



Эффективность прегабалина в лечении депрессивных симптомов при генерализованном тревожном расстройстве

Согласно последним эпидемиологическим данным, генерализованное тревожное расстройство (ГТР) и большое депрессивное расстройство (БДР) или дистимия довольно часто являются коморбидными состояниями. В совокупном анализе шести исследований D.J. Stein et al. «Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of 6 studies», опубликованном в *European Neuropsychopharmacology* (2008; 18: 422-430), представлены доказательства того, что лечение прегабалином снижает симптомы депрессии, сопутствующие ГТР.

В ходе американского национального исследования сопутствующих состояний (NCSR) среди населения был проведен опрос по месту жительства с использованием структурированного диагностического интервью (Kessler et al., 2005). Было задействовано 9282 респондента, из которых распространенность ГТР в течение 12 месяцев отмечалась у 3,1%, при этом у 77,5% наблюдалось ГТР умеренной и тяжелой степени тяжести. Полученные данные также свидетельствовали о статистически значимой взаимосвязи между ГТР и БДР (0,62; $p < 0,05$) или дистимией (0,55; $p < 0,05$). В европейском исследовании эпидемиологии психических расстройств Alonso et al. (2004) изучали коморбидность нарушений настроения и тревожных расстройств на протяжении 12 месяцев у 21 425 субъектов, которые прошли диагностическое интервью с помощью компьютерного тестирования. Среди лиц с ГТР у 69,4% также наблюдались диагностические критерии, по меньшей мере, еще одного расстройства в течение предшествующих 12 месяцев. У пациенток женского пола степень коморбидности была существенно выше (75,7%; 95% доверительный интервал [ДИ] 66,9-84,6)

по сравнению с таковыми мужского пола (51,6%; 95% ДИ 32,4-70,8). Кроме того, имела место четкая взаимосвязь ГТР с БДР (отношение шансов [ОШ] 33,7; 95% ДИ 23,2-49,1) и дистимией (ОШ 17,6; 95% ДИ 10,4-29,7), что также больше проявлялось у женщин, чем у мужчин. Распространенность ГТР среди пациентов, обратившихся за медицинской помощью, варьировала от 2,8 до 8,5%, а коморбидные ГТР и БДР были отмечены в 4,1% (Roy-Byrne, Wagner, 2004; Kroenke et al., 2007; Ansseau et al., 2005). В ходе недавнего эпидемиологического исследования распространенности ГТР среди пациентов, проходивших первичное медицинское обслуживание в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции, выявлено, что стандартизированный по возрасту коэффициент у мужчин был в диапазоне 4,1-6,0%, а у женщин – 3,7-7,1% (Munk-Jorgensen et al., 2006).

Следует отметить, что наличие сопутствующего БДР у пациентов с ГТР ассоциируется со значительной инвалидизацией (Hunt et al., 2002; Wittchen, 2004). Показатель инвалидности вследствие коморбидных ГТР и БДР выше, чем при ГТР и другом сопутствующем расстройстве (Hunt et al., 2004). Помимо этого,

