
Клиническая эффективность и переносимость препарата "Ципралекс" (эсциталопрам) при терапии легких и умеренно выраженных депрессий

В.И.Бородин, Л.С.Канаева, Н.В.Миронова, К.В.Захарова

ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П.Сербского, Москва

В клинике пограничной психиатрии с каждым годом растет актуальность изучения легких и умеренно выраженных депрессивных расстройств как в диагностическом, так и в терапевтическом аспекте (Н.Аkiskal, 1983; А.Б.Смулевич, Э.Б.Дубницкая, 1999; А.С.Аведисова, 2004). Данные литературы последних лет свидетельствуют о высокой их распространенности не только в форме аффективной патологии как таковой, но и в рамках так называемых коморбидных состояний (тревожно-фобические, соматоформные, психосоматические). Учитывая трудности первичной диагностики этих расстройств, маскирование их под иную психическую и соматическую патологию, а также склонность к длительному, хроническому течению с параллельно нарастающим риском рецидива депрессии, легко предугадать, насколько серьезные проблемы могут возникать в процессе их психофармакологического лечения. При этом особые сложности, как это ни парадоксально, обусловлены именно пограничным уровнем аффективной патологии, поскольку пациенты с легкими и умеренно выраженными депрессиями, проходя лечение, как правило, в амбулаторных условиях, предъявляют дополнительные требования к качеству жизни и весьма нередко оказываются недостаточно комплаентными по отношению к предложенной им терапии по самым разным причинам, главной из которых является плохая переносимость антидепрессантов (А.С.Аведисова, В.И.Бородин, 2005). В свою очередь несоблюдение режима приема данных препаратов приводит к недостаточной эффективности лечения в целом, затягиванию депрессии, формированию резистентных к фармакотерапии депрессивных состояний.

В связи с вышесказанным и несмотря на довольно широкое разнообразие имеющихся на данный момент в распоряжении у врачей антидепрессантов, сохраняется потребность в получении новых лекарственных средств, характеризующихся более высокими, по сравнению со ставшими уже традиционными тимоаналептическими препаратами, уровнями эффективности и особенно переносимости.

Препарат "Ципралекс" (эсциталопрам), целиком состоящий из активного изомера (S-циталопрама) широко известного антидепрессанта циталопрама, является новым представителем группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Антидепрессивное действие эсциталопрама было продемонстрировано в нескольких краткосрочных, в том числе и плацебо-контролируемых, клинических испытаниях (S.Montgomery и соавт., 2001; W.Burke и соавт., 2002; J.Gorman и соавт., 2002; U.Lepola и соавт., 2003), при этом выявилось преимущество эсциталопрама по сравнению с

циталопрамом. Специальных исследований эффективности и переносимости эсциталопрама при терапии пограничных форм депрессивных расстройств, преобладающих в амбулаторной психиатрической практике, пока явно недостаточно.

Целью настоящего исследования было изучение терапевтической эффективности и переносимости ципралекса (эсциталопрам) при терапии легких и умеренно выраженных депрессивных состояний.

В исследование включали больных с депрессивными расстройствами легкой или умеренной степени тяжести (согласно критериям МКБ-10), проходивших лечение в ПКБ №12 в условиях дневного или ночного стационара, а также на амбулаторном режиме. Другими критериями включения для больных были: информированное согласие на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; сумма баллов по первым 17 пунктам шкалы депрессий Гамильтона (HDRS) не менее 17. Критериями исключения являлись: тяжелая депрессия с психотическими симптомами и высоким суицидальным риском; шизофрения и другие расстройства шизофренического спектра; биполярное аффективное расстройство; органически обусловленные психические расстройства (делирий, деменция, амнестические и другие когнитивные расстройства); расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами (алкоголизм, наркомания); декомпенсированные формы любых соматических заболеваний и злокачественные новообразования; период беременности и кормления грудью у женщин; гиперчувствительность к эсциталопраму и циталопраму в анамнезе; участие в каких-либо клинико-фармакологических исследованиях менее чем за 4 нед до включения в настоящее исследование.

