

## Венлафаксин при лечении умеренных и тяжелых депрессий: пути повышения эффективности терапии

Н.Н. ИВАНЕЦ<sup>1\*</sup>, М.А. КИНКУЛЬКИНА<sup>1</sup>, Ю.Г. ТИХОНОВА<sup>2</sup>, Т.А. ИЗЮМИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра психиатрии и наркологии, <sup>2</sup>научно-исследовательский отдел Научно-образовательного центра психического здоровья ГБОУ ВПО «Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова», Москва

### Venlafaxine in the treatment of moderate and severe depressions: the ways to increase treatment efficacy

N.N. IVANETS, M.A. KINKULKINA, YU.G. TIKHONOVA, T.A. IZIUMINA

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

**Цель исследования** — выявление факторов, влияющих на эффективность венлафаксина при умеренных и тяжелых депрессиях. **Материал и методы.** Было проведено наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики. Обследовали 62 пациента с депрессией, 21 мужчину и 41 женщину, в возрасте от 19 лет до 61 года, лечившихся венлафаксином. Терапия продолжалась 84 дня (сначала в стационаре, затем амбулаторно). Начальная доза венлафаксина составляла 75 мг/сут, средняя терапевтическая — 225 мг/сут. Состояние больных оценивали клинико-психопатологическим методом и по ряду шкал (MADRS, шкала Бека, CGI, UKU). **Результаты и заключение.** Установили высокую эффективность изучавшегося препарата при лечении тяжелых и умеренных депрессий. Венлафаксин обладал наибольшей эффективностью при лечении тревожной депрессии, наименьшей — при ипохондрической депрессии. При лечении тяжелых и умеренных депрессий быстрое наращивание дозы венлафаксина позволяет получить ответ на терапию в более короткий срок, без ухудшения переносимости препарата.

**Ключевые слова:** депрессия, терапия антидепрессантами, венлафаксин.

**Objective.** To find factors influencing the efficacy of venlafaxine in moderate and severe depressions. **Material and methods.** An observational study was carried out in real clinical practice. We examined 62 patients with depression, 21 men and 41 women, aged from 19 to 61 years, treated with venlafaxine. The duration of treatment was 84 days (first at the hospital and then at home). The initial dose was 75 mg daily, mean therapeutic dose 225 mg daily. Patient's status was assessed using clinical/psychological methods and psychometric scales (MADRS, Beck scale, CGI, UKU). **Results and conclusion.** The high efficacy of the drug in the treatment of severe and moderate depressions was demonstrated. Venlafaxine was mostly effective in the treatment of anxious depression and less effective for hypochondriac depression. The rapid increase in dose of venlafaxine makes it possible to reach treatment effect in shorter time without worsening drug tolerability.

**Key words:** depression, treatment with antidepressants, venlafaxine.

Депрессия является одним из самых распространенных психических расстройств. Согласно данным ВОЗ, в 2012 г. в мире депрессией страдали более 350 млн человек. Депрессия — основная причина инвалидности, вносящая значительный вклад в глобальное бремя болезней [1]. Несмотря на многообразие применяемых в настоящее время антидепрессантов, добиться желаемого эффекта лечения удается не всегда. Острая депрессивная симптоматика купируется у 60–70% больных, ремиссии удается достичь лишь у 20–40% [2]. Это побуждает исследователей искать более эффективные подходы к терапии депрессивных расстройств. В этом отношении заслуживает внимания такой препарат, как венлафаксин.

Венлафаксин появился в 1994 г. как один из первых антидепрессантов третьего поколения, действующих на серотонин- и норадренергическую системы мозга — антидепрессант «двойного» действия. Однако механизм дей-

ствия венлафаксина фактически заключается в «тройном» действии, так как он ингибирует нейромедиаторы не только серотонина, норадреналина, но и дофамина. В дозе 75–125 мг/сут препарат действует как ингибитор обратного захвата серотонина, в дозе 125–225 мг/сут — серотонина и норадреналина, в дозе 225–375 мг/сут — серотонина, норадреналина и дофамина [3].

За рубежом венлафаксин и другие антидепрессанты «двойного» действия являются препаратами второго выбора. Они применяются в случае минимального эффекта или отсутствия эффекта от лечения СИОЗС в течение 2–4 нед [4]. Был отмечен выраженный противотревожный эффект венлафаксина [5–8]. Была установлена эффективность и хорошая переносимость венлафаксина, а также его большая эффективность по сравнению с СИОЗС при лечении тяжелых депрессий [9, 11]. По показателям достижения ремиссии венлафаксин превосходит СИОЗС

и плацебо [12—14]. Однако есть данные [15] о равной эффективности венлафаксина и эсциталопрама при лечении тяжелых депрессивных расстройств.

