

Опыт применения венлафаксина (Велафакса) у пациентов с депрессией в амбулаторной и клинической практике

Б.А. Волель, Д.В. Романов

Научный центр психического здоровья
РАМН, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся данные исследования по оценке терапевтической эффективности и безопасности препарата венлафаксина (Велафакса) у пациентов с депрессивными состояниями различной степени тяжести и психопатологической структуры (всего 30 больных). Обосновывается вывод, что венлафаксин является эффективным антидепрессантом для терапии депрессивных расстройств лёгкой и средней степени тяжести, в т. ч. с выраженным тревожным компонентом. Менее эффективен препарат при тяжёлых тоскливых депрессиях. Обосновывается целесообразность применения венлафаксина как при госпитальной, так и при продолжительной терапии депрессивных расстройств.

ВВЕДЕНИЕ

Родоначалником одной из современных групп тимоаналептических средств, характеризующихся двойным механизмом действия (СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и влияющих как на серотонинергическую, так и на норадреналинергическую нейротрансмиттерные системы, является Велафакс (венлафаксина гидрохлорид - [2-диметиламино-1-(4-метоксифенил)-этил]циклогексан-1-ол), относимый к антидепрессантам III поколения [1]. Поиски таких антидепрессантов и последующее появление группы препаратов¹, фактически промежуточных между классами селективных ингибиторов обратного захвата моламинов (норадреналина/серотонина) и традиционных антидепрессантов – ТЦА, блокирующих широкий спектр рецепторов, обусловлены рядом следующих факторов.

Несмотря на высокую эффективность, применение традиционных тимоаналептиков (ТЦА) ассоциировано с высокой частотой нежелательных лекарственных реакций, связанных с воздействием не только на норадреналин-/серотонинергические, но и на холинергические, гистаминовые и адренергиче-

ские рецепторы [2], что ограничивает возможности их назначения в амбулаторной практике и длительного применения в качестве средств поддерживающей терапии [3]. В свою очередь препараты последних поколений, в особенности СИОЗС (наиболее часто назначаемые в мире антидепрессанты [4]), лишённые многих недостатков ТЦА, хотя и отличаются лучшей переносимостью [10], но проигрывают им, по данным некоторых авторов, в эффективности [5, 8].

Венлафаксин, формально относимый к препаратам двойного действия, влияет на метаболизм не только серотонина и норадреналина, но и дофамина, причём соответствующие эффекты последовательно проявляются при наращивании дозировок в его широком терапевтическом диапазоне [1]. Таким образом, венлафаксин, селективно влияя на метаболизм основных нейротрансмиттеров, участвующих в патогенезе депрессии, не только перекрывает спектр обусловленных их дисметаболизмом ведущих клинических проявлений аффективного расстройства, но и сочетает в себе зависящие от дозы свойства комбинированного тимоаналептика. Это позволяет использовать венлафаксин при лечении различных клинических вариантов депрессии, чем и определяется синдромальное разнообразие аффективных нарушений, активность препарата в отношении которых исследовалась в настоящей работе.

Целью настоящего исследования является оценка терапевтической эффективности и безопасности венлафаксина (Велафакса) у пациентов с депрессивными состояниями различной степени тяжести и психопатологической структуры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе клиники отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – академик РАМН, профессор А.Б. Смулевич) Научного центра психического здоровья РАМН (директор – академик РАМН, профессор А.С. Тиганов). Процедура клинического обследования состояла из стандартных процедур анализа психического состояния, сбора субъективных и объективных анамнестических сведений и оформления медицинской документации.

Для оценки состояния больных и действия препарата использовались следующие формализованные психометрические инструменты:

- Шкала общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I);
- Шкала Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D21);
- Шкала Гамильтона для оценки тревоги (HAMA);
- Шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS).

В целях оценки безопасности регистрировались жалобы пациентов на неблагоприятные изменения в самочувствии.

