Клиническая эффективность и переносимость препарата эсциталопрам при лечении умеренной и тяжёлой депрессии

С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, А.В. Городничев, О.В. Сердитов, М.Я. Ладыженский, И.В. Тимофеев

Московский НИИ психиатрии Росздрава

В последнее десятилетие проблема терапии депрессивных состояний приковывает внимание всё более широких кругов специалистов, работающих в области медицины. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации, связанными с депрессией. Так, заболеваемость депрессией на протяжении жизни оценивается в 16–17 % [8, 9]. По данным Всемирной организации здравоохранения, депрессия стоит на первом месте среди других хронических заболеваний по связанному с ней числу лет нетрудоспособности [12]. Начиная с 1960-х гг. и до настоящего времени неослабевающими темпами идут исследования патогенеза депрессии и механизмов действия тимоаналептиков, что позволяет синтезировать новые эффективные препараты с улучшенным профилем переносимости. Внедрение этих препаратов в ежедневную клиническую практику позволило существенно расширить возможности тимоаналептической терапии. Благодаря их хорошей переносимости укрепляется тенденция к переносу всё большего объёма медицинской помощи при депрессии из стен психиатрического стационара в амбулаторную медицинскую практику. В этих условиях наиболее важными требованиями к назначаемому препарату является обеспечение максимально быстрого контроля над депрессивной симптоматикой и тревогой и хорошая переносимость.

В настоящее время селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) определяются как препараты первой линии благодаря, прежде всего, улучшенному профилю переносимости по сравнению с их предшественниками – трициклическими антидепрессантами (ТЦА) [10]. Несмотря на известную гетерогенность группы СИОЗС, ни один из относящихся к ней антидепрессантов не может быть выделен на основании данных имеющихся к настоящему времени многочисленных сравнительных исследований как приоритетный по своим свойствам, т. е. как препарат первого выбора внутри группы. Считается, что большая или меньшая эффективность одного из препаратов этой группы в сравнении с другим связана с особенностями индивидуальной чувствительности пациента [1, 6, 16]. Детальные исследования механизма действия СИОЗС и их стереохимических свойств позволили сформулировать гипотезу, позволяющую улучшить свойства препаратов СИОЗС как класса. В случае если молекула препарата этой группы представляет собой рацемическую смесь лево- и правовращающих изомеров, один из которых является более активным и определяет мощность и, вероятно, избирательность блокады реаптейка серотонина [4, 17], предлагается выделить этот изомер в чистом виде, чтобы создать новый препарат, превосходящий оригинальный по своим клиническим свойствам [2].

Эсциталопрам является S-энантиомером циталопрама, антидепрессанта из группы СИОЗС, являющегося рацемической смесью двух энантиомеров: неактивного R-циталопрама и активного S-циталопрама. Эффективность рацемического препарата циталопрама при лечении депрессии доказана многочисленными исследованиями [7, 18]. Рядом доклинических исследований показано, что эсциталопрам по селективности серотонинергического действия превосходит любой из известных СИОЗС [13], а его мощность в отношении блокады реаптейка серотонина в 100 раз превосходит мощность его стереоизомера R-циталопрама [5, 14].

Международная программа клинического изучения эсциталопрама включала 4 слепых плацебо-контролируемых исследования. В трёх из них наряду с плацебо-контролем использовался циталопрам как препарат сравнения. Результаты исследований показали высокую эффективность и переносимость эсциталопрама в дозе 10–20 мг/сут при лечении большого депрессивного эпизода в сравнении с плацебо-контролем [2, 11, 15], а обобщённый (пуловый) анализ тех трёх исследований, где использовался также и циталопрам, показал статистически достоверные преимущества эсциталопрама перед циталопрамом по эффективности и скорости достижения эффекта [3].

Целью настоящей работы было изучение эффективности, особенностей тимоаналептического действия и переносимости препарата эсциталопрам при лечении умеренной и тяжёлой депрессии.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было открытым, не сравнительным. Его длительность составляла 8 недель.

В исследование отбирались больные в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом по МКБ-10: умеренный или тяжёлый депрессивный эпизод (F32.1 и F32.2), рекуррентное депрессивное расстройство, умеренный или тяжёлый депрессивный эпизод (F33.1 или F33.2), биполярное аффективное расстройство, эпизод умеренной или тяжёлой депрессии (F31.3 и F31.4). Минимальная сумма баллов при оценке по 17-балльной шкале Гамильтона (HAM-D) составляла не менее 17, по шкале Монтгомери–Асберг (MADRS) – не менее 22 баллов, а по шкале Глобального клинического впечатления (CGI) – не менее 3 баллов. В исследование включались пациенты, давшие письменное информированное согласие на участие в нём.

