

ДУЛОКСЕТИН В ЛЕЧЕНИИ ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

(расширенный реферат*)

РЕЗЮМЕ. Статья посвящена обзору данных литературы по применению дулоксетина (антидепрессанта двойного действия, ингибирующего обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина) среди пожилых пациентов. В базах данных Medline и Embase отбирались публикации только из рецензируемых журналов. В обзоре анализируются 4 статьи. В краткосрочных контролируемых исследованиях показано значимое преимущество дулоксетина над плацебо по числу респондеров и пациентов, достигающих ремиссии, по показателям улучшения в когнитивной сфере, редукции депрессивной симптоматики, а также улучшения общего самочувствия. При приеме дулоксетина также выявлена значимая редукция болевого синдрома (в частности, боли в спине). В долгосрочных открытых исследованиях показано быстрое и стойкое улучшение по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D-17), шкалам Общего клинического впечатления для врача и пациента (CGI-S, CGI-I) (улучшение сохранялось до 52-й недели). Число респондеров и пациентов, достигших ремиссии, составляло, соответственно, 89,4% и 72,3%. Дулоксетин был эффективен у пациентов, которые не отреагировали на предшествующий курс лечения эсциталопрамом или же плохо переносили такую терапию. Наиболее распространенными нежелательными явлениями (НЯ) были тошнота и сухость во рту. В долгосрочных исследованиях с использованием высоких доз дулоксетина показано, что НЯ чаще всего появляются в начале лечения, и их частота среди лиц старше 65 лет не превышает таковую у более молодых пациентов.

Авторами сделан вывод о том, что дулоксетин обеспечивает быстрый и стойкий антидепрессивный эффект у больных с большим депрессивным расстройством (БДР) позднего возраста. Переносимость дулоксетина в группе позднего возраста сопоставима с таковой у более молодых пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дулоксетин, депрессия, поздний возраст.

Терапия депрессивных состояний у лиц пожилого возраста по-прежнему представляет сложную задачу клинической психофармакологии. Депрессия широко распространена среди лиц пожилого возраста и сопряжена с высоким риском инвалидизации и повышенной смертностью. Данные о распространенности депрессии среди пожилых варьируют от 15% до 27% [1], при этом у пациентов, которые страдают каким-либо соматическим заболеванием, этот показатель может увеличиваться до 42% [2]. Социальные последствия депрессии пожилого возраста весьма тяжелы: наряду с резким снижением качества жизни [3], она сопровождается возрастанием заболеваемости и смертности в этой возрастной группе больных [4].

Депрессия пожилого возраста имеет ряд важных клинических особенностей, что отличает ее от проявлений этого заболевания у пациентов молодого и среднего возраста. В первую очередь, речь идет о множестве соматических жалоб, нередко маскирующих собственно гипотимический компонент депрессивного расстройства. Это приводит к тому, что психопатологические расстройства недооцениваются и многие пациенты пожилого возраста с депрессией не получают надлежащего лечения. Пациенты мигрируют от специалиста к специалисту с жалобами на множественные неспецифические симптомы, такие как снижение аппетита, бессонница, упадок сил и болевые ощущения. С другой стороны, преобладание соматической симптоматики затрудняет не только диагностику, но и лечение депрессии пожилого возраста. Известно, что традиционно используемые антидепрессанты позволяют добиться ремиссии, как правило, не более, чем в одной трети депрессивных больных. [5] Применительно к пациентам пожилого возраста этот показатель может быть еще ниже. [6]

Несмотря на то, что создание антидепрессантов двойного действия – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) стало важной вехой в терапии депрессии, применение этих препаратов у пожилых больных ограничено ввиду проблем с переносимостью, низкой вероятностью достижения ремиссии и связанной с этим плохой комплаентностью [7].

Дулоксетин ингибирует обратный захват как серотонина, так и норадреналина, и при этом обладает крайне слабой дофаминергической активностью [8]. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях и исследованиях с активным контролем доказаны эффективность и безопасность дулоксетина в лечении аффективных и соматических симптомов депрессии у взрослых [9–11]. При этом данные по эффективности дулоксетина у пожилых пациентов с депрессией ограничены.

С настоящей статье проведен анализ имеющихся данных литературы по эффективности и безопасности дулоксетина у больных пожилого возраста с депрессией. Авторами были проанализированы данные 4 статей.

Первая работа [12] являлась отчетом о 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании эффективности дулоксетина у 311 пациентов в возрасте старше 65 лет. Отдельно были опубликованы результаты ретроспективного (*post hoc*) анализа этого исследования по различным параметрам – наличию и отсутствию коморбидных заболеваний [13], наличию коморбидного артрита [14], сопутствующим симптомам тревоги [15]. Кроме того, отдельно были опубликованы данные по безопасности и переносимости [16].

Вторая работа представляла собой совокупный анализ данных шести 8–9-недельных исследова-

* Mancini M, Gianni W, Rossi A, Amore M. Duloxetine in the management of elderly patients with major depressive disorder: an analysis of published data.

