

ЦИКЛОКС®

Cito!



- Початок дії вже на першому тижні застосування^{1,2}
- Досягнення ремісії у 86% пацієнтів упродовж року терапії³
- Хороша переносимість⁴

Склад. Діюча речовина: есциталопраму оксалат; 1 таблетка містить есциталопраму оксалату у перерахуванні на есциталопрам 10 мг або 20 мг. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C). Код АТХ N06A B10. **Фармакологічні властивості.** Есциталопрам є селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну (C133C) (5-HT) з високою спорідненістю з первинною ділянкою зв'язування. **Показання.** Великі депресивні епізоди. Панічний розлад з або без агорафобії. Соціальний тривожний розлад (соціальні фобії). Обсесивно-компульсивний розлад. Генералізовані тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до есциталопраму або до будь-якого іншого компонента препарату. Супутнє лікування неселективними незворотними інгібіторами моноаміноксидази (інгібіторами MAO). Комбінація есциталопраму зі зворотними інгібіторами MAO-A (наприклад, із моклобемідом) або зворотним неселективним інгібітором MAO лінезолідом через ризик початку серотонінового синдрому. Синдром подовженого інтервалу QT (вроджений або набутий). Одночасне застосування лікарських засобів, що збільшують інтервал QT. **Побічні реакції.** Побічні реакції найчастіше виникають у перший та другий тиждень лікування і надалі стають менш інтенсивними, а їхня частота зменшується при подальшому лікуванні. Найчастіші: нудота, зниження або посилення апетиту, діарея, запор, блювання, сухість у роті, тривога, неспокій, анормальні сни, зниження лібідо, аноргазмія у жінок, безсоння, сонливість, запаморочення, парестезія, тремор. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Згадані нижче дослідження проводилися щодо діючої речовини – есциталопраму.

1. Wade et al., Int Clin Psychopharmacol, 2002. 2. Gorman et al. CNS Spectrums, 2002. 3. Wade A, Despiegel N, Heldbo Reines E. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder, Ann Clin Psychiatry, 2006 Apr-Jun;18(2):83-9. 4. Rapaport et al. J Clin Psych 2004.

Виробник:
Кусум Хелтхкер Пвт Лтд
тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

Офіційний дистриб'ютор:
ТОВ «Гледфарм ЛТД»
тел.: (044) 495-82-88
www.kusum.ua

Поєднання тривоги та депресії: чому іноді лікування не допомагає?

О.А. Сартакова

Редакція журналу «Український медичний часопис»

Значна неоднорідність відповіді на лікування є основною проблемою лікування депресії та тривожних розладів. Незважаючи на те що наявні методи лікування є безпечними, як лікарям, так і пацієнтам доводиться мати справу зі значною варіабельністю результатів: 20–30% хворих не реагують на застосування 2 або більше антидепресантів [1]. Задачу вибору полегшують масштабні мережеві метааналізи та розуміння тонких механізмів фармакологічної дії. Так, серед інших антидепресантів есциталопрам вирізняється швидкістю настання ефекту, вищою або порівнянною ефективністю та переносимістю. При тривалому прийомі есциталопрам продемонстрував профілактичну дію щодо рецидивів. До того ж він має низький потенціал взаємодії з іншими ліками. Ці та інші властивості зумовлюють широке застосування есциталопраму у пацієнтів різних вікових груп, включаючи дітей та підлітків, з різними основними та супутніми патологіями, включаючи ішемічну хворобу серця, інсульт та хворобу Альцгеймера.

У клінічному застосуванні антидепресантів є дві важливі прогалини, внаслідок яких результати лікування антидепресантами на рівні кожного пацієнта є дуже непередбачуваними [2]:

- відсутність біомаркерів для прогнозування терапевтичної відповіді;
- обмежені знання про молекулярні механізми, що лежать в основі клінічного покращання стану.

І хоча метод «проб та помилок» залишається основою підбору терапії антидепресантами, орієнтирами при цьому є порівняльні характеристики різних представників групи між собою за ефективністю та переносимістю, а також результати досліджень щодо ефективності при різних нозологіях та симптомокомплексах.

Чи впливає вибір антидепресанту на ефективність лікування?