Критериями исключения являлись период беременности и лактации у женщин; высокий суицидальный риск для амбулаторных больных; любые клинически значимые некомпенсированные заболевания почек, печени, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, цереброваскулярные расстройства или другие серьёзные прогрессирующие соматические заболевания; органические заболевания ЦНС, любая клинически значимая патология, обнаруженная во время физикального обследования, и/или клинически значимые отклонения от нормы лабораторных показателей, установленные в период скрининга; любой из перечисленных методов лечения в указанные временные

интервалы до начала исследования: ингибиторы МАО (включая обратимые) – две недели; электросудорожная терапия – три месяца; депо-формы нейролептиков – четыре недели.

Для больных, принимавших какие-либо психотропные препараты до начала исследования, проводился 7-дневный период «отмены» («wash out»).

В первые две недели исследования, включая период «отмены», допускалось назначение снотворных препаратов для коррекции расстройств сна и анксиолитиков (за исключением альпразолама) при симптомах тревоги, которые могли привести к преждевременному прерыванию исследования. Далее эта сопутствующая терапия должна была отменяться всем пациентам, за исключением тех, кто принимал бензодиазепиновые транквилизаторы длительное время до начала исследования. В исследовании не использовалась какая-либо специфическая психотерапия. Продолжительность контакта исследователя для каждого пациента была ограничена. Пациентам давались разъяснения относительно их состояния, включая ожидаемый эффект от применения препарата.

В ходе наблюдения выраженность депрессивной симптоматики регистрировалась с использованием Шкалы Гамильтона для депрессий (17 пунктов) (HAM-D), Шкалы Монтгомери–Асберг для оценки выраженности депрессивной симптоматики (MADRS) и Шкалы Глобального клинического впечатления (CGI). Оценка состояния больных проводилась непосредственно до начала приёма препарата (0 день терапии), а затем на 3, 5, 7, 14, 28, 42 и 56-й день лечения. В эти же дни на протяжении всего исследования регистрировались все возникающие нежелательные явления (НЯ) с указанием степени их тяжести, времени возникновения и продолжительности. К НЯ относилось любое неблагоприятное (с медицинской точки зрения) событие, произошедшее с больным или субъектом исследования, получавшим исследуемый препарат, вне зависимости от его причинной связи с ним. Ухудшение состояния или симптомов, имевшихся у больного до исследования, также регистрировалось как неблагоприятное явление.

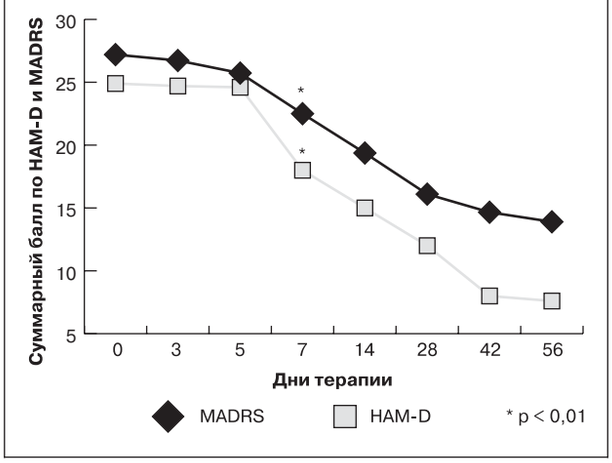
Анализ результатов исследования проводился с использованием стандартных статистических процедур. Основным критерием оценки эффективности терапии было число респондёров (более 50 % редукции симптоматики по шкалам HAM-D-17 и MADRS к концу курса терапии), оценивалась также динамика суммарного балла HAM-D и MADRS и показателей CGI. При анализе результатов исследования проводилось выявление прогностически значимых факторов эффективности терапии. Для этого все больные разделялись на две подгруппы – респондёров и нонреспондёров (по шкале HAM-D-17), в которых проводилось сравнение всех исследуемых клинических показателей по критерию коэффициента сопряжённости.

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

В исследование было включено 30 пациентов, из них 19 (63,3 %) женщин и 11 (36,6 %) мужчин. Средний возраст пациентов составлял 37,7 ± 10,6 лет. С диагнозом умеренный или тяжёлый депрессивный эпизод было 19 (63,3 %) больных, рекуррентное депрессивное расстройство, эпизод умеренной или тяжёлой депрессии – 10 (33,3 %); биполярное аффективное расстройство, эпизод умеренной депрессии – один пациент (3,3 %).

