

## Факторы, определяющие повышение доз антидепрессанта при терапии депрессивных расстройств

А.С. Аведисова, Л.С. Канаева, Т.И. Вазагаева, Н.В. Миронова  
ФГУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского Минсоцразвития»

### Factors determinative of the antidepressant dose build-up in the therapy of depressive disorders

A.S. Avedisova, L.S. Kanayeva, T.I. Vazgayeva, N.V. Mironova  
The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry

Одной из стратегий повышения эффективности терапии депрессивных расстройств является повышение доз антидепрессанта, которое многими исследователями (Мосолов С.Н., 2005; Смулевич А.Б., 2006; Мазо Г.Э. с соавт., 2008) рассматривается как «первый шаг» в случаях недостаточного терапевтического результата. Вместе с тем строгие рекомендации в отношении предпосылок, условий и времени максимизации дозы, а также продолжительности выбранного антидепрессивного лечения отсутствуют (Trivedi M.H. et al., 2007; Nierenberg A.A. et al., 2000). М. Adli с соавт. (2005) в систематическом обзоре литературы с 1966 по 2003 год сообщили о дифференцированной дозозависимой эффективности антидепрессантов различных фармакологических групп. Так, выявлены косвенные подтверждения повышения успешности лечения при эскалации доз трициклических антидепрессантов. В то же время в отношении антидепрессантов других классов, например СИОЗС, такие данные оказались более ограниченными и неубедительными. В исследовании E. Schweizer с соавт. (1990) было показано, что повышение дозы флуоксетина после трех недель терапии в случае отсутствия респонса с 20 мг до 60 мг не более эффективно, чем продолжение лечения в начальной дозе. Аналогичный результат был получен H.G. Ruhé с соавт. (2009), которые не

выявили преимуществ лечения пароксетином при повышении его дозы до 50 мг (после 6-й недели лечения) по сравнению с терапией в стандартной дозе 20 мг. Сходные данные были получены и в некоторых других исследованиях (Ruhé H.G. et al., 2006; Baker C.B. et al., 2003; Fava M. et al., 1994, 2002; Licht R.W., Qvitzau S., 2002; Benkert O. et al., 1997; Dornseif B.E. et al., 1989).

По данным P. Bollini с соавт. (1999), повышение средней терапевтической дозы до эквивалентной 100–200 мг имипрамина многих антидепрессантов, включая трициклические (имипрамин, кломипрамин), тетрациклические (мапротилин), СИОЗС и СИОЗСН (флуоксетин, циталопрам, флувоксамин, сертралин, пароксетин, венлафаксин), ингибиторы МАО (изокарбоксазид, фенелзин, моклобемид) и других классов (бупропион, нефазодон и др.), не сопровождается повышением эффективности терапии больных с депрессией, но увеличивает вероятность возникновения побочных эффектов. Назначение более низких доз, как правило, позволяет избежать многих нежелательных явлений, однако при этом может снизить эффективность лечения.

Многие авторы подчеркивают необходимость учета различий в фармакокинетических и фармакодинамических показателях, обуславливающих широту терапевтического диапазона антидепрессантов, в восприимчивости и индивидуальной

переносимости больными низких и высоких доз препаратов (Perry P.J., Zeilmann C., Arndt S., 1994; Ulrich S., Lauter J., 2002). По мнению исследователей (Frank E., Kupfer D.J., 1990; Trivedi M.H. et al., 2005; Quitkin F. et al., 2003), наличие коморбидных расстройств личности и актуальных психосоциальных стрессоров также может «тормозить» наступление терапевтического ответа. По их мнению, своевременное (на 4–8-й неделе) повышение доз препаратов в одной трети таких случаев позволяет повысить результативность лечения.

Противоречивые данные, касающиеся возможности повышения эффективности терапии антидепрессантами при эскалации их доз, послужили основанием для проведения широкомасштабной наблюдательной терапевтической программы, целями которой являлись обоснование валидности и определение предпосылок к повышению дозы эсциталопрама с 10 мг до 20 мг в случае недостаточного эффекта.

Эсциталопрам (производимый компанией «Лундбек») благодаря «двойному воздействию на серотонин» за счет «аллостерической модуляции» (взаимодействует не только с первичным, но и с вторичным — аллостерическим — местом связывания белка-транспортера серотонина) демонстрирует достаточно быстрый (развивается на 14–28-й день) и выраженный (53,3% пациентов достигают ремиссии, а 65,8–70% — респонса) антидепрессивный эффект (Бородин В.И. с соавт., 2005; Rash A., Bose A., 2005; Kasper S. et al., 2005; Kennedy S.H. et al., 2006, 2009). Данный антидепрессант обладает минимальным взаимодействием с соматотропными препаратами (Rapaport M.H. et al., 2004) и наиболее благоприятным профилем переносимости (Cipriani A. et al., 2009). Наиболее типичными нежелательными явлениями (НЯ) являются тошнота, усиление тревоги и инсомния легкой или умеренной степени, которые лишь в редких случаях требовали отмены препарата (Rash A., Bose A., 2005). Из-за сочетания высокой эффективности и хорошей переносимости ряд исследователей относят эсциталопрам, наряду с сертралином, к антидепрессантам первого выбора при терапии умеренных и тяжелых депрессий (Cipriani A. et al., 2009).

Данное натуралистическое исследование проводилось в 11 клиниках России. В него включались больные в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом «депрессивный эпизод» (ДЭ) или «рекуррентное депрессивное расстройство» (РДР) легкой, средней и тяжелой степени (по МКБ-10), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании и нуждающиеся, по мнению лечащего врача, в назначении эсциталопрама. Лечение больных проводилось в стационарных или амбулаторных условиях. Все больные детородного возраста использовали адекватные методы контрацепции на протяжении всего периода исследования. Критериями исключения служили: тяжелая депрессия с высоким суицидальным риском, шизофрения и другие расстройства шизофренического спектра, дистимия, биполярное аффективное расстройство, органически обусловленные психические расстройства (делирий, деменция и выраженные амнестические расстройства), алкоголизм или зависимость от ПАВ (в течение 6 месяцев до включения в исследо-

вание), острые и хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, беременность и период лактации, гиперчувствительность к эсциталопраму.

Всем включенным в программу пациентам назначалось лечение эсциталопрамом в начальной терапевтической дозе 10 мг/сут (первая группа больных), которая при отсутствии или незначительном терапевтическом ответе могла быть, по решению исследователя, повышена до 20 мг/сут (вторая группа больных) на любом визите. Продолжительность курсовой терапии составила 8 недель. Оценка состояния пациентов производилась на фоне визитов, 1-й, 2-й, 3-й, 4-й, 6-й, 8-й неделях лечения.

