

Применение велафакса у пациентов с коморбидными депрессией и тревогой

Н.Г. Незнанов, Н.М. Залуцкая,
Ж.А. Желтякова, А.Г. Виницкая

Отделение гериатрической психиатрии
НИПНИ им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

В статье приведены результаты открытого постмаркетингового исследования эффективности велафакса в отношении депрессивной и тревожной симптоматики у пациентов с «депрессивным эпизодом» или рекуррентным депрессивным расстройством. Полученные данные продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность велафакса в отношении выраженной депрессии и тревоги, что наряду с благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности, может служить основанием для применения препарата у пациентов с коморбидными тревожными и депрессивными состояниями.

Депрессивные и тревожные расстройства являются двумя наиболее распространенными группами психических нарушений. Так, около 19 % населения обнаруживает признаки, достаточные для диагностики депрессивного эпизода, а у 17 % общей популяции выявляются критерии тревожного расстройства [Kessler R.C. и соавт., 1994]. Подобного же рода закономерность наблюдается и среди амбулаторных пациентов как психиатрических [Bradley N. соавт., 2007], так и общемедицинских учреждений [Zing W. соавт., 1990]. Около 2/3 пациентов с установленным диагнозом большой депрессии обнаруживают признаки, достаточные для диагностики текущего тревожного расстройства [Zimmerman M. соавт., 2000].

Сосуществование симптомов тревоги и депрессии имеет важное терапевтическое и прогностическое значение, поскольку у данной группы пациентов чаще наблюдается хроническое течение заболевания, более выражены нарушения социального и бытового функционирования [Liebowitz M.R., 1993, Lyddiard R.B., 1991]. Наличие тревоги у лиц с большой депрессией увеличивает риск совершения суицидных попыток [Placidi G.P. соавт., 2000; Scocco P. соавт., 2000, Schaffer A. соавт., 2000]. Распознавание сосуществования депрессии и тревоги является важным фактором, детерминирующим выбор оптимальной терапии. Однако до недавнего времени дизайн клинических исследований зачастую предусматривал исключение пациентов с коморбидными состояниями. Это привело к тому, что на практике выбор препарата для терапии у лиц с коморбидной патологией продолжает представлять большие сложности, поскольку основывается на данных исследований спектра действия препаратов у лиц с так называемыми «чистыми расстройства-

ми». Именно этот факт придаёт изучению эффективности и безопасности антидепрессантов, в особенности препаратов последних поколений, у пациентов с сосуществующими тревогой и депрессией бесспорную актуальность.

В эпоху классических антидепрессантов лишь 20–30 % пациентов с симптоматикой, соответствующей критериям большой депрессии DSM-IV, обращались за медицинской помощью. Отчасти это объяснялось бытовавшим среди пациентов мнением, что доступные методы лечения депрессии являются «субъективно неприятными» ввиду развития побочных эффектов [Angst J., 1990]. Потребность в снижении побочных эффектов и увеличении эффективности терапии привела к появлению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), доказавших свою эффективность как в отношении большой депрессии, дистимии, так и большинства вариантов тревожных расстройств. Вместе с тем, ингибиторы реаптейка серотонина оказались менее эффективными, чем трициклические антидепрессанты, в отношении тяжёлых форм витальной депрессии [Danish University Antidepressant Group, 1990, Anderson I.M., 1998], что привело к поиску химических соединений, обладающих множественными, но специфическими механизмами действия. Клинический и экспериментальный опыт инициировал создание препарата венлафаксин (велафакс, производство компании Pliva), являющегося смешанным ингибитором обратного захвата норадреналина и серотонина, лишенным влияния на другие нейротрансмиттерные системы. По данным клинических исследований, венлафаксин оказался не только более эффективным в купировании симптомов умеренной депрессии по сравнению с имипрамином [Lecrubier Y. и соавт., 1997], но и в отношении выраженной депрессивной симптоматики по сравнению с флуоксетином [Clerc G.E. и соавт., 1994]. Велафакс показал свою эффективность в терапии депрессивных расстройств лёгкой и средней степени тяжести, в том числе с выраженным тревожным компонентом [Волеель Б.А., Романов Д.В., 2007]. Среди антидепрессантов последних поколений венлафаксин продемонстрировал наилучшее соотношение доза–ответ, что, очевидно, связано с тем, что в малых терапевтических дозах (75–125 мг) венлафаксин выступает как ингибитор реаптейка серотонина с одновременным минимальным эффектом обратного захвата норадреналина, но однако норэпинефриновый эффект возрастает при повышении доз до 150–375 мг. Вместе с тем, профиль побочных эффектов венлафаксина приблизительно эквивалентен СИОЗС.