Expert Opinion on Pharmacotherapy (2009) 10(5):847–860.

ний эффективности и безопасности дулоксетина у пациентов в возрасте старше 65 лет ($n=209$ для безопасности, $n=90$ для эффективности) [17]. В анализ вошли как исследования с активным контролем, так и плацебо-контролируемые исследования.

Третья включенная работа представляла собой отчет о 52-недельном открытом исследовании у пациентов в возрасте старше 65 лет (в ходе

этого исследования проводился анализ по подгруппам) [18].

Четвертая работа являлась отчетом об открытом исследовании дулоксетина у пациентов с неэффективностью предшествующего курса терапии эсциталопрамом ($n=40$) [19].

Во все представленные исследования были включены пациенты с диагнозом БДР по критериям DSM-IV (Диагностическое и статистическое руко-

Таблица 1. Основные результаты по эффективности

Исследование	Когнитивные функции	Депрессивные симптомы	Боль	Качество жизни
Raskin et al., 2007 [12]	Дулоксетин значительно превосходит плацебо по комплексному когнитивному показателю ($p < 0,02$). Значительное преимущество дулоксетина над плацебо также обнаружено в тестах на вербальное научение и воспроизведение ($p = 0,003$ для научения; $p = 0,02$ для отсроченного воспроизведения).	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо по общему баллу GDS, общему баллу HAM-D-17 и баллу CGI-S ($p < 0,001$, $p = 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно, на 8-й неделе). Различия в эффективности было более заметным среди пациентов с исходно высоким уровнем депрессивной симптоматики. В группе дулоксетина наблюдался значительно более высокий процент респондеров ($p < 0,001$) и пациентов, достигших ремиссии (27,4% по сравнению с 14,7% в группе плацебо, $p < 0,02$).	Дулоксетин значительно превосходит плацебо по следующим показателям: шкала боли VAS, боли в спине ($p < 0,05$ на 8-й неделе), процент боли в период бодрствования ($p < 0,01$ на 8-й неделе). Не выявлено значимых различий между группами общей выраженности болевых ощущений, головной боли, боли в плече и нарушении повседневной активности.	Нет данных
Nelson et al., 2005 [17]	Нет данных	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо по среднему баллу HAM-D-17 ($p = 0,014$ в конечной точке), а также по проценту респондеров (52,8% по сравнению с 28,0% в группе плацебо, $p = 0,052$) и проценту пациентов, достигших ремиссии (44,1% по сравнению с 16,1% в группе плацебо, $p = 0,033$). Значимое преимущество дулоксетина также обнаружено для подшкал HAM-D-17 «ключевые симптомы» ($p = 0,006$), «заторможенность» ($p = 0,027$), «Maier» ($p = 0,017$), а также для балла CGI-S ($p = 0,016$). Статистически недостоверное преимущество дулоксетина обнаружено для подшкалы HAM-D-17 «тревога» ($p = 0,051$) и шкалы PGI-I ($p = 0,059$).	Дулоксетин оказался значительно эффективнее плацебо в отношении общей выраженности болевых ощущений ($p = 0,039$), боли в спине ($p = 0,004$) и процента боли в период бодрствования ($p = 0,015$).	Нет данных
Wohlfreich et al., 2004 [18]	Нет данных	По всем показателям эффективности наблюдалось значительное улучшение на 6-й, 28-й и 52-й неделях (общий балл и подшкалы HAM-D-17, PGI-I, CGI-I, BDI-II; $p < 0,001$ для всех переменных). Процент респондеров на 6-й, 28-й и 52-й неделях составил 62,9%, 84,9% и 89,4%, соответственно, процент пациентов, достигших ремиссии — 41,4%, 69,8% и 72,3%, соответственно. Среднее изменение балла CGI-S у пациентов в возрасте 65 лет и старше было сопоставимо с таковым в более молодой возрастной группе (18-64 года).	Нет данных	Качество жизни (по шкале SDS) постепенно улучшалось на каждом визите (по всем параметрам — семейное, социальное и рабочее функционирование, $p < 0,001$).
Karp et al., 2008 [19]	Когнитивные функции, оцениваемые с помощью шкалы MMSE, не различались в начале терапии эсциталопрамом и в конце терапии дулоксетин.	20 пациентов (50%) являлись полными респондерами, 7 (17,6%) — частичными респондерами, 13 (32,5%) — нон-респондерами. Среднее время до достижения ремиссии составило 12 недель. Большинство респондеров ($n=17$, 85%) были женщинами ($p = 0,02$). В подгруппе нон-респондеров не выявлено отличительных признаков (возраст, пол, образование, возраст начала заболевания, гражданское состояние и др.).	Нет данных	Обнаружено значительное улучшение в психическом компоненте опросника MOS-SF на терапии дулоксетином (среднее изменение: 6,7, $p = 0,03$). Для физического компонента MOS-SF значимого изменения не обнаружено.