Дизайн исследования был следующим. “Отмывочный” (wash-out) период в течение 7 дней проводили у пациентов с предшествующей психофармакотерапией. Оценка состояния каждого больного производили по схеме: исходный уровень, 3, 5, 7, 14, 28, 42 и 56-й дни терапии. Помимо сбора анамнестических сведений и регулярной клинической оценки психического и соматического статуса на каждом визите проводили стандартизированную оценку состояния больных по следующим шкалам: шкала депрессии Гамильтона (HDRS-21), шкала депрессии Монтгомери–Асберг (MADRS), шкала самооценки депрессии Бека (DBI), шкала общего клинического впечатления (CGI), а также шкала побочных эффектов терапии (UKU). Всем пациентам на каждом визите измеряли массу тела, пульс и артериальное давление (АД). Лабораторные исследования (общий анализ крови и мочи) и электрокардиографию проводили в начале (исходный уровень) и в конце (на 8-й неделе) исследования, а также при преждевременном его завершении.

Эсциталопрам назначали всем больным в начальной суточной дозировке 10 мг. Доза препарата могла быть увеличена до 20 мг/сут в случае необходимости. При достижении максимальной суточной дозы и отсутствии признаков клинического улучшения в течение 4 нед лечение прекращали как неэффективное. Сопутствующее лечение другими психотропными препаратами исключали, кроме случаев стойкой бессонницы, когда допускали дополнительное назначение бензодиазепиновых транквилизаторов или гипнотиков в средних суточных дозировках на срок не более 7 дней. Достоверность изменения оцениваемых показателей эффективности и переносимости терапии в ходе исследования относительно исходных значений проверяли парным t-критерием Стьюдента с подтверждением результатов оценки непараметрическим знаковым критерием Вилкоксона (все расчеты производили на компьютере с использованием универсального статистического пакета STATISTICA).

Результаты исследования

Общее число больных, включенных в исследование, составило 30 человек, из них 27 (90%) женщин и 3 (10%) мужчин (табл. 1). Возраст больных варьировал от 22 до 62 лет, в среднем составляя $42,5 \pm 12,4$ года. Депрессивные расстройства в виде единичных депрессивных эпизодов легкой и средней степени тяжести отмечены у 56,6% всех пациентов; диагноз рекуррентного депрессивного расстройства с текущим эпизодом легкой или средней степени тяжести был выявлен у 43,4% больных. В целом, по данным клинико-психопатологической

оценки, депрессивные состояния легкой степени выраженности составили 33,4%, а средней – 66,6%.

В то же время при оценке по шкале CGI у 28 (93,3%) больных тяжесть заболевания расценена как “умеренно выраженные психические нарушения” (4 балла), а у 2 (6,7%) – даже как “выраженные психические нарушения” (5 баллов). Средний балл по CGI составил $4,04 \pm 0,3$. Довольно высокими оказались исходные показатели среднего балла и по другим оценочным шкалам: $22,9 \pm 3,5$ по HDRS, $25,0 \pm 5,8$ по MADRS и $33,3 \pm 8,1$ по DBI. Таким образом, стандартизированная психофармакологическая оценка (по соответствующим шкалам) свидетельствовала о заметно большей выраженности депрессивной симптоматики у обследованных больных, нежели рутинная клинико-психопатологическая (по МКБ-10). В рамках последней, кроме того, были выделены следующие клинические варианты депрессий: апатический (40%), тревожный (26,7%), истерический (26,7%) и ипохондрический (6,6%).