Длительность настоящего эпизода депрессии в среднем составляла 2,6 ± 1,02 месяца. Медикаментозное лечение текущего депрессивного эпизода до начала исследования проводилось 5 (16,6 %) пациентам. Исходный средний по группе показатель суммарного балла по 17 пунктам HAM-D составлял 24,6 ± 4,7, по MADRS – 27,2 ± 6,5. По CGI средний по группе показатель тяжести заболевания составлял 4,3 ± 0,4 балла.

Рис. 1. Редукция суммарного балла HAM-D и MADRS



Эсциталопрам (Ципралекс) назначался в однократной суточной дозе 10 мг утром. При недостаточной эффективности доза увеличивалась до 20 мг/сут. Увеличение дозы проводилось через две недели после начала терапии. Средняя по группе суточная доза эсциталопрама составила 12,3 ± 2,1 мг.

Завершили исследование 27 больных. Три пациента выбыли в связи с ухудшением состояния в период между 14-м и 21-м днём терапии. Учитывая, что эти больные выбыли из исследования после 14-го дня терапии, они были включены в анализ результатов по методу LOCF.

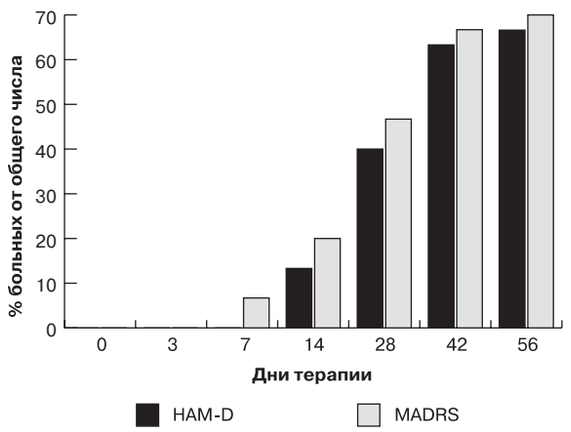
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая эффективность терапии к концу исследования по HAM-D (процент больных с редукцией суммарного балла не менее чем на 50 %) составила 66,7 % (20 из 30 пациентов). При оценке по шкале MADRS эффективность терапии была сопоставима с оценкой по HAM-D и составляла 70 % (21 из 30 больных). По шкале CGI положительный эффект (выраженное и существенное улучшение) наблюдался у 21 (70 %) пациента.

Эффект терапии наступал достаточно быстро. Значение суммарного балла HAM-D по группе в целом уже на 7-й день лечения уменьшалось на 23 % (изменения статистически значимы, $p \leqslant 0,01$) (рис. 1). В дальнейшем происходило последовательное уменьшение выраженности депрессивной симптоматики. К концу исследования суммарный балл HAM-D составлял 7,3 ± 2,5, MADRS – 13,9 ± 1,68 баллов, что практически соответствует общепринятому показателю терапевтической ремиссии и свидетельствует об отчётливом антидепрессивном действии исследуемого препарата.

Уже на второй неделе терапии 13,3 % больных оценивались как респондёры к проводимой терапии по HAM-D и 20 % – по MADRS, а к 28-му дню лечения их число превысило одну треть от общего числа (40 % по HAM-D и 46,7 % по MADRS). В целом, значительное нарастание числа респондёров к 4-й неделе терапии характерно для большинства антидепрессантов. На протяжении всего курса терапии эффект эсциталопрама развивался равномерно и поступательно. Из рис. 2 видно, что прирост числа больных с положительным эффектом терапии наблюдался вплоть до окончания исследования, хотя наиболее выраженным он был меж-

Рис. 2. Динамика числа респондёров по HAM-D и MADRS в процессе терапии эсциталопрамом



ду 4-й и 6-й неделями терапии, что позволяет распространить на эсциталопрам общепринятые для других антидепрессантов рекомендации по продолжению терапии не менее 6 недель.

Глубина тимоаналептического эффекта, достигнутого при лечении эсциталопрамом, иллюстрируется анализом числа больных, достигших ремиссии, т. е. случаев с оценкой по HAM-D не более 7 баллов, по MADRS – не более 12. Из рис. 3 видно, что число больных, достигших ремиссии к концу исследования, составляет 50 % по MADRS и 43,3 % по HAM-D.

Данные о быстроте и выраженности тимоаналептического действия эсциталопрама подтверждаются и анализом динамики показателей тяжести депрессии по CGI. Изменение показателя тяжести заболевания наблюдалось уже на 7-й день терапии ($p < 0,01$) и на всём протяжении исследования было равномерным и поступательным (рис. 4).

Положительный эффект терапии (выраженное и существенное улучшение) уже к 4-й неделе лечения регистрировался более чем у трети больных (40 %) и к концу исследования наблюдался у 70 % пациентов (рис. 5).

