

УДК 616.895.4–085:615.214

## РЕМИССИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА БЕЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ТЕРАПИИ: СРАВНЕНИЕ ЭСЦИТАЛОПРАМА С ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА<sup>1</sup>

Дж. Сигнорович, К. Рамакришнан, Р. Бен-Хамади, А. Юу, Э. Ву, Х. Дворак, М. Хаим Эрдер

США

Во введении авторы указывают на актуальность проблемы эффективного и безопасного лечения большого депрессивного расстройства (БДР). БДР ежегодно выявляется в населении США с частотой до 6,7% [18], вызывает значительную физическую и социальную несостоятельность пациентов [36], повышение заболеваемости и смертности [9, 27] и является существенным экономическим бременем в связи с потерей продуктивности и ростом затрат на здравоохранение [14, 35]. Общепринятая терапия БДР включает селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). Хотя препараты указанных групп эффективны в отношении депрессивной симптоматики, их клиническое использование может ограничиваться такими побочными эффектами как тошнота, нервозность, бессонница, ажитация и сексуальная дисфункция [12, 16, 31]. Из числа СИОЗС эсциталопрам является наиболее селективным ингибитором обратного захвата серотонина [29] с доказанной эффективностью и началом антидепрессивного действия уже на 1–2 неделях лечения [3, 5, 19, 25, 26, 34]. В недавно проведенном мета-анализе [5] показано, что эсциталопрам является одним из четырех препаратов выбора среди других СИОЗС и СИОЗСН по показателям эффективности и приемлемости лечения. В этом исследовании рассматривалась сравнительная эффективность 12 антидепрессантов с прямым или косвенным использованием флуоксетина в качестве референтного препарата. Часто назначаемыми СИОЗСН в лечении БДР являются дезвенлафаксин<sup>2</sup>, венлафак-

син, венлафаксин с длительным высвобождением (XR)<sup>2</sup> и дулоксетин, продемонстрировавшие свою эффективность в рандомизированных клинических исследованиях с плацебо-контролем [7, 8, 32] и контролем активным препаратом [5, 13, 20].

К началу настоящего исследования эсциталопрам, дулоксетин и венлафаксин XR были основными оставшимися брендовыми препаратами групп СИОЗС/СИОЗСН. Другие СИОЗС были доступны в виде дженериков и с большой вероятностью использовались как препараты первой линии. Данное исследование может предоставить полезную информацию для принятия решения о выборе препарата для последующего лечения.

Рандомизированные исследования эсциталопрама в сравнении с СИОЗСН в лечении БДР показали, что он по крайней мере не менее эффективен, чем венлафаксин XR или дулоксетин, при лучшем профиле безопасности и эффективности и значимо более низком проценте прекращения приема препарата вследствие нежелательных явлений (НЯ) ( $p < 0,05$ ) [3, 19, 25, 28, 34].

В дополнение к этому, эсциталопрам отличался более быстрым началом устойчивого ответа на терапию (на 4,6 дня) и более длительной устойчивой ремиссией (на 6,6 дня) в сравнении с венлафаксином XR [25]. В клиническом исследовании эсциталопрама в сравнении с дулоксетином была показана лучшая переносимость эсциталопрама при одинаковом терапевтическом эффекте на 2 и 8 неделях лечения.

В клинических исследованиях безопасность и эффективность рассматриваются отдельно, однако в клинической практике каждый пациент может достигать клинической ремиссии (польза) при наличии или отсутствии сопутствующих НЯ (риск). Исходя из этого, сочетанное измерение преимуществ/рисков может обеспечить более полное и клинически релевантное сравнение возможностей терапии. S.A.Montgomery и H.F.Andersen [23] про-

<sup>1</sup> Расширенный реферат статьи Signorovitch J., Ramakrishnan K., Ben-Hamadi R., Yu A., Wu E., Dworak H., Haim Erder M. Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors // Current Medical Research & Opinion. 2011. Vol. 27, N 6. P. 1089–1096.

<sup>2</sup> Препарат в России не зарегистрирован (ред.).

вели такое сравнение эсциталопрама и венлафаксина XR на основании данных двух исследований с использованием 8-уровневой шкалы преимущества/риска [3, 25]. В этом анализе относительная польза эсциталопрама на 46% превосходила венлафаксин XR [23].

