АСПЕКТЫ клинической фармакологии эсциталопрама при лечении депрессии

Депрессия – тяжелое и изнуряющее заболевание, накладывающее серьезное социальное и экономическое бремя как на пациента, так и на общество в целом, поскольку является основной причиной потери трудоспособности во всем мире. Именно поэтому очень важно подобрать адекватное лечение, которое бы в максимально короткие строки смогло вернуть больного к полноценному социальному функционированию. В терапии данной патологии хорошо зарекомендовали себя представители селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Согласно данным множественных исследований, наиболее безопасным и эффективным представителем данной группы является эсциталопрам. D. Pastoor и J. Gobburu в статье «Clinical pharmacology review of escitalopram for the treatment of depression», опубликованной в журнале *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* (2014; 10 (1): 121-128), проанализировали фармакологические аспекты эсциталопрама в лечении большого депрессивного расстройства (БДР).

Приблизительно у трети пациентов, страдающих депрессией, диагностируется БДР (Moussavi et al., 2007). Депрессия у таких больных характеризуется выраженными и тяжелыми симптомами, а также повышенным риском суицида, рецидива и низкой вероятностью спонтанной ремиссии. Заболеваемость БДР в течение жизни у мужчин составляет 5-12%, а у женщин – 10-25% (Kessler et al., 2003; Thase, 2000; DSM-IV, 2000).

Среди основных групп антидепрессантов (АД) СИОЗС и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) наиболее часто используются в лечении БДР в связи с их низкой токсичностью и известным профилем побочных эффектов (Mendlewicz, 2001; Ellis, 2004).

Отдельные группы АД по-разному влияют на различные нейромедиаторы, в первую очередь на серотонин (5-НТ), норадреналин или дофамин. Кроме того, в связи с необходимостью длительного приема, препараты разных классов и в пределах одного значительно отличаются между собой по отдаленным побочным эффектам и переносимости (Roose, 2003). Таким образом, при выборе АД необходимо учитывать историю болезни пациента, его психический статус и сопутствующую симптоматику.

Эсциталопрам на сегодняшний день зарегистрирован более чем в 100 странах для лечения социального тревожного, генерализованного тревожного, обсессивно-компульсивного расстройств и БДР.

Фармакодинамика эсциталопрама

Эсциталопрам является активным S-энантиомером рацемического циталопрама, который увеличивает активность серотонина в центральной нервной системе путем селективного связывания с человеческим белком SERT и угнетения обратного захвата 5-НТ (Owens et al., 2001). Эсциталопрам, по меньшей мере, в 100 раз сильнее угнетает обратный захват 5-НТ, чем R-энантиомер (Hyttel et al., 1992). Кроме того, эсциталопрам связывается с низкоаффинным (в 1 тыс. раз менее аффинным) аллостерическим участком белка, что позволяет стабилизировать и продлить связывание эсциталопрама с первичным активным участком путем изменения конформации SERT (Chen et al., 2005; Sanchez et al., 2004; Neubauer et al., 2006). По данным радиолигандного анализа, эсциталопрам проявлял большее сродство к человеческому SERT, чем другие СИОЗС (Owens et al., 2001). *In vitro* эсциталопрам демонстрировал небольшое сродство к адренергическим, дофаминергическим, серотонинергическим и мускариновым рецепторам (Sanchez et al., 2003). *In vivo* толерантность к антидепрессивному эффекту препарата не развивалась до пяти недель лечения у крыс. Степень соотношения между активностью *in vitro* и клинической эффективностью неизвестна (El Mansari et al., 2005).

Фармакокинетический профиль эсциталопрама

Базовая фармакокинетика препарата

Фармакокинетика одной или многих доз эсциталопрама пропорциональна величине этих доз в интервале 10-30 мг/сут. Пик концентрации эсциталопрама в плазме достигается спустя 3-4 часа после приема препарата. Период полувыведения составляет около 27-32 часов, а стабильной концентрации удается достичь через 7-10 дней применения. Связывание с белками плазмы – приблизительно 55%, независимо от концентрации (Sogaard et al., 2005). Коэффициент кумуляции эсциталопрама составляет 2,3-2,6, то есть стабильная концентрация в плазме в 2,3-2,6 больше, чем после использования одной дозы. Фармакокинетика эсциталопрама не зависит от приема пищи. Биодоступность при пероральном приеме составляет около 80% от внутривенной. После многократного приема среднее время полужизни препарата для связывания с рецепторами составило 130 часов (Klein et al., 2007).