Длительность текущего депрессивного эпизода в среднем составляла $2,8 \pm 3,1$ мес, что говорит о довольно большом разбросе в продолжительности аффективных нарушений у отдельных больных. Однако антидепрессивную терапию в прошлом получали лишь 4 (13,3%) пациента, 2 из них в виде монотерапии принимали трициклические антидепрессанты (амитриптилин и кломипрамин) и еще двое – СИОЗС (флуоксетин, сертралин). У всех этих пациентов отмечена адекватная терапевтическая реакция на предыдущее лечение; 1 больной отказался от приема анафранила (кломипрамин) в связи с появлением побочной симптоматики (тошнота, усиление тревоги).

На момент окончания исследования доля респондеров (больные с редукцией общего балла по шкале HDRSi50%) составляла 66,7%. При этом доля больных с ремиссией (суммарный балл по HDRSJ7) среди всех участвовавших в исследовании к концу терапии достигла 50%. Процент частичных респондеров (редукция общего балла HDRS 25–49%) составил 23,3%, а нонреспондеров (редукция общего балла HDRS < 25%) – 10%. Надо сказать, что в числе респондеров оказались все больные с апатическими вариантами депрессии, составив 59,9% от общего их числа. У 90% респондеров отмечено практическое функциональное выздоровление, сопровождавшееся возвращением к доболезненному уровню профессиональной, общей социальной активности и качества жизни. Тем не менее у большинства пациентов, позитивно отреагировавших на проведенное лечение, сохранялась остаточная психопатологическая симптоматика, в основном в виде легких или умеренных проявлений чувства тревоги, вегетативно-соматических нарушений (преимущественно гастроинтестинальных) и трудностей засыпания, при фактически полном отсутствии каких-либо признаков психомоторной заторможенности.

Анализ динамики среднего балла по шкале HDRS показал 70,6% его редукцию к моменту окончания терапии. Сопоставимой с ней оказалась редукция среднего балла по шкале MADRS – 75,5%. Статистическая значимость редукции показателей ($p < 0,05$) отмечена по обоим шкалам с 7-го дня терапии и достигала большей степени достоверности на 2-й неделе ($p < 0,01$). Темпы нарастания терапевтического эффекта в дальнейшем несколько замедлялись, но общая тенденция улучшения основных показателей сохранялась до самого конца исследования.

Значительно меньшей оказалась редукция среднего балла по шкале самооценки депрессии Бека (DBI), которая составила к концу терапии лишь 43,2%. При этом статистически значимые изменения показателей ($p < 0,05$) также отмечены, начиная с 7-го дня лечения, достигая большей выраженности с 14-го дня. Однако в дальнейшем самооценка больных улучшалась не столь существенным образом, все более и более отставая от темпов позитивной динамики, демонстрируемой результатами тестирования по клиническим шкалам объективной оценки психического состояния больных. К концу исследования различия в степени редукции среднего балла по шкалам объективной оценки (HDRS и MADRS) и по шкале самооценки или субъективной оценки состояния (DBI) достигли статистически достоверного уровня ($p < 0,001$), создав тем самым своеобразную “вилку” объективной и субъективной оценок улучшения состояния больных с депрессивными

расстройствами. Дополнительный анализ показал, что у пациентов с ремиссией к моменту окончания терапии и респондеров суммарные баллы по шкале самооценке депрессии (DBI) изначально были очень близки между собой (32,8 и 32,1) и одновременно заметно отличались либо в ту, либо в другую сторону (рис. 3) от тех же показателей у частичных респондеров (38,4; $p < 0,05$) и нонреспондеров (29,9; $p < 0,1$).

Следует также отметить, что клинико-психологический статус больных, особенно с тревожными и истерическими вариантами депрессий, нередко характеризовался склонностью к демонстративному преувеличению тяжести своего состояния, излишней его драматизации и, соответственно, недооценке достигнутого на том или ином этапе исследования терапевтического эффекта.