Было установлено, что при лечении тяжелых депрессий тактика быстрого наращивания дозы венлафаксина (до 375 мг/сут за 5 дней) приводит к более раннему наступлению клинического эффекта, чем при лечении имипрамином (до 200 мг/сут за 5 дней), и более высокому уровню терапевтического ответа к 3-й неделе лечения по сравнению с флуоксетином [16]. Более ранний клинический ответ при применении высоких доз венлафаксина выявлен в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [17, 18].

В России венлафаксин стали применять с 2005 г. В ряде работ [19—24] была установлена его эффективность при легких и умеренных депрессиях, психосоматических расстройствах, а также соматической и неврологической патологии. При лечении тяжелых депрессий отмечаются меньшая эффективность и более медленное наступление терапевтического эффекта, чем при лечении депрессий средней тяжести, и отсутствие связи между выраженностью терапевтического эффекта и суточной дозой препарата [25].

Цель настоящего исследования — выявление факторов, влияющих на эффективность венлафаксина при лечении умеренных и тяжелых депрессий, и разработка на этой основе оптимальных терапевтических подходов.

## Материал и методы

В рамках наблюдательного исследования изучалось применение венлафаксина в условиях реальной клинической практики. Были обследованы 62 пациента с выраженной депрессией в возрасте от 19 лет до 61 года. Все они находились на лечении в Клинике психиатрии им. С.С. Кор-

сакова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова в 2009—2012 гг.

В исследование были включены больные с депрессивным эпизодом средней и тяжелой степени и рекуррентным аффективным расстройством, текущим эпизодом депрессии умеренной тяжести или тяжелым (рубрики F32.1, F32.2, F33.1, F33.2 по МКБ-10). При включении суммарный балл по шкале оценки депрессии Монтгомери—Асберга (MADRS) превышал 25.

Венлафаксин назначался в качестве единственного антидепрессивного препарата; при необходимости к терапии добавлялись другие препараты. Подбор оптимальной дозы венлафаксина проводился индивидуально в соответствии с тяжестью психического состояния и ведущим психопатологическим синдромом, индивидуальной переносимостью, с учетом соматического состояния. Венлафаксин не назначался больным с эпизодами мании или гипомании в анамнезе, высоким суицидальным риском, органическими заболеваниями ЦНС, острыми и хроническими психозами, болезнями зависимости, тяжелой соматической патологией (неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, повышенное внутриглазное давление, закрытоугольная форма глаукомы, почечная и печеночная недостаточность).

Основные клинические и анамнестические данные обследованных больных представлены в **табл. 1**.

Психическое состояние больных оценивали клинико-психопатологическим и психометрическим методами. Использовали психометрические шкалы MADRS, депрессии Бека, общего клинического впечатления (субшкалы CGI-I и CGI-S), оценки побочного действия (UKU).

**Таблица 1.** Характеристика обследованных больных

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Пол		
мужчины	21	33,9
женщины	41	66,1
Возраст, годы	39,4 (19—61) <sup>1</sup>	
Длительность заболевания, годы	5,5 [5,1; 5,7] <sup>2</sup>	
Возраст больных к периоду начала заболевания, годы	32 [31,1; 34,9] <sup>2</sup>	
Число предыдущих депрессивных эпизодов	2,3 [2,1; 2,7] <sup>2</sup>	
Средний суммарный балл по шкале MADRS при поступлении	28,6±9,6	
Психопатологическая структура депрессии		
тревожная	21	33,9
меланхолическая	13	21
анестетическая	10	16,1
апатическая	9	14,5
ипохондрическая	9	14,5
Тяжесть депрессии		
тяжелая	24	38,7
умеренная	38	61,3
Сопутствующая соматическая патология <sup>3</sup>		
хронический гастрит	6	9,7
язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2	3,2
хронический холецистит	3	4,8
хроническая обструктивная болезнь легких	2	3,2
хронический пиелонефрит	1	1,6

*Примечание.* <sup>1</sup> — среднее значение; в круглых скобках минимальное и максимальное значения; <sup>2</sup> — медиана; в квадратных скобках интерквартильный размах; <sup>3</sup> — в стадии ремиссии.