В исследование включались пациенты старше 18 лет, состояние которых определялось клинически выраженным депрессивным синдромом (CGI-S $\geq$ 4, HAM-D21 $\geq$ 20, HAMA $\geq$ 20) в рамках депрессивного эпизода (F32), рекуррентного депрессивного расстройства (F33) и смешанного депрес-

¹Исследования в этой области привели к разработке вслед за венлафаксином аналогичных по механизму действия тимоаналептиков – милнаципрана и дулоксетина.

²Удовлетворяя критериям смешанного тревожно-депрессивного расстройства (персистирующее или периодически возникающее расстройство настроения длительно не менее одного месяца и выявлением 4 или более из следующих 10 симптомов, таких как беспокойство; плаксивость; склонность к чрезмерным опасениям; ожидание худшего; нарушения сна; чувство слабости или утраты энергии; затруднения концентрации внимания; раздражительность; безнадёжность; низкая самооценка или чувство собственной малоценности; а также значительный клинический дистресс и/или нарушения в социальной, профессиональной или в других важных областях активности), в исследованной выборке состояние клинически соответствовало тревожной депрессии умеренной степени.

Таблица 1. Социодемографические характеристики пациентов исследованной выборки, n = 30

Показатель		Число пациентов	
		абсолютное, n	относительное, %
Пол	Мужчины	11	36,7
	Женщины	19	63,3
Профессиональный статус	Работают/учатся	17	56,7
	Безработные/инвалиды	13	43,3
Семейный статус	В браке	21	70
	Одинокие/разведены	9	30

сивно-тревожного расстройства (F41.2)³ по критериям МКБ-10. Критериями исключения являлись период беременности и лактации, коморбидные депрессивному эпизоду острые психотические состояния, хронический алкоголизм, наркомания, общее тяжёлое соматическое состояние в фазе декомпенсации (почечная, печёночная, сердечная недостаточность, неконтролируемая гипергликемия), а также указания на гиперчувствительность к исследуемому препарату и приём МАО-И в течение двух недель, предшествующих включению в исследование.

В рамках исследования венлафаксин назначался курсами длительностью 84 дня (12 недель – 3 месяца). Рекомендовался приём препарата вместе с пищей.

Начальная доза венлафаксина составляла 75 мг/сут (двукратный приём по 37,5 мг). В дальнейшем доза повышалась до 150 мг (двукратный приём по 75 мг). При необходимости назначения более высокой стартовой дозы (тяжёлая депрессия или госпитализация пациента) титрация начиналась с дозы 150 мг/сут, также разделённой на два приёма (по 75 мг). При неудовлетворительном терапевтическом эффекте суточная доза венлафаксина повышалась на 75 мг каждые два-три дня до достижения эффективной. Максимальная суточная доза составляла 375 мг. В качестве сопутствующей терапии нарушений сна применялись гипнотики (золпидем, зопиклон).

Оценка эффективности лечения по сравнению с исходным состоянием (визит 0) проводилась на 3-й (визит 1), 6-й (визит 2) и 12-й (визит 3) неделях тера-

пии. Её критерием наряду с клинически регистрируемым улучшением состояния были уменьшение суммы баллов по шкалам HAMD ≥ 50 %, MADRS ≥ 50 % и НАМА ≥ 35 %³, в качестве дополнительных использовались показатели по шкале CGI-I «существенное», «выраженное» или «умеренное улучшение», а также по CGI-S («нет симптомов» или «пограничное расстройство»).

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica 6.0 (компания StatSoft, США).

Выборка исследования включала 30 больных, 11 мужчин и 19 женщин, в возрасте от 27 до 50 лет (средний возраст – $35,3 \pm 5,3$ года), госпитализированных в клинику ГУ НЦПЗ РАМН (9 наблюдаемых) или обратившихся за помощью амбулаторно (21 наблюдаемый). Социодемографические характеристики пациентов изученной выборки представлены в табл. 1.