Всего были изучены данные обследования 223 пациентов: 151 женщины (67,7%) и 72 мужчин (32,3%), средний возраст которых составил  $42,7 \pm 12,1$  года. У больных, включенных в программу, превалировал первый эпизод депрессии (153 человека) над повторными (70 человек), а наиболее часто диагностировались: ДЭ умеренной степени (F32.1) (102 больных — 45,7%), РДР умеренной степени (F33.1) (46 больных — 20,6%) и ДЭ легкой степени (F32.0) (30 больных — 13,5%). Тяжелая степень ДЭ и РДР встречались лишь у 21 (9,4%) и 11 (5,0%) больных соответственно. Средняя длительность настоящего состояния составила  $4,2 \pm 3,5$  месяца. Продолжительность заболевания при рекуррентном депрессивном расстройстве была  $6,4 \pm 6,0$  года, учитывая среднее число ( $3,6 \pm 3,0$ ) предшествующих эпизодов.

Средний балл по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-17) составил  $23,02 \pm 6,0$ , по шкале общей оценки тяжести состояния CGI-S —  $4,1 \pm 0,8$ , по шкале самооценки депрессии BDI —  $30,96 \pm 9,9$ .

Оценка синдромальной характеристики депрессивных расстройств показала преобладание в изученной выборке пациентов с тревожной — 44,4% (99 пациентов) и тоскливой — 22% (49) депрессией. Реже наблюдалась ипохондрическая — 14,8% (33), заторможенная — 4,9% (11) депрессия и депрессия с навязчивостями — 8,5% (19). Наиболее редко депрессии оценивались как астеническая — 2,2% (5), апатическая — 1,8% (4), с психотическими симптомами — 0,9% (2) и маскированная — 0,5% (1).

Коморбидные психические расстройства наблюдались у 31 пациента (13,9%). Чаще всего депрессивное состояние сочеталось с расстройствами тревожного спектра (10 больных), соматоформным расстройством (4 больных), неврастенией (4 больных) и органическим заболеванием головного мозга (9 больных). Остальные психические расстройства встречались в единичных случаях.

Сопутствующие соматические заболевания были зарегистрированы у 143 пациентов. Преимущественно у больных отмечались заболевания сердечно-сосудистой системы (30,9% — 69 человек), желудочно-кишечного тракта (15,2% — 34 человека), эндокринной системы (8,5% — 19 человек) и неврологические нарушения (17% — 38 человек). Остальные соматические заболевания были представлены патологией дыхательной системы — у 4,9% (10 человек), дерматологически-

ми — у 3,1% (7), урологических — у 3,1% (7), аллергическими — у 2,2% (5), гинекологическими — у 0,9% (2), ревматическими — у 0,5% (1) проблемами. У 42 пациентов выявлялись заболевания в двух и более органах систем.

Предшествующую терапию психотропными препаратами разных групп получали 58,3% больных (130 человек). Сопутствующая терапия психотропными препаратами на протяжении исследования требовалась 57,4% больным (128 человек). В основном назначались транквилизаторы, гипнотики, антипсихотики или нормотимики, доза которых менялась на протяжении всего исследования.

Особенности клинической картины и динамика состояния больных оценивались с помощью клинико-психопатологического и психометрического методов с использованием индивидуальной регистрационной карты, которая включала социодемографические и клинические данные, а также квантифицированные оценочные шкалы: шкалу депрессии Гамильтона HDRS-17, общего клинического впечатления (CGI-S — тяжести заболевания и CGI-I — общего улучшения) и шкалу самооценки депрессии Бека (BDI). Нежелательные явления регистрировались на каждом визите по спонтанно предъявляемым пациентами жалобам. При статистической обработке результатов использовались методы дескриптивной статистики. Основные статистические показатели (среднее, стандартное отклонение) рассчитывались для непрерывных переменных (изменения фоновых значений и абсолютные значения на каждом этапе оценки); для категориальных переменных предусматривались подсчет количества и процентные показатели. Изменения фоновых средних баллов всех шкал анализировались с помощью U-теста по методу Манна-Уитни, теста Уилкоксона и теста  $\chi^2$  (хи-квадрат). Математическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерной программы «SPSS 16.0»

Оценка эффективности терапии проводилась с использованием следующих показателей: ремиссия (РМ) — балл по HDRS  $\leq 7$  — и время ее формирования; респонс (РС) — редукция балла по HDRS  $\geq 50\%$ ; частичный респонс (ЧРС) — редукция балла по HDRS  $\geq 25\%$ , но  $< 50\%$ ; нон-респонс (НРС) — редукция балла по HDRS  $< 25\%$ . Для оценки скорости наступления эффекта использовался показатель «первичный, или инициальный, респонс» (ПРС) — редукция баллов по HDRS на 25%.

### Результаты исследования

Анализ полученных данных показал, что 67,7% пациентов (151) на всем протяжении исследования получали эсциталопрам в дозе 10 мг (первая группа). Из них у 99,3% (150) больных сформировался РС, включая 92,7% больных (140), достигших РМ. Процент ЧРС составил 0,7% (1).

Остальным 32,3% пациентов (72), формирующих вторую группу, доза эсциталопрама была повышена до 20 мг. Из них состояния РС наблюдались у 93,1% (67) больных, включая 84,7% больных с РМ (61). ЧРС отмечался у 6,9% больных (5). Как в первой, так и во второй группе НРС отсутствовал.

Повышение дозы эсциталопрама осуществлялось с первой по шестую недели лечения: на 1-й неделе лечения доза была увеличена 18,1% (13) больных, на 2-й — 23,6% (17), на 3-й — 19,4% (14), на 4-й — 26,4% (19), на 6-й — 12,5% (9).

Формирование РМ в первой группе регистрировалось начиная со второй недели лечения (8,6%) и продолжалось до окончания исследования (8-я неделя — 6,4%) (рис. 1). Преимущественно больные достигали ремиссии с 3-й по 6-ю недели терапии эсциталопрамом. Во второй группе РМ начинала возникать позже, только с третьей недели (9,8%), а наибольшее число больных достигали ее с 4-й по 8-ю неделю. Статистически достоверные различия между группами отмечались на втором, четвертом, шестом ( $p < 0,05$ ) и восьмом ( $p < 0,001$ ) визитах.