Пациенты наблюдались на этапе стационарного лечения и в последующем амбулаторно до 12-й недели терапии включительно (84 дня).

Средняя начальная доза венлафаксина составила 75 [75; 150] мг<sup>1</sup>/сут, средняя терапевтическая — 225 [150; 375] мг<sup>1</sup>/сут.

Оценку состояния больных проводили в день назначения венлафаксина, на 3, 7, 10, 14, 21, 28, 42 и 84-й дни терапии.

Эффективность терапии оценивали клинически — по числу респондеров (больные, у которых снижение суммарного балла по шкале MADRS составляло 50% и более). Состояние расценивали как ремиссию, если суммарное значение по шкале MADRS становилось менее 12 баллов. Скорость развития эффекта терапии оценивали по снижению суммарного балла MADRS, числу респондеров и клиническому улучшению состояния больных на определенный день терапии. Побочные эффекты терапии выявлялись при целенаправленном опросе пациентов и по шкале UKU.

Анализ результатов проводили с использованием стандартизированных методов статистической обработки медицинских данных с учетом особенностей обработки данных в психиатрии [26].

## Результаты и обсуждение

52 (83,9%) пациента принимали венлафаксин в течение 12 нед; 10 (16,1%) больных на 1—2-й неделе терапии прекратили его прием: 6 (9,7%) — из-за выраженных побочных эффектов терапии, 4 (6,5%) — по причинам, не связанным с лечением. Все досрочно прекратившие прием препарата (независимо от причины) были отнесены к нонреспондерам.

К концу 12-й недели терапии число респондеров составило 37 (59,7%) человек, нонреспондеров — 25 (40,3%),  $p=0,03$ . Состояние ремиссии было достигнуто у 32 (51,6%) пациентов.

На рис. 1 показана скорость редукции депрессивной симптоматики.

К концу 2-й недели терапии средний суммарный балл по шкале MADRS снизился на 27,3%, по шкале Бека — на 15,3% от исходного. К концу 6-й недели терапии средний суммарный балл по шкале MADRS снизился на 45%, по шкале Бека — на 32,1% от исходного, к концу 12-й недели — на 60 и 36,5% от исходного соответственно. Начиная со 2-й недели (14-й день) терапии снижение баллов по психометрическим шкалам было статистически значимым.

Терапия была более эффективна при тревожной депрессии. К 7—10-му дню терапии снижалась тревога, улучшался ночной сон, к концу 2-й недели наступившее улучшение становилось более стабильным, улучшался аппетит, на 3-й неделе выравнивалось настроение, пациенты становились активнее, охотно обсуждали с врачом планы на будущее. При остальных типах депрессии сон, как правило, улучшался к 10—14-му дню терапии, аппетит — на 3-й неделе. При меланхолической депрессии на 3-й неделе терапии редуцировалась тоска, но настроение оставалось сниженным, больные говорили об отсутствии интереса к жизни, «не видели перспективы». Улучшение настроения, появление планов на будущее и увеличение активности отмечались к концу 5-й недели. При анестети-

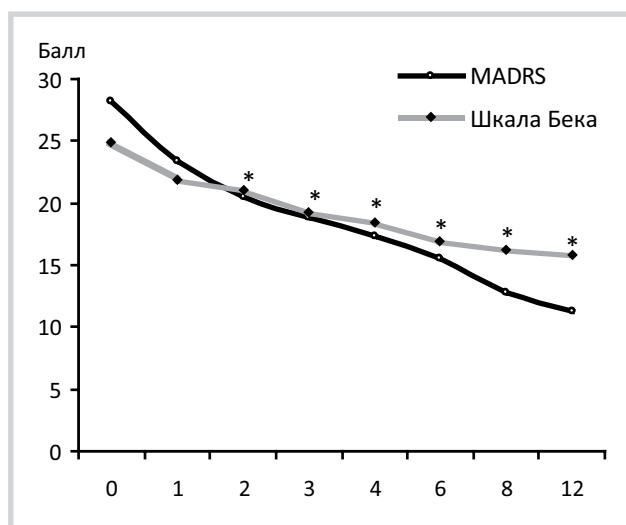


Рис. 1. Скорость редукции депрессивной симптоматики по снижению суммарного балла шкал MADRS и Бека.