Таблица 1. Обзор исследований, включенных в анализ

Исследование	К-во пациентов и дозы	Сопутствующая терапия	Исходная оценка по HAMD-17, среднее (СО)
Feltner et al., 2003 4 нед. в двойном слепом режиме дозирования + снижение дозы в течение 1 нед. после окончания исследования	Прегабалин в дозе 150 мг, n = 69 Прегабалин в дозе 600 мг, n = 70 Лоразепам в дозе 6 мг, n = 68 Плацебо, n = 69	Золпидем в дозе 5 мг на ночь при инсомнии, но не более 2 ночей в неделю	Прегабалин в дозе 150 мг, 14,2 (3,9) Прегабалин в дозе 600 мг, 13,6 (3,6) Лоразепам в дозе 6 мг, 13,9 (3,9) Плацебо, 13,3 (3,5)
Pande et al., 2003 4 нед. в двойном слепом режиме дозирования + снижение дозы в течение 1 нед. после окончания исследования	Прегабалин в дозе 150 мг, n = 70 Прегабалин в дозе 600 мг, n = 66 Лоразепам в дозе 6 мг, n = 68 Плацебо, n = 67	Так же как у Feltner et al., 2003	Прегабалин в дозе 150 мг, 12,8 (4,1) Прегабалин в дозе 600 мг, 13,8 (4,8) Лоразепам в дозе 6 мг, 14,0 (4,6) Плацебо, 13,0 (4,8)
Rickels et al., 2005 3 нед. в двойном слепом режиме дозирования + 2 нед. в двойном слепом режиме снижения дозы и в период контроля	Прегабалин в дозе 300 мг, n = 91 Прегабалин 450 мг, n = 90 Прегабалин в дозе 600 мг, n = 89 Алпразолам в дозе 6 мг, n = 93 Плацебо, n = 91	Так же как у Feltner et al., 2003	Прегабалин в дозе 300 мг, 13,0 (4,5) Прегабалин в дозе 450 мг, 13,0 (4,6) Прегабалин в дозе 600 мг, 13,0 (4,6) Алпразолам в дозе 6 мг, 13,0 (4,4) Плацебо, 13,0 (4,4)
Pohl et al., 2005 5 нед. в двойном слепом режиме дозирования + 1 нед. двойного слепого режима снижения дозы	Прегабалин в дозе 200 мг, n = 78 Прегабалин в дозе 400 мг, n = 89 Прегабалин в дозе 450 мг, n = 88 Плацебо, n = 86	Так же как у Feltner et al., 2003	Прегабалин в дозе 200 мг, 14,0 (3,6) Прегабалин в дозе 400 мг, 14,0 (4,0) Прегабалин в дозе 450 мг, 14,0 (4,4) Плацебо, 14,0 (4,4)
Неопубликованные данные, Pfizer Inc. 4 нед. двойного слепого режима дозирования + снижение дозы в течение 1 нед. после окончания исследования	Прегабалин в дозе 150 мг, n = 71 Прегабалин в дозе 600 мг, n = 71 Лоразепам в дозе 6 мг, n = 70 Плацебо, n = 70	Так же как у Feltner et al., 2003	Прегабалин в дозе 150 мг, 15,9 (4,1) Прегабалин в дозе 600 мг, 15,6 (4,5) Лоразепам в дозе 6 мг, 15,5 (4,6) Плацебо, 15,9 (4,5)
Montgomery et al., 2006 5 нед. двойного слепого режима дозирования + снижение дозы в течение 1 нед.	Прегабалин в дозе 400 мг, n = 98 Прегабалин в дозе 600 мг, n = 111 Венлафаксин в дозе 75 мг, n = 114 Плацебо, n = 103	Так же как у Feltner et al., 2003	Прегабалин в дозе 400 мг, 12,2 (3,6) Прегабалин в дозе 600 мг, 12,2 (4,0) Венлафаксин в дозе 75 мг, 12,0 (3,4) Плацебо, 12,8 (4,9)

Примечание: СО – стандартное отклонение.

коморбидность с БДР значительно уменьшает вероятность восстановления пациентов с ГТР при повышении риска его рецидивов (Bruce et al., 2001). Наличие сопутствующего нарушения настроения у лиц с ГТР может привести к хроническому течению болезни, плохому прогнозу и более высокой частоте рецидивов и суицидов (Fawcett, 1990; Clayton et al., 1991). В дополнение, развитие ГТР с коморбидными симптомами тревоги связано с более низким ответом на фармакологическое лечение (Silverstone, Salinas, 2001). Также было обнаружено, что субсиндромальная депрессивная симптоматика широко распространена у пациентов с ГТР и связана со значительными функциональными нарушениями (Rappaport, Judd, 1998; Rappaport et al., 2002).

Клиническое ведение пациентов с ГТР, как правило, включает медикаментозное лечение, психотерапевтические вмешательства или их комбинацию (Hidalgo, Davidson, 2001). Исторически сложилось, что при ГТР предпочтительным фармакологическим методом терапии являлись бензодиазепины, однако их использование ассоциировалось с сонливостью / выраженным седативным эффектом, злоупотреблением и развитием зависимости, а также с отсутствием эффективности в случае наличия коморбидной депрессивной симптоматики (Montgomery, 2006). В современных

руководствах по лечению ГТР подчеркивается роль селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), трициклических антидепрессантов (ТЦА) и агониста 5-HT_{1A}-рецепторов бупирона, но не бензодиазепиновых транквилизаторов (Bandelow et al., 2002; Baldwin et al., 2005). Считается, что главной целью при ГТР и коморбидной патологии является обеспечение улучшения обоих состояний, снижая таким образом потребность в полипрагмазии (Nutt et al., 2002).

