

УДК 616.8-008.64-031.82-085.217.34

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭСЦИТАЛОПРАМА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Большое депрессивное расстройство (БДР) является широко распространенным и серьезным психическим состоянием, связанным со значительными общественными последствиями. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году БДР будет занимать второе место после ишемической болезни сердца как общая причина инвалидности и бремени заболеваний. Экономический ущерб, связанный с депрессией и ее лечением, оценивают в \$ 6 млрд в Канаде, \$ 83 млрд в США и € 118 млрд в Европе.

Существует множество доказанно эффективных психотерапевтических и фармакологических методов лечения БДР. Антидепрессанты остаются основой лечения БДР, особенно для лиц с умеренной и тяжелой депрессией. Новые антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), норадреналина (СИОЗН), и препараты с новыми механизмами действия вызывают меньше побочных эффектов и более безопасны при передозировке по сравнению с трициклическими антидепрессантами и ингибиторами моноаминоксидазы. В связи с этим в большинстве клинических руководств новые антидепрессанты рассматриваются как препараты первой линии лечения БДР.

Эсциталопрам — антидепрессант группы СИОЗС, который в химическом отношении представляет собой S-энантиомер рацемического циталопрама, обладающий дополнительным модулирующим влиянием на аллостерические сайты связывания на поверхности протеинов-переносчиков серотонина. Во многих плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях была показана высокая эффективность эсциталопрама в лечении БДР. Более того, по результатам некоторых работ сообщается, что эсциталопрам характеризуется более высокой эффективностью и переносимостью по сравнению с другими СИОЗС и препаратами других групп.

К сожалению, сравнительная оценка эффективности антидепрессантов является непростой задачей. На сегодняшний день плацебо-контролируемые рандомизированные исследования остаются золотым стандартом изучения эффективности лечения. Но большинство исследований по изучению эффектив-

ности антидепрессантов при БДР разрабатывали для демонстрации разницы между активным веществом и плацебо, и потому они, как правило, не обладают достаточной мощностью для выявления небольших, но клинически значимых отличий между двумя активными препаратами.

В связи с ограничениями, характерными для рандомизированных контролируемых исследований, для оценки сравнительной эффективности все чаще применяют метааналитический метод. Последний позволяет синтезировать данные многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний и в некоторых случаях увеличить мощность для выявления различий между препаратами. Сведения о методологии, независимо от типа метаанализа, являются очень важными для интерпретации результатов. Критерии отбора исследований для включения в метаанализ являются, пожалуй, самым важным аспектом. Результаты могут существенно различаться в зависимости от этих критериев. Другие важные факторы включают определение первичных и вторичных конечных точек, продолжительность исследования, сопоставимость доз, оценку неоднородности и искажений.

Целью систематического обзора Ali и Lam (Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада), о котором пойдет речь в данной публикации, была оценка критически важных доказательств в отношении сравнительной эффективности и переносимости эсциталопрама.

Методы

Авторы провели поиск релевантных публикаций, используя следующие ключевые слова: эсциталопрам, депрессия, метаанализ, обобщенный анализ и систематический обзор. Включали исследования, в которых проводили синтез результатов рандомизированных контролируемых исследований методом обобщенного анализа и метаанализа.

Во всех исследованиях, включенных в данный анализ, для первичной оценки эффективности применяли шкалу оценки депрессии MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) или HAM-D (Hamilton Depression Scale). Результаты

включенных исследований были сведены и выражены в следующих показателях: взвешенная и стандартная разность средних оценок по MADRS или HAM-D, доля пациентов, ответивших на лечение, сроки достижения ремиссии и доля пациентов, выбывших в связи с неблагоприятными событиями. Ответ на терапию, кроме отдельно отмеченных особенностей, определяли как снижение оценки по MADRS или HAM-D на 50 % и более. В результате исходного поиска было выявлено 98 статей, из которых 24 соответствовали критериям включения (16 обобщенных анализов и 6 метаанализов).

Обсуждение

В этом систематическом обзоре анализировали исследования, в которых методом совокупного анализа или метаанализа изучали сравнительную эффективность эсциталопрама. В связи с разными критериями включения и статистической методологией включенных исследований прямые сравнения представляются затруднительными. Кроме того, постоянно проводятся новые исследования.