У клінічному застосуванні в Україні знаходяться десятки антидепресантів, до того ж їх споживання останніми роками стрімко збільшується. Так, у 2022 р., у госпітальному та роздрібному сегментах реалізовано на 44% упаковок більше, ніж у 2018 р. Серед антидепресантів (група N06A) є явні лідери за обсягами продажу (рис. 1).

Як бачимо, найчастіше лікарі в Україні призначають три C133C — есциталопрам, сертралін та пароксетин, що відповідає практиці провідних країн світу (рис. 2) [3].

Відомо, що пароксетин та сертралін були одними з перших C133C, схвалених для клінічного застосування на початку 1990-х років [3]. Есциталопрам, S-енантіомер рацемічного циталопраму, є новішим представником C133C, його почали широко застосовувати з 2002 р.

А як щодо клінічних характеристик цих препаратів? Побудову певної ієрархії антидепресантів відносно ефективності та побічних ефектів забезпечує такий сучасний інструмент доказової медицини, як мережевий метааналіз. Він дозволяє отримати порівняльні характеристики препаратів за відсутності прямих досліджень.

Так, проведений понад 10 років тому мережевий метааналіз 117 рандомізованих контрольованих досліджень 12 антидепресантів дозволив дійти висновку, що існують клінічно важливі відмінності як щодо ефективності, так і щодо прий-

нятності між антидепресантами, які зазвичай призначають, на користь есциталопраму та сертраліну [4].

Рисунок 1 Обсяги продажу в натуральному вираженні (госпітальний та роздрібний сегменти) топ-5 антидепресантів (група N06A, міжнародні непатентовані найменування) (за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer» компанії «Proxima Research»)

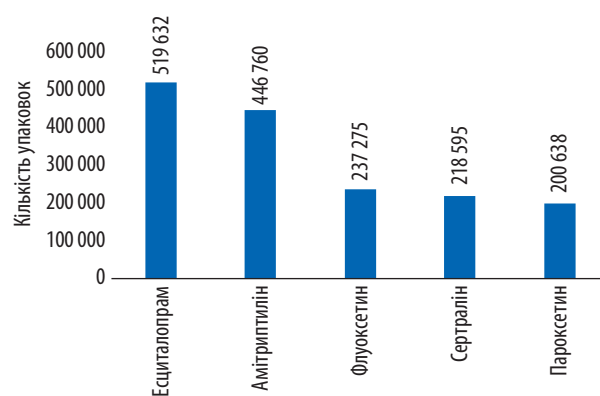
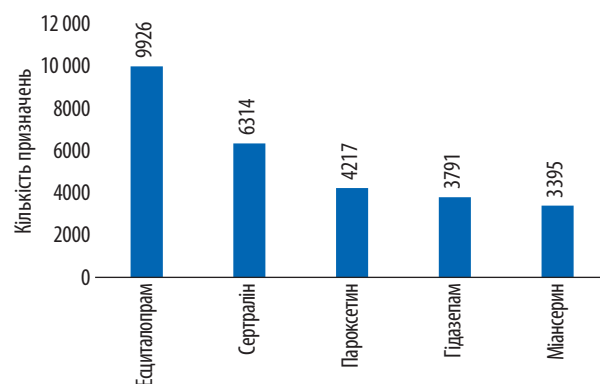


Рисунок 2 Топ-5 призначень лікарів України в негоспітальному секторі при депресивних розладах (код F32 МКБ-10) у 2022 р. (за даними проєкту «Rx test — Моніторинг призначень лікарських засобів» компанії «Proxima Research»)



Опублікована пізніше розширена версія тих самих авторів стала найбільшим у світі метааналізом у дорослих із депресивним розладом [5]. Його винятковою перевагою стало включення 86 неопублікованих РКД і додаткової інформації з 274 РКД, отриманої безпосередньо від авторів [6]. Завдяки цьому знижено вірогідність похибки внаслідок вибіркового неврахування деяких результатів (табл. 1).

Таблиця 1 Найважливіші висновки з мережевого метааналізу досліджень 21 антидепресанту за показниками ефективності (відповіді) та переносимості (прийнятності) [5, 6].