Таблица 2. Основные результаты по безопасности

Исследование	Нежелательные явления	Показатели жизненно важных функций	Сексуальная функция	ЭКГ	Лабораторные данные
Raskin et al., 2007 [12]	НЯ наблюдались у 145 пациентов (70,0%) в группе дулоксетина и у 67 пациентов (64,4%) в группе плацебо. По меньшей мере у 5% пациентов, принимавших дулоксетин, наблюдались следующие НЯ: сухость во рту (14,5% в группе дулоксетина и 1,9% в группе плацебо, $p < 0,001$), тошнота (12,6% и 3,8%, $p < 0,05$), запор (10,1% и 4,8%, статистически незначимо), головокружение (2,9% и 8,2%, статистически незначимо), диарея (1,9% и 8,2%, $p < 0,05$), утомляемость (2,9% и 6,3%, статистически незначимо), сонливость (5,3% и 1,0%, статистически незначимо). Частота выбывания из исследования в связи с НЯ была сопоставимой в обеих группах (9,7% в группе дулоксетина и 8,7% в группе плацебо, $p = 0,84$).	В ходе терапии наблюдалось небольшое изменение АД и ЧСС, не различающееся между группами. В группе дулоксетина наблюдалось небольшое снижение средней массы тела (-0,73 кг в группе дулоксетина, -0,13 кг в группе плацебо, $p < 0,01$).	Нет данных	Нет данных	Обнаружено незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы в группе дулоксетина (среднее изменение: 0,41 ЕД/л в группе дулоксетина и -2,41 ЕД/л в группе плацебо, $p < 0,05$). Частота лабораторных отклонений не различалась между группами.
Nelson et al., 2005 [17]	НЯ, наблюдавшиеся по меньшей мере у 5% пациентов при приеме дулоксетина: тошнота (дулоксетин — 25,2%, плацебо — 10,0%, $p < 0,01$), сухость во рту (22,7% и 6,7%, $p < 0,01$), запор (16,0% и 5,6%, $p < 0,05$), снижение аппетита (11,8% и 3,3%, $p < 0,05$), бессонница (11,8% и 3,3%, $p < 0,05$), утомляемость (9,2% и 2,2%, $p < 0,05$), снижение либидо (7,6% и 0,0%, $p = 0,01$). Выбывание из исследования в связи с НЯ при приеме дулоксетина регистрировалось значительно чаще, чем при приеме плацебо (21,0% по сравнению с 6,7%, $p < 0,01$).	Не обнаружено значимых изменений АД и ЧСС в ходе терапии. В группе дулоксетина наблюдалось небольшое снижение средней массы тела, а в группе плацебо — небольшое его увеличение (-0,46 кг и 0,18 кг, соответственно; $p < 0,01$).	Не обнаружено значимых различий по общему баллу ASEX между группами.	Нет данных	Частота лабораторной патологии была минимальной и не различалась между группами.
Wohlreich et al., 2004 [18]	НЯ, наблюдаемые как минимум у 10% пациентов, принимавших дулоксетин, в ходе всех 52 недель: тошнота (28,7%), головокружение (30,7%), сонливость (22,8%), запор (22,8%), бессонница (21,8%), сухость во рту (17,8%), диарея (16,8%), головная боль (15,9%), повышенная потливость (14,9%), тревога (9,9%) и рвота (9,9%). 26,7% пациентов выбыли из исследования в связи с НЯ. Частота НЯ была ниже после 8-й недели. Все НЯ с частотой минимум 5% в периоде с 9-й по 52-ю недели имели такую же или более высокую частоту в течение первых 8 недель.	Уменьшение АД и ЧСС по сравнению с исходным уровнем было незначительным. АД, как правило, уменьшалось у пациентов с исходной гипертензией. Среднее изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем составило -0,1 кг (статистически незначимо). У 3,1% пациентов наблюдалось значительная потеря веса, а у 6,1% — значительная прибавка веса (значительным считалось 10%-ное изменение).	Нет данных	Не обнаружено значимых различий между группами по следующим параметрам ЭКГ: интервалы PR, QRS, QTc.	Изменения в лабораторных показателях были небольшими и не имели клинического значения.
Karp et al., 2008 [19]	5 пациентов (12,5%) выбыли из исследования в связи с НЯ. Причины выбывания: сухость во рту и метеоризм ($n = 1$), седация ($n = 1$), повышение уровня трансаминаз ($n = 1$), потливость и диарея ($n = 1$), мания, вызванная приемом исследуемого препарата ($n = 1$, связь с дулоксетином не уточнена). Обнаружено значимое улучшение по общему баллу шкалы UKU, а также по ее подшкалам.	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

водство по психическим расстройствам, IV издание). В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] использовались следующие критерии включения: балл по HAM-D-17 [20] ≥ 18 , общий балл Краткой шкалы оценки психического статуса MMSE [21] ≥ 20 . В 6 исследованиях, вошедших в совокупный анализ [17], использовались следующие критерии отбора – балл по HAM-D-17 ≥ 15 , балл по CGI-S ≥ 4 . В 52-недельном открытом исследовании [18] критерием включения являлся балл по CGI-S ≥ 3 . В исследовании пациентов, которые не отреагировали на эсциталопрам [19], критерии включения были следующими – балл по HAM-D-17 ≥ 15 , а по MMSE ≥ 18 .