### Материал и методы

Проанализированы данные пула трех клинических мультицентровых рандомизированных двойных слепых исследований III фазы в параллельных группах, в которых сравнивались эффективность и безопасность эсциталопрама в сравнении с СИОЗСН (дулоксетином и венлафаксином XR) у пациентов с БДР умеренной тяжести [2, 3, 19]. В исследованиях были рандомизированы амбулаторные пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18–80 лет, отвечавшие диагностическим критериям по DSM-IV-TR [1] для текущего эпизода БДР с минимальным общим баллом 26 по MADRS [24] или минимальным баллом 20 по HAM-D-24 [15] на скрининговом и базовом визитах. Из исследований исключались пациенты с активными суицидальными мыслями, недавней суицидальной попыткой и любым другим диагнозом по оси I DSM-IV. В двух из указанных исследований сравнивались фиксированные дозы эсциталопрама и активных препаратов сравнения: венлафаксина XR [3] либо дулоксетина [2] – при 8-недельном двойном слепом периоде лечения. В третьем исследовании с варьирующими дозами сравнивались эсциталопрам и дулоксетин [19]: пациенты получали фиксированную дозу эсциталопрама 10 мг/сут в течение первых 4-х недель, после чего доза могла быть увеличена до 20 мг/сут, если, по мнению исследователя, клинический эффект был недостаточным; пациенты, рандомизированные в группу лечения дулоксетином, получали фиксированную дозу 60 мг/сут в течение всего периода лечения. Пациенты в исследовании G.Asnis и соавт. [2] первоначально в течение 2-х недель получали эсциталопрам 10 мг/сут и затем, при недостаточном ответе на лечение (уменьшение суммарного балла по MADRS менее 50%), были рандомизированы для 8-недельного двойного слепого лечения эсциталопрамом 20 мг/сут или дулоксетином 60 мг/сут. Результаты исследования включали только данные о НЯ и баллы по MADRS на период двойного слепого лечения. Базовые характеристики пациентов во всех трех исследованиях были сопоставимыми.

### Результаты

Эффективность лечения БДР измерялась по индексу баллов MADRS [6] на скрининговом, базовом и последующих (недели 1, 2, 4, 6, 8) визитах во всех трех исследованиях. Оценка безопасности и мониторинг НЯ осуществлялся на протяжении 8-недельного периода лечения. Для каждого НЯ отмечались дата его начала и окончания, квалификация (по мнению исследователя) как легкого, уме-

ренной тяжести или тяжелого и связь с приемом исследуемого препарата. Первостепенным по значимости исходом лечения для настоящего анализа было наступление свободной от НЯ ремиссии. При последующем наблюдении на дальнейших визитах по исследованию для констатации такого исхода было необходимо значение суммарной оценки по MADRS  $\leq 10$  при отсутствии сопутствующего НЯ.

Проводился отдельный анализ для ремиссий, свободных от всех НЯ, свободных от НЯ умеренной и выраженной тяжести и свободных от НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата. Особый интерес представляют ремиссии, свободные от НЯ умеренной и выраженной тяжести, поскольку, по определению, эти НЯ с высокой вероятностью влияют на качество жизни пациентов. Согласно протоколу исследования, НЯ умеренной тяжести определялись как вызывающие дискомфорт и мешающие обычной деятельности. НЯ выраженной тяжести определялись как существенно мешающие обычной деятельности пациента, инвалидизирующие или угрожающие жизни. Обоснованием включения в анализ ремиссий, свободных от НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата, послужило то, что такие НЯ с большей вероятностью отражают клинически релевантные различия в профиле безопасности препаратов.

Анализ пула данных трех рандомизированных исследований включал 929 пациентов, в том числе общие группы лечения эсциталопрамом ( $n=462$ ) и СИОЗСН ( $n=467$ ). Значимые различия между группами по демографическим и клиническим показателям отсутствовали. Средняя длительность БДР в обеих группах составила 11 лет ( $p=0,6300$ ). Средний суммарный балл по MADRS при исходной оценке составил 29,6 и 30,1 для групп лечения эсциталопрамом и СИОЗСН соответственно ( $p=0,1068$ ) и в обоих случаях находился в пределах значений, обычно используемых для установления депрессии умеренной выраженности.

Лечение эсциталопрамом было связано с вероятностью ремиссии БДР на 8-й неделе, на 41% превышающей этот показатель при лечении СИОЗСН ( $p=0,0096$ ). В дополнение к этому за период лечения НЯ возникали у 41,6% пациентов на лечении эсциталопрамом в сравнении с 48,0% пациентов, получавших СИОЗСН ( $p=0,0496$ ). Не наблюдалось значимых отличий между группами по количеству НЯ умеренной и выраженной тяжести и НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата.

