

## МЕСТО ЭСЦИТАЛОПРАМА В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

*Захарова К.В., Ахапкин Р.В.*

За последние годы значительное число лекарственных препаратов, как различных, так и сходных по своей химической структуре и механизмам действия, было предложено для лечения депрессивных и тревожных расстройств. Вместе с тем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), признанные в качестве стандарта тимоаналептической и анксиолитической терапии, сохраняют лидерство среди современных антидепрессантов по количеству назначений.

Эсциталопрам селективно ингибирует обратный захват серотонина, повышая концентрацию нейромедиатора в синаптической щели, усиливая и пролонгируя действие серотонина на постсинаптические рецепторы. При этом эсциталопрам является наиболее селективным из антидепрессантов класса СИОЗС, так как практически не связывается с серотониновыми (5-HT), дофаминовыми (D-1 и D-2),  $\alpha$ -адренергическими, гистаминовыми, m-холинорецепторами, а также бензодиазепиновыми и опиатными рецепторами [Owens M.J. с соавт., 2001]. Антидепрессивный эффект обычно развивается через 2–4 недели после начала лечения, а максимальный противотревожный терапевтический эффект достигается примерно через 3 месяца после начала лечения. Эсциталопрам не вызывает значимого подавления активности основных изоферментов семейства цитохромов P 450 *in vitro*, в связи с чем маловероятно его вовлечение в клинически важные фармакокинетические лекарственные взаимодействия у пациентов [von Moltke L. с соавт., 2001]. Эсциталопраму присущ несколько иной, чем у других серотонинергических антидепрессантов, механизм действия: он взаимодействует не только с первичным местом связывания белка–транспортера серотонина, но и со вторичным (аллостерическим) местом, что приводит к более быстрой, мощной и стойкой блокаде обратного захвата серотонина за счет модулирующего влияния аллостерического связывания. Это позволило говорить об «аллостерической модуляции», усиливающей антидепрессивное действие, «двойном воздействии на серотонин» и выделении нового класса антидепрессантов – «аллостерических ингибиторов реаптейка серотонина» (АИРС) [Абрамова Л.И. с соавт., 2007]. Определенные экспериментальным путем особенности действия эсциталопрама, вероятно, лежат в основе его клинического преимущества по сравнению с большинством других современных антидепрессантов, которое становится более очевидным при терапии тяжелых депрессий.

Клиническая эффективность эсциталопрама в отношении депрессивных расстройств доказана множественными публикациями результатов клинических испытаний. Так, доля респондеров колебалась от 65,8 до 68%, причем это правомерно в отношении как молодых, так и пожилых пациентов [Бородин В.И. с соавт., 2005; Rash A., Bose A., 2005; Kasper с соавт., 2005; Sidney H. с соавт., 2006, 2009]. Данные исследования относились к депрессиям легкой и средней степени тяжести, также были получены данные и в отношении тяжелого депрессивного эпизода. Состояние ремиссии было достигнуто у 53,3% пациентов, а респонс – у 70%. Эсциталопрам оказывал мощное сбалансированное действие на все три компонента депрессивного состояния – тимический, тревожный и идеомоторную заторможенность [Абрамова Л.И. с соавт., 2007]. Эсциталопрам может рекомендоваться не только для купирования острой фазы депрессивного состояния, но и для длительного поддерживающего лечения и предупреждения рецидивов. Это также обусловлено его минимальным взаимодействием с другими лекарственными средствами, которые могут потребоваться для лечения сопутствующих соматических заболеваний [Rapaport M.H. с соавт., 2004].

Для сравнения эффективности и переносимости эсциталопрама и других антидепрессантов можно привести результаты обширного мета-анализа, оценивающего 12 антидепрессантов последнего поколения при терапии большого депрессивного эпизода. В анализ были включены 127 рандомизированных контролируемых исследований (25 928 пациентов), проведенных за период с 1991 по 2007 г. Сравнивались результаты терапии пациентов (возраст 18 лет и старше) в остром периоде униполярной большой депрессии. Анализировали результаты терапии ряда антидепрессантов в терапевтических дозах, таких как бупропион, циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, мirtазапин, пароксетин, ребоксетин, сертралин и венлафаксин. При анализе использовался ITT-подход. Миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были значительно более эффективными, чем дулоксетин (1,39; 1,33; 1,30 и 1,27 соответственно), а также чем флувоксамин (1,41; 1,35; 1,30 и 1,27 соответственно), пароксетин (1,35; 1,30; 1,27 и 1,22 соответственно) и ребоксетин (2,03, 1,95; 1,89 и 1,85 соответственно). Ребоксетин оказался значительно менее эффективным, чем все остальные исследованные антидепрессанты. Эсциталопрам и сертралин показали наилучший профиль переносимости, т.е. пациентам, получавшим эти препараты, реже отменяли терапию, чем больным, получавшим дулоксетин, флувоксамин, пароксетин, ребоксетин и венлафаксин. Наиболее важными с клинической точки зрения результатами является то, что эсциталопрам и сертралин, вероятнее всего, представляются препаратами первого выбора, с которых следует начинать лечение умеренной или тяжелой депрессии, поскольку их применение ассоциируется с максимально благоприятным соотношением между эффективностью и переносимостью [Cipriani A. с соавт., 2009].