Главной конечной точкой в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] являлась оценка когнитивных функций, которая основывалась на результатах следующих тестов:

1) тест вербального заучивания и воспроизведения (Verbal Learning and Recall Test) – адаптированный вариант теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning test) [22];

2) тест замены цифровых символов (Symbol Digit Substitution Test) – компонент WAIS-III, оценивающий внимание [23];

3) тест на вычеркивание двух цифр (Two-Digit Cancellation Test) [24] – инструмент для оценки зрительного внимания;

4) цифро-буквенный тест (Letter-Number Sequencing Test) – другой компонент Шкалы интеллекта взрослых Векслера WAIS-III, оценивающий рабочую память и исполнительскую функцию.

По результатам 4 тестов составлялась комплексная когнитивная оценка (от 0 до 51). В этой оценке тесты памяти и научения имели чуть меньший удельный вес, чем тесты внимания и исполнительской функции. Другими показателями эффективности в плацебо-контролируемом исследовании [12] были следующие шкалы – Гериатрическая шкала депрессии GDS [25], HAM-D-17 и CGI-S, а также визуальная аналоговая шкала боли VAS, состоящая из шести вопросов, отражающих различные характеристики болевого синдрома [26].

В краткосрочных исследованиях, включенных в совокупный анализ [17], эффективность оценивалась по общему баллу и подшкалам HAM-D-17, шкалам CGI-S и PGI-I, а также шкале VAS.

В долгосрочном исследовании [18] в качестве показателей эффективности использовались шкалы HAM-D-17, Шкала оценки депрессии Бека (BDI-II), CGI-S, PGI-I, а также Шкала нарушения трудоспособности Шихана SDS [27].

При анализе результатов перехода пациентов с эсциталопрама на дулоксетин [19] оценивались реакция на терапию по шкалам HAM-D-17 (общий балл и балл по подшкале тревоги) и MMSE, а также улучшение качества жизни, которое измерялось по подшкалам физического и психического здоровья краткого опросника по оценке состояния здоровья MOS-SF [28].

Во всех исследованиях (кроме исследования с заменой эсциталопрама) оценивались следующие показатели безопасности: НЯ, витальные показатели (масса тела, артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС)), общий и биохимический анализы крови. В долгосрочном исследова-

нии проводился мониторинг электрокардиограммы в 12 отведениях [18]. В четырех исследованиях, включенных в совокупный анализ, с помощью Аризонской шкалы сексуальной функции ASEX исследовалась сексуальная функция [29]. В исследовании с заменой эсциталопрама на дулоксетин в качестве переменных безопасности оценивались НЯ и результаты по Шкале побочных эффектов UKU [30].

Суточная доза дулоксетина составляла 60 мг в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12], от 40 до 120 мг/сут в исследованиях, включенных в совокупный анализ [17], от 80 до 120 мг/сут. в долгосрочном исследовании [18], и от 30 до 120 мг/сут (средняя максимальная доза 93,0 мг/сут) у пациентов, переведенных с эсциталопрама на дулоксетин [19].

Средний исходный балл по HAM-D-17 был сопоставим во всех исследованиях. Результаты по эффективности и безопасности приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Депрессия и общее состояние здоровья

По результатам всех исследований терапия дулоксетином приводила к значительному улучшению среднего балла HAM-D-17, при этом дулоксетин был значительно эффективнее плацебо в отношении процента респондеров и процента пациентов, достигших ремиссии. В совокупном анализе двух краткосрочных исследований [17] показано значительное преимущество дулоксетина над плацебо по некоторым подшкалам HAM-D-17 (в меньшей степени по подшкале тревоги).

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] показано значительное преимущество дулоксетина над плацебо по шкалам GDS и CGI-S в первые 2 недели лечения. Быстрое наступление антидепрессивного эффекта дулоксетина также подтверждается в ретроспективном анализе Raskin et al. [31]. Дополнительный анализ показал, что антидепрессивный эффект дулоксетина и его влияние на качество жизни не зависят от сопутствующих сосудистых заболеваний, сахарного диабета, артрита или сочетания этих заболеваний. Терапия дулоксетином способствовала значительному уменьшению тяжести депрессивных симптомов у пожилых пациентов в группах с артритом и без артрита [14].