В целом по результатам обобщенного анализа исследований (Kennedy и соавторы, 2009) и сетевого метаанализа (Cirigliani и соавторы, 2009) сообщается о превосходстве эсциталопрама над другими препаратами сравнения, хотя в одном модифицированном сетевом метаанализе авторы такого превосходства не выявили (Gartlehner и соавторы, 2008). Несмотря на это, существуют сильные доказательства того, что эсциталопрам превосходит по эффективности другие препараты группы СИОЗС. По данным обобщенного анализа и метаанализа исследований, эсциталопрам статистически достоверно превосходил циталопрам по эффективности (1,13 — 1,73 по MADRS), доле пациентов, ответивших на терапию (7,0 — 8,3 %), и показателю достижения ремиссии (5,1 — 17,6 %). По результатам объединенного анализа двух исследований с применением пароксетина также сообщалось о превосходстве эсциталопрама по этим показателям. Подобным образом в обобщенном сравнении эсциталопрама со всеми СИОЗС (12 исследований) также наблюдали существенные отличия в пользу эсциталопрама, хотя эти отличия были меньше.

Эффективность эсциталопрама по сравнению с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и другими препаратами менее изучена. В объединенных исследованиях было показано значительное превосходство эсциталопрама над дулоксетином и отсутствие разницы по сравнению с венлафоксином, но в 2 метаанализах никакой разницы между эсциталопрамом и этими двумя препаратами не было выявлено. Подобным образом в объединенном анализе отмечали превосходство эсциталопрама над двумя СИОЗСН, а по данным метаанализа большей эффективностью перво-

го не отмечали. Причиной подобного расхождения результатов может быть малое количество доступных рандомизированных контролируемых исследований и то, что совокупный анализ данных пациентов позволяет с большей мощностью выявлять различия по сравнению с метаанализом. Примечательно, что при сравнении эсциталопрама с бупропионом (совокупный анализ двух исследований) не отмечали различий, но в этом анализе группа пациентов, принимавших бупропион, существенно не отличалась от группы плацебо в плане достижения первичной конечной точки, в то время как группа эсциталопрама отличалась по этому показателю.

Несмотря на существующие доказательства, свидетельствующие о превосходстве эсциталопрама над СИОЗН, до сих пор существуют споры о клинической значимости этих различий. Например, результаты объединенных и метааналитических исследований с циталопрамом схожи, но не все авторы рассматривают их как клинически значимые. Один из основных вопросов — отсутствие единого мнения в отношении определения минимального клинически значимого различия (MCID) между изучаемым препаратом и плацебо. Одним из предлагаемых критериев MCID для антидепрессантов является разница по MADRS в 2 балла или разница в показателе ответа в 10 %. Кроме того, неясно, стоит ли применять одинаковые критерии MCID при сравнении активных препаратов и при сравнении с плацебо. Если так, то для того чтобы рассматриваться как более эффективный, изучаемый антидепрессант должен на 2 балла по MADRS превосходить препарат сравнения или на 4 балла — плацебо; подобный неадекватно высокий порог представляется труднодостижимым. В связи с этим некоторые исследователи предположили, что MCID между двумя активными препаратами должно составлять половину от MCID для сравнения препарата с плацебо, то есть минимум 1 балл по MADRS или 5 % разницы в ответе. Если использовать эти критерии MCID, то превосходство эсциталопрама над другими СИОЗС рассматривалось бы как клинически значимое.

В связи с высоким ответом на плацебо в клинических исследованиях некоторые исследователи предложили применять методы повышения чувствительности анализа с целью выявления клинически значимых различий между антидепрессантами. Одним из таких методов является анализ подгрупп пациентов с более тяжелыми исходными симптомами. Их обычно определяют как MADRS 30 или HAM-D 25; такие пациенты могут лучше отвечать на лечение препаратом и/или в меньшей степени отвечать на плацебо, что упрощает выявление специфических эффектов активных препаратов. В данной работе изучали подгруппы пациентов с тяжелой депрессией и были показаны значимые различия в эффективно-

сти в пользу эсциталопрама с показателем взвешенного среднего отличия (WMD) в диапазоне от 1,4 до 3,8 балла по MADRS и разницей в ответе от 6,6 до 19,1 %. Эти различия имеют большую клиническую значимость вне зависимости от определений, которыми мы оперируем. Эти результаты согласуются с данными совокупных анализов, согласно которым сравнительная эффективность эсциталопрама растет по мере повышения исходной степени тяжести состояния (Kennedy и соавторы, 2009; Kilts и соавторы, 2009; Lam и соавторы, 2006). Они также согласуются с результатами прямых сравнений препаратов в рамках рандомизированных контролируемых испытаний, в которые перспективно включали пациентов с тяжелой депрессией. Обобщенные результаты этих работ позволяют в некоторой мере подтвердить клиническую значимость некоторых различий в эффективности эсциталопрама.