Найчастіше асоціювалися з...	
...вищою ефективністю	...нижчою ефективністю
агомелатин, есциталопрам і вортіоксетин	ребоксетин, тразодон і флуоксетин
...кращою переносимістю	...гіршою переносимістю
агомелатин, есциталопрам і вортіоксетин	кломіпрамін, ребоксетин і дулоксетин

СІЗЗС мають однакову мішень, транспортер серотоніну (СЕРТ), який відповідає за поглинання серотоніну нейронами. СЕРТ є мішенню лікарських засобів, які застосовують у лікуванні депресивних, тривожних, obsесивно-компульсивних посттравматичних стресових розладів та порушень харчової поведінки. «Вимкнення» СЕРТ за рахунок зв'язування відповідної мішені — не єдиний механізм дії СІЗЗС. Виявилось, що деякі з них, окрім ортостеричної (S1), зв'язують також алостеричні мішені (S2). Так, дослідження *in vitro* свідчать, що через зв'язування S1 есциталопрам знижує власну швидкість від'єднання від S1 [7]. Окрім дії на СЕРТ, есциталопрам має інші потенціальні механізми фармакологічної активності. У практичному сенсі це забезпечує більш швидкий початок дії (вже на 1-й тиждень) порівняно з іншими СІЗЗС (циталопрам, флуоксетин і сертралін) та інгібітором зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксин пролонгованого вивільнення) (логарифмічний коефіцієнт шансів 0,0774; $p < 0,01$) [7, 10]. Згідно із узагальненим аналізом рандомізованих контрольованих досліджень вираженість основних симптомів депресії (об'єктивні та суб'єктивні ознаки зниженого настрою, внутрішня напруга, труднощі зосередження, нездатність відчувати, песимістичні та суїцидальні думки) зменшилася у статистично значущому ступені на 1-му тиждні, а суттєве зменшення вираженості інших симптомів (зменшення сну, зниження апетиту та млявості) настало пізніше (6–8-й тиждень) [11].

Так, у відкритому проспективному клінічному дослідженні у пацієнтів з першим епізодом великого депресивного розладу наприкінці 8 тиж лікування есциталопрамом досягнуто рівень відповіді 77% і ремісії — 64,9% [12] (рис. 3).

У 2012 р. продемонстровано, що есциталопрам забезпечує найвищу частоту ремісії та є клінічно й економічно найефективнішою терапією в закладах первинної медичної допомоги [9] як найкращий антидепресант 1-го ряду для лікування депресивних розладів.

Оцінку лікування антидепресантами в умовах реального життя запровадили французькі автори, використавши загальнонаціональні дані щодо призначень [13]. Есциталопрам мав найкращі показники щодо повторних призначень, відсутності додавання інших засобів та несприятливих результатів. Наступними за консолідованим показником були флуоксетин, пароксетин, сертралін, циталопрам та венлафаксин.

Рисунок 3 Частка (%) пацієнтів, що отримали відповідь на лікування та досягли ремісії протягом 8 тиж [12]



На основі аналізу 10 досліджень, у яких загалом брали участь 2687 пацієнтів із великим депресивним розладом, встановлено, що есциталопрам має значно вищий загальний ефект (розрахована різниця 1,07 бала), рівень відповіді (СШ 1,29) і ремісії (СШ 1,21) порівняно з усіма препаратами порівняння, включаючи сертралін [14]. У метааналізі 16 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 4549 пацієнтів есциталопрам виявився значно ефективнішим, ніж циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралін, венлафаксин та дулоксетин, за показниками ефективності, частоти відповіді та ремісії [15]. За результатами іншого метааналізу 10 антидепресантів, включаючи пароксетин і сертралін, відмічено, що есциталопрам має найбільш сприятливий ефект з імовірністю ремісії 0,47 після 8–12-тижневого лікування [16].

Терапію жодним антидепресантом не слід продовжувати без змін, якщо не виявлено симптоматичного поліпшення стану через 1 міс [17]. Але перш ніж зробити висновок, що пацієнт хоча б частково реагує або не реагує на конкретне втручання, необхідно 4–8 тиж. Першим кроком у підвищенні ефективності лікування є оптимізація дози ліків, якщо тягар побічних ефектів прийнятний і верхня межа дози не досягнута.