За 8-недельный период наблюдения пациенты на лечении эсциталопрамом обнаруживали свободные от НЯ ремиссии длительностью  $\geq 5$  дней с вероятностью на 41% выше, чем на лечении СИОЗСН ( $p=0,0207$ ), и на 33% большую вероятность ремиссии без НЯ умеренной и выраженной тяжести и ремиссии без НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата ( $p=0,0404$  и  $p=0,0369$  соответственно). Обнаруживалась тенденция к большей вероятности наступления свободных от НЯ ремиссий дли-

тельностью  $\geq 10$  дней на лечении эсциталопрамом в сравнении с СИОЗСН, но различие было статистически значимым только при расчете на любые НЯ ( $p=0,0247$ ). При лечении эсциталопрамом средняя длительность ремиссий, свободных от любых НЯ, составила 6,7 дней за 8-недельный период исследования, в сравнении с 5,2 дней при лечении СИОЗСН ( $p=0,0116$ ).

При анализе свободных от НЯ ремиссий по отдельным визитам исследования больные на лечении эсциталопрамом с большей вероятностью находились в такой ремиссии на 8-й неделе, чем пациенты на лечении СИОЗСН, со значимыми различиями для ремиссий, свободных от любых НЯ (28,4% и 21,6% соответственно;  $p=0,0179$ ), и ремиссий, свободных от НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата (45,2% и 36,8% соответственно;  $p=0,0092$ ). При анализе пула данных по всем визитам исследований лечение эсциталопрамом в сравнении с СИОЗСН было связано со статистически значимым возрастанием вероятности ремиссии, свободной от всех НЯ и ремиссий, свободных от НЯ, связанных с исследуемым препаратом, и от НЯ умеренной тяжести и тяжелых. При отдельном изучении частоты ремиссий и всех НЯ по всем визитам исследований эсциталопрам в сравнении с СИОЗСН обнаруживал статистически более высокую частоту ремиссий и более низкую частоту НЯ на неделях 2 и 8 ( $p<0,05$ ).

### Обсуждение

В представленном анализе пула данных рандомизированных исследований при лечении БДР эсциталопрамом, в сравнении с СИОЗСН, отмечалась более высокая частота ремиссий, свободных от сопутствующих НЯ, в течение первых 8 недель лечения. При отдельном измерении пользы и рисков лечение эсциталопрамом приводило к большей частоте ремиссий и меньшей частоте НЯ по сравнению с СИОЗСН по данным пула по всем визитам исследований со статистически значимыми различиями на неделях 2 и 8. Эти результаты соответствуют полученным в недавнем мета-анализе клинических исследований всех антидепрессантов второго поколения, показавшем, что эсциталопрам превосходит дулоксетин по эффективности и приемлемости лечения и имеет лучшую приемлемость лечения в сравнении с венлафаксином [5].

Клинические выводы из настоящего исследования состоят в том, что пациенты с большей вероятностью достигают ремиссии, свободной от НЯ, при лечении эсциталопрамом в сравнении с дулоксетином или венлафаксином XR. Важность выбора антидепрессанта с наилучшим профилем польза/риск определяется тем, что побочные эффекты и недостаточность терапевтического ответа часто служат причиной досрочного прекращения антидепрессивной терапии [4, 22], что в свою очередь связано с возвратом симптоматики, повторными обострениями и плохими долгосрочными исходами

[17, 21]. В этом контексте ремиссия, свободная от НЯ, является долгосрочной целью терапии депрессий, а также может быть важным краткосрочным фактором, влияющим на первоначальную приверженность к антидепрессивной терапии.

Традиционно клинические исследования и их мета-анализы сравнивали антидепрессивные препараты, рассматривая данные эффективности и безопасности отдельно [5]. Однако в клинической практике возникновение НЯ не может не влиять на клинический ответ пациента на терапию, и лечебные воздействия следует различать по бремени побочных эффектов даже при эффективной терапии [30]. При лечении более высокими дозами клиническая ремиссия достигается с большей частотой, но при большем количестве побочных эффектов, чем у пациентов на более низких дозах. Например, венлафаксин обнаруживает дозозависимый риск сердечно-сосудистых осложнений [31]. Поэтому раздельное сопоставление среднего риска и пользы не может точно отражать соотношения пользы и риска для отдельного пациента с депрессией [10, 11]. Сочетанное измерение безопасности и эффективности лежит в основе более информированного принятия решений в клинике [30], хотя следует отметить, что польза и риски антидепрессивной терапии могут существенно варьировать у отдельных пациентов вследствие различий профиля коморбидности, лекарственных взаимодействий и других факторов.