В литературе также имеются данные, показывающие эффективность эсциталопрама и в лечении тревожных расстройств (панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и социальной фобии). Общая эффективность терапии эсциталопрамом при паническом расстройстве составила 81%. Частота панических атак уменьшилась у большинства пациентов, и у 63% из них наблюдалась полная редукция панических атак на 10-й неделе лечения. Анализ понедельной динамики антипанической эффективности эсциталопрама показал, что значимое снижение суммарной частоты панических атак по сравнению с фоновым показателем ( $5,2 \pm 0,7$ ) происходило на 3-й неделе лечения ( $2,2 \pm 0,37$   $p < 0,05$ ). Редукция развернутых атак несколько опережала abortивные (атаки, содержащие менее 4 симптомов). Согласно отчетам пациентов существенно снижалась частота и интенсивность приступов (от высокой, с вызовом скорой помощи до полного отсутствия), длительности одного эпизода (от 24 часов до нескольких минут), количество симптомов в приступе (от 13 до 1) в конце курса терапии [Воробьева О.В. с соавт., 2009]. Собственно, анксиолитическое действие препарата было несколько отсроченным. В течение первой недели лечения не было выявлено положительной динамики как в частоте панических приступов, так и в выраженности тревоги ожидания и избегающего поведения. Напротив, на этом этапе терапии отмечено усиление интенсивности основных проявлений панического расстройства. На первой неделе терапии наблюдается усиление частоты панических атак. Это касается в основном интенсивности спонтанных, а не ситуационных панических приступов, что обусловлено некоторым активизирующим эффектом препарата. Отчетливый терапевтический эффект выявляется, начиная с четвертой недели терапии, когда фиксируется статистически достоверное снижение интенсивности как основных проявлений панического расстройства, так и сопутствующих им фобических нарушений. Данная тенденция прослеживается вплоть до окончания лечения (10-я неделя терапии). К моменту завершения исследования в большинстве наблюдений зарегистрировано становление ремиссии. В 77,4% наблюдений речь шла о полной редукции симптоматики либо слабо выраженных субсиндромальных

расстройствах, не оказывающих существенного влияния на социальную адаптацию пациентов. В 22,6% наблюдений результаты терапии расценены как малоэффективные – зарегистрировано либо незначительное улучшение (клинически проявляющееся лишь незначительным снижением общего уровня тревожных расстройств при стойком избегающем поведении), либо отсутствие положительной динамики. В одном случае терапия была прекращена ввиду обострения проявлений панического расстройства [Колюцкая Е.В. с соавт., 2009]. Эсциталопрам показал уровень ответа около 68% в отношении генерализованного тревожного расстройства [Jonathan R.T., с соавт., 2004] и социальной фобии [Kasper S. с соавт., 2005].

Наряду с редукцией психопатологической симптоматики терапия эсциталопрамом сопровождалась улучшением функциональных способностей пациентов, что подтверждалось баллами шкалы социальной адаптации Шихана (SDS). По проведенным исследованиям на момент финальной оценки более половины пациентов оценивали уровень дезадаптации как легкий или вовсе не отмечали ее признаков, о чем свидетельствовали значения от 0 до 3 баллов по подшкалам работоспособности (58%), социальной активности (51%) и семейной активности/бытовых обязанностей (52%) шкалы SDS. Выраженные нарушения по этим параметрам сохранялись только у 5–6% больных, средняя редукция стартовых значений на момент финальной оценки составила 2,5 балла по подшкале работоспособности, 2,9 балла по подшкале социальной активности и 2,8 балла по подшкале семейной активности/бытовых обязанностей [Rash A., Bose A., 2005].