Эсциталопрам активно метаболизируется цитохромом P450 (CYP) ферментами 2C19, 3A4 и 2D6. Первичный метаболит, S-деметилциталопрам, в дальнейшем метаболизируется до S-дидеметилциталопрама (Von Moltke et al., 1999, 2001). Оба метаболита демонстрируют очень слабую фармакологическую активность *in vitro* и отсутствие активности *in vivo* (Baumann, 1996). Генетически обусловленная вариабельность CYP3A4 и CYP2D6 существенно не влияет на концентрацию эсциталопрама в плазме. Однако в ходе фармакогеномных исследований были выявлены мутантные гомозиготные и гетерозиготные варианты аллелей генов, кодирующих CYP2C19, что приводит к снижению у их носителей CYP2C19-опосредованного метаболизма, а также повышению системного действия эсциталопрама и его метаболитов по сравнению с гомозиготами дикого типа (Rudberg et al., 2006; Herrlin et al., 2003).

Влияние эндогенных факторов на фармакокинетику эсциталопрама

Действие эндогенных факторов на фармакокинетику эсциталопрама изучалось в ходе множества исследований с одно- и многократным приемом. У пациентов пожилого возраста площадь под кривой (AUC) и период полураспада увеличивались приблизительно на 50%, а максимальная концентрация препарата, достигнутая в плазме или сыворотке (C_{max}), не изменялась по сравнению с лицами в возрасте 18-35 лет. У здоровых подростков 12-17 лет AUC уменьшалась на 19%, а C_{max} увеличивалась по сравнению с взрослыми. У лиц с нарушенной функцией печени период полураспада возрастал в два раза, а клиренс снижался на 37% по сравнению со здоровыми добровольцами. Влияние нарушенной функции почек на фармакокинетику эсциталопрама не изучалось. Однако исследования показали уменьшение клиренса циталопрама на 17% у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (Spigset et al., 2000). Так же как и у циталопрама, при многократном применении AUC, C_{max} и период полураспада эсциталопрама не отличались у взрослых и подростков. Так, нет необходимости в коррекции дозировки для любой подгруппы пациентов, однако титрование дозы до максимальной не рекомендуется у пациентов пожилого возраста и лиц с печеночной недостаточностью.

Влияние экзогенных факторов на фармакокинетику эсциталопрама

Сопутствующее назначение препаратов, метаболизм которых осуществляется через CYP2D6 или CYP3A4, не влияет на фармакокинетику эсциталопрама у здоровых добровольцев. Благодаря тому, что метаболизм эсциталопрама опосредуется различными изоформами CYP ферментов, угнетение одной единственной ферментной системы не влияет клинически значимо на фармакокинетику препарата. Однако было показано, что ингибиторы CYP2C19, такие как омепразол, повышают концентрацию эсциталопрама в плазме. Результаты исследований при участии взрослых дают возможность предположить, что концентрация эсциталопрама в плазме возрастает при приеме оральных контрацептивов, поскольку гормоны, входящие в их состав, взаимодействуют с CYP2C19 (Carlsson et al., 2001).

Влияние эсциталопрама на другие лекарственные средства

In vitro эсциталопрам не угнетал метаболизм препаратов, опосредованный CYP450-3A4, -1A2, -2C19 и -2E1. Было обнаружено незначительное угнетающее действие на CYP2D6 *in vivo*.

Эффективность эсциталопрама

Эффективность эсциталопрама была подтверждена в результате трех коротких (8 недель) контролируемых плацебо многоцентровых (США и Европа) исследований с параллельными группами. Два испытания с фиксированным дозированием (SCT-MD-01 и 99001) и одно – с гибким (99003) проводились у пациентов в возрасте 18-65 лет, соответствовавших критериям БДР согласно DSM-IV. Основным критерием для включения в исследование было наличие ≥ 22 баллов по шкале Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (MADRS), по меньшей мере, в течение 4 недель при скрининговых и отборочных визитах. В двух испытаниях в качестве активного препарата сравнения для определения чувствительности метода выступал циталопрам. Стандартные клинические испытания с различными дозировками не проводились, и выводы относительно эффективных доз эсциталопрама были сделаны на основе соответствующих исследований циталопрама. Зависимость клинического эффекта от дозы изучалась только в одном испытании, в котором оценивалась разница между приемом 10 и 20 мг эсциталопрама по сравнению с плацебо.