Анализ симптомов тревоги по HAM-D-17 в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] показал, что дулоксетин значительно превосходит плацебо по степени редукции показателей подшкал соматизации тревоги и психической тревоги, но не по подшкале соматической тревоги. Анализ в двух возрастных группах (<и >75 лет) показал преимущество дулоксетина по подшкале психической тревоги в обеих группах; преимущество по подшкале соматизации тревоги было статистически значимым только в группе «<75 лет» (это связано с меньшим размером группы «<75 лет», а также с тем, что у пациентов старше 75 лет более выражен эффект плацебо). В целом у пациентов с высоким уровнем тревоги наблюдалось значимое улучшение по общим баллам HAM-D-17 и GDS (у пациентов с низким уровнем тревоги изменения были незначительны).

Долгосрочное открытое исследование [18] свидетельствует о том, что дулоксетин не теряет эффективности с течением времени (наблюдалось улучшение как по общему баллу HAM-D-17, так и по подшкалам в течение всех 52 недель). Все показатели депрессии и состояния здоровья значительно улучшились после 1 года терапии; процент респондеров и пациентов, достигших ремиссии, постепенно увеличивался и на 52-й неделе составил, соответственно, 89,4% и 72,3%.

В исследовании с переводом пациентов на дулоксетин в связи с неэффективностью предшествующей терапии эсциталопрамом [19] 50% пациентов оказались полными респондерами, 17,6% – частичными респондерами и 32,5% – нонреспондерами. Среднее время достижения эффекта терапии (респонса) составило 12 недель. Среди женщин вероятность эффективности терапии была выше, при этом другие факторы, такие как депрессивные эпизоды в анамнезе, исходный балл по MMSE и др. не оказывали влияния на показатели эффективности дулоксетина. На фоне терапии дулоксетином также наблюдалась редукция соматической и психологической тревоги.

Болевой синдром

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании [12] дулоксетин был значительно эффективнее плацебо по таким показателям, как общий балл VAS, боль в спине и выраженность болевых ощущений в период бодрствования. По другим методам оценки болевого синдрома показатели были менее выражены. В дополнительном анализе [31] показано более быстрое ослабление болевого синдрома в группе дулоксетина. В группе с сопутствующим артритом [14] дулоксетин был значительно эффективнее плацебо по следующим показателям: общая тяжесть боли, боль в спине, болевые ощущения в период бодрствования и нарушение повседневной активности. В группе без сопутствующего артрита по этим показателям не наблюдалось значимого преимущества дулоксетина.

Когнитивная функция

В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании [12] в группе дулоксетина отмечалось значительное улучшение комплексного когнитивного показателя. Наиболее заметные различия выявлены в отношении вербального заучивания и памяти. В отношении исполнительской функции и внимания значимых различий между дулоксетином и плацебо не обнаружено.

Качество жизни

Качество жизни и уровень функционирования оценивались в долгосрочном исследовании [18] с помощью шкалы SDS. На всех визитах отмечалось постепенное улучшение в профессиональной, семейной и социальной сферах функционирования. При оценке качества жизни, обусловленного здоровьем, у пациентов, переведенных на дулоксетин с эсциталопрама, обнаружено, что терапия дулоксетином значительно улучшает показатель «психичес-

кого» компонента опросника MOS-SF (но не его «физический» компонент) [19].

Нежелательные явления

Несмотря на то, что по результатам совокупного анализа краткосрочных исследований оказалось, что на терапии дулоксетином частота прекращения лечения по причине НЯ высока [16], тем не менее, при прямом сравнении [12] не обнаружено значимых различий по этому показателю ни в общей выборке (9,7% для дулоксетина и 8,7% для плацебо), ни в подгруппах «<75 лет» и «>75 лет» [16]. В группе дулоксетина чаще, чем в группе плацебо, выявлялись такие НЯ, как сухость во рту, тошнота и диарея. В подгруппе «<75 лет» тошнота чаще возникала при приеме дулоксетина, а в подгруппе «>75 лет» – при приеме плацебо [16]. У пациентов, принимавших дулоксетин, выявлялось статистически достоверное уменьшение массы тела (–0,73 кг для дулоксетина и –0,13 кг для плацебо; $p = 0,009$) [16]. В ретроспективном (*post hoc*) анализе этого исследования также показано, что дулоксетин обладает очень хорошей переносимостью у пациентов с сопутствующими соматическими заболеваниями [13].

В краткосрочном прямом сравнении с плацебо [12] в группе дулоксетина достоверно чаще возникали сухость во рту и другие желудочно-кишечные НЯ (независимо от сопутствующих соматических заболеваний [13]). Другие НЯ (сниженный аппетит, бессонница, утомляемость и др.) также значительно чаще возникали при приеме дулоксетина (по результатам совокупного анализа краткосрочных исследований [17]).

В длительном открытом исследовании [18] НЯ, как правило, имели легкую или умеренную тяжесть и возникали на ранних этапах наблюдения. Не обнаружено значимых различий по частоте НЯ в возрастных подгруппах (за исключением бессонницы и головной боли, которые реже возникали у пациентов старше 65 лет).