Процент редукции тяжести состояния больных по субшкале CGI-S (“тяжесть заболевания”) к концу терапии имел промежуточное значение – 57,9%. При этом в конце терапии 46,4% пациентов уже оценивали как “практически здоровые”, а у 21,4% больных психическое состояние определяли как “пограничное”. При оценке эффективности лечения на момент его окончания у 19 (67,9%) больных имело место “выраженное улучшение”, у 2 (7,1%) – “умеренное улучшение”, у 4 (14,3%) – “незначительное улучшение” и у 3 (10,7%) – “отсутствие изменений” в состоянии. Ни у одного пациента не было отмечено сколько-нибудь выраженного ухудшения состояния. В целом же степень улучшения состояния больных по субшкале CGI-I “эффективность лечения” к концу исследования достигала 55%, находясь практически в полном соответствии с итоговой оценкой по субшкале CGI “тяжесть заболевания”.

Следует особо отметить, что ципралекс, как правило, хорошо переносился, ни один из больных не был исключен из исследования по причине возникновения того или иного нежелательного явления. На всем протяжении исследования ни в одном случае не наблюдали каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей. В целом же нежелательные явления были отмечены у 14 (46,7%) из 30 больных, а общее их число составило 28. Таким образом, количество нежелательных явлений на 1 больного оказалось менее единицы (0,93).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Характеристика	Абс.	%
Женщины	27	90
Мужчины	3	10
Средний возраст, лет	42,5±12,3	
<i>Клинические диагнозы:</i>		
Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени тяжести	3	10

Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени тяжести	10	33,3
Депрессивный эпизод легкой степени тяжести	7	23,4
Депрессивный эпизод средней степени тяжести	10	33,3
HDRS (средний балл)	22,9±3,5	
MADRS (средний балл)	25,0±5,8	
DBI (средний балл)	33,3±9,2	
CGI (средний балл)	4,04±0,3	
<i>Средняя длительность депрессивного эпизода, мес</i>	2,8±3,09	
<i>Число больных, получавших предшествующую терапию</i>	4	13,3

Таблица 2. Нежелательные явления, возникавшие при терапии ципралексом (по данным шкалы UKU)

Нежелательные явления	Абс.	% от общего числа нежелательных явлений
Психические (всего)	8	28,6
Дневная сонливость	3	10,7
Слабость	2	7,1
Нарушение памяти	1	3,6

Тревога/внутреннее напряжение	2	7,1
Вегетативные (всего)	14	50
Диарея	2	7,1
Запор	1	3,6
Тошнота/рвота	5	17,9
Головокружение	3	10,7
Сердцебиение	2	7,1
Сухость во рту	1	3,6
Другие (всего)	6	21,4
Головные боли	6	21,4
Всего...	28	100

В спектре побочных эффектов препарата преобладали вегетативные симптомы и значительно реже встречались психические нарушения (табл. 2). Полностью отсутствовали расстройства неврологического характера. Из наиболее часто возникавших нежелательных явлений следует указать на легкие или умеренно выраженные головные боли и тошноту. Исследуемый препарат практически не вызывал гиперседации и в связи с этим не снижал качество жизни пациентов.

Тяжесть нежелательных явлений, возникавших при терапии ципралексом, никогда не превышала 2 баллов, что означает отсутствие “существенного влияния на состояние и функционирование больного”. Их динамика во всех случаях имела регрессирующий характер – к концу 2-й недели лечения большинство нежелательных явлений было слабовыраженным и утрачивало свою как объективную, так и субъективную значимость.

Таким образом, результаты проведенного исследования прежде всего подтверждают высокую эффективность ципралекса при терапии пограничных вариантов депрессивных расстройств согласно данным объективной (HDRS, MADRS), субъективной (DBI) и “экспертной” (CGI) оценок. Обращают на себя внимание достаточно высокие проценты больных с ремиссией (50%) и функциональным выздоровлением (90% среди всех респондеров), дополнительно показывающие высокое качество антидепрессивного эффекта исследуемого препарата и согласующиеся с данными других авторов (A. Wade и соавт., 2002).