Анализ данных редукции среднего балла по шкале HDRS (рис. 2) и CGI-S (рис. 3) в группах пациентов, которые получали дозу 10 мг/сут на всем протяжении исследования и которым доза препара-

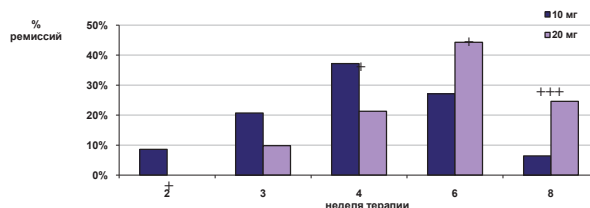


Рис. 1. Скорость формирования ремиссии в первой и второй группах терапии. Различия между группами: +  $p < 0,05$ , +++  $p < 0,001$

рата была увеличена до 20 мг/сут, показал, что у пациентов первой группы уменьшение выраженности депрессии происходило более быстрыми темпами, чем во второй группе. По причине статистически значимых различий фоновых показателей шкалы HDRS и CGI-S изучить межгрупповые различия не представлялось возможным.

Результаты динамики среднего балла по шкале CGI-I в группах без повышения (10 мг) и с повышением (20 мг) дозы эсциталопрама представлены в табл. 1. В первой группе улучшение состояния

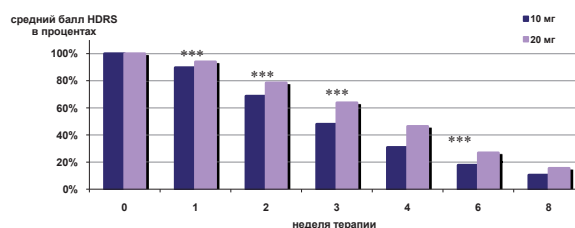


Рис. 2. Редукция показателей HDRS в первой и второй группах терапии: \*\*\*  $p < 0,001$  — различия по сравнению с фоном

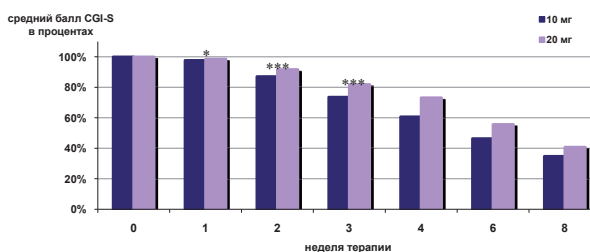


Рис. 3. Редукция показателей CGI-S в первой и второй группах терапии. Различия по сравнению с фоном: \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$

больных на первой неделе лечения отмечалось у 42,3%, на второй — у 62,3%, на третьей — у 86% и на четвертой — у 98% больных. Причем если с первой по третью недели врачи в основном регистрировали у больных незначительное улучшение состояния (39,7% — 60 больных, 47,7% — 72 больных и 49,7% — 75 больных, соответственно), то с четвертой по шестую недели — существенное улучшение (52,3% — 79 больных и 56,3% — 85 больных, соответственно), а на восьмой — выраженное улучшение (56,3% — 85).

Во второй группе редукция симптомов депрессии на первой и второй неделях терапии отмечалась лишь у 19,4% и 40,3% пациентов соответственно. На третьей и четвертой неделях в состоянии больных наблюдалось незначительное улучшение (69,4% — 50 больных и 55,6% — 40 больных, соответственно), и только с шестой по восьмую недели — существенное (59,7% — 43 больных и 45,8% — 33 больных, соответственно) и выраженное улучшение (13,9% — 10 больных и 43,1% — 31 больной, соответственно). Статистически значимые различия между группами наблюдались с 1-й по 6-ю и исчезали к 8-й неделе лечения.

Субъективная оценка пациентами уменьшения выраженности симптомов депрессии совпала с врачебной: больные первой группы отмечали более высокую скорость редукции депрессии по сравнению с больными второй группы (рис. 4).

Таким образом, с целью повышения эффективности терапии врачи повысили дозу эсциталопрама до 20 мг (преимущественно на 2–4-й неделях лечения) около трети больных. При этом в конце

исследования (8-я неделя) достигалась высокая результативность лечения, сравнимая с той, которая наблюдалась в случаях применения 10 мг. Однако скорость редукции депрессивной симптоматики у пациентов, не достигших необходимого результата при назначении 10 мг эсциталопрама и применявших 20 мг этого препарата, была меньше, в связи с чем формирование РМ достигалось не со второй, а только с третьей недели терапии.

Важной задачей данного исследования было выявление факторов, влияющих на решение врачей о повышении дозы эсциталопрама. С этой целью были проанализированы фоновые характеристики (социодемографические, клинико-психопатологические) и время формирования первичного респонса (ПРС) у пациентов первой и второй групп (табл. 2). Из социодемографических данных возраст больных существенно не влиял на повышение дозы исследуемого препарата, в то время как гендерные различия свидетельствовали о более высоком про-

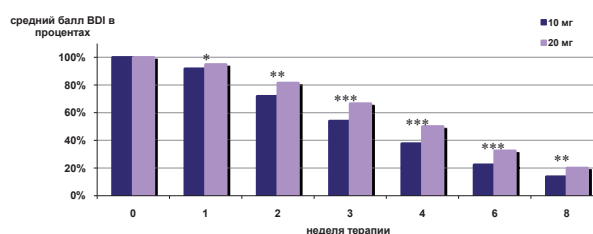


Рис. 4. Редукция среднего балла BDI в первой и второй группах терапии. Различия по сравнению с фоном: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Таблица 1. Динамика среднего балла по шкале CGI-I в первой и второй группах терапии

Группа	Оценка по шкале CGI	Неделя терапии					
		1	2	3	4	6	8
10 мг (151)	5 — незначительное ухудшение	—	1,3% (2)	—	—	—	—
	4 — состояние без перемен	57,7% (87)	36,4% (55)	13,2% (20)	2,0% (3)	0,7% (1)	0,7% (1)
	3 — незначительное улучшение	39,7% (60)	47,7% (72)	49,7% (75)	33,8% (51)	13,9% (21)	6,0% (9)
	2 — существенное улучшение	2,6% (4)	14,6% (22)	31,1% (47)	52,3% (79)	56,3% (85)	37,1% (56)
	1 — выраженное улучшение	—	—	6,0% (9)	11,9% (18)	29,1% (44)	56,3% (85)
20 мг (72)	5 — незначительное ухудшение	—	—	—	—	—	—
	4 — состояние без перемен	80,6% (58)	59,7% (43)	16,7% (12)	5,6% (4)	1,4% (1)	—
	3 — незначительное улучшение	19,4% (14)	37,5% (27)	69,4% (50)	55,6% (40)	25% (18)	11,1% (8)
	2 — существенное улучшение	—	2,8% (2)	9,7% (7)	36,1% (26)	59,7% (43)	45,8% (33)
	1 — выраженное улучшение	—	—	4,2% (3)	2,8% (2)	13,9% (10)	43,1% (31)
Статистическая значимость различий		$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	Нет ( $p = 0,19$ )