Пять пациентов (12,5%), переведенных на дулоксетин после безуспешного лечения эсциталопрамом, были исключены из исследования из-за НЯ [19]. В анализе результатов по шкале UKU обнаружено небольшое, но статистически значимое улучшение в сфере соматических жалоб, а также по психологической и другим подшкалам.

Изменения по сравнению с исходным уровнем в показателях ЧСС, АД (в положении лежа и стоя), стойкой гипертензии, а также числа пациентов с отклонениями от нормы были сопоставимы в группах дулоксетина и плацебо [12, 16]. Не статистически значимых различий между группами дулоксетина и плацебо по частоте ортостатической гипотензии и среднему изменению скорректированного интервала QT обнаружено не было [16]. Анализ данных длительного наблюдения (1 год) показал, что у пациентов, принимающих дулоксетин, сердечно-сосудистые явления в виде снижения АД и увеличения ЧСС минимальны и незначительны [18]; снижение АД в большей степени затрагивает лиц, исходно имеющих гипертензию. Предполагается, что дулоксетин не удлиняет интервал QT у лиц пожилого возраста; это предположение согласуется с данными по другим возрастным группам и здоровым добровольцам [32, 33].

В течение короткого периода наблюдения прием дулоксетина вызывает небольшое (< 1 кг) снижение массы тела. В течение 1 года наблюдалось небольшое увеличение средней массы тела, при этом число пациентов со значительной прибавкой веса было сопоставимо с числом пациентов со значительной потерей веса.

В краткосрочном сравнительном анализе значимых различий между плацебо и дулоксетином в лабораторных показателях (общий и биохимический анализы крови) обнаружено не было. В долгосрочном исследовании также не выявлено клинически значимой лабораторной патологии.

При оценке эффекта терапии на сексуальную функцию по общему баллу ASEX [17] не выявлено каких-либо различий между дулоксетином и плацебо.

Таким образом, доступные данные литературы свидетельствуют о том, что при терапии БДР у пациентов пожилого возраста дулоксетин оказывает быстрый антидепрессивный эффект, вызывает улучшение общего самочувствия, а также некоторое улучшение в когнитивной сфере и в отношении болевых симптомов. Время достижения эффекта и его выраженность аналогичны эффективности препарата в других возрастных группах [34, 35]. Среди пациентов с предшествующей неэффективностью монотерапии эсциталопрамом 50% полностью и 17,5% частично реагируют на дулоксетин [19]. Эффективность дулоксетина в отношении депрессивной и когнитивной симптоматики, а также его переносимость не снижаются при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и артрита [13]. Дулоксетин значительно эффективнее плацебо в отношении «психического» и «соматоформного» компонентов тревоги [15] – стойких резидуальных симптомов, встречающихся у пожилых пациентов даже после достижения терапевтической ремиссии [36]. Улучшение когнитивных параметров при приеме дулоксетина [12, 16] выгодно отличает его от других препаратов, в частности, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИОЗС (при их приеме нередко наблюдается апатия и когнитивные нарушения [31, 37–39]). Когнитивные нарушения и эмоциональное уплощение практически не встречаются при приеме дулоксетина. Возможно, это связано с тем, что он увеличивает серотонинергическую, норадренергическую и (в меньшей степени) дофаминергическую передачу во фронтальной и префронтальной коре [40]. К сожалению, пока не опубликованы данные о сравнении дулоксетина и СИОЗС по этим важным психопатологическим параметрам, поэтому мы можем лишь дискутировать о преимуществе дулоксетина над СИОЗС в отношении эмоционального уплощения и когнитивных нарушений.

Процент выбывания из исследования в связи с НЯ был ниже или сопоставим с таковым при приеме СИОЗС или трициклических антидепрессантов (ТЦА) [38]. При увеличении продолжительности лечения вероятность НЯ снижается – хорошая переносимость, обнаруженная в течение первых 8 недель терапии дулоксетином, скорее всего, сохраняется в длительной перспективе. Важно, что профиль НЯ у пациентов старше 65 лет сопоставим с профилем НЯ у более молодых пациентов. Дулоксетин практически не оказывает влияния на массу тела у

пожилых больных. Эта находка сопоставима с результатами недавно опубликованного анализа 10 клинических исследований разной продолжительности [41].

Терапия дулоксетином не сопровождается развитием выраженных НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы. Это особенно важно ввиду высокого риска сердечно-сосудистой патологии при депрессии у пожилых пациентов [42], а также хорошо известных клиницистам сердечно-сосудистых эффектов ТЦА [43]. В недавнем анализе 42 плацебо-контролируемых исследований дулоксетина (общее число наблюдений – 8504) подтверждено, что дулоксетин не вызывает значительных сердечно-сосудистых осложнений при применении по зарегистрированным показаниям [33]. Тем не менее, дулоксетин нельзя применять у пациентов с неконтролируемой гипертензией; у пациентов со склонностью к тахикардии и повышению АД дулоксетин нужно использовать с осторожностью [43].