Первичным критерием оценки было количество баллов по шкале MADRS, которое рассчитывалось в начале исследования, а также на 1, 2, 4, 6 и 8-й неделях. Первичным критерием эффективности являлась разница между средним улучшением по MADRS в группах препарата и плацебо от начала наблюдения до 8-й недели. Терапевтический ответ определялся как

≥ 50% уменьшение количества баллов по MADRS от начала исследования до 8-й недели. Первичным был анализ ковариаций у всех пациентов, прошедших рандомизацию (анализ намерения лечить). Недостающие результаты были получены путем переноса вперед данных последнего наблюдения (LOCF). Вторичным критерием эффективности являлось количество баллов по шкалам общего клинического впечатления для оценки тяжести (CGI-S) и улучшения состояния (CGI-I). В исследовании SCT-MD-01 (далее обозначается как S1) состояние участников также оценивалось по шкале Гамильтона для оценки депрессии (17 и 24 пункта) и шкале Гамильтона для оценки тревожности.

Количество человек в каждой группе испытания S1 составило приблизительно 119, если учитывать всех рандомизированных пациентов, при этом процент отсева – 23%. Больные в группе плацебо чаще досрочно покидали исследование по причине отсутствия терапевтического эффекта (4,9% по сравнению с 2,5% в группе 10 мг эсциталопрама, 0% – 20 мг эсциталопрама и 0,8% – 40 мг циталопрама) и реже – в связи с возникновением нежелательных явлений (2,5% в группе плацебо, 4,2% – у пациентов, принимавших 10 мг эсциталопрама, 10,4% – 20 мг эсциталопрама и 8,8% – 40 мг циталопрама) по сравнению с больными в группах эсциталопрама и циталопрама. Средний возраст участников составил 40 лет (65% – женщины). Среднее количество баллов по шкале MADRS в начале исследования было 29, а среднее изменение на 8-й неделе от исходного уровня – -9,4 (плацебо), -12,8 (10 мг эсциталопрама), -13,9 (20 мг эсциталопрама) и -12 (40 мг циталопрама). Разница между группами в изменении от исходного уровня составила -3,4 (плацебо – 10 мг эсциталопрама), -4,5 (плацебо – 20 мг эсциталопрама) и -2,6 (плацебо – 40 мг циталопрама). Различия для каждой группы лечения по сравнению с плацебо были статистически значимыми. Однако существенной разницы в эффективности 10 и 20 мг эсциталопрама не отмечено.

В исследовании 99 001 количество пациентов в каждой группе составило около 119, если учитывать всех рандомизированных участников, при этом процент отсева был около 16% (приблизительно одинаковый в обеих группах). Более высокий процент отсева по причине отсутствия терапевтического эффекта наблюдался в группе плацебо, чем при приеме эсциталопрама (6,9 и 3,7% соответственно), и меньший – в связи с нежелательными реакциями (1,1% для плацебо, 4,7% для эсциталопрама). Средний возраст участников составил 41 год (76% – женщины). Среднее количество баллов по шкале MADRS в начале исследования было 29, а среднее изменение на 8-й неделе от исходного уровня составило -13,6 (плацебо) и -16,3 (эсциталопрам). Разница между группами в изменении от исходного уровня была -2,7 (95% доверительный интервал [ДИ] от -4,3 до -1,0; p = 0,0018).