центе лиц мужского пола среди больных второй группы (38,9% по сравнению с 29,1%). К клиническим параметрам, имеющим наибольшее значение в качестве предикторов повышения доз препарата, относились: степень тяжести депрессии, наличие предшествующих эпизодов и их число, синдромальная структура депрессивного симптомокомплекса и средние фоновые показатели HDRS, CGI-S и BDI. Так, первую группу в основном составили больные с депрессией легкой ( $p < 0,001$ ) и умеренной степени тяжести, с первичным эпизодом ( $p < 0,05$ ), с меньшей длительностью заболевания и числом предшествующих эпизодов в случае рекуррентного течения ( $p < 0,05$ ), с более низкими показателями HDRS, CGI-S ( $p < 0,001$ ) и BDI ( $p < 0,05$ ) и преимущественно тревожной депрессией ( $p < 0,05$ ). Вторую группу составили пациенты с тяжелой и средней тяжести депрессией, чаще протекающей с симптомами навязчивостей, рекуррентным течением, с большей длительностью заболевания и большим числом предшествующих эпизодов, с более высокими значениями среднего балла HDRS, BDI и CGI-S.

Анализ соотношения фоновых характеристик больных и времени повышения дозы препарата показал, что наиболее значимым показателем быстроты повышения дозы эсциталопрама являлась тяжесть депрессии. Так, при тяжелой депрессии повышение дозы до 20 мг/сут происходило преимущественно на первой неделе курсовой терапии (табл. 3). При этом быстрота повышения доз эсциталопрама с 10 мг до 20 мг коррелировала с выра-

женностью редукции депрессивной симптоматики и скоростью формирования РМ. Так, скорость редукции фоновых показателей HDRS между подгруппами пациентов, которым доза эсциталопрама была повышена на первой, второй и третьей неделях, по сравнению с группой больных, которым препарат был увеличен на шестой неделе, с 4-го визита достигала статистически значимого уровня вплоть до окончания исследования (рис. 5).

Время повышения дозы эсциталопрама также оказывало существенное влияние на скорость формирования ремиссии. Так, при повышении дозы эсциталопрама до 20 мг/сут в течение первых трех недель терапии пациенты в большинстве случаев достигали ремиссии на третьей, четвертой и шестой неделях, а при более позднем увеличении дозы — с шестой по восьмую неделю (рис. 6).

Оценка динамики симптомов депрессии самими больными в целом совпадала с объективной. Пациенты отмечали улучшение своего состояния уже на первой неделе лечения, что выражалось в регистрации статистически достоверных различий по сравнению с фоновыми показателями шкалы BDI (рис. 7). Однако статистически значимой зависимости между скоростью повышения дозы препарата и степенью улучшения субъективной оценки состояния пациентами выявлено не было.

Данные редукции шкалы CGI-S (рис. 8) в целом отражали сходные со шкалой HDRS тенденции.

Изучение соотношения времени повышения дозы и оценки динамики состояния по шкале

Таблица 2. Фоновые характеристики пациентов как предпосылка к повышению дозы

Показатель		10 мг (n = 151)	20 мг (n = 72)	p
Средний возраст, годы		42,3 ± 12,3	43,4 ± 11,3	
Пол, % (абс.)	Мужской	29,1% (44)	38,9% (28)	
	Женский	70,9% (107)	61,1% (44)	
Степень тяжести ДР, % (абс.)	Легкая	24,5% (37)	8,3% (6)	
	Умеренная	66,2% (100)	66,7% (48)	
	Тяжелая	9,3% (14)	25% (18)	$p < 0,001$
Первичность/повторность ДР, % (абс.)	Первичный (ДЭ)	72,8% (110)	59,7% (43)	$p < 0,05$
	Повторный (РДР)	27,2% (41)	40,3% (29)	
Длительность заболевания (при РДР), годы		5,7 ± 5,0	7,5 ± 7,1	
Число предшествующих эпизодов (при РДР)		3,2 ± 2,3	4,3 ± 3,8	$p < 0,05$
Длительность настоящего состояния, мес.		4,2 ± 3,7	4,1 ± 3,1	
Синдромальная характеристика депрессии, % (абс.)	Тревожная	49,7% (75)	33,3% (24)	$p < 0,05$
	Тоскливая	19,9% (30)	26,4% (19)	
	Ипохондрическая	13,9% (21)	16,7% (12)	
	Депрессия с навязчивостями	6,0% (9)	13,9% (10)	$p < 0,05$
	Заторможенная	4,0% (6)	6,9% (5)	
Другие		6,6% (10)	2,8% (2)	
Средний балл HDRS		21,8 ± 5,5	25,5 ± 6,2	$p < 0,001$
Средний балл CGI-S		3,9 ± 0,8	4,4 ± 0,7	$p < 0,001$
Средний балл BDI		29,7 ± 9,6	33,5 ± 10,1	$p < 0,05$