\* — достоверные различия на уровне  $p < 0,05$ . Здесь и на рис. 2: по оси абсцисс — неделя терапии.

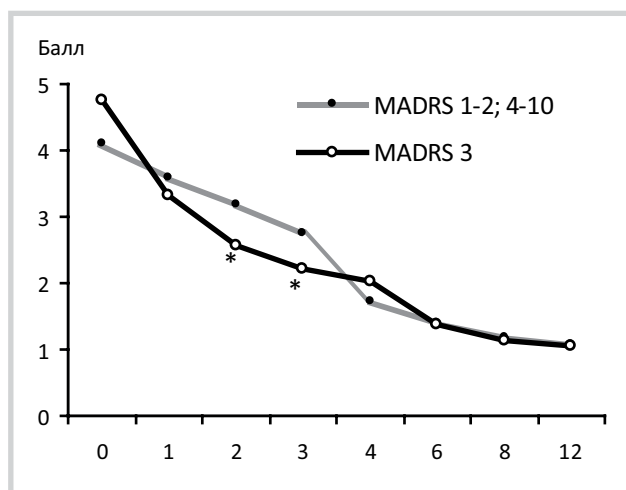


Рис. 2. Динамика тревоги и депрессивных симптомов по подшкалам MADRS (средний балл).

\* — достоверные различия на уровне  $p < 0,05$ .

ческой и апатической депрессиях на 3—4-й неделе терапии улучшалось настроение, «возвращались краски жизни», больные становились более активными, стабилизация состояния наступала на 5—6-й неделе. Наименее эффективной терапия венлафаксином была при ипохондрической депрессии. Выраженность тревоги снижалась к 14-му дню терапии, однако эффект был нестойким, возникала необходимость назначения небольших доз антипсихотиков и/или анксиолитиков. Ипохондрическая симптоматика становилась менее интенсивной к 4—5-й неделе. Полной редукции ипохондрической симптоматики не наблюдалось.

На рис. 2 показана скорость редукции симптома тревоги (MADRS 3) и других депрессивных симптомов при оценке состояния по шкале MADRS 1—2, 4—10.

На 2-й и 3-й неделях терапии снижение уровня тревоги по сравнению с другими депрессивными симптомами

<sup>1</sup> Медиана, в квадратных скобках — интерквартильный размах.

Таблица 2. Эффективность венлафаксина в 1-й и 2-й группах по числу респондеров

Группа больных	Респондеры		Нонреспондеры		Всего
	абс.	%	абс.	%	
1-я	17	50,0	17	50,0	34
2-я	20	71,4	8	28,6	28
Всего	37	59,7	25	40,3	62

по шкале MADRS происходило быстрее. Различия были статистически значимы.

При проведении анализа динамики суточной дозировки венлафаксина было установлено, что темп наращивания суточной дозы был разным в отдельных случаях. У 22 (42,3%) человек суточная доза венлафаксина наращивалась быстро: 225 [225; 300] мг на 7-е сутки, 300 [300; 375] мг на 14-е сутки, у 30 (57,7%) — медленнее: 150 [93,75; 150] мг на 7-е сутки, 225 [150; 300] мг на 14-е сутки.

Среди побочных эффектов наиболее часто встречалась сонливость — у 9 (14,5%) больных. Отмечались также бессонница у 6 (9,7%), усиление тревоги у 6 (9,7%), тошнота у 5 (8,1%), повышение артериального давления у 4 (6,5%), синусовая тахикардия у 4 (6,5%), головокружение у 4 (6,5%), головная боль у 4 (6,5%), сухость во рту у 4 (6,5%), потливость у 3 (4,8%), запоры у 2 (3,2%). Побочные эффекты возникали на 1—2-й неделе терапии. 6 пациентов вследствие выраженных побочных эффектов отказались принимать венлафаксин, что потребовало назначения другого антидепрессанта, у остальных пациентов побочные эффекты в процессе терапии постепенно редуцировались. Среди отказавшихся от приема венлафаксина с ипохондрической депрессией было 5 (8,1%) человек, с меланхолической — 1 (1,6%). У 4 (6,5%) отказавшихся от приема венлафаксина пациентов дозировка антидепрессанта наращивалась быстро, у 2 (3,2%) — более медленно. У 3 (4,8%) пациентов причиной отказа стали жалобы на усиление тревоги, у 2 (3,2%) — на бессонницу, у 1 (1,6%) — на тошноту.