В дискуссионных целях авторы настоящего обзора сопоставляют свои находки с данными по эффективности и безопасности СИОЗС, других СИОЗСН и ТЦА в позднем возрасте. В частности сравниваются результаты краткосрочного плацебо-контролируемого исследования дулоксетина [12] и результаты исследований других антидепрессантов второго поколения [44]. Показано, что вероятность эффекта терапии дулоксетином является самой высокой – 2,39 (Доверительный Интервал (ДИ) = 1,43 – 3,99), а вероятность достижения ремиссии занимает «второе место» – 2,03 (ДИ = 1,16 – 3,58). Результаты непрямого сравнения показывают, что дулоксетин достоверно лучше плацебо и является одним из наиболее эффективных средств у пациентов пожилого возраста.

Частота выбывания из-за НЯ варьировала от 9,7% в краткосрочном исследовании до 26,7% в длительном открытом исследовании; в единственном исследовании с достаточной статистической базой [12] не обнаружено значимых различий по безопасности и переносимости между дулоксетином и плацебо. В отношении переносимости дулоксетин по меньшей мере сопоставим с СИОЗС, для которых частота выбывания из исследования в связи с НЯ составляет 17–21% [45]. Нужно отметить, что в натуралистических наблюдениях частота прекращения терапии в связи с НЯ гораздо выше [46].

В Кохрейновском сравнительном мета-анализе СИОЗС и ТЦА [47] не обнаружено значимых отличий по эффективности между этими группами, за исключением психотической и меланхолической депрессии, при которых ТЦА обнаруживают большую эффективность [48, 49]. Хорошо известно, что СИОЗС в целом обладают лучшей переносимостью, чем ТЦА [47, 50] и практически не отличаются по переносимости от родственных ТЦА антидепрессантов – миансерина, мапротилина, виллоксазина и тразодона [45, 51]. В этом контексте представляется интересным проведение сравнительного исследования эффективности и безопасности дулоксетина, ТЦА и СИОЗС у больных пожилого возраста.

Настоящий обзор имел ряд ограничений, поэтому полученные данные нужно интерпретировать с определенной осторожностью. Во-первых, лишь одно из четырех проанализированных исследований явля-

лось двойным слепым и плацебо-контролируемым, специально разработанным для популяции пожилых пациентов. Остальные работы основывались на ретроспективном анализе данных других исследований или подгруппах пациентов в неконтролируемых открытых исследованиях. Во-вторых, во всех работах использовались различные возрастные категории, диапазоны доз, критерии включения, схемы рандомизации и конечные точки. По этой причине авторам не удалось провести совокупный анализ полученных данных. В-третьих, большая часть данных получена в краткосрочных исследованиях. Данные о длительной терапии получены лишь в одном открытом исследовании с относительно небольшой выборкой. В-четвертых, ни в одной из проанализированных работ не использовался активный препарат сравнения. В-пятых, имеется нехватка данных об эффективнос-

ти дулоксетина у пожилых больных с суточной дозой выше 60 мг.

На основании результата анализа перечисленных исследований авторы делают вывод о стойком и мощном антидепрессивном эффекте дулоксетина, а также о его безопасности и хорошей переносимости при лечении БДР в пожилом возрасте. Более того, сопутствующие соматические заболевания не оказывают влияния на эффективность и безопасность дулоксетина. Также предполагается, что дулоксетин может быть эффективен у пациентов с предшествующей неэффективностью СИОЗС. Таким образом, авторы суммируют результаты опубликованных исследований и делают вывод о том, что дулоксетин является многообещающим средством в лечении депрессии у пожилых людей.