Основные показатели, определяющие спектр психотропного действия антидепрессанта (пониженное настроение, психическая тревога и заторможенность), редуцировались достаточно равномерно (рис. 6), статистическая значимость изменений для каждого показателя наблюдалась уже на 7-й день терапии ($p < 0,01$) (рис. 6), что свидетельствует о сбалансированном характере тимоаналептического действия эсциталопрама.

Рис. 3. Динамика числа случаев с достижением ремиссии (HAM-D ≤ 7, MADRS ≤ 12)

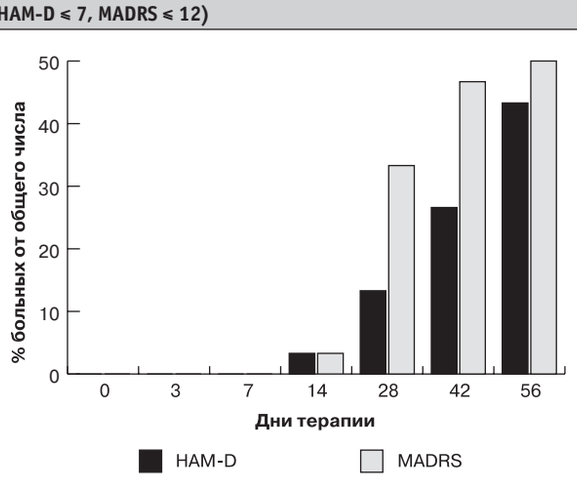


Рис. 4. Редукция показателя «тяжесть состояния по CGI»

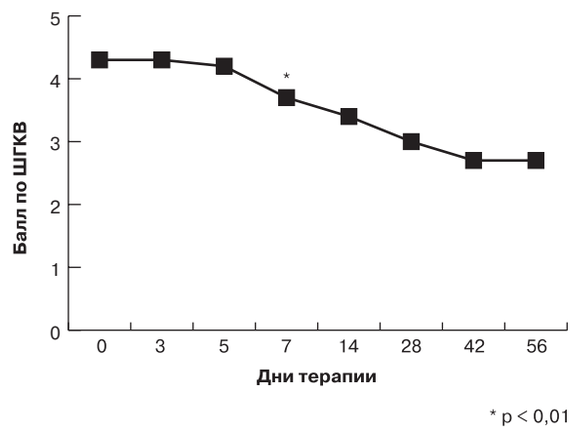
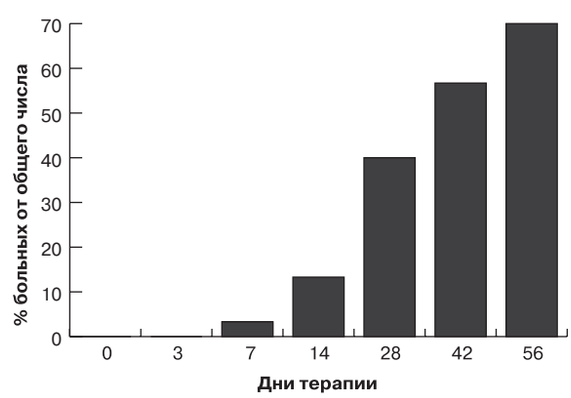


Рис. 5. Динамика числа респондёров (число больных с «выраженным» и «существенным» улучшением по шкале CGI)



Сбалансированный характер тимоаналептического действия эсциталопрама особенно наглядно подтверждается анализом коэффициента (К) соотношения редукции тревоги и заторможенности (рис. 7). Значение К, равное единице, отражает равномерную редукцию показателей HAM-D «психическая тревога» и «заторможенность» и свидетельствует о сбалансированном тимоаналептическом

Рис. 6. Динамика показателей HAM-D «сниженное настроение», «тревога», «заторможенность»