Показатель	Неделя повышения дозы						
Средний возраст, годы		1 (n = 13)	2 (n = 17)	3 (n = 14)	4 (n = 19)	6 (n = 9)	
		43,9 ± 11,4	44,8 ± 13,0	42,2 ± 10,4	41,5 ± 11,5	46,1 ± 8,8	
Пол, % (абс.)	Мужской	46,2% (6)	41,2% (7)	21,4% (3)	42,1% (8)	44,4% (4)	
	Женский	53,8% (7)	58,8% (10)	78,6% (11)	57,9% (11)	55,6% (5)	
Степень тяжести ДР, % (абс.)	Легкая	7,7% (1)	11,8% (2)	(0)	10,5% (2)	11,1% (1)	
	Умеренная	38,5% (5)	76,4% (13)	78,6% (11)	68,4% (13)	66,7% (6)	
	Тяжелая	53,8% (7)	11,8% (2)	21,4% (3)	21,0% (4)	22,2% (2)	
		p1-p2 < 0,05		p1-p3 = 0,08		p1-p4 = 0,06	
Первичность/повторность ДР, % (абс.)	Первичный (ДЭ)	69,2% (9)	64,7% (11)	71,4% (10)	68,4% (13)	55,6% (5)	
	Повторный (РДР)	30,8% (4)	35,3% (6)	28,6% (4)	31,6% (6)	44,4% (4)	
Длительность заболевания (при РДР), годы		9,9 ± 10,6	9,2 ± 5,9	4,6 ± 2,4	8,0 ± 8,2	6,1 ± 3,9	
Число предшествующих эпизодов (при РДР)		5,1 ± 3,0	4,8 ± 3,9	3,8 ± 3,2	4,8 ± 5,4	3,0 ± 1,3	
Длительность настоящего состояния, мес.		3,2 ± 2,4	4,4 ± 2,9	4,7 ± 3,9	3,9 ± 2,7	3,1 ± 1,9	
Синдромальная характеристика депрессии, % (абс.)	Тревожная	46,2% (6)	29,4% (5)	7,1% (1)	47,4% (9)	33,3% (3)	
				p1-p3 < 0,05			
	Тоскливая	30,8% (4)	23,5% (4)	42,9% (6)	10,5% (2)	33,3% (3)	
	Ипохондрическая	7,7% (1)	11,8% (2)	21,4% (3)	31,6% (6)	(0)	
	Депрессия с навязчивостями	7,7% (1)	29,4% (5)	14,3% (2)	5,3% (1)	11,1% (1)	
	Заторможенная	(0)	5,9% (1)	14,3% (2)	(0)	22,2% (2)	
Другие	7,7% (1)	(0)	(0)	5,3% (1)	(0)		
Средний балл HDRS		27,5 ± 6,5	26,1 ± 7,5	24,9 ± 6,7	24,1 ± 4,2	25,0 ± 4,3	
Средний балл CGI-S		4,6 ± 0,6	4,3 ± 0,9	4,2 ± 0,7	4,3 ± 0,6	4,6 ± 0,5	
Средний балл BDI		37,2 ± 10,4	34,3 ± 9,1	31,8 ± 8,4	32,1 ± 9,1	30,9 ± 12,4	

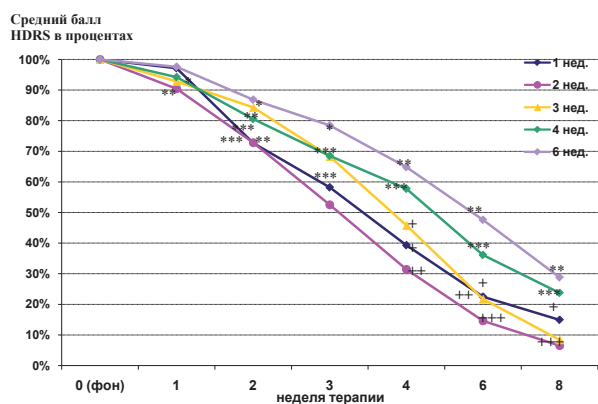


Рис. 5. Соотношение времени повышения дозы и скорости редукции среднего балла HDRS

Различия по сравнению с фоном: \* p < 0,05 — 1 нед. p1, p3, 2 нед. p6, 3 нед. p6; \*\* p < 0,01 — 1 нед. p2, p4, 2 нед. p1, p3, 4-6 нед. p6; \*\*\* p < 0,001 — 2 нед. p2, p4, 3-8 нед. p1, p2, p3, p4.  
 Различия между группами: \* p < 0,05 — 4 нед. p6-p1, p6-p2, p6-p3, 6 нед. p6-p1, p4-p3, 8 нед. p6-p1, p4-p3; \*\* p < 0,01 — 4 нед. p4-p2, 6 нед. p4-p2, p6-p3, 8 нед. p4-p2; \*\*\* p < 0,001 — 6 нед. p6-p2, 8 нед. p6-p2, p6-p3

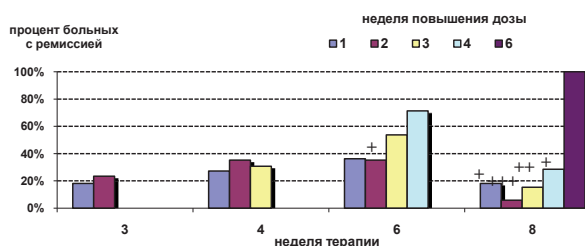


Рис. 6. Соотношение времени повышения дозы и скорости формирования ремиссии: \* p4-p2, p6-p1, p6-p4 < 0,05; \*\* p6-p3 < 0,01; \*\*\* p6-p2 < 0,001

CGI-I выявило следующие особенности: чем раньше производилось повышение дозы, тем быстрее и чаще (в конце терапии) состояние больных оценивалось как «существенное улучшение» и «выраженное улучшение» (табл. 4). Наилучшие результаты к окончанию терапии были отмечены среди больных, которым дозы были увеличены с 1-й по 3-ю недели лечения, а наихудшие — на 6-й неделе: ни в одном случае динамика состояния не была оценена как «выраженное улучшение». Однако зависимость между оценкой состояния по данной шкале и решением о повышении дозы не была обнаружена.

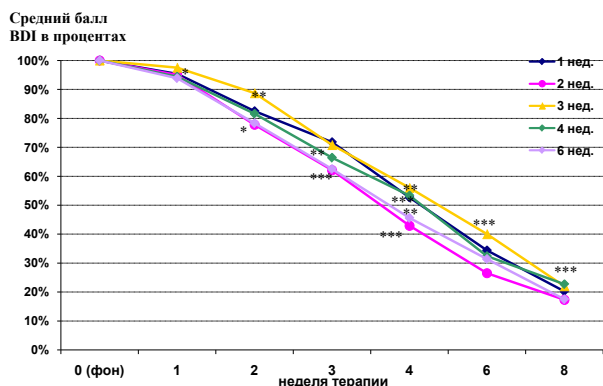


Рис. 7. Соотношение времени повышения дозы и скорости редукции среднего балла BDI

Различия по сравнению с фоном: \*  $p < 0,05$  — 1 нед. р1, р2, р3, р4, р6, 2 нед. р6; \*\*  $p < 0,01$  — 2 нед. — р1, р2, р3, р4, 3 нед. — р1, р3, р4, р6, 4 нед. р1, р3, р6, 6 нед. р6, 8 нед. р6; \*\*\*  $p < 0,001$  — 3 нед. р2, 4 нед. р2, р4, 6 нед. р1, р2, р3, р4, 8 нед. р1, р2, р3, р4