Прегабалин относится к группе новых анксиолитиков и считается относительно новым методом лечения ГТР. В отличие от других транквилизаторов, он обладает связыванием с $\alpha_2\delta$ -субъединицами вольтаж-зависимых Ca⁺⁺-каналов P/Q-типа (Dooley et al., 2002; Fink et al., 2002). В результате наблюдаются уменьшение притока кальция в нейрон в ответ на потенциал действия и подавление выделения возбуждающих медиаторов, таких как норадреналин, глутамат, аспарат, субстанция P и связанный с геном кальцитонина пептид (Fehrenbacher et al., 2003; Field et al., 2001; Maneuf, McNight, 2001; Dooley et al., 2000). Прегабалин не обладает ни прямой, ни опосредованной ГАМК-ергической активностью и, в отличие от СИОЗС и ИОЗСН, не связывается с пре- или постсинаптическими рецепторами

Таблица 2. Исходные характеристики групп пациентов и баллы по рейтинговым шкалам (группа ГТТ)

	Прегабалин, 150 мг/сут; n = 210	Прегабалин, 300-450 мг/сут; n = 455	Прегабалин, 600 мг/сут; n = 406	Плацебо n = 484
Пол (n, %)				
Женщины	109 (51,9%)	273 (60,0%)	247 (60,8%)	278 (57,4%)
Мужчины	101 (48,1%)	182 (40,0%)	159 (39,2%)	247 (42,6%)
Возраст (годы)				
Среднее (СО)	38,2 (11,6)	39,3 (12,0)	38,6 (11,9)	39,7 (12,2)
Диапазон	19-73	18-78	19-74	18-75
Женщины в период (n, %)				
Постменопаузальный	18 (16,5%)	70 (25,6%)	57 (23,1%)	71 (25,5%)
Предменопаузальный	91 (83,5%)	203 (74,6%)	190 (76,9%)	207 (74,5%)
Исходные показатели НАМА*				
Среднее (СО)	24,6 (4,5)	25,4 (4,3)	25,1 (4,4)	25,0 (4,7)
В среднем	24	25	24	24
Диапазон	13-47	18-47	5-40	8-49
Исходные показатели HAMD				
Среднее (СО)	14,3 (4,2)	13,2 (4,4)	13,5 (4,4)	13,5 (4,5)
В среднем	14	13	13	14
Диапазон	4-27	0-27	0-27	0-30

Примечания: СО – стандартное отклонение; * – 5 пациентов при приеме дозы 150 мг, 1 – 300-450 мг, 9 – 600 мг и 10 группы плацебо имели < 20 баллов по шкале НАМА.

серотонина и не ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина.

В настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие эффективность прегабалина на животных моделях при депрессии. В пределах терапевтического диапазона доз 150-600 мг/сут прегабалин обладает линейным фармакокинетическим профилем с предсказуемой абсорбцией после перорального приема и биодоступностью $\geq 90\%$. Кроме того, он не связывается с белками плазмы крови, не метаболизируется в печени, выводится из организма практически в неизменном виде почками и, следовательно, имеет низкий потенциал лекарственных взаимодействий.

Эффективность, переносимость и безопасность прегабалина при ГТР были оценены в ходе шести контролируемых плацебо двойных слепых исследований (табл. 1). Помимо эффективности при ГТР, прегабалин оказывал положительное влияние в лечении нейропатических болевых синдромов, таких как диабетическая периферическая нейропатия, постгерпетическая невралгия, центральная нейропатическая боль и синдром фибромиалгии (Freynhagen et al., 2005; Richter et al., 2005; Lesser et al., 2004; Rosenstock et al., 2004; Van Seventer et al., 2006; Sabatowski et al., 2004; Dworkin et al., 2003; Siddall et al., 2006; Crofford et al., 2005). Кроме того, в Европе прегабалин утвержден в качестве вспомогательного лечения парциальных припадков с/без генерализации у взрослых, периферической и центральной нейропатической боли и ГТР. В США прегабалин одобрен для применения как дополнительное средство терапии парциальных приступов с/без генерализации у взрослых, нейропатической боли при диабетической периферической нейропатии и постгерпетической невралгии, а также фибромиалгии.

В связи с тем, что прегабалин не изучался в исследованиях у пациентов с БДР, в ходе ретроспективного

анализа базы данных проведенных клинических испытаний была проанализирована эффективность препарата в лечении симптомов депрессии при ГТР. При выполнении поискового анализа использовались совокупные данные пациентов, задействованных в двойных слепых исследованиях, которые перенесли лечение прегабалином в дозах 150, 300-450 и 600 мг/сут или плацебо.

Материалы и методы исследования

Характеристики исследования

При проведении объединенного анализа изучалось влияние прегабалина на симптомы депрессии в общей популяции пациентов, включенных в шесть контролируемых плацебо исследований со схожим дизайном. Эффективность препарата оценивалась в целом по шкале Гамильтона для оценки депрессии, состоящей из 17 пунктов (HAMD-17), а именно по подшкале депрессивного настроения и фактору меланхолии Бека (суммарный балл относительно таких подпунктов, как угнетенное настроение, чувство вины, работа и развлечения, задержка развития, тревога и общие соматические симптомы) в начале и в конце наблюдения. Кроме того, анализировалась подгруппа пациентов с наиболее выраженными симптомами депрессии в начале исследования с показателями ≥ 8 по фактору меланхолии Бека или ≥ 15 по HAMD-17, достигшие улучшения симптомов тревоги к окончанию исследования (Hamilton, 1960; Bech et al., 1981).