В испытании 99 003 число пациентов в каждой группе было около 156 для всей рандомизированной популяции, с процентом отсева, составлявшим примерно 7%. Больные в группе плацебо чаще завершали наблюдение по причине отсутствия терапевтического эффекта (3,2% в группе плацебо, 0,6% – циталопрама, без отсева в группе эсциталопрама). По причине развития нежелательных явлений пациенты чаще покидали исследование в группе циталопрама, процент отсева был одинаковым при применении эсциталопрама и плацебо (3,8% для циталопрама, по 2,6% для плацебо и эсциталопрама). Средний возраст участников составил 43 года (72% – женщины). Среднее количество баллов по шкале MADRS было 29, а среднее изменение от исходной линии на восьмой неделе – -12,2 (плацебо), -13,6 (циталопрам) и -15,1 (эсциталопрам). Различия между плацебо и циталопрамом составили -1,5 (95% ДИ от -3,3 до 0,33; p = 0,109). Средняя разница между эсциталопрамом и плацебо была -2,9 (95% ДИ от –4,7 до –1,1; p = 0,002).

В дополнение к оценке эффективности препарата при острой фазе, изучалось также его влияние на предотвращение рецидива в многоцентровом (США) двойном слепом рандомизированном исследовании SCT-MD-03. Испытание длительностью 36 недель включало фиксированное дозирование и параллельные группы. Так, 276 пациентов в возрасте 18-81 год, которые были определены как имевшие терапевтический ответ (по MADRS < 12 баллов) после предварительного 8-недельного открытого применения 10 мг эсциталопрама, были заново рандомизированы в группы эсциталопрама и плацебо в соотношении 2 : 1. Первичным критерием эффективности было время от повторной рандомизации до наступления рецидива (до уровня MADRS > 22 баллов или повторного прекращения терапии). Вторичной целью исследования являлась оценка безопасности долгосрочного применения эсциталопрама. Рецидив заболевания был более отсроченным в группе эсциталопрама, чем плацебо (в среднем 176 дней по сравнению с 147), а общий уровень рецидивов до 36 недели – ниже при приеме эсциталопрама, чем плацебо (26 и 40% соответственно).

Исследования эффективности эсциталопрама у подростков

Для того чтобы рекомендовать эсциталопрам для лечения БДР у детей, управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) посчитало достаточным наличие одного испытания, подтверждающего его эффективность, в сочетании с положительными результатами предыдущего исследования по применению циталопрама у детей (CIT-MD-18). Основными критериями включения были подростковый возраст (12-17 лет), амбулаторное лечение, соответствие критериям БДР по шкале DSM-IV и отсутствие дополнительных заболеваний. Первичным критерием эффективности являлось наличие изменений по пересмотренной шкале оценки депрессии у детей (CDRS-R) от исходного уровня. Основным вторичным критерием эффективности была оценка по CGI. Все исследования проводились с гибкой дозировкой; ни в одном из них не было активного препарата сравнения, таким образом, не оценивались чувствительность метода и зависимость эффекта от дозы.

Кроме того, было проведено 8-недельное двойное слепое контролируемое плацебо клиническое исследование SCT-MD-32 (далее упоминается как S32) с изменением дозы (10-20 мг эсциталопрама) и параллельными

группами. В каждой группе насчитывалось около 155 человек. Если учитывать всех рандомизированных пациентов, процент отсева составил 37% в группе эсциталопрама и 30% – плацебо. Число больных, преждевременно покинувших исследование по причине отсутствия эффекта, было одинаковым при приеме эсциталопрама и плацебо (по 3,2%), так же как и процент прекративших лечение по собственному желанию (5,1 и 5,7% соответственно). Отсев в связи с нежелательными реакциями был выше в группе эсциталопрама (2,5%) по сравнению с плацебо (0,6%). Дополнительное расхождение в количестве заблаговременно выбывших из исследования было вызвано тем, что большое количество участников в группе эсциталопрама было исключено по причине нарушения протокола и невозможности отслеживания. Средний возраст пациентов составил 15 лет (59% – девушки). Средний исходный балл по шкале оценки депрессии у детей (CDRS-R) был 57, а среднее изменение от исходного уровня на восьмой неделе – -18,4 (плацебо) и -22,4 (эсциталопрам). Средняя разница между эсциталопрамом и плацебо составила -3,36 (95% ДИ от -6,23 до -0,49). Преимущество эсциталопрама перед плацебо также подтвердилось при использовании для анализа полученных результатов модели смешанных эффектов для повторных измерений, которая предпочтительнее, чем LOCF для шкалы CDRS-R, равно как и для CGI.