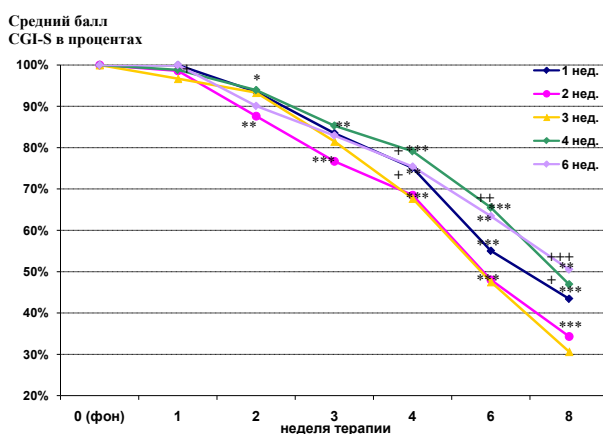


Рис. 8. Соотношение времени повышения дозы и скорости редукции среднего балла CGI-S

Различия по сравнению с фоном: \*  $p < 0,05$  — 2 нед. р1, р3, р4, р6; \*\*  $p < 0,01$  — 2 нед. р2, 3 нед. р1, р3, р4, р6, 4 нед. р6, 6 нед. р6, 8 нед. р6, \*\*\*  $p < 0,001$  — 3 нед. р2, 4 нед. р1, р2, р3, р4, 6 нед. р1, р2, р3, р4, 8 нед. р1, р2, р3, р4. Различия между группами: \*  $p < 0,05$  — 1 нед. р1–р3, 4 нед. р1–р3, р3–р4, р3–р6, 6 нед. р2–р6, 8 нед. р3–р4; \*\*  $p < 0,01$  — 6 нед. р2–р4, р3–р4, р3–р6, 8 нед. р2–р6; \*\*\*  $p < 0,001$  — 8 нед. р3–р6

Важным показателем эффективности терапии является первичный респонс (ПРС) — редукция баллов по HDRS на 25%, — обозначаемый в литературе как «процесс-предиктор» (Trivedi M.H., Kurian V.T., Grannemann V.D., 2007). Работы, посвященные зависимости времени наступления ПРС и скорости формирования РМ, показали, что ранний ПРС в процессе терапии способствует повышению частоты и скорости формирования РМ (Аведисова А.С., 2011; Вазагаева Т.И., 2009; Nierenberg A.A. et al., 2000; Van H.L. et al., 2008). Данные настоящего исследования, подтверждая важность этого показателя, выявили отчетливую зависимость между временем наступления ПРС и выбором врачом дозы эсциталопрама (рис. 9). ПРС наиболее часто регистрировался на второй и третьей неделях терапии — 47,5% (106) и 32,3%

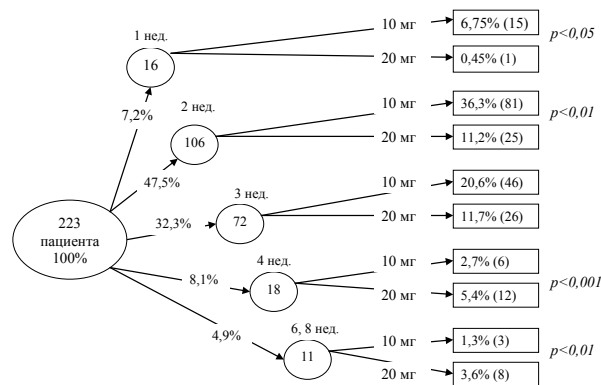


Рис. 9. Соотношение времени наступления ПРС и повышения дозы эсциталопрама

(72) соответственно. В первую и вторую недели доза эсциталопрама повышалась незначительному количеству больных — 0,45% (1) и 11,7% (26) соответственно; не повышалась — 6,75% (15) и 36,3% (81) соответственно. Различия между группами с дозой 10 мг/сут и 20 мг/сут достигали статистически значимого уровня. На третьей неделе статистические различия уже не выявлялись — из 32,3% больных с ПРС 11,7% (26) пациентов доза препарата была повышена, а 20,6% (46) не повышалась. На четвертом и шестом визитах число пациентов, достигших первичного респонса, уменьшалось — 8,1% (18) и 4,9% (11) соответственно, — что чаще способствовало принятию решения о повышении дозы эсциталопрама 5,4% (12) и 3,6% (8). На этих визитах различия в количестве больных, которым сохранялась доза 10 мг/сут и которым доза препарата была увеличена до 20 мг/сут, были статистически значимыми ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  соответственно).

Анализ времени повышения дозы эсциталопрама и скорости наступления ПРС и РС показал, что чем позже наступали ПРС и РС, тем чаще врачами принималось решение о повышении дозы препарата (табл. 5 и 6). ПРС, как правило, наступал в течение одной или двух, реже трех недель после повышения дозы (в случае его отсутствия до визита повышения). РС чаще наступал через 2–3 недели, реже — 4–6 недель после повышения дозы (из всех пациентов-респондеров у 71,6% РС наблюдался после повышения дозы, и у 28,4% он наступал к визиту повышения).

#### Нежелательные явления

Нежелательные явления (НЯ) при терапии эсциталопрамом наблюдались лишь у 50 пациентов (22,4%). Всего было зарегистрировано 72 случая НЯ, в среднем 0,32 на 1 пациента. Наиболее распространенными были жалобы вегетативного характера на тошноту (25%), головную боль (11,1%), запоры и головокружение (по 8,3%). Реже встречались НЯ в виде сухости во рту (5,6%), тахикардии, снижения веса, дневной сонливости, потливости (по 4,2%). Остальные НЯ, такие, как повышение

**Таблица 4. Соотношение времени повышения дозы и оценки динамики состояния CGI-I, % (абс.)**

Группа	Оценка по шкале CGI	Неделя терапии					
		1	2	3	4	6	8
1 нед.	4	92,7% (12)	61,5% (8)	15,4% (2)	15,4% (2)	7,7% (1)	–
	3	7,7% (1)	38,5% (5)	76,9% (10)	15,4% (2)	15,4% (2)	15,4% (2)
	2	–	–	–	61,5% (8)	53,8% (7)	46,2% (6)
	1	–	–	7,7% (1)	7,7% (1)	17,6% (3)	38,5% (5)
					p1–p4 < 0,001		
2 нед.	4	58,8% (10)	47,1% (8)	17,6% (3)	–	–	–
	3	41,2% (7)	41,2% (7)	52,9% (9)	41,2% (7)	70,6% (12)	–
	2	–	11,8% (2)	17,6% (3)	58,8% (10)	23,5% (4)	47,1% (8)
	1	–	–	11,8% (2)	–	5,9% (1)	52,9% (9)
		p2–p1 < 0,05, p2–p6 < 0,05			p2–p4 < 0,01		p2–p6 < 0,001
3 нед.	4	85,7% (12)	64,3% (9)	21,4% (3)	–	–	–
	3	14,3% (2)	35,7% (5)	57,2% (8)	57,2% (8)	14,3% (2)	–
	2	–	–	21,4% (3)	35,7% (5)	50% (7)	28,6% (4)
	1	–	–	–	7,1% (1)	35,7% (5)	71,4% (10)
					p3–p4 < 0,05	p3–p4 < 0,05 p3–p6 < 0,05	p3–p4 < 0,05 p3–p6 < 0,01
4 нед.	4	79% (15)	63,1% (12)	15,7% (3)	5,3% (1)	–	–
	3	21,0% (4)	36,9% (7)	79% (15)	89,4% (17)	26,3% (5)	15,7% (3)
	2	–	–	5,3% (1)	5,3% (1)	68,4% (13)	47,4% (9)
	1	–	–	–	–	5,3% (1)	36,9% (7)
							p4–p6 < 0,05
6 нед.	4	100% (9)	66,7% (6)	11,1% (1)	11,1% (1)	–	–
	3	–	33,3% (3)	88,9% (8)	66,7% (6)	55,6% (5)	66,7% (6)
	2	–	–	–	22,2% (2)	44,4% (4)	33,3% (3)
	1	–	–	–	–	–	–