Все испытания эффективности прегабалина в лечении ГТР включали амбулаторных больных, которые согласно диагностическим критериям DSM-IV имели диагноз ГТР, соответствовали критериям включения/исключения, выходным переменным, а также придерживались этических, регуляторных принципов и стандартов надлежащей клинической практики (APA, 1994). В исследование вошли пациенты в возрасте ≥ 18 лет

Таблица 3. ИТТ-группы лечения прегабалином и плацебо

	Оценка	n	Предел среднего	СО	Различия прегабалин vs плацебо	СО	p для различий
Общий балл по HAMD-17							
Прегабалин в дозе 150 мг/сут	В начальной точке	210	13,7	0,3	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	195	-4,4	0,4	-1,3	0,5	0,01
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут	В начальной точке	455	13,7	0,3	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	416	-5,5	0,3	-2,4	0,4	< 0,0001
Прегабалин в дозе 600 мг/сут	В начальной точке	406	13,9	0,2	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	368	-5,1	0,3	-2,0	0,4	< 0,001
Плацебо	В начальной точке	484	13,6	0,2	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	424	-3,1	0,2	/	/	/
Показатель по фактору меланхолии Бека							
Прегабалин в дозе 150 мг/сут	В начальной точке	210	5,8	0,2	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	192	-1,8	0,2	-0,6	0,3	0,03
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут	В начальной точке	454	6,2	0,1	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	416	-2,1	0,2	-0,9	0,2	< 0,0001
Прегабалин в дозе 600 мг/сут	В начальной точке	405	6,2	0,1	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	367	-1,8	0,1	-0,6	0,2	0,001
Плацебо	В начальной точке	484	6,1	0,1	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	422	-1,2	0,1	/	/	/
Показатель по подшкале депрессивного настроения HAMD							
Прегабалин в дозе 150 мг/сут	В начальной точке	209	0,77	0,05	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	191	-0,20	0,06	-0,12	0,07	0,0881
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут	В начальной точке	454	0,84	0,04	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	416	-0,22	0,04	-0,13	0,05	0,0145
Прегабалин в дозе 600 мг/сут	В начальной точке	405	0,84	0,04	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	367	-0,17	0,04	-0,09	0,05	0,0896
Плацебо	В начальной точке	484	0,80	0,03	/	/	/
	В конечной точке методом LOCF	422	-0,09	0,03	/	/	/

Примечание: СО – стандартное отклонение.

с диагнозом ГТР, подтвержденным с помощью краткого международного нейропсихиатрического интервью (MINI) (Sheehan et al., 1998). Более того, больные должны были иметь ≥ 20 баллов по шкале Гамильтона для оценки тревоги (НАМА; диапазон – 0-56 баллов), общий показатель ≥ 9 по шкале тревоги Кови и ≤ 7 по шкале депрессии Раскина (Hamilton, 1959; Lipman, Covi, 1976; Raskin et al., 1969). Из исследования исключались пациенты, если у них имелись другие расстройства по оси I, БДР в анамнезе или клинически значимое соматическое заболевание. Помимо этого, до включения в исследование участники не должны были принимать психотропные препараты в течение двух недель (пяти недель для

флуоксетина), единственным дозволенным средством был золпидем в дозе 5 мг при выраженной бессоннице максимум два раза в неделю. Женщинам детородного возраста следовало использовать контрацепцию. Анализ эффективности во всех исследованиях, вошедших в обзор, проводился на выборке пациентов, намеренных лечиться (ИТТ), с применением метода продвижения вперед последнего доступного наблюдения (LOCF).

Статистический анализ

Эффективность анализировали путем объединения данных всех пациентов ИТТ при использовании метода LOCF. Больные, принимавшие прегабалин,

были разделены на три группы приема: 150, 300-450 и 600 мг/сут. Выходными переменными являлись изменения в начале и в конце исследований согласно общему баллу по HAMD-17 и фактору меланхолии Бека (или HAMD-6) в общей популяции пациентов, а также в подгруппе больных с более выраженными симптомами депрессии в начале наблюдения (≥ 15 по HAMD или ≥ 8 по фактору меланхолии Бека) (Bech et al., 1975, 1981). Для того чтобы изучить, как наличие выраженных симптомов депрессии влияло на симптомы ГТР при приеме прегабалина, в данной подгруппе участников оценивалось изменение общего балла и частоты ответа по шкале НАМА в начальной и конечной точках (определялось как 50% снижение показателя). Кроме того, изменения в начале и в конце наблюдения сравнивались между всеми пациентами, принимавшими прегабалин (независимо от дозы) и плацебо, также как и группа и подгруппа больных с более выраженными симптомами депрессии. Среди последних корреляция между изменениями по НАМА и HAMD-17 по сравнению с исходными значениями, а также общий балл по HAMD-17 в начале наблюдения также подвергались оценке.