Высокая эффективность и безопасность венлафаксина привели к тому, что данный препарат во многих сравнительных исследованиях используется в качестве эталонного либо референтного. Вместе с тем, в России препараты, действующим веществом которых является венлафаксин (в их числе препарат велафакс, производство компании Плива), появились лишь несколько лет назад, что придаёт исследованиям их терапевтических характеристик несомненный интерес и актуальность.

ПРОЦЕДУРА ИССЛЕДОВАНИЯ

12-недельное открытое постмаркетинговое исследование было направлено на исследование эффективности велафакса в отношении депрессивной и тревожной симптоматики, общего клинического впечатления, а также показателей переносимости и безопасности у пациентов, переносящих «депрессивный эпизод» (F32), «рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) либо «смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F41.2) в соответствии

с критериями МКБ-10. При этом необходимым условием для включения в группу испытуемых являлась степень выраженности депрессивной симптоматики, соответствовавшая 20 баллам и более шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D₂₁), а уровень тревоги в соответствии со шкалой тревоги Гамильтона (HAM-A) должен был составлять ≥ 20 баллов. В исследование включались лишь те пациенты, оценка тяжести клинического состояния которых по CGI-S составляла ≥ 4 .

Дизайн исследования предполагал 4 визита (визит включения, третья, шестая и 12-я недели терапии). В рамках визитов проводили оценку степени выраженности депрессии посредством 21 Item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₂₁) и Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), оценку степени выраженности тревоги посредством Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), а также определение общего клинического впечатления с использованием Clinical Global Impression Severity of Illness (CGI-S) and Improvement (CGI-I). Переносимость исследуемых препаратов оценивалась на 3- и 4-м визите. В исследование не включались лица, имеющие установленную гиперчувствительность к исследуемому препарату, злоупотребляющие спиртными напитками, страдающие умеренной и тяжелой формами почечной и печеночной недостаточности, некомпенсированными формами сахарного диабета. Критериями исключения служили также употребление опиоидов, беременность и лактация, наличие коморбидных психотических заболеваний, актуальная суицидоопасность пациента, а также возраст моложе 18 лет.

Подбор оптимальной дозы проводился индивидуально в соответствии с клиническими данными. Стартовая доза велафакса составляла от 75 до 150 мг в сутки, распределенных на два приема. Повышение дозировок на 37,5–75 мг допускалось каждые два–три дня до достижения ответа на терапию. Максимальная суточная доза составляла 375 мг. Дизайн исследования допускал при необходимости применение бензодиазепиновых анксиолитиков в течение первых трех недель приема велафакса с последующим постепенным снижением дозировок к четвертой неделе приема, а также применение бензодиазепинов, имидазопириновых анксиолитиков и гипнотиков при нарушениях сна в течение всего периода исследования.

До начала исследования у пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistika 6,0 (компания StatSoft, США).

МАТЕРИАЛЫ

В исследование, проводившееся в отделении гериатрической психиатрии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, были включены 30 пациентов (11 стационарных и 19 амбулаторных): 10 мужчин и 20 женщин в возрасте от 21 до 72 лет. Средний возраст больных составил $54,1 \pm 6,32$ года. Состояние 6 пациентов, вошедших в группу исследования, соответствовало критериям депрессивного эпизода (F32), 25 пациентов страдали рекуррентным депрессивным расстройством (F33) МКБ-10. Уровень депрессивной симптоматики в момент включения в исследование у пациентов составил $25,54 \pm 3,85$ балла HAM-D₂₁, $30,10 \pm 6,70$ балла MADRS, что соответствует тяжелому депрессивному эпизоду. В нашу выборку не вошли лица, имевшие установленный диагноз «смешанное тревожное и депрессивное расстройство», вместе с тем, вы-

раженность тревоги, измеренная посредством HAM-A, составила $21,06 \pm 3,28$ балла, что является достаточным для диагностики тревожного состояния. Средняя тяжесть заболевания равнялась $4,32 \pm 0,77$ баллам по CGI-S.