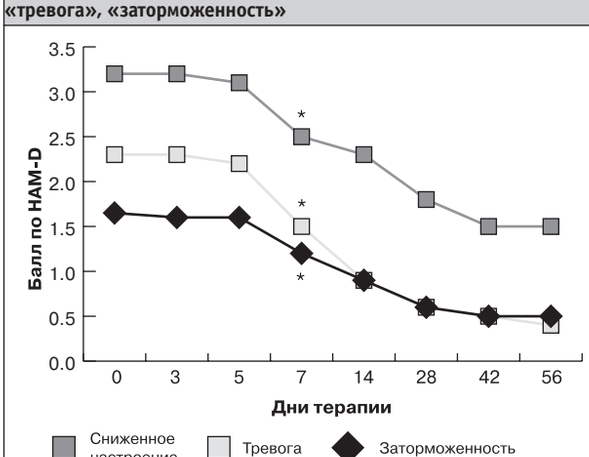
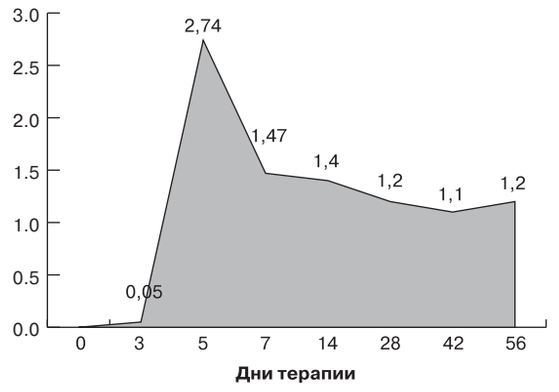


Рис. 7. Динамика коэффициента «тревога/заторможенность» в процессе терапии эсциталопрамом



действии препарата. Как видно из рис. 7, значение К было близким к единице начиная с 7-го дня и на всём протяжении последующей терапии. Обращает на себя внимание, что на 3-й день лечения значение К было равным 0,05, т. е. в этой точке исследования отмечалось некоторое уменьшение значений показателя «заторможенность» (на 1,8 %), в то время как показатель «тревога психическая» практически не претерпевал изменений (уменьшение его значения составило 0,1 %). На 5-й день лечения, напротив, регистрировалось преобладание противотревожного действия препарата над активирующим, значение К было выше единицы и равнялось 2,74.

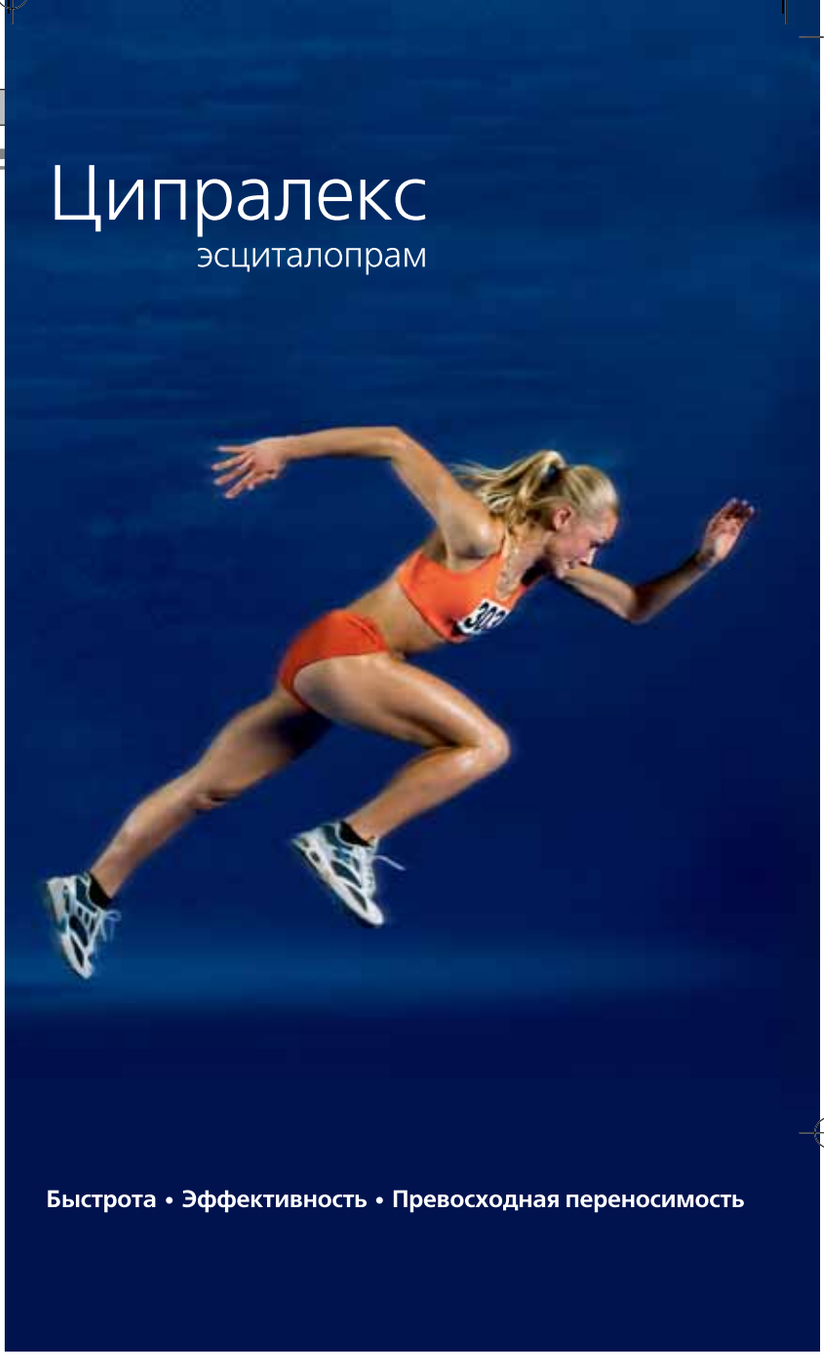
Клинически уже с первой недели лечения у большинства больных отмечалось улучшение самочувствия. Наряду с быстрым уменьшением выраженности тревоги, наблюдалось улучшение сна и некоторый тонизирующий эффект. Больные отмечали улучшение качества сна, он становился более глубоким, возвращалось чувство бодрости при пробуждении по утрам. Уменьшение выраженности тревоги позволило большинству больных отказаться от приёма анксиолитиков, назначенных в период «wash out». При этом значительное число больных отмечали определённый активирующий эффект терапии, проявлявшийся уменьшением утомляемости, улучшением работоспособности. Говоря объективно, пациенты становились контактнее, активнее в беседе, отмечали, что начинает восстанавливаться утраченный в период депрессии интерес к привычному кругу занятий, увлечений.