Необходимо отметить, что проведенный анализ эффективности прегабалина в начальной и конечной точках средних значений по HAMD-17, оценок по фактору меланхолии Бека и НАМА выполнялся с использованием ковариационного анализа (ANCOVA). Помимо этого, были рассчитаны значения наименьших квадратов и 95% ДИ. Метод логистической регрессии применяли с целью сравнить баллы по шкале НАМА у пациентов, продемонстрировавших ответ на лечение (определялся как снижение показателей на 50%) в группах прегабалина и плацебо с определением ОШ и 95% ДИ. Также были изучены возможные гендерные различия в улучшении симптомов депрессии.

Результаты исследования

Исходные характеристики групп пациентов

Все группы лечения прегабалином (150 мг/сут, n = 210; 300-450 мг/сут, n = 455; 600 мг/сут, n = 406) и плацебо (n = 484) были тщательно отобраны по демографическим характеристикам и оценкам по применяемым шкалам (табл. 2). Средний показатель по НАМА в начале исследования (диапазон для прегабалина – 24,6-25,4, для плацебо – 25,0) указывал на выраженную тревогу, тогда как средние значения HAMD-17 (диапазон для прегабалина – 13,2-14,3, для плацебо – 13,5) – на субсиндромальную депрессию. Среди пациентов с более выраженными симптомами депрессии 53,6% имели исходный общий балл ≥ 17 согласно HAMD-17, что свидетельствовало о наличии симптомов депрессии, по крайней мере, средней степени тяжести.

Влияние прегабалина на симптомы депрессии при ГТР в общей группе пациентов

Согласно трем выходным переменным, то есть общему баллу по шкале HAMD-17, оценке по подшкале депрессивного настроения HAMD-17 и фактору

Таблица 4. Оценка пациентов с более выраженными симптомами депрессии при ГТР: балл > 15 по HAMD-17 или > 8 по фактору меланхолии Бека (предел среднего, ITT-LOCF)

	HAMD-17	Средний показатель (СО)	
		Фактор меланхолии Бека	НАМА
В начале исследования			
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 96	17,1 (2,8)	8,0 (1,7)	26,8 (4,8)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 186	17,1 (2,8)	8,2 (2,0)	26,6 (4,6)
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 158	17,6 (3,1)	8,1 (1,9)	25,9 (4,6)
Плацебо, n = 198	17,5 (3,1)	7,9 (1,9)	25,8 (4,6)
В конце исследования			
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 101	11,6 (5,8)*	5,4 (3,0)*	15,4 (7,1)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 191	9,9 (5,4)*	5,0 (3,1)*	14,1 (7,8)*
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 165	10,6 (5,9)*	5,4 (3,2)	14,3 (7,4)
Плацебо, n = 206	12,7 (5,9)	6,0 (3,1)	17,3 (8,0)

Примечания: СО – стандартное отклонение; * – прегабалин vs плацебо, $p < 0,05$.

меланхолии Бека, при приеме всех трех доз прегабалина наблюдались статистически значимо большие изменения в исходных и конечных точках по сравнению с плацебо, что свидетельствовало об уменьшении симптомов депрессии, связанных с ГТР (табл. 3). Улучшения по общему показателю HAMD-17, оценке по фактору меланхолии Бека и НАМА у всех пациентов, принимавших прегабалин (независимо от дозы), были статистически более значимыми, чем в группе плацебо ($p < 0,0001$). В ходе анализа значений шкалы HAMD у пациентов при приеме 300-450 мг/сут прегабалина было выявлено, что у них удалось достичь статистически значимых изменений по сравнению с плацебо на протяжении всего периода наблюдения.