11 (33 %) пациентов имели подтвержденную сопутствующую соматическую патологию, при этом из 10 больных, страдавших ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью, 8 постоянно принимали β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов либо антигипертензивные средства. У двух больных, включенных в исследование, имелась патология желудочно-кишечного тракта, однако состояние пациентов применения сопутствующей терапии не требовало.

Начальная доза велафакса у 12 больных составила 75 мг, у 18 пациентов – 150 мг, дозировка определялась степенью выраженности депрессивной симптоматики. Эффективную дозу сохраняли до конца наблюдения (12 недель терапии). Средняя доза препарата в момент окончания исследования составила $256,9 \pm 81,0$ мг в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 30 пациентов, включенных в исследование, 27 больных (90,0 %) полностью завершили 12-недельный курс приема велафакса. Два пациента (10,0 %) выбыли из исследования в течение первых трех недель приема препарата по следующим причинам: 1 пациент (3,2 %) ввиду выраженной тошноты при хорошем терапевтическом ответе, 1 больной отказался от продолжения участия по причине увеличения цифр артериального давления и опасений развития декомпенсации гипертонической болезни при повышении дозировок. Один (3,2 %) пациент был выведен из исследования на шестой неделе приема велафакса ввиду неэффективности терапии высокими дозами.

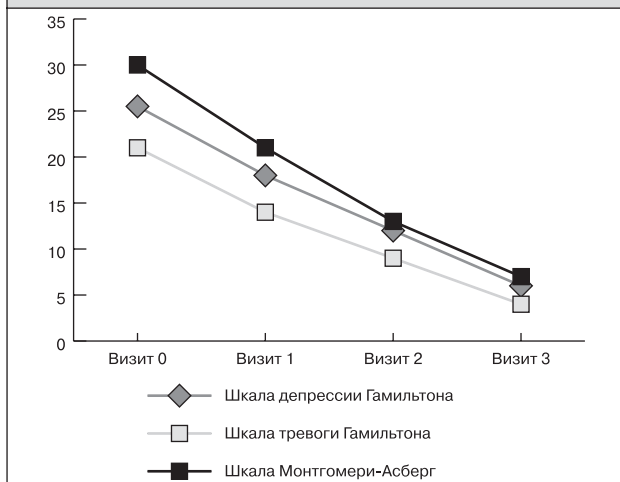
В ходе исследования оснований для коррекции доз препаратов для терапии сопутствующей соматической патологии не отмечалось, каких-либо признаков лекарственного взаимодействия и осложнений течения имевшихся соматических заболеваний не было констатировано. У 2 пациентов с патологией ЖКТ (хронический гастрит) нежелательных явлений не отмечалось. Среди побочных эффектов, отмеченных в период приема велафакса, у 2 (6,4 %) молодых пациентов мужского пола при хорошем терапевтическом эффекте отмечалась умеренно выраженная сексуальная дисфункция, что, тем не менее, не привело к отказу от приема терапии. Оценивавшаяся на третьем и четвертом визите переносимость препарата была определена как «хорошая», «очень хорошая» либо «отличная» у всех пациентов.

Пять пациентов при включении в исследование принимали бензодиазепиновые транквилизаторы либо гипнотики ввиду выраженных расстройств сна, потребность в применении которых исчезла по мере стабилизации состояния (конец 3-й недели приема велафакса).

Анализ полученных в ходе исследования данных позволяет констатировать редукцию симптомов депрессии и тревоги у пациентов, вошедших в исследование. Результаты статистической обработки данных психометрических шкал HAM-D₂₁, HAM-A, MADRS представлены на рис. 1 (представлены параметры, имеющие достоверные отличия, $p < 0,0001$).

