плацебо в

**Дополнительные параметры эффективности: открытая стабилизирующая фаза
и двойная слепая поддерживающая фаза (ITT выборка, ОС)**

Параметр эффективности	Стабилизирующая фаза, открытое исследование	Поддерживающая фаза, двойное слепое исследование	
		Эсциталопрам (n=73)	Плацебо (n=65)
MADRS			
начало исследования	6,6±3,4	4,7±4,0	4,9±3,6
завершение исследования	-0,3±0,49	0,1±5,8	-0,3±3,0
HAM-D			
начало исследования	7,2±4,1	5,2±4,0	5,2±3,8
завершение исследования	-0,3±0,48	-0,5±5,9	-0,2±3,6
CGI-I			
начало исследования	1,4±0,5	1,2±0,5	1,2±0,4
завершение исследования	0,0±0,8	0,0±0,6	-0,1±0,3
CGI-S			
начало исследования	1,9±0,7	1,5±0,6	1,6±0,7
завершение исследования	0,1±1,2	0,0±0,9	0,1±0,3

Примечание: * CGI-I – шкала общего клинического впечатления, подшкала «Улучшение», CGI-S – шкала общего клинического впечатления, подшкала «Тяжесть заболевания», HAM-D – шкала оценки депрессии Гамильтона, MADRS – шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберг, ITT – intention-to-treat population – выборка пациентов, с минимум одной оценкой по шкале MADRS после регистрации исходных показателей, ОС – observed cases – наблюдаемые случаи

Таблица 3

Суммарный риск развития рецидива депрессии (ITT выборка)

Суммарный риск рецидива	Эсциталопрам (n=73)	Плацебо (n=65)	Отношение рисков	95% ДИ	p
Без коррекции	27%	65%	0,26	0,13 к 0,52	<0,001
С коррекцией рецидивов в течение первых 14 дней двойного слепого периода	27%	62%	0,29	0,14 к 0,59	<0,001

Примечание: *ITT – intention-to-treat population – выборка пациентов, с минимум одной оценкой по шкале MADRS после регистрации исходных показателей (вошли в анализ эффективности)

Таблица 4

**Наиболее частые побочные эффекты, связанные с терапией, в период двойной слепой фазы
поддерживающего лечения, %***

Побочный эффект, связанный с приёмом терапии	Эсциталопрам (n=73)	Плацебо (n=66)	p
Головокружение	3	20	0,002
Гриппоподобные симптомы	16	2	0,003
Инфекции верхних дыхательных путей	16	12	0,629
Ушибы	12	5	0,135
Риниты	11	9	0,783
Головная боль	11	6	0,374

Примечание: * – частота не менее 10% в обеих терапевтических группах.

двойной слепой поддерживающей фазе исследования (табл. 4).

В течение первых 14 дней поддерживающей фазы лечения частота нежелательных явлений составила 41% в группе, получавших плацебо, и 21% – в группе, получавших эсциталопрам (табл. 5). Головокружение, наиболее типичное нежелательное явление, возникающее при отмене СИОЗС, прицельно отслеживалось в течение первых 14 дней поддерживающей фазы лечения. В группе из 66 пациентов, получавших плацебо, на которое они были переведены после получения эсциталопрама в открытой фазе стабилизирующего лечения, 12 (18%) испытывали головокружение в течение первых 14 дней лечения. Вслед за этим периодом час-

тота развития головокружения у пациентов этой группы составила 2%. В группе пациентов, получавших эсциталопрам, никто не испытывал головокружение в течение первых 14 дней поддерживающей фазы лечения, в то время как в последующем периоде частота возникновения этого нежелательного явления составила 3%.