Результаты анализа, приведенного в данной статье, дополняют анализ пользы/риска в исследовании S.A.Montgomery и H.F.Andersen [23], показавшем превосходство профиля пользы/риска эсциталопрама в сравнении с венлафаксином XR. Настоящее исследование обнаружило превосходство этого профиля эсциталопрама в сравнении и с дулоксетином, и с венлафаксином XR. Использование категории ремиссии, свободной от НЯ, в качестве исхода лечения позволяет сочетанно оценить эффективность и безопасность препарата на уровне индивидуального пациента. Нацеленность на ремиссию, свободную от НЯ, как на идеальный с позиций соотношения польза/риск исход лечения отдельного пациента обеспечивает более прозрачные сравнения рисков и преимуществ терапевтических назначений, что делает сопоставление препаратов более понятным для практических врачей и пациентов. Использование дихотомии исходов также способствует сравнению по количеству дней в ремиссии, свободной от НЯ, и дней в ремиссии, свободной от определенных типов НЯ.

У представленного исследования имеется ряд ограничений. Во-первых, пациенты, участвовавшие в клинических исследованиях, могли не испытать всего спектра НЯ, наблюдаемого в клинической практике [33]. Во-вторых, рассматривались только польза и риски за период начальных 8 недель лечения. Необходимо более долгосрочное изучение ремиссий, свободных от НЯ, для описания соотношения польза/риск при поддерживаю-

шей антидепрессивной терапии. В-третьих, типология НЯ могла различаться между эсциталопрамом и группой СИОЗСН вследствие различных механизмов действия. Несмотря на попытки анализировать сравнимые подтипы НЯ (по тяжести и связи с исследуемым препаратом), они могли различаться по влиянию на качество жизни пациентов и на клинический и экономический исходы. Будущий анализ с лучшей дифференциацией НЯ может позволить более информативные сопоставления препаратов. В-четвертых, в данном исследовании результаты терапии описывались в рамках динамики депрессивных симптомов и побочных эффектов. Однако важно также учесть в сравнительном аспекте влияние терапии на качество жизни пациентов. И, наконец, из-за недостаточности сведений об отдельных пациентах оказалось невозможным включить в анализ еще два клинических исследования. В исследовании эсциталопрама 20 мг/сут в сравнении с дулоксетином 60 мг/сут [34] было показано, что эсциталопрам вызывал значимо более выраженное улучшение по MADRS на неделях 1, 2, 4, 8, 12 и 16 и более низкий уровень досрочного прекращения приема препарата вследствие НЯ. Во

втором исследовании эсциталопрама 20 мг/сут в сравнении с дулоксетином 60 мг/сут [28] обнаружилось, что дулоксетин достигал более значимого снижения баллов по шкале HAMD-17 на 3 и 6 неделях, но не в остальные недели лечения, причем эсциталопрам в стартовой дозе 10 мг/сут обладал лучшей переносимостью, чем дулоксетин в стартовой дозе 60 мг/сут. Хотя в этих двух исследованиях индивидуальные данные пациентов не были доступны, полученные в них совокупные результаты безопасности совпадают с выводами настоящей статьи о лучшей переносимости эсциталопрама в сравнении с дулоксетином.