Анализ клинических показателей, влияющих на прогноз эффективности терапии, показал, что с положительным эффектом терапии, оценённым как редукция суммарного балла HAM-D не менее чем на 50 %, коррелируют следующие признаки, приведённые в табл. 1.

Как видно из табл. 1, среди респондёров к терапии процент мужчин оказался больше, чем женщин, а в группе нонреспондёров, наоборот, преобладали женщины. Влияние на эффективность тимоаналептической терапии фактора полового диморфизма представляет определённый интерес и

Таблица 1. Признаки, коррелирующие с положительным эффектом терапии (50 % редукция симптоматики по HAM-D)

Признак	Значимость по критерию X^2/p
Мужской пол	7,8/0,005
Первый в жизни эпизод	8,3/0,016
Отсутствие выраженной соматической тревоги	10,4/0,005
Выраженность симптома «чувство вины»	10,8/0,013
Отсутствие ипохондрической симптоматики	10,7/0,013



Lundbeck Cipralex® escitalopram

Регистрационный номер: П №015653/01 от 7 мая 2004

Торговое название: Ципралекс.

Международное непатентованное название: эсциталопрам.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой, по 10 мг.

Фармакологические свойства: Ципралекс является антидепрессантом, селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Показания к применению: депрессивные эпизоды любой степени тяжести. Панические расстройства с/без агорафобии.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, детский возраст (до 15 лет), одновременный приём с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), беременность, период грудного вскармливания.

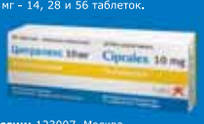
Способ применения и дозы: Ципралекс назначают один раз в сутки вне зависимости от приема пищи.

Депрессивные эпизоды: обычно назначают 10 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной - 20 мг/сут.

Панические расстройства с/без агорафобии: в течение первой недели лечения рекомендуется доза 5 мг/сут, которая затем увеличивается до 10 мг/сут. В зависимости от индивидуальной реакции пациента доза может быть увеличена до максимальной - 20 мг/сут.

Пожилые пациенты (старше 65 лет): рекомендуется использовать половину обычно рекомендуемой дозы (т. е. всего 5 мг/сут) и более низкую максимальную дозу (10 мг/сут).

Упаковки: 10 мг - 14, 28 и 56 таблеток.



Лундбек в России: 123007, Москва, ул. Хорошевское шоссе, д. 32А, 1 подъезд, 1 этаж. Тел.: (495) 647 26 46, факс: (495) 647 26 43 E-mail: inforussia@lundbeck.com http://www.lundbeck.ru, www.cipralex.ru

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в процессе терапии эсциталопрамом

Нежелательные явления	Количество больных	Процент от общего числа НЯ
Бессонница	4	23,6
Сонливость	3	17,6
Вялость	3	17,6
Тошнота	2	11,7
Артериальная гипертензия	2	11,7
Диарея	2	11,7
Кожный зуд	1	5,9
Всего	17	100

позволяет предполагать более тяжёлое течение рекуррентной депрессии у женщин. Преобладание женщин среди нонреспондёров также может быть связано с большей частотой невротических личностных факторов, неблагоприятно влияющих на течение рекуррентного депрессивного расстройства.