Якщо ефект від лікування СІЗЗС отримано, але він є недостатнім, розумним вибором є обрання іншого препарату того ж класу. Есциталопрам, поряд із сертраліном, венлафаксином, міртазапіном в якості антидепресантів з високою ефективністю, рекомендують обирати при зміні препарату (переключенні) згідно із настановою CANMAT 2016 [18]. При цьому бажано, щоб пацієнти спочатку приймали нижчу дозу другого СІЗЗС, а в деяких випадках може знадобитися поступово знижувати дозу першого протягом більш тривалого періоду (наприклад перехід з циталопраму на есциталопрам може бути негайним, але із флуоксетину — потребує щонайменше тиждень перед початком прийому другого препарату в нижчій дозі) [19].

При неефективності антидепресантів у випадках, коли подальше підвищення доз недоцільне, застосовують також «посилення» (augmentation), тобто додавання ліків інших груп (стабілізаторів настрою, антипсихотичних, протисудомних засобів (прегабалін)) [20]. Так, результати великого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження демонструють, що додавання прегабаліну до антидепресантів є кращим, ніж продовження лікування ними [21]. Тому прегабалін із успіхом застосовують у лі-

куванні депресивних розладів, що важко піддаються лікуванню [22].

Дози прегабаліну, що застосовувалися в дослідженнях у пацієнтів з депресією, були в межах рекомендованого терапевтичного діапазону (75–600 мг/добу) [23, 24]. Для лікування генералізованого тривожного розладу (ГТР) Асоціація тривоги та депресії Америки (Anxiety and Depression Association of America) рекомендує наступний режим дозування есциталопраму в якості препарату першої лінії та прегабаліну — допоміжної (табл. 2).

Таблиця 2 Режим дозування есциталопраму та прегабаліну в лікуванні ГТР [25]

Ліки	Дозування
Есциталопрам	10–20 мг/добу
Прегабалін	150–600 мг/добу

Короткочасне лікування прегабаліном разом із антидепресантами було ефективним і добре переносилося пацієнтами з посттравматичним стресовим розладом [26].

Якщо досягнуто відповідь на лікування, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence — NICE) рекомендує продовжувати прийом обох препаратів і, якщо необхідно, припинити прийом підсилювача перед антидепресантом. Для пацієнтів із вищим ризиком рецидиву NICE рекомендовано продовжувати лікування до 2 років [27].

Коли потрібна персоналіфікація лікування?

Ключові предиктори терапевтичної відповіді, які можна враховувати, надаючи перевагу тому чи іншому препарату, включають [28]:

- особливості клінічної картини (типова меланхолічна або атипова, із підвищеним апетитом та сонливістю);
- додаткові симптомокомплекси (психотичні, тривожні);
- попередній перебіг (наприклад кількість епізодів, ефективність терапії);
- особистісні та демографічні фактори (вік, стать, вік початку захворювання, соціальна підтримка або психотравмуючі події, міжособистісні стосунки тощо).

Про це йдеться, зокрема, у настановах [17, 29] (табл. 3).

Таблиця 3 Рекомендації щодо вибору антидепресанту першої лінії з урахуванням наявних симптомів [29]

Клас	Назви ліків	Особливості клініки
СИЗС	Циталопрам, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, пароксетин, сертралін	Тривожність
Інгібітор зворотного захоплення норадреналіну	Рабоксетин	Втомлюваність, сонливість, порушення когнітивних функцій
Норадренергічні та специфічний серотонінергічний антидепресант	Міртазапін, міансерин	Безсоння, порушення циркадних ритмів, зменшення маси тіла, знижений апетит
Агоніст мелатонінових рецепторів	Агомелатин	Порушення сну, сексуальна дисфункція, низький гедоністичний тонус

Наприклад, ангедонія (втрата інтересу, нездатність приймати рішення тощо) пов'язані з гіршим результатом лікування антидепресантами навіть після поправки на загальну тяжкість депресії та інші клінічні коваріанти [30]. Навпаки, симптоми тривоги в поєднанні з депресією чи генералізований тривожний розлад — клінічні ситуації, в яких есциталопрам зарекомендував себе якнайкраще [31].

При соціальному тривожному розладі есциталопрам, а також пароксетин, сертралін, венлафаксин і пропранолол рекомендовані в якості препаратів першої лінії [32]. Також есциталопрам, за даними мережевого метааналізу, вважають препаратом вибору першої лінії у підлітків із депресією [14].