Серьёзные нежелательные явления в течение стабилизирующей фазы лечения не наблюдались. Сообщалось о 4 серьёзных нежелательных явлениях у трёх пациентов в период поддерживающей фазы лечения (у 1 в группе плацебо – суицидальная попытка; и у 2 в группе эсциталопрама – случай гипотензии; опущение мочевого пузыря и опущение матки). Тем не менее, ни одно из этих серьёзных

Таблица 5

Частота возникновения побочных эффектов, связанных с приёмом терапии в течение первых 14 дней двойной слепой фазы поддерживающего лечения, %*

Побочный эффект, связанный с приёмом терапии	Эсциталопрам (n=73)	Плацебо (n=66)
Головокружение	0	18,2
Риниты	0	6,1
Инфекции верхних дыхательных путей	0	3,0
Головные боли	1,4	1,5
Ушибы	2,7	1,5
Гриппоподобные симптомы	1,4	0

Примечание: * – частота не менее 10% в обеих терапевтических группах.

нежелательных явлений не было расценено исследователями как связанное с терапией.

Суицидальная попытка имела место у пациента из группы плацебо и была расценена исследователями как возможно связанная с терапией. Данный мужчина 56 лет уже имел в анамнезе суицидальную попытку. Он получал циталопрам в течение 56 дней купирующей фазы лечения, далее эсциталопрам в стабилизирующей фазе терапии в течение 16-ти недель, а затем плацебо в поддерживающей фазе лечения. Через месяц после приема последней дозы плацебо пациент был госпитализирован в связи с суицидальной попыткой, совершённой путём передозировки лекарств. В промывных жидкостях был обнаружен эсциталопрам и ацетаминофен. Так как пациент получал плацебо в слепом исследовании, можно предположить, что он не полностью соблюдал назначения, сделанные во время открытой стабилизирующей фазы и накапливал лекарство.

Эсциталопрам в период поддерживающей фазы лечения оказывал минимальное влияние на показатели витальных функций (например, уровень систолического и диастолического давления, ЧСС) и не отличался существенно по этому воздействию от плацебо (табл. 6). Также не было выявлено значи-

мого влияния на вес в обеих терапевтических группах среди пациентов, завершивших поддерживающую фазу лечения.

Обсуждение

Проведённое исследование демонстрирует, что поддерживающая терапия эсциталопрамом безопасна, хорошо переносится и значительно снижает риск рецидива депрессивного расстройства. Было показано, что у пациентов, принимавших эсциталопрам в сравнении с теми, кто получал плацебо, суммарный риск развития рецидива был в 2,5 раза ниже (27% рецидивов в группе эсциталопрама и 67% в группе плацебо). При этом до развития рецидива заболевания в группе эсциталопрама (в тех немногих случаях, когда он возникал) проходило значительно больше времени, чем до развития рецидива на плацебо. Симптомы отмены, наблюдаемые в связи с прекращением приёма активного препарата у пациентов из группы плацебо, не повлияли на окончательные результаты сравнения, поскольку применялся специальный метод коррективки данных.

В одном из предыдущих исследований была показана эффективность эсциталопрама по предупреждению развития рецидивов депрессии при применении его в качестве стабилизирующей терапии в течение 36 недель (34). В настоящем исследовании рассматривается эффективность использования эсциталопрама в поддерживающей фазе лечения. Многими антидепрессантами, включая ингибиторы МАО, ТЦА, СИОЗС, ИОЗСН – венлафаксин (4, 27), была продемонстрирована эффективность в предотвращении обострений и рецидивов депрессии.

Современные клинические руководства указывают на то, что пациенты должны продолжать лечение в течение 14–20 недель после достижения ремиссии, с целью предотвращения рецидива депрессивного эпизода (2). Также и пациенты с высоким риском развития очередного депрессивного эпизода должны принимать поддерживающую терапию. Пациенты, включенные в настоящее исследование,

Таблица 6

Показатели жизненных функций и вес в течение двойной слепой фазы поддерживающего лечения (завершившие исследование пациенты)