Эффективность прегабалина у пациентов с симптомами депрессии при ГТР и у лиц с более выраженными симптомами депрессии в начале исследования

Для того чтобы была возможность изучить, оказывал ли прегабалин положительное влияние в подгруппе пациентов с ГТР и исходной выраженной депрессивной симптоматикой, участники с оценкой ≥ 8 по фактору меланхолии Бека или ≥ 15 по HAMD-17 выделялись в каждой группе лечения. Лица с более выраженными симптомами депрессии составили 47,5% в группе прегабалина 150 мг/сут, 40,9% – 300-450 мг/сут, 38,9% – 600 мг/сут и 40,9% в группе плацебо. В начале исследования при оценке всех подгрупп пациентов общий средний балл по шкале HAMD-17 указывал на наличие у них умеренно тяжелого БДР, а общий средний показатель согласно НАМА – на выраженную тревогу (табл. 4).

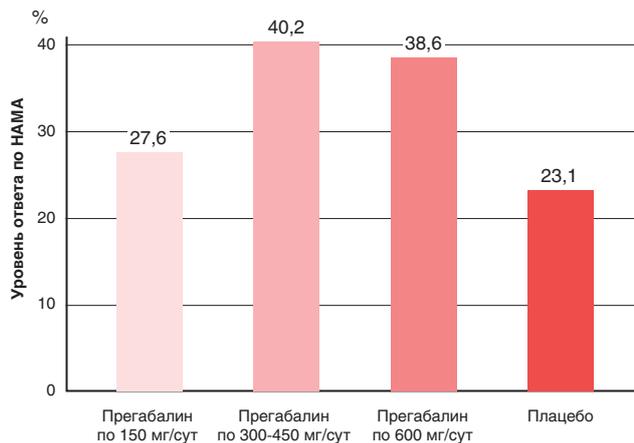


Рисунок. Уровень ответа у пациентов, принимавших прегабалин, в сравнении с плацебо по шкале НАМА (улучшение > 50% от исходных значений по общему баллу НАМА) и ОШ у лиц с более выраженными симптомами депрессии при ГТР: балл > 15 по HAMD-17 или > 8 по фактору меланхолии Бека

Лечение прегабалином в дозе 300-450 мг/сут было также связано со значительными изменениями в исходных и конечных точках по всем трем выходным переменным (HAMD-17, фактор меланхолии Бека и НАМА). Наблюдались различия между пациентами, принимавшими препарат в дозе 150 мг/сут, и группой плацебо согласно HAMD-17 и фактору меланхолии Бека, тогда как группа 600 мг/сут превосходила плацебо по HAMD-17. Частота ответа по шкале НАМА в общей группе прегабалина была статистически значимо выше по сравнению с плацебо (36,6 vs 23,3%; $p < 0,0001$). Прием прегабалина в дозах 300-450 и 600 мг/сут по сравнению с плацебо был также связан с высоким уровнем ответа (ОШ для 300-450 мг/сут прегабалина vs плацебо – 2,67; 95% ДИ 1,47-4,83; для ОШ $p = 0,0012$; ОШ для 600 мг/сут прегабалина vs плацебо – 1,87; 95% ДИ 1,08-3,21; для ОШ $p = 0,0240$) (рисунок).

Изменения в начале и в конце исследования общего балла по HAMD-17, фактору меланхолии Бека и НАМА в общей группе прегабалина у пациентов с выраженными симптомами депрессии (независимо от дозы) были статистически более значимыми по сравнению с группой плацебо ($p < 0,0001$). Корреляция между базовыми и конечными изменениями в целом по НАМА и HAMD-17 была очень высокой ($r = 0,77$; коэффициент корреляции Пирсона).

Влияние прегабалина на симптомы депрессии при ГТР у мужчин и женщин

В ходе дополнительного анализа изучали возможные гендерные различия при применении прегабалина в лечении симптомов депрессии, сопутствующих ГТР (табл. 5). В женской подгруппе наблюдались значительные различия по HAMD в конечной точке при приеме 150 мг/сут по сравнению с плацебо. В мужской подгруппе существенные отличия в сравнении с плацебо отмечались по всем трем выходным переменным при использовании доз 300-450 мг/сут, по HAMD и фактору меланхолии Бека для 600 мг/сут и по HAMD для 150 мг/сут.

Обсуждение

В дополнение к ранее полученным данным по эффективности прегабалина при ГТР, результаты совокупного анализа демонстрируют доказательство того, что лечение прегабалином также снижает симптомы депрессии, связанные с этим расстройством.

Это было показано во всех трех группах приема препарата: 150, 300-450 и 600 мг/сут. Результаты анализа согласуются с таковыми других исследований фармакотерапии ГТР, в которых успешное лечение приводило не только к улучшению основных показателей эффективности, но также и вторичных переменных. Тот факт, что субсиндромальные проявления депрессивного расстройства представляют собой центральный компонент ГТР, подкрепляется возрастанием данных о взаимосвязи БДР и ГТР (Nutt, Stein, 2006; Kendler et al., 2007; Hettema et al., 2006). Важно подчеркнуть, что даже у лиц с более выраженными симптомами депрессии прегабалин эффективен как при субсиндромальной депрессии, так и при симптомах ГТР. В этой группе пациентов наибольший ответ на лечение наблюдался при приеме дозы 300-450 мг/сут.