В соответствии с критериями МКБ-10 клиническая картина психических нарушений у 25 больных определялась наличием признаков депрессивного состояния (F32, F33) или смешанного депрессивного и тревожного расстройства (F41.2) – у 5 пациентов.

На момент включения в исследование в статусе всех пациентов присутствовали стойкие депрессивные и тревожные расстройства разной степени выраженности, средний стартовый балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии составил $22,2 \pm 6$, по шкале депрессии Монтгомери–Асберг – $28,9 \pm 6$, по шкале Гамильтона для оценки тревоги – $26,5 \pm 5,6$ баллов.

Распределение пациентов в соответствии с диагностическими категориями и выраженностью депрессивных расстройств представлено на рис. 1.

В 26,7 % случаев у пациентов был диагностирован первый эпизод депрессии (F32) или впервые возникшее смешанное депрессивное и тревожное расстройство (F41.2) – 16,7 %, тогда как более чем в половине наблюдений депрессивная симптоматика регистрировалась в рамках рекуррентной депрессии (F33 – 56,6 %).

Как видно из диаграммы (рис. 2), в выборке преобладали больные с депрессией лёгкой и средней степени тяжести (80 %), и лишь в 20 % случаев выраженность депрессивного синдрома соответствовала тяжёлой депрессии.

Переходя к психопатологической характеристике депрессивных расстройств, наблюдавшихся в исследуемой выборке, отметим, что в неё вошли пациенты с тревожными (гипотимия с преобладанием беспредметного беспокойства, внутреннего

Рис. 1. Распределение по диагностическим рубрикам МКБ-10, n = 30

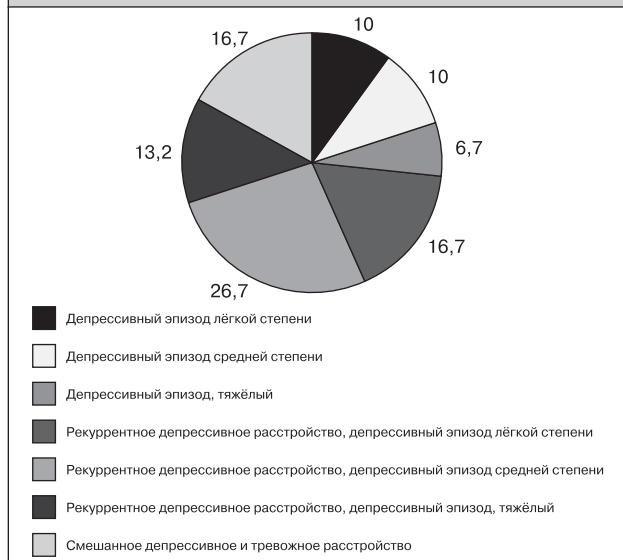
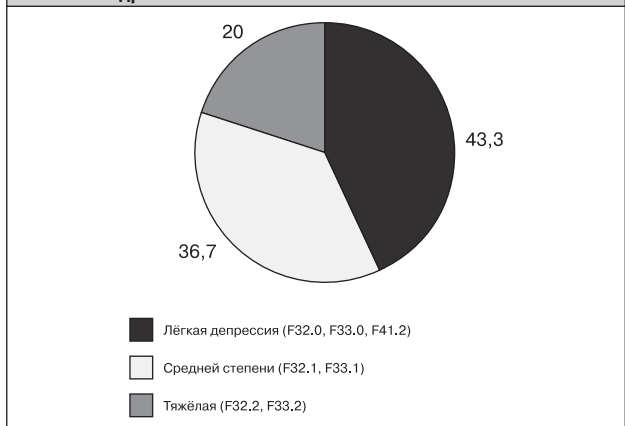


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от тяжести депрессивного синдрома



³Критерий эффективности по шкале НАМА был установлен равным 35 %, поскольку показатель по этой шкале в предыдущих более длительных исследованиях достигал редукции от 50 % и более к 6-му месяцу терапии.