Измерение	Эсциталопрам (n=73)	Плацебо (n=66)	p
Систолическое артериальное давление, мм рт ст			0,509
Начало исследования	119,1±14,5	118,3±15,4	
Завершение исследования	-1,3±13,5	0,6±13,1	
Диастолическое артериальное давление, мм рт ст			0,133
Начало исследования	76,2±8,7	75,4±9,2	
Завершение исследования	-0,7±8,8	1,9±8,3	
Пульс (уд/мин)			0,948
Начало исследования	72,3±8,4	71,3±9,6	
Завершение исследования	1,0±10,3	2,2±9,1	
Вес, фунты			0,366
Начало исследования	188,5±54,2	177,4±46,9	
Завершение исследования	2,9±10,3	1,2±10,2	

имели в анамнезе в среднем около пяти депрессивных эпизодов. Наиболее значимым предиктором возможного развития рецидива заболевания является количество перенесенных эпизодов в анамнезе; риск развития последующего рецидива составляет более чем 95% у пациентов с тремя и большим количеством предшествующих эпизодов (19). Поэтому пациентам с хронической или рекуррентной депрессией, перенесшим 3 или более депрессивных эпизодов в течение жизни, рекомендуется с профилактической целью прием поддерживающей терапии (40). В то время как в руководствах не приводятся особые рекомендации в отношении типа или продолжительности поддерживающей терапии, в них указывается на то, что терапия, которая была эффективна в купирующей и стабилизирующей фазе лечения должна быть продолжена в поддерживающей фазе в той же дозировке применяемого антидепрессанта. Сообщается также и то, что пациенты со стабильным состоянием, демонстрировали худшие клинические исходы в случае уменьшения дозировки антидепрессанта на этапе поддерживающей фазы лечения в сравнении с теми, кто продолжил лечение дозировкой препарата эффективной в купирующей и стабилизирующей фазе терапии (7, 34).

Наличие резидуальных симптомов, сохраняющихся после разрешения депрессивного эпизода, также является важным предиктором рецидива заболевания (16, 21, 32). В данном исследовании перед тем как войти в 3 стадию терапии пациенты активно лечились на протяжении 6 месяцев. Их состояние оценивалось по шкале MADRS менее чем в 5 баллов, что означало полную редукцию депрессивных расстройств (43). Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что отмена активной терапии у пациентов даже с незначительными резидуальными симптомами, может значительно повысить риск развития рецидива заболевания. Поэтому пациентам с рекуррентным большим депрессивным расстройством

рекомендуется поддерживающая терапия на протяжении 4–6 месяцев после полного разрешения симптомов заболевания даже при незначительной резидуальной симптоматике (30).

Терапия эсциталопрамом хорошо переносилась пациентами, и все возникавшие нежелательные явления были выражены умеренно, что соответствовало данным других исследований (1, 3, 22, 28, 34). Головокружение – симптом, проявляющийся при прекращении приёма СИОЗС, было отмечено у пациентов, получавших плацебо в поддерживающую фазу лечения. Хотя это всего лишь одно из проявлений синдрома отмены СИОЗС, оно использовалось для оценки выраженности влияния прекращения терапии на развитие нежелательных явлений у пациентов, перешедших с приема эсциталопрама в открытой фазе исследования на плацебо в двойной слепой фазе поддерживающего лечения. В начале более частые жалобы на головокружение отмечались в группе, получающих плацебо, в сравнении с группой, продолжающих получать эсциталопрам. При этом частота развития головокружения на протяжении первых 14 дней применения плацебо снизилась с 18% до 2%. Большинство пациентов, сообщавших о головокружении, как о нежелательном явлении, возникшем в связи с терапией в первые 14 дней поддерживающей фазы лечения, до этого получали эсциталопрам в дозировке 20 мг/сут, который был отменен одномоментно. В реальной практике пациенты были бы переведены на терапию эсциталопрамом в дозировке 10 мг/сут и далее 5 мг/сут прежде, чем прекратить терапию полностью.