Важный вопрос состоит в том, почему эсциталопрам характеризуется более высокой эффективностью по сравнению с другими СИОЗС? Ответ на этот вопрос состоит в следующем. По данным биохимических исследований, существует два различных сайта связывания серотонина на поверхности белка-транспортера: сайт первичного связывания с высоким сродством, который опосредует ингибирование обратного захвата серотонина, и с низким сродством, который аллостерически модулирует сродство лигандов с первичным сайтом. Эсциталопрам уникальным образом связывается как с первичным, так и с аллостерическим сайтом, что приводит к усилению серотонинергической нейротрансмиссии и вытекающих из этого нисходящих влияний на процессы синаптической пластичности и нейрогенеза. Для сравнения, рацемический R-энантиомер циталопрама связывается только с аллостерическим сайтом, что интерферирует с эффектами эсциталопрама и противодействует его аллостерическому модулирующему действию. Этот добавочный аллостерический механизм эсциталопрама, который, по всей видимости, является уникальным среди всех антидепрессантов группы СИОЗС, позволяет объяснить большую эффективность у пациентов с БДР.

В этом систематическом обзоре также были получены доказательства того, что среди пациентов, принимавших эсциталопрам, частота прекращения терапии в связи с побочными эффектами ниже по сравнению с СИОЗН, но не ниже, чем для других СИОЗС. Кроме того, по данным сетевого метаанализа сообщалось, что эсциталопрам наряду с бупропионом, циталопрамом и сертралином характеризуется превосходной приемлемостью (на основании данных о всех причинах отмены лечения). Эти данные также согласуются с результатами обобщенного анализа клинической базы данных более чем 4000 пациентов, согласно которым эсциталопрам характеризуется

очень хорошей безопасностью и переносимостью при лечении пациентов с БДР и тревожными расстройствами. Как и другие СИОЗС, эсциталопрам может вызывать нарушения половой функции, частота которых, по данным обобщенного анализа исследований, превышает таковую для бупропиона. Тем не менее, по данным метаанализа исследований с применением специфических опросников для оценки полового функционирования, эсциталопрам вызывает подобные нарушения с меньшей частотой по сравнению с другими СИОЗС.

Стоит остановиться на ограничениях этого систематического обзора. Метаанализы и объединенные исследования включали рандомизированные контролируемые исследования, подавляющее большинство которых не превышало по своей продолжительности 8 недель. Вполне возможно, что различия в эффективности эсциталопрама по сравнению с другими препаратами уменьшатся со временем. Также возможно, что дозы в исследованиях не были оптимизированы и результаты рандомизированных контролируемых испытаний не всегда обобщаемы и применимы в более реальных условиях. Объединение препаратов в классы (например, «все СИОЗС» и «все СИОЗН») не всегда приемлемо, в особенности в свете некоторых данных о большей эффективности некоторых препаратов по сравнению с другими в рамках одного класса. Наконец, общее число сравнительных рандомизированных контролируемых испытаний с применением эсциталопрама при БДР (23 исследования по состоянию на ноябрь 2010 года) по-прежнему остается относительно низким.

Выводы

Таким образом, в этом систематическом обзоре обобщенных анализов и метааналитических исследований было показано, что эсциталопрам обладает более высокой эффективностью по сравнению с СИОЗС, и циталопрамом в частности, и что различия в эффективности небольшие, но клинически значимые, особенно у пациентов с более тяжелой депрессией. Эсциталопрам по крайней мере столь же эффективен, как препараты группы СИОЗН и бупропион. В нескольких сетевых метаанализах исследований эсциталопрам выступал в роли одного из четырех антидепрессантов нового поколения с доказательствами превосходства по сравнению с другими препаратами. Различия в эффективности эсциталопрама могут быть обусловлены его двойным механизмом действия на первичном и аллостерическом сайтах связывания на белке-транспортере серотонина.

По материалам Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2011; 7: 39-49

Подготовил Константин КРЕМЕЦ

Получено 12.06.12 □