В качестве сопутствующей психофармакотерапии для улучшения сна и снижения тревоги в первые дни лечения назначались небольшие дозы антипсихотиков (сероквель, рисперидон, галоперидол) и анксиолитиков (феназепам, диазепам). В дальнейшем при наращивании дозы венлафаксина в большинстве случаев сопутствующую психофармакотерапию отменяли, в ряде случаев, в первую очередь при ипохондрической депрессии, прием адьювантной терапии продолжался весь период наблюдения. Отмечена статистически значимая обратная корреляция между дозами сопутствующих препаратов и венлафаксина ( $\tau = -0,18 - 0,21, p < 0,05$ ).

При изучении факторов, влияющих на эффективность применения венлафаксина, выявлено, что положительными предикторами эффективности терапии статистически значимо являются тревожно-депрессивный синдром ( $p < 0,02$ ), женский пол ( $p < 0,01$ ), более высокие дозы венлафаксина ( $p < 0,01$ ) и более высокий темп наращивания суточной дозы терапии ( $p < 0,02$ ), а отрицательными можно считать повторный депрессивный эпизод ( $p < 0,05$ ), ипохондрическую структуру депрессии ( $p < 0,02$ ), наличие сопутствующей соматической патологии ( $p < 0,04$ ) и расстройств личности ( $p < 0,005$ ). Статистически значимой связи между приемом дополнительно назначенных

препаратов и эффективностью терапии выявлено не было.

При анализе связи между клинико-психопатологическими особенностями депрессии, эффективностью терапии и дозировками венлафаксина, было выявлено, что исходная тяжесть депрессии (по суммарному баллу MADRS) статистически значимо положительно коррелирует с дозой антидепрессанта ( $p = 0,003$ ), тяжесть депрессии после 12 нед лечения отрицательно коррелирует с дозой антидепрессанта ( $p = 0,03$ ). Более высокие дозы венлафаксина назначались пациентам мужского пола ( $p = 0,013$ ); получавшим ранее другие антидепрессанты ( $p = 0,017$ ); получавшим монотерапию антидепрессантами без длительного назначения других психофармакопрепаратов ( $p = 0,024$ ).

При проведении анализа эффективности и переносимости венлафаксина в зависимости от темпа наращивания суточной дозы препарата больные были разделены на две группы: к 1-й группе были отнесены 34 человека с более медленным темпом наращивания суточной дозы венлафаксина, ко 2-й группе — 28 человек с высоким темпом. Различий по социально-демографическим показателям и клинико-anamнестическим данным между этими группами не было. Число респондеров во 2-й группе было статистически значимо выше, чем в 1-й,  $p = 0,04$  (табл. 2). Различия в эффективности между группами становились статистически значимыми со 2-й недели терапии (рис. 3).

По частоте развития побочных эффектов статистически значимой разницы между 1-й и 2-й группами выявлено не было.

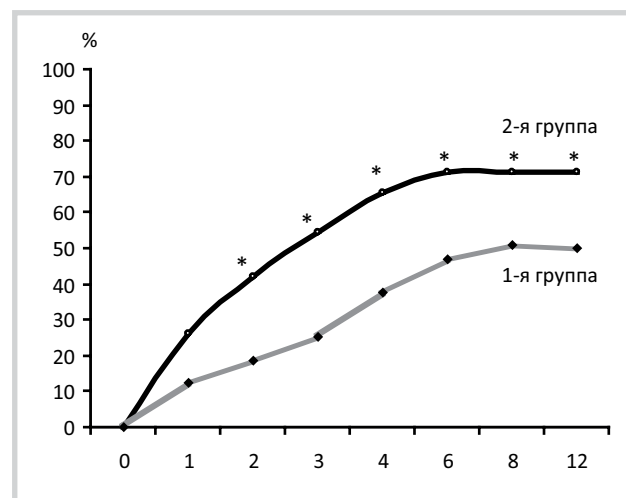


Рис. 3. Скорость развития эффекта терапии в 1-й и 2-й группах.

По оси ординат — доля респондеров (%). \* — достоверные различия между группами на уровне  $p < 0,04$ .