Систематичний огляд і метааналіз дають актуальний і детальний опис ефективності есциталопраму при депресії після інсульту. Цікаво, що у учасників, які отримували есциталопрам, відмічали більше покращень, ніж у контрольній групі, включаючи рухову функцію. Крім того, учасники груп есциталопраму не зазнали більшої кількості побічних ефектів порівняно з контрольними групами нашого дослідження, за винятком сонливості [33].

Серед пацієнтів із депресією після нещодавно перенесеного гострого коронарного синдрому 24-тижневое лікування есциталопрамом (у невисокій дозі, в середньому — 7,6 мг/добу) порівняно з плацебо привело до нижчого ризику розвитку серйозних побічних серцевих подій протягом періоду спостереження із медіаною 8,1 року [34]. Також у пацієнтів із вираженою тривогою на фоні ішемічної хвороби серця есциталопрам, на відміну від плацебо та фізичних вправ, швидко зменшив вираженість психічних симптомів [35].

Підсумовуючи, слід підкреслити вищу чи порівнянню ефективність есциталопраму по відношенню до інших антидепресантів та швидке настання клінічного ефекту. Висока ефективність есциталопраму частково ґрунтується на поліпшенні прихильності через високу переносимість. Зокрема, есциталопрам, а також циталопрам та венлафаксин меншою мірою порівняно з іншими СИЗС, інгібують ферменти родини цитохрому Р450, тому їм надають перевагу при одночасному застосуванні, наприклад, із тамоксифеном [17].

Чи усі генеричні антидепресанти однакові?

Успіх терапії залежить також від обрання якісного лікарського засобу — оригінального чи з доведеною терапевтичною еквівалентністю. Важливо, що невідповідність генеричного препарату референтному за складом допоміжних речовин може впливати на біодоступність та результат лікування [36]. У цьому відношенні не байдуже, що на ринку України деякі генеричні препарати есциталопраму за складом допоміжних компонентів відрізняються від оригінального: один генерик містить полівініловий спирт, другий — стеаринову кислоту, третій — моногідрат лактози. На відміну від них, у препараті есциталопраму Циклокс® виробництва «КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД» повністю відтворено склад оригінального препарату. Так, за результатами відкритого рандомізованого збалансованого з двома схемами лікування, двома послідовностями, двома періодами подвійного перехресного дослідження біоеквівалентності площа під фармакокінетичною кривою у пацієнтів, які приймали Циклокс® (20 мг), становила у середньому 100,45% такої оригінального препарату,

а максимальна концентрація — 102,72% — дуже висока відповідність.

Таким чином, при великому депресивному епізоді, панічному, соціальному тривожному, obsесивно-компульсивному та генералізованому тривожному розладі Циклокс® застосовують у дозах від 5–10 до 20 мг/добу протягом 3–6 та більше місяців залежно від оптимальної реакції пацієнта для попередження рецидивів захворювання. При припиненні лікування дозу есциталопраму поступово знижують з інтервалами щонайменше 1–2 тиж для запобігання розвитку реакції відміни.