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от синдромального варианта депрессии

Вариант депрессии	Число пациентов	
	абсолютное, n	относительное, %
Тревожная	12	40
Апатическая	6	20
Тревожно-апатическая	8	26,6
Тоскливая	4	13,4

Таблица 3. Процент достижения ремиссий на 12-й неделе терапии в зависимости от синдромального варианта депрессии, n = 16

Вариант депрессии	Число пациентов	
	абсолютное, n	относительное, %
Тревожная	10	83,3
Апатическая	3	60
Тревожно-апатическая	2	33,3
Тоскливая	1	50

напряжения, предчувствия несчастья), апатическими (сниженное настроение сопровождается дефицитом побуждений с утратой жизненного тонуса, вялостью, безразличием ко всему окружающему), тревожно-апатическими (смешанный вариант) и тоскливыми депрессиями (подавленность с явлениями витальной тоски в виде диффузного, протопатического ощущения гнета, тяжести в груди). Наиболее частыми синдромальными вариантами были депрессии с преобладанием тревоги – у 12 наблюдаемых (40 %) и смешанные (тревожно-апатические) – у 8 наблюдаемых (26,6 %) (см. табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 30 больных, включённых в исследование, полностью завершили курс терапии 25 (83,3 %) пациентов, что является высоким показателем тимоаналептической активности и толерантности к препарату. Средняя эффективная доза венлафаксина составила 200 мг/сут (от 75 до 375 мг). Доля пациентов, получавших максимальные терапевтические дозировки препарата (300–375 мг/сут), была равна 36 % (9 из 25 пациентов, закончивших исследование), что также характеризует переносимость препарата.

Причинами исключения из исследования были неэффективность терапии по оценке состояния на третьей неделе терапии (двое наблюдаемых – в обоих случаях тяжёлая тоскливая витальная депрессия – F32.2 по МКБ-10) и выраженные побочные эффекты, не поддающиеся коррекции симптоматическими средствами или снижением дозы препарата (трое наблюдаемых – тошнота, выраженная дневная сонливость при амбулаторном применении препарата).

Эффективность терапии венлафаксином (процент респондёров по шкалам HAMD $\geq$ 50 %, MADRS $\geq$ 50 % и HAMA $\geq$ 35 %) при промежуточ-

ной оценке на 6-й неделе лечения была отмечена в 80 % случаев (20 наблюдаемых). При завершении курса лечения (3 месяца) в связи с его значительной продолжительностью проводилась шкальная оценка достижения уровня ремиссии (HAMD < 7 баллов, MADRS < 15 баллов) в зависимости от синдромального варианта депрессии (табл. 3): этот показатель составил в среднем 64 % (16 наблюдаемых), что сопоставимо с результатами большинства исследований эффективности венлафаксина [10].

На 1-й неделе терапии средний балл среди пациентов, достигших ремиссии, по шкале Гамильтона для оценки депрессии составил $5,3 \pm 5,2$, по шкале депрессии Монтгомери–Асберг – $4,3 \pm 4,3$, по шкале Гамильтона для оценки тревоги – $4,5 \pm 1,9$. Динамика показателей представлена на рис. 3.

Высокая общая эффективность терапии отражается в результатах оценки по шкалам общего клинического впечатления – CGI-тяжесть и CGI-улучшение. Стартовый средний суммарный балл CGI-тяжесть, составивший 4,7 (интервал между 4 – «умеренно болен» и 5 – «явно болен»), снизился через 12 недель терапии до 1,4 (интервал между 1 – «здоров, отсутствие психических нарушений» и 2 – «пограничное состояние»). Средний суммарный балл шкалы CGI-улучшение на финальном визите (12-я неделя) составил 1,5 (интервал между 1 – «очень хорошее улучшение» и 2 – «хорошее улучшение»).