Таким образом, венлафаксин является высокоэффективным средством при лечении тяжелых и умеренных депрессий: у 60% больных клинически состояние значительно улучшилось. Редукция депрессивной симптоматики у них превышала 50% при оценке по MADRS. У 85% респондеров (т.е. более 1/2 всех пациентов) была достигнута ремиссия. Установлено, что венлафаксин обладает вы-

раженным противотревожным эффектом. Он наиболее эффективен при лечении тревожной депрессии и наименее — ипохондрической. При лечении тяжелых и умеренных депрессий быстрое наращивание дозы венлафаксина (до 300—375 мг/сут за 5—7 дней) позволяет получить ответ на терапию в более короткий срок, повышает эффективность лечения, не ухудшая переносимость препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Электронный ресурс. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/index.html>.
2. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб: МИА 1995.
3. Preskorn S.H. Applied Clinical Psychopharmacology. J Practical Psychiatry and Behavioral Health 1999; 22: 4—8.
4. Anderson I., Pilling S., Barnes A., Bayliss L. et al. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults. UK: National Collaborating Centre for Mental Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
5. Gorman J., Laszlo A. Efficacy of Venlafaxine in mixed Depression-Anxiety States. Depression and Anxiety 2000; 12: 1: 77—80.
6. Judge R., Wagner B. Once-daily venlafaxine XR compared with fluoxetine in outpatient with depression and anxiety. J Clin Psychiatry 1999; 60: 795—796.
7. Pollack M.N., Marzol P.C. Pharmacotherapeutic options in the treatment of comorbid depression and anxiety. CNS Spectr 2000; 5: 12: 23—30.
8. Silverstone P.H., Ravindran A. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. Venlafaxine XR 360 Study Group. J Clin Psychiatry 1999; 60: 22—28.
9. Kienke A.S., Rosenbaum J.F. Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. Review Depress Anxiety 2000; 12: Suppl 1: 50—54.
10. Smith D., Dempster C., Glanville J. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. Br J Psychiatry 2002; 180: 396—404.
11. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry 2001; 178: 234—241.
12. Entsuah A.R. et al. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered Venlafaxine, selective serotonin reuptake, or placebo. J Clin Psychiatry 2001; 62: 11: 869—877.
13. Lecable P., Letzelter J.-M., Lichtblau E. et al. An open label study of the clinical acceptability of venlafaxine for depression. Primary Care Psychiatry 1995; 1: 119—126.
14. Silverstone P., Entsuah R., Hackelt D. Two items on the HDPS are effective predictors of remission: comparison of SSRI with SNRI venlafaxin. Internal Clin Psychopharmacol 2002; 17: 273—280.
15. Kennedy S.H., Andersen H.F., Lam R.W. 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 2006; 31: 2: 122—131.
16. Hackelt D., Agniar L., Rudolph R. Venlafaxine prevents recurrence of depression (Poster presentation) Presenter at the 11th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology, Paris, France 1998.
17. Khan A., Fahre L., Rudolph R. Venlafaxine in depressed outpatients. Psychopharmacol Bull 1991; 27: 141—144.
18. Schweizer E., Weise C., Clary C. et al. Placebo controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. J Clin Psychopharmacol 1991; 11: 233—236.
19. Волель Б.А., Романов Д.В. Опыт применения венлафаксина (Велафакса) у пациентов с депрессией в амбулаторной и клинической практике. Тер психических расстройств 2007; 2: 48—52.
20. Иванов С.В., Шафигуллин М.Р., Сеидиди И.С. и др. Эфевелон (венлафаксин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями. Психические расстройства в общей медицине 2007; 3: 31—36.
21. Ильина Н.А. Опыт применения велафаксина (венлафаксина) при тревожных депрессиях в психиатрической практике. Журн неврол и психиат 2008; 108: 3: 24—28.
22. Левин Я.И. Венлафаксин (Велафакс) в терапии хронических болей в спине. Врач 2007; 10: 62—66.
23. Медведев В.Э., Добровольский А.В. Лечение депрессий у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Опыт применения Велафаксина. Психиат и психофармакотер 2007; 3: 14—16.
24. Чахава К.О. Применение венлафаксина (Эфевелон) при депрессивных расстройствах у больных с хроническим болевым синдромом. Рус мед журн 2007; 24: 1867—1872.
25. Пантелеева Г.П., Артюх В.В., Абрамова Л.И., Олейчик И.В. Велафаксин (венлафаксин) в лечении эндогенных депрессий: клиническое действие и переносимость. Фарматека. Спецвыпуск: Психиатрия, Неврология 2007; 3—07: 8—14.
26. Реброва О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки. Журн неврол и психиат 2010; 110: 11: 71—74.