Список використаної літератури

- Johnston K.M., Powell L.C., Anderson I.M. et al. (2019) The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J. Affect. Disord.*, 242: 195–210.
- Herzog D.P., Beckmann H., Lieb K. et al. (2018) Understanding and Predicting Antidepressant Response: Using Animal Models to Move Toward Precision Psychiatry. *Front Psychiatry*. Oct 22; 9: 512.
- Sanchez C., Reines E.H., Montgomery S.A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 29(4): 185–196.
- Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. (2009) Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 373(9665): 746–758.
- Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. (2018) Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*, 391(10128): 1357–1366.
- Andrade C. (2018) Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. *J. Clin. Psychiatry*. Mar/Apr; 79(2): 18f12254.
- Zhong H., Haddjeri N., Sánchez C. (2012) Escitalopram, an antidepressant with an allosteric effect at the serotonin transporter — a review of current understanding of its mechanism of action. *Psychopharmacology (Berl.)*, 219(1): 1–13.
- Zhang L., Rasenick M.M. (2010) Chronic treatment with escitalopram but not R-citalopram translocates Galpha(s) from lipid raft domains and potentiates adenylyl cyclase: a 5-hydroxytryptamine transporter-independent action of this antidepressant compound. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 332(3): 977–984.
- Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S. et al.; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J. Affect. Disord.*, 117 (Suppl. 1): S26–S43.
- Kasper S., Spadone C., Verpillat P. et al. (2006) Onset of action of escitalopram compared with other antidepressants: results of a pooled analysis. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 21(2): 105–110.
- Wade A., Friis Andersen H. (2006) The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Curr. Med. Res. Opin.*, 22(11): 2101–2110.
- Patel M., Patel V., Tiwari D.S. et al. (2018). Efficacy and Safety of Escitalopram in First Episode of Major Depressive Disorder — A Tertiary Care Indian Center Experience. *J. Depres. Anxiet.*, 7: 1–5.
- Ouazana-Vedrine C., Lesuffleur T., Denis P. et al. (2023) Using filled prescription sequences to rank antidepressants: A nationwide replication study. *J. Psychiatr. Res.*, 158: 180–184.
- Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. (2006) Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.*, 31: 122–131.
- Kennedy S.H., Andersen H.F., Thase M.E. (2009) Escitalopram in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.*, 25: 161–175.
- Ramsberg J., Asseburg C., Henriksson M. (2012) Effectiveness and cost-effectiveness of antidepressants in primary care: a multiple treatment comparison meta-analysis and cost-effectiveness model. *PLoS One*, 7(8): e42003.
- American Psychiatric Association (APA) (2010) Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Available at: psychiatryonline.org/guidelines.
- Kennedy S.H., Lam R.W., McIntyre R.S. et al.; CANMAT Depression Work Group (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. *Can. J. Psychiatry*, 61: 540–560.
- Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. (2015) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 49: 1087–1206.
- Fountoulakis K.N., Karavelas V., Moysidou S. et al. (2019) Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. Jul; 52(4): 193–202.
- Rickels K., Shivovitz T.M., Ramey T.S. et al. (2012) Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int. Clin. Psychopharm.*, 27(3): 142–150.
- Dold M., Bartova L., Fugger G. et al. (2022) Pregabalin augmentation of antidepressants in major depression — results from a European multicenter study. *J. Affect. Disord.* Jan 1; 296: 485–492.
- Karaiskos D., Pappa D., Tzavellas E. et al. (2013) Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder—an open-label study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. Jan; 28(1): 100–5.
- Vitali M., Tedeschi E., Mistretta M. et al. (2013) Adjunctive pregabalin in partial responders with major depressive disorder and residual anxiety. *J. Clin. Psychopharmacol.* Feb; 33(1): 95–8.
- Anxiety and Depression Association of America (2015) Clinical Practice Review for GAD. (revised); adaa.org/resources-professionals/practice-guidelines-gad.
- Pae C.U., Marks D.M., Han C. et al. (2009) Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* Jan; 24(1): 29–33.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2009) The treatment and management of depression in adults (Updated Edition). www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/1-guidance.
- Kemp A.H., Gordon E., Rush A.J. et al. (2008) Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr.* Dec; 13(12): 1066–86.
- Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. (2015) Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 49: 1087–1206.
- Uher R., Perlis R.H., Henigsberg N. et al. (2012) Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol. Med.* May; 42(5): 967–80.
- Thaler K.J., Morgan L.C., Van Noord M. et al. (2012) Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety*; 29(6): 495–505.
- Yoon H., Oh D.J., Suh H.S. et al. (2018) Korean Guidelines for the Pharmacological Treatment of Social Anxiety Disorder: Initial Treatment Strategies. *Psychiatry Investig.*, 15(2): 147–155.
- Feng R., Ma R., Wang P. et al. (2022) Efficacy of escitalopram for poststroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 12: 3304.
- Kim J., Stewart R., Lee Y. et al. (2018) Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320(4): 350–357.
- Blumenthal J.A., Smith P.J., Jiang W. et al. (2021) Effect of Exercise, Escitalopram, or Placebo on Anxiety in Patients With Coronary Heart Disease: The Understanding the Benefits of Exercise and Escitalopram in Anxious Patients With Coronary Heart Disease (UNWIND) Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(11): 1270–1278.
- Gallelli L., Palleria C., De Vuono A. et al. (2013) Safety and efficacy of generic drugs with respect to brand formulation. *J. Pharmacol. Pharmacother.*, Suppl. 1: S110–S114.