**Таблица 5. Соотношение времени повышения дозы препарата и скорости наступления ПРС**

Неделя повышения дозы	Процент больных с ПРС					
	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.
1 нед.	–	61,5%	30,8%	7,7%	–	–
	p	p1–p4 < 0,05, p1–p6 < 0,05				
2 нед.	–	47,1%	47,1%	5,8%	–	–
	p	p2–p6 < 0,05		p2–p3 < 0,05		
3 нед.	–	28,6%	28,6%	35,7%	7,1%	–
	p			p3–p4 < 0,05		
4 нед.	5,3%	26,3%	36,8%	5,3%	21,1%	5,3%
	p			p4–p6 < 0,05		
6 нед.	–	–	33,3%	44,4%	11,1%	11,1%

АД, снижение либидо, нарушение засыпания, усиление тревоги, тремор, раздражительность и т. д., встречались в единичных случаях (не более 2,7%).

Наибольшее число НЯ (рис. 10) возникало на первой неделе лечения эсциталопрамом (34,8%). Дальнейшая динамика НЯ характеризовалась уменьшением их числа и выраженности. Так, на



Неделя повышения дозы	Процент больных с РС				
	2 нед.	3 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.
1 нед.	8,3%	16,7%	50%	16,7%	8,3%
2 нед.	—	47,1%	41,2%	11,7%	—
	p	p2–p4 < 0,05 p2–p6 < 0,05			
3 нед.	—	14,4%	42,8%	35,7%	7,1%
4 нед.	—	12,5%	43,8%	37,5%	6,2%
6 нед.	—		12,5%	75%	12,5%
	p			p6–p1 < 0,05 p6–p2 < 0,01	

второй неделе НЯ регистрировалась в 25,5% случаев, на третьей — в 18%, а на четвертой — в 9,3%. На шестой и восьмой неделях наблюдения число НЯ не превышало 3,3–3,7% и сохранялось практически на постоянном уровне.

Анализ числа НЯ в зависимости от принимаемых доз эсциталопрама показал, что в первой группе больных было зафиксировано 41 НЯ у 43 больных (28,5%), а во второй группе пациентов — 31 НЯ у 17 больных (23,6%). Таким образом, если в первой группе на одного пациента приходилось в среднем 0,27 НЯ, то во второй группе эта цифра была почти в 2 раза выше (0,43).

Как правило, доза эсциталопрама повышалась тем позже, чем большее число НЯ возникало у больных с 1-й недели терапии (рис. 11). Однако повышение дозы не сопровождалось увеличением числа НЯ. Более того, отмечалась некоторая тенденция к уменьшению числа НЯ после повышения дозы, отражающая выявленную для всей выборки общую закономерность снижения частоты НЯ на протяжении всего периода лечения. Так, повышение дозы препарата на 2-й, 3-й и 4-й неделе сопровождалось последующим уменьшением числа НЯ.

Несмотря на общее снижение числа НЯ в процессе терапии, их спектр имел тенденцию к расширению в зависимости от времени повышения доз препарата. Так, в подгруппах больных с повышением дозы на 1-й и 2-й неделях спектр НЯ ограничивался вегетативными нарушениями, тогда как при повышении доз на более поздних визитах к вегетативным присоединялись соматические и психические НЯ.

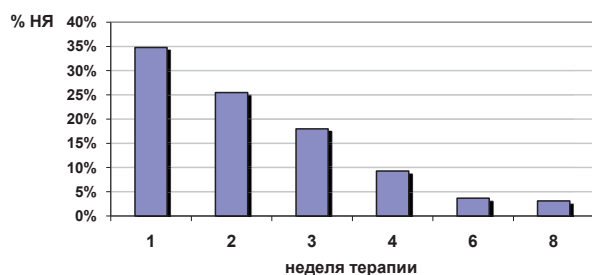


Рис. 10. Динамика НЯ при терапии эсциталопрамом

### Заключение

Проведенная натуралистическая программа, целями которой являлись обоснование валидности и определение предпосылок к повышению дозы эсциталопрама с 10 мг до 20 мг в случае недостаточного эффекта, показала распространенность такого подхода среди общепрактикующих психиатров (32,3% пациентов в процессе лечения была повышена доза до 20 мг) и его обоснованность. Увеличение дозы эсциталопрама приводило к повышению эффективности терапии (93,0%) и частоты ремиссий (84,7%), сравнимыми с таковыми при приеме больными начальной дозы (92,7% и 99,3% соответственно). В группе больных с увеличением дозы респонс в 71,6% случаев и ремиссия в 100% случаев формировались только после повышения дозы. При этом скорость редукции депрессивной симптоматики и формирования ремиссии зависела от времени повышения доз препарата — чем раньше повышалась доза эсциталопрама, тем быстрее достигался необходимый результат.

К числу факторов, определяющих повышение дозы эсциталопрама в данной натуралистической программе, относились мужской пол, тяжесть депрессии, рекуррентное течение заболевания, число предшествующих эпизодов депрессии и ее синдромальная структура. Более персонализированным фактором, предопределяющим повышение дозы антидепрессанта, являлся первичный респонс (ПРС), который рассматривается А.С. Аведисовой (2011) как независимый предиктор частоты и скорости

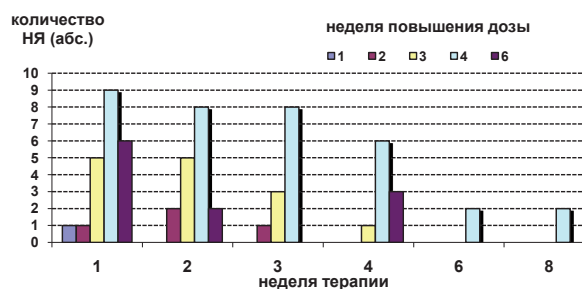


Рис. 11. Динамика НЯ в подгруппах пациентов с повышением дозы эсциталопрама

достижения ремиссии, определяющий новую стратегию повышения эффективности терапии депрессивных расстройств. Настоящая натуралистическая программа показала, что врачи в своей ежедневной практике учитывают этот показатель, чаще принимая решение о повышении дозы эсциталопрама при позднем наступлении ПРС.