Как следует из данных, представленных на рис. 1, уровень тревоги и депрессии у пациентов, включенных в исследование, измеряемый посредством шкал HAM-D₂₁, HAM-A, MADRS снижался, при этом наблюдались достоверные различия в степени выраженности симптоматики между пер-

Рис. 1. Динамика показателей HAM-D21, MADRS, HAM-A



вым и вторым, вторым и третьим, третьим и четвертым визитами по всем вышеперечисленным шкалам. В то же время, к 12-й неделе приема велафакса средний уровень депрессии к моменту окончания исследования в нашей выборке составил $5,7 \pm 3,45$, по MADRS – $6,89 \pm 4,80$, что соответствует отсутствию депрессивной симптоматики. Следует отметить, что динамика показателей шкалы депрессии Гамильтона в нашей выборке различалась у пациентов различных возрастных подгрупп. Так, у пациентов моложе 50 лет наблюдалась быстрая редукция депрессивной симптоматики: 10 из 12 пациентов (83 %) этой возрастной категории к 3-й неделе приема могли быть отнесены к респондерам, поскольку уровень депрессивной симптоматики в соответствии с HAMD уменьшился более, чем на 50 %. К 12-й неделе приема велафакса 93 % пациентов моложе 50 лет достигли ремиссии. В то же время, у пациентов старше 50 лет было отмечено более медленное уменьшение степени выраженности симптоматики, к 6-й неделе приема лишь 65 % пациентов данной возрастной подгруппы могли быть отнесены к респондерам, однако к моменту окончания исследования ремиссии достигли 83 % пациентов старше 50 лет.

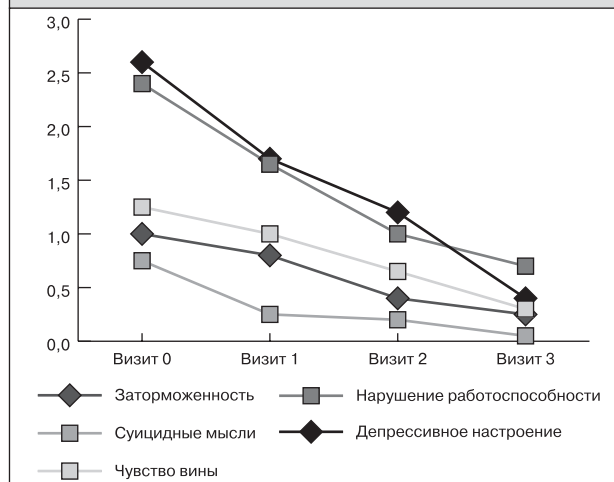
Особый интерес представляет динамика параметров, выделяемых как т. н. «ключевой фактор» и «фактор тревоги/соматизации», так и отражение собственного депрессивного и собственно тревожного компонентов депрессивного состояния. Динамика параметров, составляющих ключевой фактор, представлена на рис. 2.

Как следует из данных, представленных на рис. 2, значения параметров «депрессивное настроение», «чувство вины», «нарушения работоспособности», «заторможенность» достоверно различались между визитом включения и 6-й неделей приема (второй визит), достоверно снижались между 3-й и 6-й, 6-й и 12-й неделями терапии (первый, второй и третий визиты соответственно). Значение переменной «суицидные мысли» достоверно уменьшилось между визитом включения и 3-й неделей приема велафакса (первый визит) а в дальнейшем достоверно значимых различий не имело.

Динамика параметров фактора «тревога/соматизация» представлена на рис. 3.