Значительное расхождение между показателями объективной и субъективной оценки

состояния больных, скорее всего, обуславливается некоторыми клинико-психологическими особенностями пациентов с тревожными и истерическими вариантами депрессий в виде склонности к преувеличению тяжести состояния, самодраматизации и недооценке по этой причине достигнутого терапевтического эффекта. С другой стороны, различия фоновых показателей по шкале самооценки депрессии (DBI) между, с одной стороны, пациентами с ремиссией и респондерами, а с другой – частичными респондерами и нонреспондерами, могут рассматриваться как предикторы адекватности ответа на планируемую антидепрессивную терапию, поскольку как гипер-, так и гипонозогнозическая оценка пациентами своего состояния в отличие от нормогнозической сочеталась, по итогам исследования, с недостаточной эффективностью проведенного лечения. Указанные данные в целом согласуются с результатами работы Д.Ф.Ибрагимова (2004 г.).

Промежуточное значение показателя “экспертной” оценки, очевидно, в первую очередь связано с более интегрированным характером шкалы CGI (по сравнению с другими шкалами), имплицитно включающей в себя элементы как объективной оценки состояния больного (со стороны врача), так и его самооценки. Здесь также важно, что при традиционной клинико-психопатологической диагностике с использованием критериев МКБ-10 выраженность депрессивной симптоматики оказывается заметно меньшей, чем при стандартизированной психофармакологической оценке (по соответствующим шкалам). Данный момент, очевидно, связан с более дифференцированным (посимптомным) характером последней.

Поскольку применение ципралекса в рамках настоящего исследования сопровождалось, с одной стороны, высоким уровнем безопасности лечения (отсутствие выраженных и серьезных побочных эффектов, а также клинически значимых изменений лабораторных показателей), а с другой – не менее высоким уровнем качества жизни (малое количество и преимущественно легкая степень выраженности нежелательных явлений, отсутствие гиперседации и других субъективно непереносимых побочных эффектов), спектр переносимости данного препарата у пациентов с пограничными формами депрессивных расстройств, обычно проходящих лечение в амбулаторном режиме, на наш взгляд, следует оценить как оптимальный.

Литература

1. Аведисова А.С. Ремиссия: новая цель терапии и новые методы ее оценки. *Психиатрия и психофармакотер.* 2004; 6 (4): 156–8.
2. Аведисова А.С., Бородин В.И. Сравнительная переносимость антидепрессантов при терапии непсихотических депрессий. *Материалы симпозиума “Терапия депрессии и тревожных расстройств в современной психиатрии”.* Конгресс “Человек и лекарство”. 18 апреля 2005. М., с. 6–7.
3. Волель Б.А., Дубницкая Э.Б., Серебрякова Е.В. Эсциталопрам – второе поколение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (клиническая эффективность при депрессиях легкой и умеренной степени тяжести). *Социальн. и клин. психиат.* 2005; 15 (вып. 2): 61–7.
4. Ибрагимов Д.Ф. Роль клинико-демографических и субъективно-психологических факторов в прогнозе эффективности терапии антидепрессантами. *Автореф. дис.... канд. мед. наук. М., 2004.*
5. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. Аффективные заболевания непсихотического уровня – циклотимия, дистимия. *Руководство по психиатрии. В 2 томах. Т. 1. А.С. Тиганов, А.В. Снежневский, Д.Д. Орловская и др. Под ред. А.С. Тиганова. М.: Медицина, 1999; с. 608–36.*
6. Akiskal HS. *Diagnosis and treatment of affective disorders. Psychiat Clin N Amer* 1983; 6 (1): 210–5.
7. Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331–6.
8. Gorman J, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorders: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectr* 2002; 7 (suppl. 1): 4Q–44.
9. Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211–7.
10. Montgomery SA, Loft H., Sanchez C et al. Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rate-model. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88: 282–6.
11. 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; 17: 95–102.