Клинический эффект венлафаксина характеризовался отчётливым антидепрессивным действием с редукцией как уровня аффективных, так и анксиозных расстройств. Проявления антидепрессивного действия выражались в субъективном улучшении настроения, снижении амплитуды колебаний аффективных расстройств, редукции признаков эмоциональной лабильности и проявлений синдрома раздражительной слабости, улучшении сна, повышении уровня продуктивности в повседневных делах. Наблюдалось проявление анксиолитического действия венлафаксина: редукция признаков тревоги, беспокойства, появление чувства «контроля над ситуацией», что в первую очередь относилось к проявлениям психической тревоги. При этом характерно было быстрое наступление тимоаналептического эффекта: в 80 % случаев отмечалась 50 % редукция суммы баллов по шкалам HDRS-21 и MADRS уже на третьей неделе терапии. Имела место гармоничная редукция гипотимии и тревожных нарушений в структуре депрессивных расстройств (см. рис. 4). Следует отметить, что, несмотря на длительное (12 недель) применение венлафаксина в нашем исследовании, случаев инверсии аффекта с переходом в гипоманиакальное состояние не зафиксировано.

Рис. 3. Редукция депрессивных и тревожных расстройств по шкалам депрессии Гамильтона (HDRS-21), шкале Монтгомери–Асберг (MADRS) и шкале тревоги Гамильтона (HAMA)

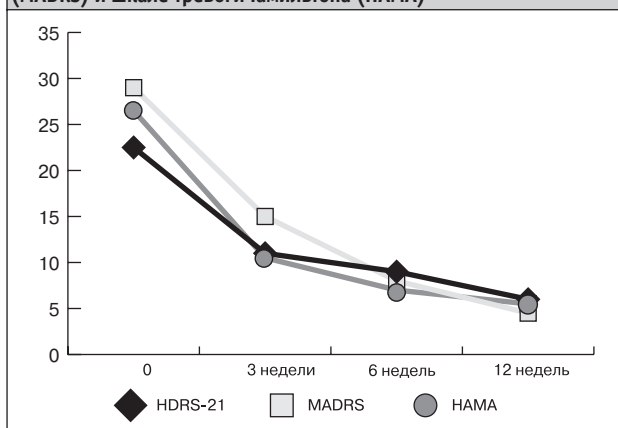


Рис. 4. Редукция депрессивных и тревожных расстройств по шкалам у пациентов в структуре депрессии без выраженных тревожных расстройств, n = 13

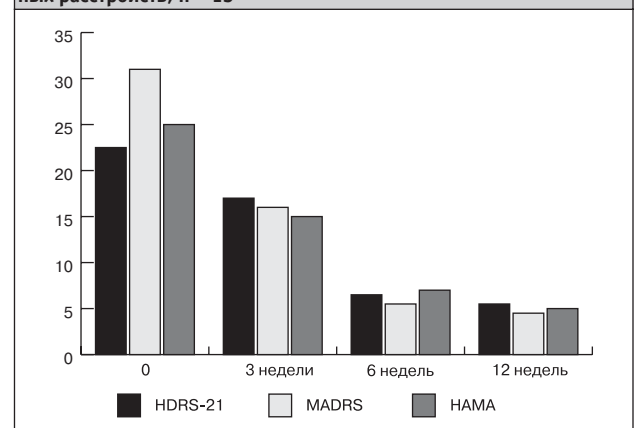
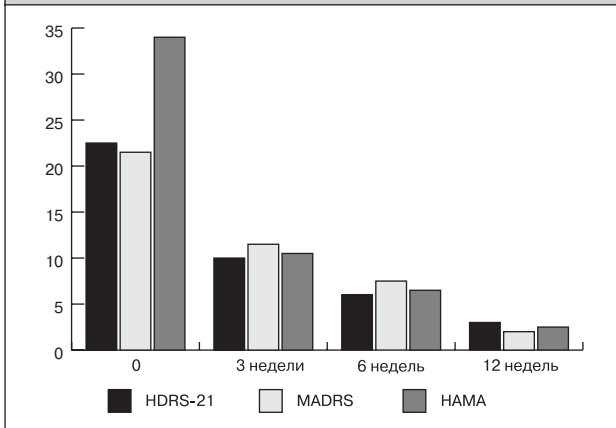