Перевод П.В. Алфимов

Библиография

- Blazer D, Hughes DC, George LK: The epidemiology of depression in an elderly community population. *Gerontologist* 1987; 27:281-287
- Nelson JC: Treatment of major depression, in *Geriatric Psycho-pharmacology*. Edited by Nelson JC. New York, Marcel Dekker 1998, pp 61-97
- Bruce ML, Seeman TE, Merrill SS, et al: The impact of depressive symptomatology on physical disability: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Public Health* 1994; 84:1796-1799
- Rovner BW, German PS, Brant LJ, et al: Depression and mortality in nursing homes. *JAMA* 1991; 265:993-996
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178:234-241
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, et al: Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157:729-736
- Greden JF: Unmet need: what justifies the search for a new antidepressant? *J Clin Psychiatry*. – 2002; 63(Suppl 2):3-7.
- Hunziker M.E., Suehs B.T., Bettinger T.L., et al. Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder. *Clin Ther.* – 2005; 27:1126-43.
- Perahia D.G., Pritchett Y.L., Kajdasz D.K., et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J. Psychiatr Res.* – 2008; 42:22-34.
- Nemeroff C.B., Schatzberg A.F., Goldstein D.J., et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull.* – 2002; 36:106-32.
- Nelson J.C., Lu Pritchett Y., Martynov O., et al. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J. Clin Psychiatry.* – 2006; 8:212-19.
- Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A., et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J. Psychiatry.* – 2007; 164:900-9.
- Wise T.N., Wiltse C.G., Iosifescu D.V., et al. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J. Clin Pract.* – 2007; 61:1283-93.
- Wohlreich M.M., Sullivan M.D., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics.* – 2009. In press.
- Russell J.M., Raskin J., Wiltse C.G., et al. Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms. *Psychiatry.* – 2007; 4:33-45.
- Russell J.M., Raskin J., Wiltse C.G., et al. Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms. *Psychiatry.* – 2007; 4:33-45.
- Nelson J.C., Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J. Geriatr Psychiatry.* – 2005; 13:227-35.
- Wohlreich M.M., Mallinckrodt C.H., Watkin J.G., et al. Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatr.* – 2004; 4:11.
- Karp J.F., Whyte E.M., Lenze E.J., et al. Rescue pharmacotherapy with duloxetine for selective serotonin reuptake inhibitor nonresponders in late-life depression: outcome and tolerability. *J. Clin Psychiatry.* – 2008; 69:457-63.
- Hamilton M.A. rating scale for depression. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1960; 23:56-62.
- Sheehan D.V., Lecrubier Y., Sheehan K.H., et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin Psychiatry.* – 1998; 59:22-33.
- Rey A. L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch De Psychologie.* – 1941; 28:286-340.
- Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. Third edition. San Antonio, TX: Psychological Corporation. – 1997.
- Neisser U. Visual search. *Sci Am.* – 1964; 210:94-102.
- Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L., et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr Res.* – 1982; 17:37-49.
- Deloach L.J., Higgins M.S., Caplan A.B., et al. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg.* – 1998; 86:102-6.
- Leon A.C., Shear M.K., Portera L., et al. Assessing impairment in patients with panic disorder: the sheehan disability scale. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 1992; 27:78-82.
- Ware J., Kosinski M., Keller S. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Centre. – 1997.
- McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A., et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J. Sex Marital Ther.* – 2000; 26:25-40.
- Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., et al. The UKU side effect rating scale: a new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1987; 334:1-100.
- Raskin J., Xu J.Y., Kajdasz D.K. Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. *Int. Psychogeriatr.* – 2008; 20:309-27.
- Wernicke J., Lledo A., Raskin J., et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf.* – 2007; 30:437-55.
- Thase M.E., Tran P.V., Wiltse C., et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J. Clin Psychopharmacol.* – 2005; 25:132-40.
- Nierenberg A.A., Greist J.H., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin.* – 2007; 23:401-16.
- Detke M.J., Wiltse C.G., Mallinckrodt C.H., et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2004; 14:457-70.
- Dombrovski A.Y., Mulsant B.H., Houck P.R., et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J. Affect Disord.* – 2007; 103(1-3):77-82.
- Demyttenaere K., Jaspers L. Bupropion and SSRI-induced side effects. *Psychopharmacol.* – 2008; 22:792-804.
- Mittmann N., Herrmann N., Einarson T.R., et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J. Affect Disord.* – 1997; 46:191-217.

39. Reynolds C.F. 3rd, Dew M.A., Pollock B.G., et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354:1130–8.
40. Bymaster F.P., Lee T.C., Knadler M.P., et al. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile and clinical results in depression. *Curr Pharm Des.* – 2005; 11:1475–93.
41. Wise T.N., Perahia D.G., Pangallo B.A., et al. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J. Clin Psychiatry.* – 2006; 8:269–78.
42. Roose SP. Treatment of depression in patients with heart disease. *Biol Psychiatry.* – 2003; 54:262–8.
43. Glassman A.H. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J. Clin Psychiatry.* – 1998; 59(Suppl 15):13–8.
44. Nelson J.C., Delucchi K., Schneider L.S. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am J. Geriatr Psychiatry.* – 2008; 16:558–67.
45. Wilson K., Mottram P. A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int. J. Geriatr Psychiatry.* – 2004; 19:754–62.
46. Bull S.A., Hu X.H., Hunkeler E.M., et al. Discontinuation of use and switching of antidepressants: influence of patient-physician communication. *JAMA.* – 2002; 288:1403–9.
47. Mottram P., Wilson K., Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006; 1:CD003491.
48. Wijkstra J., Lijmer J., Balk F.J., et al. Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry.* – 2006; 188:410–15.
49. Parker G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatr Scand.* – 2002; 106:168–70.
50. McManus P., Mant A., Mitchell P., et al. Length of therapy with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in Australia. *Aust NZ J. Psychiatry.* – 2004; 38:450–4.
51. Wee R. Review: tricyclic related drugs, but not classical tricyclics, are a tolerable alternative to SSRIs in older people with depression. *Evid Based Ment Health.* – 2005; 8:22.