В целом, поддерживающая терапия эсциталопрамом хорошо переносилась и была эффективной в предотвращении развития рецидивов, что подтвердили данные ранее проведенных исследований (4, 24, 34, 41). Таким образом, полученные данные свидетельствуют том, что эсциталопрам является эффективным антидепрессантом для поддерживающей терапии рекуррентного большого депрессивного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allgulander C., Florea I., Huusom A.K. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 1. – P. 11.
2. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision) // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157, Suppl. 4. – P. 1–45.
3. Bielski R.J., Bose A., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder // *Ann. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 17. – P. 65–69.
4. 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.
5. Duboff E.A. Long-term treatment of major depressive disorder with paroxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1993. – Vol. 13. – P. 28S–33S.
6. Forest Laboratories Clinical Trial Registry. Available at: www.forestclinicaltrials.com. Accessed March 16, 2006.
7. Franchini L., Gasperini M., Perez J. et al. Dose-response efficacy of paroxetine in preventing depressive recurrences: a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59. – P. 229–232.
8. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Comparison of full-dose versus half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of

- recurrent depression // *J. Affect. Disord.* – 1993. – Vol. 27. – P. 139–145.
9. Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M. et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1990. – Vol. 47. – P. 1093–1099.
10. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 653–661.
11. Gilaberte I., Montejo A.L., de la Gandara J. et al. Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 417–424.
12. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology-Revised. US Dept Health, Education, and Welfare publication (ADM) 76-338. – Rockville, Md: National Institute of Public Health, 1976. – P. 218–222.
13. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
14. Hirschfeld R.M. Antidepressants in long-term therapy: a review of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 403. – P. 35–38.
15. Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H. et al. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled

study of maintenance therapy // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 178. – P. 304–310.

16. Judd L.L., Akiskal H.S., Maser J.D. et al. Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse // *J. Affect. Disord.* – 1998. – Vol. 50. – P. 97–108.

17. Judd L.L. The clinical course of unipolar major depressive disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54. – P. 989–991.

18. Katz M.M., Secunda S.K., Hirschfeld R.M. et al. NIMH clinical research branch collaborative program on the psychobiology of depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 36. – P. 765–771.

19. Keller M.B., Boland R.J. Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 44. – P. 348–360.

20. Keller M.B., Kocsis J.H., Thase M.E. et al. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial // *JAMA.* – 1998. – Vol. 280. – P. 1665–1672.

21. Kennedy N., Paykel E.S. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome // *Affect. Disord.* – 2004. – Vol. 80. – P. 135–144.

22. Lader M., Stender K., Burger V. et al. Efficacy and tolerability of escitalopram in 12- and 24-week treatment of social anxiety disorder: randomised, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study // *Depress. Anxiety.* – 2004. – Vol. 19. – P. 241–248.

23. Lepine J.P., Caillard V., Bisslerbe J.C. et al. A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 836–842.

24. Lepola U.M., Loft H., Reines E.H. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 18. – P. 211–217.

25. Montgomery S., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.

26. Montgomery S.A., Dufour H., Brion S. et al. The prophylactic efficacy of fluoxetine in unipolar depression // *Br. J. Psychiatry.* – 1988. – Suppl. 3. – P. 69–76.

27. Montgomery S.A., Entsuah R., Hackett D. et al. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 328–336.

28. Montgomery S.A., Nil R., Durr-Pal N. et al. A 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled study of escitalopram for the prevention of generalized social anxiety disorder // *J. Clin. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 66. – P. 1270–1278.

29. Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B. et al. Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 1000–1006.

30. Nierenberg A.A., Peterson T.J., Alpert J.E. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy // *J. Clin. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 64, Suppl. 15. – P. 13–17.

31. NIMH/NIH Consensus Development Conference statement: mood disorders: pharmacologic prevention of recurrences // *Am. J. Psychiatry.* – 1985. – Vol. 142. – P. 469–476.

32. Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z. et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression // *Psychol. Med.* – 1995. – Vol. 25. – P. 1171–1180.