Переносимость эсциталопрама в данном исследовании была хорошей (всего в среднем 0,32 НЯ на 1 пациента) и не зависела от его дозы, в большей степени отражая тенденцию к уменьшению числа НЯ на протяжении всего периода лечения.

### Литература

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. М.: Медицина, 2000. 225 с.
2. Аведисова А.С. Новая стратегия повышения эффективности терапии депрессивных расстройств, определяемая первичным ответом // Психиатрия и психофармакотерапия. 2011. № 2.
3. Бородин В.И., Канаева Л.С., Захарова К.В., Миронова Н.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата «Ципралекс» (эсциталопрам) при терапии легких и умеренно выраженных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. № 5. С. 287–291.
4. Вазагаева Т.И. Качество и стойкость ремиссии при применении антидепрессантов и трансперсональной психотерапии у больных с депрессивными расстройствами // Рос. психиатр. журн. 2009. С. 658–665.
5. Мазо Г.Э., Горбачев С.Э., Петрова Н.Н. Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008. Вып. 2, сер. 11. С. 87–96.
6. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // Русский медицинский журнал. 2005. № 12 (13). С. 852–857.
7. Смулевич А.Б. Депрессия как общемедицинская проблема: вопросы клиники и терапии // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 3 (8). С. 4–10.
8. Baker C.B., Woods S.W. Is there a SSRI dose response in treating major depression? The case for re-analysis of current data and for enhancing future study design // *Depress Anxiety*. 2003. Vol. 17. P. 10–18.
9. Benkert O., Szegedi A., Wetzell H. et al. Dose escalation vs continued doses of paroxetine and maprotiline: a prospective study in depressed outpatients with inadequate treatment response // *Acta Psychiatr. Scand.* 1997. Vol. 95. P. 288–296.
10. Bollini P., Pampallona S., Tibaldi G. et al. Effectiveness of antidepressants: meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials // *Br. J. Psychiatry*. 1999. Vol. 174. P. 297–303.
11. Cipriani A., Furukawa T., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // *Lancet*. Vol. 373. № 9665. P. 746–758.
12. Dornseif B.E., Dunlop S.R., Potvin J.H., Wernicke J.F. Effect of dose escalation after low-dose fluoxetine therapy // *Psychopharmacol. Bull.* 1998. Vol. 25. P. 71–79.
13. Fava M., Alpert J., Nierenberg A. et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine vs lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002. Vol. 22. P. 379–387.
14. Fava M., Rosenbaum J.F., McGrath P.J. et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study // *Am. J. Psychiatry*. 1994. Vol. 151. P. 1372–1374.
15. Frank E., Kupfer D.J. Axis II personality disorders and personality features in treatment-resistant and refractory depression, in *Treatment Strategies for Refractory Depression* / Edited by Roose S.P., Glassman A.H. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1990. P. 207–221.
16. Kasper S., Stein D.J., Loft H., Nil R. Escitalopram in the treatment of social anxiety disorder: randomised, placebo-controlled, flexible-dosage study // *British Journal of Psychiatry*. 2005. Vol. 186. P. 222–226.
17. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis // *J. Psychiatry Neurosci.* 2006. Vol. 31 (2). P. 122–131.
18. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis / *January*, 2009. Vol. 25, № 1. P. 161–175.
19. Licht R.W., Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment: a randomised study of extended duration of treatment, dose increase or mianserin augmentation // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2002. Vol. 161. P. 143–151.
20. Nierenberg A.A., Farabaugh A.H., Alpert J.E. et al. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment // *Am. J. Psychiatry*. 2000. Vol. 157. № 9. P. 1423–1428.
21. Perry P.J., Zeilmann C., Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994. Vol. 14. P. 230–240.
22. Quitkin F.M., Petkova E., McGrath P.J. et al. When should a trial of fluoxetine for major depression be declared failed? // *Am. J. Psychiatry*. 2003. Vol. 160. P. 734–740.
23. Rapaport M.H., Bose A., Hongjie Z. Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes // *J. Clin. Psych.* 2004. Vol. 65. P. 44–49.
24. Rash A., Bose A. Эсциталопрам в клинической практике (результаты открытого натуралистического исследования) (расширенный реферат) // *Психиатр. и психофармакотер.* 2005. Т. 7, № 6. С. 356–363.

25. Ruhe H.G., Huyser J., Swinkels J.A., Schene A.H. Dose escalation for insufficient response to standard dose selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder: systematic review // *Br. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 189. P. 309–316.
26. Stimpson N. Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression // *Br. J. of Psychiatry*. 2002. Vol. 81. P. 284–294.
27. Trivedi M.H., Kurian B.T., Grannemann B.D. Clinical predictors in major depressive disorder // *Prim. Psychiatry*. 2007. Vol. 14. № 6. P. 47–53.
28. Trivedi M.H., Rush A.J., Gaynes B.N. et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(\*)D measurement-based care // *Neuropsychopharmacology*. 2007. Vol. 32. P. 2479–248.
29. Trivedi M.H., Morris D.W., Grannemann B.D., Mahadi S. Symptom clusters as predictors of late response to antidepressant treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 2005. Vol. 66. P. 1064–1070.
30. Schweizer E., Rickels K., Amsterdam J.D. et al. What constitutes an adequate antidepressant trial for fluoxetine? // *J. Clin. Psychiatry*. 1990. Vol. 51. P. 8–11.
31. Ulrich S., Lauter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression // *Clin. Pharmacokinet*. 2002. Vol. 41. P. 853–876.
32. Van H.L., Schoevers R.A., Kool S. et al. Does early response predict outcome in psychotherapy and combined therapy for major depression? // *J. Affect. Disord*. 2008. Vol. 105 (1–3). P. 261–265.

**Сведения об авторе**

**Аведисова Алла Сергеевна** — д. м. н., профессор, руководитель отделения новых средств и методов терапии Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского.  
E-mail: aavedisova@mail.ru

---