Вполне возможно, что лица с более выраженными симптомами депрессии могут хуже отвечать на терапию. Оценка по шкале НАМА у пациентов с выраженными симптомами депрессии в начале лечения (300-450 мг/сут прегабалина – 40,15%, 600 мг/сут – 38,6% по сравнению с плацебо – 23,4%) была несколько ниже, чем полученная в других опубликованных контролируемых плацебо испытаниях прегабалина при ГТР относительно этой выходной переменной (46% при приеме 600 мг/сут прегабалина vs 27% для плацебо, $p < 0,05$; 59% для 600 мг прегабалина vs 44% для плацебо; 53-56% для прегабалина vs 34% плацебо, $p < 0,05$; уровень ответа по CGI – 47-61% для прегабалина vs 42% для плацебо, $p < 0,05$) (Pande et al., 2003; Feltner et al., 2003; Pohl et al., 2005; Rickels et al., 2005). Согласно Silverstone и Salinas (2001), сопоставимые результаты наблюдались и при использовании других препаратов, включая венлафаксин XR (75-225 мг/сут) и флуоксетин (20-60 мг/сут). Тем не менее, около 30% пациентов с более выраженными симптомами депрессии ответили на лечение при оценке по НАМА с помощью анализа ITT-LOCF на четвертой неделе, с повышением данного показателя на 2/3 к концу 12-й недели. Следует обратить внимание, что эффективность прегабалина изучалась только в течение 6-недельного наблюдения. Возможно, необходимы более продолжительные исследования для достижения полного антидепрессивного эффекта препарата.

По данным ранее упоминавшегося ретроспективного анализа контролируемого плацебо сравнительного испытания венлафаксина и флуоксетина, отмечался низкий уровень ответа на терапию у пациентов с коморбидными состояниями по сравнению с таковыми без сопутствующей патологии (Silverstone, Salinas, 2001). Однако это 12-недельное исследование также показало, что уровень ответа по шкалам НАМА и HAMD повышался при более длительном лечении, достигая конечных значений в диапазоне

Таблица 5. Улучшение симптомов депрессии при ГТР при применении прегабалина: гендерный анализ

	HAMD-17	Фактор меланхолии Бека
Пациенты женского пола		
<i>Исходные показатели</i>		
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 109: предел среднего (CO)	14,0 (0,5)	7,7 (0,3)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 273: предел среднего (CO)	13,5 (0,3)	8,0 (0,2)
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 247: предел среднего (CO)	14,0 (0,3)	8,0 (0,2)
Плацебо, n = 278: предел среднего (CO)	13,8 (0,3)	7,7 (0,2)
<i>Конечные показатели</i>		
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 102: предел среднего (CO)	-4,3 (0,6)	-1,9 (0,5)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 248: предел среднего (CO)	-5,6 (0,4)	-2,4 (0,5)
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 217: предел среднего (CO)	-4,7 (0,4)	-1,1 (0,4)
Плацебо, n = 242: предел среднего (CO)	-3,0 (0,3)	-1,3 (0,4)
<i>Различия в лечении и значения p в конечной точке</i>		
Различия при применении прегабалина в дозе 150 мг/сут vs плацебо (CO)	-1,4 (0,7)	-0,5 (0,6)
Номинальное значение p для различий	0,04	0,5
Различия при применении прегабалина в дозе 300-450 мг/сут vs плацебо (CO)	-2,6 (0,5)	-0,9 (0,6)
Номинальное значение p для различий	<0,0001	0,09
Различия при применении прегабалина в дозе 600 мг/сут vs плацебо (CO)	-1,8 (0,5)	0,4 (0,5)
Номинальное значение p для различий	0,0003	0,4
Пациенты мужского пола		
<i>Исходные показатели (предел среднего)</i>		
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 101: предел среднего (CO)	13,5 (0,5)	8,0 (0,3)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 182: предел среднего (CO)	13,9 (0,4)	8,3 (0,3)
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 159: предел среднего (CO)	13,2 (0,3)	8,0 (0,3)
Плацебо, n = 206: предел среднего (CO)	13,3 (0,4)	8,1 (0,2)
<i>Конечные показатели (предел среднего)</i>		
Прегабалин в дозе 150 мг/сут, n = 93: предел среднего (CO)	-4,3 (0,5)	-3,0 (0,6)
Прегабалин в дозе 300-450 мг/сут, n = 168: предел среднего (CO)	-5,3 (0,5)	-2,8 (0,5)
Прегабалин в дозе 600 мг/сут, n = 151: предел среднего (CO)	-5,6 (0,4)	-2,7 (0,5)
Плацебо, n = 182: предел среднего (CO)	-3,3 (0,3)	-1,1 (0,4)
<i>Различия в лечении и значения p в конечной точке</i>		
Различия при применении прегабалина в дозе 150 мг/сут vs плацебо (CO)	-1,1 (0,7)	-1,9 (0,7)
Номинальное значение p для различий	0,10	0,01
Различия при применении прегабалина в дозе 300-450 мг/сут vs плацебо (CO)	-2,0 (0,6)	-0,17 (0,7)
Номинальное значение p для различий	0,0002	0,01
Различия при применении прегабалина в дозе 600 мг/сут vs плацебо (CO)	-2,3 (0,5)	-1,6 (0,6)
Номинальное значение p для различий	< 0,0001	0,01