Как следует из данных, представленных на рис. 3, уровень психической и соматической тревоги, степень выраженности гастроинтестинальных и соматических симптомов достоверно различались между визитом включения и 3-й неделей приема (первый визит), 3-й и 6-й, 6-й и 12-й неделями приема

Рис. 2. Динамика параметров «ключевого фактора» HAMD



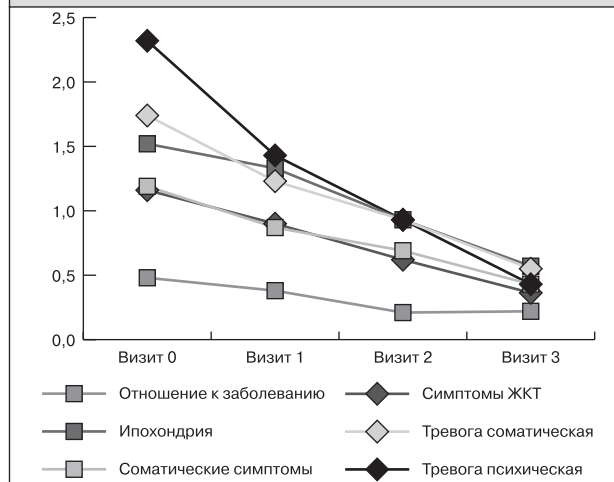
велафакса (первым, вторым и третьим визитом соответственно). Достоверные различия значений параметра «ипохондрия» и «отношение к заболеванию» обнаружены между третьей и шестой, шестой и двенадцатой неделями приема велафакса.

У пациентов нашей выборки констатируется постепенное уменьшение степени тяжести заболевания, о чем свидетельствуют достоверные различия показателей шкалы CGI-S между началом лечения и третьей неделей приема велафакса, третьей и шестой, шестой и двенадцатой неделями приема велафакса при одновременном изменении параметров общего улучшения с наиболее выраженным достоверным изменением показателей по шкале CGI-I между 3-й и 6-й неделями приема (первый и второй визит соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Терапия пациентов с наличием симптомов депрессии и тревоги в клинической картине продолжает представлять значительные трудности, несмотря на значительный арсенал препаратов, имеющих в настоящий момент в распоряжении практического врача. Нередко в клинической практике эффективность антидепрессантов в отношении тревожно-депрессивной симптоматики оказывается более низкой, чем это демонстрируют клинические исследования, в силу того, что простая экстраполяция данных, полученных при исследовании эффективности и безопасности препаратов, у пациентов с «чистыми состояниями», привносит определенные трудности в вопросы выбора опти-

Рис. 3. Динамика параметров фактора «тревога/соматизация» HAMD



мального препарата для терапии больных с коморбидными депрессией и тревогой. Именно поэтому исследования эффективности и безопасности антидепрессивных средств, в особенности, препаратов последних поколений у данной категории больных не теряют своей актуальности.

Целью нашего исследования было изучение терапевтической активности и переносимости велафакса у пациентов, состояние которых укладывалось в рамки депрессивного эпизода либо рекуррентного депрессивного расстройства МКБ-10. Нашу выборку составили лица, степень выраженности депрессивной симптоматики у которых в момент включения в исследование, оцениваемая посредством 21 Item Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D₂₁) и Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), соответствовала критериям тяжёлого депрессивного эпизода. В то же время, степень выраженности тревоги, оценивавшаяся по Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), была достаточной для диагностики тревожного состояния, что позволяет отнести пациентов, вошедших в нашу выборку, к лицам с коморбидными депрессией и тревогой.

Полученные нами данные позволяют констатировать тот факт, что велафакс обладает достаточной эффективностью не только в отношении собственно депрессивной симптоматики, но и сосуществующей с депрессией тревоги, о чем свидетельствует изменения параметров психометрических шкал, оценивающих степень выраженности тревоги. Обращает на себя внимание синхронность и гармоничность снижения уровня депрессивной и тревожной симптоматики при приёме велафакса у пациентов нашей выборки. Динамика показателей использованных нами психометрических шкал свидетельствует о наличии достоверной разницы в уровне выраженности тревоги и депрессии уже к третьей неделе приёма велафакса по сравнению с началом исследования, что свидетельствует о быстрой наступления терапевтического эффекта.