Больные с первым эпизодом депрессии оказались преимущественно в группе респондёров, а с рецидивом рекуррентного депрессивного расстройства – в группе нонреспондёров, что отражает общие закономерности терапии депрессии.

Положительным прогностическим фактором являлось наличие выраженных идей вины, отрицательным – выраженной ипохондрической симптоматики и соматической тревоги.

В настоящем исследовании эсциталопрам проявил себя как препарат с хорошей переносимостью. Случаев выбывания пациентов в связи с развитием НЯ не было. У 13 из 30 больных (43,3 %) было зарегистрировано 17 случаев НЯ, однако связь их развития с приёмом эсциталопрама оценивалась как «вероятная» только в 4 (23,6 %) случаях. Оценка интенсивности НЯ показала, что 12 из 17 (71 %) случаев НЯ были слабой интенсивности, 5 (29 %) – умеренной. В большинстве случаев никаких мер в отношении исследуемого препарата принято не было, и лишь в двух из 17 (11,8 %) случаев доза препарата была уменьшена. Все НЯ, имевшие место в период исследования, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, наибольший удельный вес среди НЯ занимает бессонница. В большинстве случаев она проявлялась в первую неделю терапии, что, возможно, наряду с показателями динамики коэффициента соотношения редукции тревоги и заторможенности отражает некоторое активирующее действие препарата в первые дни терапии. Анализ исходов НЯ показал, что в подавляющем большинстве случаев (85 %) НЯ были преходящими. В большинстве случаев они развивались в первую неделю терапии при применении дозы 10 мг/сут и в дальнейшем, по мере продолжения терапии, редуцировались. При увеличении дозы препарата у большинства больных роста частоты НЯ не происходило. В целом это может свидетельствовать о том, что либо в первую неделю терапии происходит адаптация к приёму эсциталопрама, либо часть зарегистрированных НЯ (такие как нарушения сна, соматовегетативные расстройства) были обусловлены психическим состоянием пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные проведённого нами исследования подтвердили высокую эффективность и хорошую переносимость препарата эсциталопрам при лечении умеренной и тяжёлой депрессии. Анализируя результаты исследования, прежде всего следует обратить внимание на то, что на протяжении всего периода терапии больные принимали препарат в дозе от 10 до 20 мг/сут (средняя доза по группе составляла 12,3 ± 2,1). Таким образом, положительный эффект лечения у больных со значительной выраженностью депрессивной симптоматики (24,6 ± 6,5 баллов по HAM-D и 27,2 ± 6,5 по MADRS) достигался при использовании вдвое меньших по сравнению с циталопрамом дозировок.

В настоящем исследовании было подтверждено быстрое развитие клинического эффекта эсциталопрама. Так, редукция суммарного балла шкалы HAM-D и MADRS достигала статистической значимости уже в первую неделю терапии. В эти же сроки статистически значимо уменьшалось значение таких показателей HAM-D, как «тревога», «заторможенность» и «сниженное настроение», а также балла оценки тяжести состояния по шкале CGI. Эти данные несомненно свидетельствуют о быстром проявлении клинического действия препарата. При этом, однако, следует учитывать и влияние первичных фармакологических эффектов эсциталопрама и, прежде всего, быструю редукцию тревоги без развития сопутствующих явлений седации уже в первые дни терапии. Определение коэффициента соотношения редукции тревоги и заторможенности К (рис. 7) позволяет анализировать первичные фармакологические эффекты препарата. Вероятно, они оказывают влияние на динамику психического состояния больного, страдающего депрессией, ещё до развития истинного тимоаналептического эффекта или до того момента, когда наблюдается отчётливая редукция всего депрессивного симптомокомплекса. С практической точки зрения, первичные фармакологические эффекты антидепрессанта представляются крайне важной характеристикой препарата, так как у этого контингента больных именно результаты первой недели лечения во многом определяют такие важные составляющие лечебного процесса, как комплаентность терапии, психологическая уверенность в возможности излечения, связанная с ней выраженность суицидальных тенденций и т. п. Как видно из рис. 7, редуцирующее влияние эсциталопрама на тревогу и заторможенность становится равномерным начиная с 7-го дня терапии, и до конца исследования препарат проявляет отчётливые свойства сбалансированного антидепрессанта. В то же время на 3-й и 5-й дни лечения значения К подвергаются значительным переменам. Так, на 3-й день терапии отмечается некоторое (К = 0,05) преобладание активирующего эффекта препарата над противотревожным, но без гиперстимуляции тревоги, так как в этом случае К приобрёл бы отрицательные значения. Вероятно, именно с этим связаны клинические наблюдения, в которых пациенты отмечают в первые дни терапии тонизирующий эффект препарата и ощущение бодрости, утраченное в период депрессии. На 5-й день терапии значение К меняется (К = 2,74) и определяется уже значительным преобладанием противотревожного действия над активирующим. Это преобладание, однако, сглаживается к 7-му дню лечения (К = 1,47), и далее значительных изменений значения этого показателя не происходит, что отражает стабильное сбалансированное действие препарата на такие полярные симптомы депрессии, как «тревога» и «заторможенность».