В трех дополнительных исследованиях (1 – по эсциталопраму и 2 – по циталопраму) были получены отрицательные результаты. Испытание 32A планировалось как 16-недельное продолжение исследования S32 в пользу рекомендаций по поддерживающей терапии эсциталопрамом. Однако в нем не предполагалась повторная рандомизация, и в обеих группах наблюдалось до 75% отсева. Результаты этого исследования были расценены как не поддающиеся интерпретации по причине недостатков его дизайна. Тем не менее, препарат был рекомендован для поддерживающей терапии у детей, поскольку его эффективность доказана в лечении острых состояний у детей и есть доказательства его положительного влияния для поддержки ремиссии у взрослых с БДР. В пользу этих рекомендаций также свидетельствовало ранее полученное разрешение на применение циталопрама в педиатрии.

Исследование безопасности эсциталопрама

Объединенный анализ контролируемых плацебо испытаний выявил, что 6% из 715 пациентов, принимавших эсциталопрам, прекратили наблюдение по причине нежелательных явлений по сравнению с 2% из 592 участников группы плацебо. В двух исследованиях с фиксированной дозой процент отсева по причине побочных эффектов у пациентов при приеме 10 мг/сут эсциталопрама существенно не отличался от данного показателя в группе плацебо. Однако число завершивших терапию по причине нежелательных явлений в группе пациентов, принимавших 20 мг/сут эсциталопрама, составил 10%, что существенно выше, чем в группах 10 мг/сут эсциталопрама (4%) и плацебо (3%). Побочные реакции были такими же, как при приеме других СИОЗС, как правило, умеренно выраженными и временными. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, которые встречались в группах эсциталопрама, по меньшей мере, в два раза чаще, чем при применении плацебо, были: тошнота (15 и 7% соответственно), нарушение эякуляции (9 и < 1% соответственно), бессонница (9 и 4% соответственно), повышенная потливость (5 и 2% соответственно), слабость (5 и 2% соответственно) и сонливость (6 и 2% соответственно).

В отдельном исследовании, в котором изучалось влияние эсциталопрама на интервал QT, выявлено, что эсциталопрам удлиняет данный интервал, и этот эффект зависит от дозы. Учитывая коррекцию по формуле Фридеричиа, дозировка 10 мг удлиняет интервал QT в среднем на 4,5 мс от исходного (90% ДИ 2,5-6,4 мс), тогда как 30 мг – на 10,7 мс (90% ДИ 8,7 – 12,7 мс) (FDA Safety Communication, 2012).

В 2004 г. появилось «предостережение в черной рамке» о повышении суицидальных мыслей и поведения у педиатрических пациентов, находившихся на лечении АД. Метаанализ 2277 больных, принимавших эсциталопрам при БДР или тревожном расстройстве, не выявил существенной разницы в количестве суицидов, парасуицидальных попыток или суицидальных мыслей в группах эсциталопрама и плацебо в течение первых двух недель лечения, равно как и на протяжении всего 24-недельного курса. Кроме того, в двух меньших по масштабу исследованиях профилактики рецидива не отмечалось суицидальных мыслей или попыток суицида у пациентов в течение 36 недель (Pedersen, 2005).

Выводы

Эсциталопрам имеет благоприятный профиль фармакокинетики, с необходимостью приема один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Он метаболизируется с помощью CYP3A4, -2D6 и -2C19. Такой тип метаболизма с участием нескольких ферментов существенно уменьшает вероятность лекарственного взаимодействия, связанного с конкуренцией за один фермент. Несмотря на то, что концентрация препарата варьирует в разных подгруппах пациентов, широкий терапевтический интервал дает возможность избежать дополнительной коррекции дозы. Тем не менее, следует обращать особое внимание на больных пожилого возраста и лиц с печеночной недостаточностью, дозировку у которых желательно не доводить до уровня 20 мг. Эсциталопрам имеет благоприятный профиль безопасности и доказанную эффективность при назначении его как короткими, так и длинными курсами для лечения взрослых и подростков.

В 2012 г. FDA одобрило первый генерик эсциталопрама, что поможет пациентам в экономии средств, обеспечив дополнительное преимущество эсциталопрама при его сравнительной оценке с другими, более дешевыми препаратами.

Подготовила ***Лариса Калашник***