Следует отметить некоторые особенности влияния велафакса на психопатологическую симптоматику в различных возрастных группах. Так, число респондеров среди молодых пациентов к третьей неделе приёма препарата составило более 80 %, что согласуется с имеющимися в литературе данными о высокой скорости наступления эффекта велафакса (Волеель Б.А., Романов Д.В., 2007). В то же время у пациентов старше 50 лет терапевтический эффект наступал медленнее, лишь к 6-й неделе приёма число респондеров составило около 65 %. Вместе с тем, к моменту завершения исследования средний уровень выраженности депрессивной симптоматики и тревоги в нашей выборке соответствовал состоянию ремиссии в обеих возрастных подгруппах. Подобного рода динамика наступления терапевтического эффекта не является неожиданной, поскольку свойственна пациентам пожилого возраста, особенно, при применении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и тиапетина, в меньшей степени амитриптилина (Андрусенко М.П., 2003).

В то же время, следует подчеркнуть, что значительная степень выраженности психопатологиче-

ской симптоматики обусловила относительно высокие средние эффективные дозировки препарата, более 50 % пациентов получали максимальные или субмаксимальные дозы велафакса, при этом у всех пациентов, полностью завершивших исследование, переносимость характеризовалась как «хорошая», «очень хорошая» и «отличная». Низкий процент выбывших из исследования пациентов свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости велафакса.

Таким образом, результаты нашего исследования показали высокую терапевтическую эффективность велафакса в отношении выраженной депрессии и тревоги, что наряду с благоприятным профилем переносимости и высоким уровнем безопасности, может служить основанием для применения велафакса у пациентов с коморбидными тревожными и депрессивными расстройствами.

Список литературы

- Андрусенко М.П. Особенности развития терапевтического эффекта антидепрессантов в позднем возрасте // Психиатрия. 2003; 1: 46–51.
- Волеель Б.А., Романов Д.В. Опыт применения венлафаксина (велафакса) у пациентов в амбулаторной и клинической практике // Терапия психических расстройств. 2007; 2: 48–52.
- Anderson I.M. SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability // *Depress Anxiety*. 1998; 7: 11–18.
- Angst J. Natural History and epidemiology of depression. In: Gobb J., Goeting N., eds. *Current approaches*, Southampton: Duphar Medical Relations, 1990; 1–11.
- Bradley N., Rush J., Trivedi M., Wisniewski S., Balasubramani G.K., Spencer D., Petersen T., Klinkman M., Warden D., Nicholas L., Fava M. Major Depression Symptoms in Primary Care and Psychiatric Care Settings: A Cross-Sectional Analysis // *Ann Fam Med*. 2007; 5: (2): 126–134.
- Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles. And on behalf of the Venlafaxine French Inpatient Study Group. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia // *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1994; 9: 139–143.
- Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in controlled multicenter study // *J. Affective Disorders*. 1990; 18: 289–299.
- Kessler, R.C., Blazer, D.G., McGonagle, K.A. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey // *American Journal of Psychiatry*. 1994; 151: 979–986.
- Lecrubier Y, Bourin M., Moon C. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice // *Acta Psychiatr. Scand*. 1997; 95: 485–493.
- Liebowitz M.R. Depression with anxiety and atypical depression // *J. Clin. Psychiatry*. 1993; 54: Suppl. 2: 10–14.
- Lyddiard R.B. Co-existing depression and anxiety: special diagnostic and treatment issues // *J. Clin. Psychiatry*. 1991; 52: Suppl. 6: 48–54.
- Placidi G.P., Oquendo M.A., Malone K.M. Anxiety in major depression: relationship to suicide attempts // *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 1614–1622.
- Scocco P., Marietta P., Tonietto M. The role of psychopathology and suicidal intention in predicting suicide risk: a longitudinal study // *Psychopathol*. 2000; 33: 143–150.
- Schaffer A., Levitt A.J., Bagby R.M., Suicidal ideation in major depression: sex differences and impact of comorbid anxiety // *Can. J. Psychiatry*. 2000; 45: 822–828.
- Zimmerman M., McDermut W., Mattia J.I. Frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder (Brief report) // *Am. J. Psychiatry*. 2000; 157: 1337–1340.
- Zing W.W., Magruder-Habib K., Velez R. The comorbidity of anxiety and depression in general medical outpatients: a longitudinal study // *J. Clin. Psychiatry*. 1990; 51: Suppl. 6: 77–80.