60-70%, и был значительно выше, чем в группе плацебо. Кроме того, в подгруппе пациентов с более выраженными симптомами депрессии наблюдалась высокая корреляция между изменениями показателей в начале и в конце терапии согласно общему баллу НАМА и HAMD-17. Хотя приведенные данные, вероятно, указывают на то, что снижение симптомов ГТР может быть предиктором улучшения сопутствующих симптомов депрессии, необходимо принимать во внимание связь между БДР и ГТР, а также используемыми оценочными шкалами.

Несмотря на то, что в конце исследования существенных различий между мужчинами и женщинами по шкале HAMD и фактору меланхолии Бека не наблюдалось, были получены доказательства о большей эффективности прегабалина в дозе 300-450 мг/сут у мужчин. Однако результаты совокупного анализа шести контролируемых плацебо исследований прегабалина при ГТР показали, что величина эффекта по НАМА, оцененная с помощью LOCF на 4-й неделе, была несколько ниже у мужчин по сравнению с женщинами (0,36 vs 0,43) (Montgomery, 2006). Кроме того, логистический регрессивный анализ общей базы данных по венлафаксину XR при ГТР продемонстрировал, что у пациентов мужского пола отмечалась более низкая вероятность достижения ответа на лечение на 24-й неделе (ОШ 0,79) (Pollack et al., 2003).

Еще один обобщенный анализ данных был посвящен эффективности СИОЗС, одобренных для терапии депрессивных симптомов при ГТР. Он включал три контролируемых плацебо 8-недельных исследования эсциталопрама в дозе 10-20 мг/сут (Stein et al., 2005). Исходный средний балл по шкале HAMD-17 составил 12. В качестве конечной точки анализа ГТТ-LOCF была оценка влияния лечения эсциталопрамом. В результате наблюдалась клинически и статистически значимая разница при приеме препарата по сравнению с плацебо по рейтинговым шкалам для оценки депрессии как в общей популяции пациентов, так и в подгруппе лиц с симптомами депрессии выше умеренных (балл > 12 по HAMD-17). Бензодиазепины,

в отличие от СИОЗС, не продемонстрировали эффективности в лечении симптомов депрессии при ГТР (Montgomery, 2006).

При интерпретации результатов следует принимать во внимание, что они были получены в ретроспективном объединенном анализе данных пациентов с сопутствующими симптомами депрессии, но не с коморбидным БДР. При этом длительность лечения была признана неоптимальной для симптомов депрессии, и оценка изменений выполнялась только в начале и в конце исследования. Тем не менее, прием прегабалина в дозе 300-450 мг/сут был связан со значительными улучшениями относительно депрессивной симптоматики как в общей популяции пациентов, так и у лиц с более выраженными симптомами депрессии в начале наблюдения. Несмотря на имеющиеся недостатки, HAMD-17 использовалась в качестве выходной переменной и по-прежнему является золотым стандартом психометрической оценки депрессивного состояния (Bagby et al., 2004).

Выводы

Результаты проведенного анализа показали, что прегабалин, помимо влияния на общие симптомы ГТР, в пяти из шести контролируемых плацебо испытаний продемонстрировал значительную эффективность в отношении как психических, так и соматических симптомов депрессии при ГТР (Montgomery, 2006). Таким образом, исследователи пришли к выводу, что прегабалин, обладающий принципиально новым механизмом действия, можно считать альтернативным вариантом лечения ГТР. Более того, препарат также эффективен при депрессивных симптомах, часто встречающихся у пациентов с ГТР.

Подготовила **Елена Коробка**

Статья публикуется при поддержке
«Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн»

①