33. Prien R.F., Kupfer D.J., Mansky P.A. et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1984. – Vol. 41. – P. 1096–1104.

34. Rapaport M.H., Bose A., Zheng H. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes // *J. Clin. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 65. – P. 44–49.

35. Reynolds C.F. 3rd, Frank E., Perel J.M. et al. Nortriptyline and interpersonal psychotherapy as maintenance therapies for recurrent major depression: a randomized controlled trial in patients older than 59 years // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 39–45.

36. Rybakowski J.K., Nawacka D., Kiejna A. One-year course of the first vs multiple episodes of depression: Polish naturalistic study // *Eur. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 19. – P. 258–263.

37. Schatzberg A.F., Haddad P., Kaplan E.M. et al. Serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a hypothetical definition. Discontinuation Consensus panel // *J. Clin. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 58, Suppl. 7. – P. 5–10.

38. Solomon D.A., Keller M.B., Leon A.C. et al. Multiple recurrences of major depressive disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 229–233.

39. Terra J.L., Montgomery S.A. Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 55–62.

40. Thase M.E. Long-term nature of depression // *J. Clin. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60, Suppl. 14. – P. 3–9.

41. 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.

42. Zimbroff D., Bose A., Dayong L. Escitalopram treatment of non-responders can lead to remission in patients who fail initial SSRI therapy. Presented at the 157th annual meeting of the American Psychiatric Association. – New York, 2004.

43. Zimmerman M., Chelminski I., Posternak M. A review of studies of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale in controls: implications for the definition of remission in treatment studies of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 1–7.

ESCITALOPRAM MAINTENANCE TREATMENT FOR PREVENTION OF RECURRENT DEPRESSION: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

S. G. Kornstein, A. Bose, D. Li, K. G. Saikali, Ch. Gandhi

Background: Major depressive disorder is a recurrent illness that often requires maintenance antidepressant treatment. Escitalopram is a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) that has shown efficacy in both acute and continuation treatment of major depressive disorder. The current trial examined the efficacy of maintenance escitalopram treatment in preventing depression recurrence in patients who responded to acute SSRI therapy.

Method: Patients with recurrent DSM-IV-defined major depressive disorder (≥ 2 previous episodes; baseline Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] score ≥ 22) who had responded (MADRS score ≤ 12) to acute open-label treatment (8 weeks) with 1 of 4 SSRIs (fluoxetine, sertraline, paroxetine, or citalopram) received open-label, flexible-dose continuation treatment (16 weeks) with escitalopram (10–20 mg/day). At the end of continuation treatment, patients maintaining response criteria were randomly assigned to 52 weeks of double-blind, fixed-dose maintenance treatment with escitalopram (10 or 20 mg/day) or placebo. Recurrence was defined as a MADRS score ≥ 22 or insufficient therapeutic response during the double-blind phase. The study was conducted between October 16, 2000, and February 4, 2003.

Results: A total of 234 patients who responded to acute open-label treatment with 1 of 4 SSRIs received at least 1 dose of open-label escitalopram continuation treatment. Of 164 patients who completed escitalopram continuation treatment, 139 were randomly assigned to double-blind maintenance treatment with escitalopram ($N=73$) or placebo ($N=66$). Mean baseline MADRS scores at the start of the maintenance phase were <5 for both the placebo- and escitalopram-treatment groups. Time to recurrence was significantly longer in patients who received maintenance treatment with escitalopram compared with patients switched to placebo (hazard ratio = 0.26, 95% CI = 0.13 to 0.52, $p < 0.001$). Long-term escitalopram treatment was well tolerated.

Conclusion: Maintenance treatment with escitalopram was well tolerated and significantly reduced the risk for recurrence of depression. Patients with few residual symptoms following continuation treatment with escitalopram experienced a high rate of depression recurrence when switched to placebo, demonstrating the need for maintenance therapy of recurrent major depressive disorder beyond 4 to 6 months of initial symptom resolution even if few residual symptoms are present.