Ещё одной важной характеристикой скорости и мощности тимоаналептического действия являются показатели достижения ремиссии. По результатам настоящего исследования, уже на 28-й день терапии у 33,3 % больных суммарный балл шкалы MADRS был не более 12. К 8-й неделе терапии число больных с ремиссией по MADRS составило 50 %, по HAM-D (суммарный балл не более 7)

– 43,3 %. Несколько более высокие показатели эффективности терапии по шкале MADRS по сравнению с HAM-D, вероятно, можно объяснить существующим мнением о большей чувствительности MADRS к динамике выраженности депрессивной симптоматики.

Таким образом, резюмируя результаты проведённого исследования, можно заключить, что эсциталопрам обладает отчётливым тимоаналептическим действием, имеет сбалансированный характер влияния на симптоматику тревоги и заторможенности. Особенно важной представляется показанная исследованием способность препарата достаточно быстро редуцировать депрессивную симптоматику у больных умеренной и тяжёлой депрессией. Хорошая переносимость препарата, преходящий характер нежелательных явлений, их незначительная выраженность являются важными преимуществами в формировании приверженности больных к приёму препарата и достижении более глубокого и устойчивого терапевтического эффекта.

Литература

1. *Brown W.A., Harrison W.* Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? // J Clin Psychiatry 1995: 56:30–34.
2. *Burke W.J., Gergel I., Bose A.* Fixed dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients // J Clin Psychiatry. 2002; 63: 331–336.
3. *Gorman J.,M., Korotzer A., Guojin Su.* Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials // CNS Spectrums. 2002; 7 (suppl): 40–44.
4. *Hutt A.J., Tan S.C.* Drug chirality and its clinical significance // Drugs 1996; 52:1–12.
5. *Hyttel J., Boges K.P., Perregaard J., et al.* The pharmacological effect of citalopram resides in the (S)-(+)-enantiomer // J Neural Transm Gen Sect 1992;88:157–160.
6. *Joffe R.T., Levitt A.J., Sokolov S.T.H., et al.* Response to an open trial of a second SSRI in major depression // J Clin Psychiatry 1996:57:114–115.
7. *Keller M.B.* Citalopram therapy for depression: a review of 10 years of European experience and data from US clinical trials // J Clin Psychiatry 2000;61:896–908.
8. *Kessler R.C., McGonagle K.A., Zhao S., Nelson C. B., Hughes M., Eshleman S., Wittchen H.-U. & Kendler K. S.* Lifetime and 12 month prevalence of DSM III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey // Arch. Gen. Psychiatry 1994, 51, 8–19.
9. *Lepine J.-P., Gastpar M., Mendlewicz J. & Tylee A.* Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society) // Int. Clin. Psychopharma-col 1997, 12, 19–29.
10. *Mendlewicz J., Lecrubier Y.* Antidepressant selection: proceedings from a TCA/SSRI Consensus Conference // Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;403: 5–8.
11. *Montgomery S.A., Loft H., Sanchez C., Reines E.H., Papp M.* Escitalopram (S-enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model // Pharmacol Toxicol 2001;88:282–286.
12. *Murray C. J. L. & Lopez A. D.* Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study // Lancet 1997, 349, 1436–1442.
13. *Owens M.J., Knight D.L., Nemeroff C.B.* Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine // Biol Psychiatry 2001;50:345–350.
14. *Sanchez C., Brennum L.T.* The S-enantiomer of citalopram (Lu 26-054) is a highly selective and potent serotonin reuptake inhibitor. Presented at the 55th annual meeting of the Society of Biological Psychiatry; May 11–13, 2000; Chicago, Ill.
15. *Wade A.J., Lemming O.M., Hedegaard K.B.* Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in treating patients with depression in primary care // Int Clin Psychopharmacol. 2002; in press.
16. *Thase M.E., Blomgren S.L., Birkett M.A., et al.* Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline // J Clin Psychiatry 1997;58:16–21.
17. *Tucker G.T.* Chiral switches // Lancet 2000;355:1085–1087.
18. *Willetts J., Lippa A., Beer B.* Clinical development of citalopram // J Clin Psychopharmacol 1999;19:36S–46S.