Что касается переносимости эсциталопрама, то в исследовании, проведенном Rase A. и Bose A. (2005), было показано, что преждевременная отмена терапии эсциталопрамом из-за нежелательных явлений (НЯ) потребовалась только у 8,7% пациентов. Наиболее типичным НЯ, послужившим причиной преждевременной отмены терапии, была тошнота (2,2%). Ни одно из других НЯ не стало причиной преждевременной отмены у более 1% больных. Серьезные НЯ зарегистрированы всего у 67 (1,2%) из 5453 пациентов. Одно или более НЯ наблюдалось у 28,1% пациентов общей выборки, 7 НЯ были зафиксированы у более 2% больных общей выборки исследования. Большинство их (88,6%) по степени тяжести оценивались, как легкие или умеренные. Из числа пациентов в возрасте 60 лет и старше 12,9% преждевременно выбыли из исследования вследствие НЯ. Различия в долях преждевременно выбывших из-за нежелательных явлений пациентов между подгруппами в возрасте до 60 лет и 60 лет и старше были минимальными. Не обнаруживается также декомпенсаций заболеваний у пациентов с соматической патологией. Чувство тревоги и нарушение сна, наблюдаемые у некоторых пациентов в начале терапии, совпадали по времени с отчетливым проявлением стимулирующего эффекта препарата. Это можно рассматривать, как вторичное фармакологическое действие антидепрессанта, которое может реализоваться как в виде одного из компонентов антидепрессивного терапевтического воздействия, так и в виде побочных эффектов [Абрамова Л.И. с соавт., 2007].

Кроме этого, при лечении эсциталопрамом практически не обнаруживается декомпенсация сопутствующей соматической патологии. Например, уровень артериального давления остается относительно устойчивым, некоторые его колебания не выходили за пределы 5–10 мм рт.ст. [Абрамова Л.И. с соавт., 2007]. В открытых исследованиях соматическая патология выявлялась у 73,7% больных, включенных в исследование. Наиболее частыми формами коморбидной патологии являются артериальная гипертензия, гиперлипидемия, гастроэзофагеальный рефлюкс, диабет, артрит, аллергический ринит и бронхиальная астма. Вместе с тем это не увеличивало число нежелательных явлений при терапии эсциталопрамом и не снижало его

эффективности. Применение сопутствующей терапии также не влияло на регистрацию нежелательных явлений [Rash A., Bose A., 2005].

Таким образом, можно сделать вывод, что эсциталопрам в дозе 10–20 мг/сут является эффективным антидепрессантом с благоприятным профилем переносимости. Терапия эсциталопрамом обеспечивает редукцию депрессивной и тревожной симптоматики, повышение профессиональной, социальной и семейной активности, а также улучшение качества жизни пациентов. Благоприятный профиль переносимости терапии препаратом позволяет применять его у широкого круга пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, в том числе в общей медицинской сети.

## Литература

1. Абрамова Л.И., Олейчик И.В., Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Андреев Б.В., Макурова Е.А., Мухин А.А. // Ципралекс (эсциталопрам) при лечении тяжелых эндогенных депрессий: особенности терапевтической эффективности и переносимости./ Психiatr. и психофармакотер., 2007, том 09, №2, 48–53.
2. 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./ Психiatr. и психофармакотер., 2005.–N 5.,287–291.
3. Воробьева О.В., Шавловская О.А., Рябоконе И.В. Эффективность препарата Эсциталопрам (Ципралекс) в лечении панических атак. // MED1.RU – Подробно о лекарствах. — 2009.
4. Колюцкая Е. В., Стась С. Ю. Эсциталопрам в терапии панического расстройства // MED1.RU – Подробно о лекарствах. — 2009.
5. A. Cipriani, T. Furukawa, G. Salanti, J. Geddes, J. Higgins, R. Churchill, N. Watanabe, A. Nakagawa, I. Omori, H. McGuire // Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis./ The lancet, Volume 373, Issue 9665, Pages 746–758.
6. Jonathan R.T. Davidson M.D., Anjana Bose, Andrew Korotzer, Hongjie Zheng// Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study./ Depression and Anxiety, Volume 19, Issue 4, pages 234–240, 2004.
7. 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, 186: 222–226.
8. Lisa L. von Moltke, David J. Greenblatt, Gina M. Giancarlo, Brian W. Granda, Jerold S. Harmatz, Richard I. Shader// Escitalopram (S-Citalopram) and Its Metabolites in Vitro: Cytochromes Mediating Biotransformation, Inhibitory Effects, and Comparison to R-Citalopram./Drug Metab Dispos, 2001;29:1102–9.
9. Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B.// Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine./ Biol.Ps., 2001;50:345–50.
10. Rash A., Bose A.// Эсциталопрам в клинической практике (результаты открытого натуралистического исследования) (расширенный реферат). / Психiatr. и психофармакотер., 2005, том 07, № 6, 356–363.
11. Rapaport M.H., Bose A., Hongjie Z.//Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes./ J Clin Psych., 2004;65:44–49.
12. Sidney H. Kennedy, Henning F. Andersen, and Raymond W. Lam// 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 March; 31(2): 122–131.

13. Sidney H. K., Henning F. A., Michael E.T.// Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis./ January 2009, Vol. 25, No. 1 , Pages 161–175.