Рис. 5. Анксиолитический эффект венлафаксина у пациентов с тревогой в рамках депрессии, ассоциированной с тревожными проявлениями, n = 12



В то же время при терапии состояний, сопровождающихся наряду с депрессивной симптоматикой выраженными проявлениями тревоги (12 наблюдаемых с исходным средним баллом по шкале тревоги НАМА – 34), была выявлена наряду с тимоаналептическим эффектом выраженная анксиолитическая активность препарата (рис. 5), зарегистрированная при применении в высоких дозах (200 мг/сут и выше) уже на третьей неделе терапии.

Венлафаксин хорошо переносился пациентами. В связи с побочными эффектами из исследования выбыли трое больных (двое – выраженная тошнота, один – дневная сонливость). Среди завершивших исследование неблагоприятные лекарственные эффекты зафиксированы в 7 случаях (28 %) и распределяются следующим образом (см. табл. 4).

Упомянутые нежелательные реакции возникали на начальном этапе терапии (первая неделя), были кратковременными, корректировались симптоматическими средствами или снижением дозы венлафаксинакса.

Применение венлафаксинакса не было связано с какими-либо проблемами в аспекте безопасности лечения. Токсических эффектов или аллергических реакций, связанных с приёмом венлафаксинакса, не зафиксировано, каких-либо признаков взаимодействия с препаратами сопутствующей терапии не отмечалось.

Таким образом, венлафаксин (Велафакс) является эффективным антидепрессантом для терапии де-

Таблица 4. Зарегистрированные побочные эффекты

Побочные эффекты	Число пациентов	
	абсолютное, n	относительное, %
Тошнота	4	57
Сухость во рту	2	28,6
Дневная сонливость	1	14,4

прессивных расстройств лёгкой и средней степени тяжести, в т. ч. с выраженным тревожным компонентом, что согласуется с результатами, полученными другими авторами [6, 7, 8, 9]. Менее эффективен препарат при тяжёлых тоскливых депрессиях.

Наряду с доказанной клинической эффективностью венлафаксину свойственен благоприятный профиль переносимости и высокий уровень безопасности, что, учитывая высокую распространённость аффективной патологии, в т. ч. сочетанной с проявлениями тревоги, обуславливает целесообразность применения венлафаксина как при госпитальной, так и при продолжительной амбулаторной терапии указанных расстройств.

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (Велафакс): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. Т. 11. № 2.
2. Мосолов С.Н. Клиническое применение антидепрессантов. СПб., 1995.
3. Anderson I., Mortimore C. Discontinuation rates of SSRI's and tricyclic antidepressants // Br J Psychiatry. 1997 Jul; 171:87.
4. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J., Verciani M., Moller H. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder // The World Journal of Biological Psychiatry 3: 5–43, 2002.
5. Vestergaard P., Gram L.F., Kragh-Sorensen P., Bech P., Reisby N., Bolwig T.G. Therapeutic potentials of recently introduced antidepressants. Danish University Antidepressant Group // Psychopharmacol Ser. 1993; 10:190–8.
6. Gorman J., Laszlo A. Efficacy of Venlafaxine in mixed Depression-Anxiety States // Depression and Anxiety, 2000; 12 (1): 77–80.
7. Judge R., Wagner B. Once-daily venlafaxine XR compared with fluoxetine in outpatient with depression and anxiety // J Clin Psychiatry 1999; 60: 795–6.
8. Roose S.P., Glassman A.H., Attia E., Woodring S. Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia // Am J Psychiatry. 1994 Dec; 151(12):1735–9.
9. Rudolph R.L., Entsuah R., Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression // J Clin Psychopharmacol. Apr; 18(2):136–44. 1998.
10. Williams J.W., Mulrow C.D., Chiquette E., Noel P.H., Aguilar C., Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary // Ann Intern Med 2000; 132:743–756.