### Заклучение

В настоящем исследовании использовался сводный результат – ремиссия большого депрессивного расстройства без сопутствующих нежелательных явлений терапии – для сравнения профиля польза/риск эсциталопрама в сравнении с дулоксетином и венлафоксином XR у взрослых пациентов. Вероятность достижения такой ремиссии оказалась существенно выше при лечении эсциталопрамом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, text revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Asnis G., Tsai J., Mao Y. Fixed-dose comparison of escitalopram and duloxetine in severely depressed patients (NCT00384436). Poster presented at Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum XXVI; July 15, 2008. Munich, Germany.
3. Bielski R.J., Ventura D., Chang C.C. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2004. Vol. 65. P. 1190–1196.
4. Bull S.A., Hunkeler E.M., Lee J.Y. et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors // *Ann. Pharmacother*. 2002. Vol. 36. P. 578–584.
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. Demyttenaere K., De Fruyt J. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales // *Psychother. Psychosom*. 2003. Vol. 72. P. 61–70.
7. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression // *J. Psychiatr. Res*. 2002. Vol. 36. P. 383–390.
8. Detke M.J., Lu Y., Goldstein D.J. et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 308–315.
9. Eaton W.W., Martins S.S., Nestadt G. et al. The burden of mental disorders [published online ahead of print September 19, 2008] // *Epidemiol. Rev*. 2008. Vol. 30. P. 1–14.
10. Entsuah R., Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression // *Psychopharmacol. Bull*. 1997. Vol. 33. P. 671–676.
11. Entsuah R., Gorman J.M. Global benefit-risk assessment of antidepressants: venlafaxine XR and fluoxetine // *J. Psychiatr. Res*. 2002. Vol. 36. P. 111–118.
12. Goldstein B.J., Goodnick P.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics // *J. Psychopharmacol*. 1998. Vol. 12, Suppl. B. P. 55–87.
13. Goldstein D.J., Mallinckrodt C., Lu Y. et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder // *J. Clin. Psychiatry*. 2002. Vol. 63. P. 225–231.
14. Greenberg P.E., Kessler R.C., Birnbaum H.G. et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? // *J. Clin. Psychiatry*. 2003. Vol. 64. P. 1465–1475.
15. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1960. Vol. 23. P. 56–62.
16. Hansen R.A., Gartlehner G., Lohr K.N. et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder // *Ann. Intern. Med*. 2005. Vol. 143. P. 415–426.
17. Kennedy S., McIntyre R., Fallu A. et al. Pharmacotherapy to sustain the fully remitted state // *J. Psychiatr. Neurosci*. 2002. Vol. 27. P. 269–280.
18. Kessler R.C., Berglund P., Demler O. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // *JAMA*. 2003. Vol. 289. P. 3095–3105.
19. Khan A., Bose A., Alexopoulos G.S. et al. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder // *Clin. Drug. Investig*. 2007. Vol. 27. P. 481–492.
20. Mallinckrodt C.H., Prakash A., Houston J.P. et al. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram) // *Neuropsychobiology*. 2007. Vol. 56. P. 73–85.
21. Manning C., Marr J. “Real-life burden of depression” surveys – GP and patient perspectives on treatment and management of recurrent depression // *Curr. Med. Res. Opin*. 2003. Vol. 19. P. 526–531.
22. Masand P.S. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy // *Clin. Ther*. 2003. Vol. 25. P. 2289–2304.
23. Montgomery S.A., Andersen H.F. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2006. Vol. 21. P. 297–309.
24. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. 1979. Vol. 134. P. 382–389.
25. Montgomery S.A., Huusom A.K., Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder // *Neuropsychobiology*. 2004. Vol. 50. P. 57–64.
26. Murdoch D., Keam S.J. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder // *Drugs*. 2005. Vol. 65. P. 2379–2404.
27. Murray C.J.L., Lopez A.D. (Eds.). *The Global Burden of Disease: A Comprehensive Assessment of Mortality and Disability from Diseases, Injuries, and Risk Factors in 1990 and Projected to 2020*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1996.
28. Nierenberg A.A., Greist J.H., Mallinckrodt C. et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007. Vol. 23. P. 401–416.
29. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // *Biol. Psychiatry*. 2001. Vol. 50. P. 345–350.
30. Schulzer M., Mancini G.B. “Unqualified success” and “unmitigated failure”: number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events // *Int. J. Epidemiol*. 1996. Vol. 25. P. 704–712.

31. Stahl S.M., Grady M.M., Moret C. et al. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // *CNS Spectr.* 2005. Vol. 10. P. 732–747.

32. Thase M.E. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychiatry.* 1997. Vol. 58. P. 393–398.

33. Vandenbroucke J.P., Psaty B.M. Benefits and risks of drug treatments: how to combine the best evidence on benefits with the best data about adverse effects // *JAMA.* 2008. Vol. 300. P. 2417–2419.

34. Wade A., Gembert K., Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. P. 1605–1614.

35. Wang P.S., Simon G., Kessler R.C. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment // *Int. J. Meth. Psychiatr. Res.* 2003. Vol. 12. P. 22–33.

36. Wells K.B., Stewart A., Hays R.D. et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study // *JAMA.* 1989. Vol. 262. P. 914–919.

## РЕМИССИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА БЕЗ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ ТЕРАПИИ: СРАВНЕНИЕ ЭСЦИТАЛОПРАМА С ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА

Дж. Сигнорович, К. Рамакришнан, Р. Бен-Хамади, А. Юу, Э. Ву, Х. Дворак, М. Хаим Эрдер

Цель: Переносимость антидепрессантов, обычно оцениваемая как частота и выраженность нежелательных явлений терапии (НЯ), часто не менее важна в определении успеха лечения, чем его эффективность. В настоящем исследовании использовался сводный результат – достижение ремиссии большого депрессивного расстройства (БДР) без сопутствующих НЯ – для сравнения профиля польза-риск эсциталопрама и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) – дулоксетина и венлафаксина длительного высвобождения (XR). Методы: Анализ пула данных трех рандомизированных двойных слепых мультицентровых клинических исследований, в которых пациенты с БДР в течение 8 недель получали лечение либо эсциталопрамом (n=462), либо СИОЗСН (n=467). Сводный результат терапии определялся как ремиссия (суммарный балл по MADRS ≤10) при отсутствии сопутствующих НЯ. На каждом визите исследования в течение первых 8-ми недель лечения сравнивалась доля пациентов, достигших ремиссии при отсутствии: 1) любых НЯ; 2) НЯ умеренной тяжести

и тяжелых; 3) НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата. Результаты: В конце исследования (неделя 8) пациенты на лечении эсциталопрамом с большей вероятностью, чем на лечении СИОЗСН, достигали ремиссии, свободной от НЯ (28,4% vs. 21,6%; p=0,0179), и ремиссии, свободной от НЯ, связанных с приемом исследуемого препарата (45,2% vs. 36,8%; p=0,0092). У пациентов на лечении эсциталопрамом, в сравнении с СИОЗСН, вероятность достижения ремиссии, свободной от любых НЯ, была выше на 38%, свободной от НЯ умеренной тяжести и тяжелых – на 28%, свободной от связанных с приемом исследуемого препарата НЯ – на 34% (во всех случаях p<0,05). Выводы: Лечение БДР у взрослых пациентов эсциталопрамом со значимо большей вероятностью позволяет достичь ремиссии без сопутствующих нежелательных явлений терапии, чем лечение имеющимися в настоящее время СИОЗСН.

**Ключевые слова:** эсциталопрам, большое депрессивное расстройство, СИОЗСН, польза-риск.

## REMISSION OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER WITHOUT ADVERSE EVENTS: A COMPARISON OF ESCITALOPRAM VERSUS SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS

J. Signorovitch, K. Ramakrishnan, R. Ben-Hamadi, A. Yu, E. Wu, H. Dworak, M. Haim Erder

Objective: An antidepressant's tolerability, generally captured as the frequency and severity of adverse events (AEs), is often as important as its efficacy in determining treatment success. This study used a composite outcome – remission of major depressive disorder (MDD) without AEs – to compare the benefit/risk profiles of escitalopram versus the norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) duloxetine and venlafaxine extended release (XR). Methods: Pooled data from three randomized, double-blind, multicenter trials were analyzed, in which patients with MDD were treated for 8 weeks with either escitalopram (n=462) or an SNRI (n=467). Main outcome measures: The composite outcome was defined as remission (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] score ≤10) and concurrent absence of an AE. The proportions of remitted patients free of (1) any AEs, (2) moderate-to-severe AEs, and (3) study drug-

related AEs were compared between treatment groups at each study visit and longitudinally across study visits common to all trials during the first 8 weeks of treatment. Results: At endpoint (week 8), escitalopram-treated patients were more likely than SNRI-treated patients to experience remission free of any AEs (28.4 vs. 21.6%; p=0.0179) and remission free of study drug-related AEs (45.2 vs. 36.8%; p=0.0092). Compared to SNRI-treated patients, escitalopram-treated patients had 38% greater odds of remission free of any AEs, 28% greater odds of remission free of moderate-to-severe AEs, and 34% greater odds of remission free of study drug-related AEs (all p<0.05). Conclusion: Treatment of adult MDD patients with escitalopram was significantly more likely to result in remission without concurrent AEs compared to treatment with current SNRIs.

**Key words:** escitalopram, major depressive disorder, SNRI, benefit-risk.

**Автор для переписки:** James Signorovitch, PhD, 111 Huntington Avenue, 10th floor, Boston, MA 02199, USA; email: jsignorovitch@analysisgroup.com