ВЕНЛАФАКСИН XR в лечении большого депрессивного расстройства

С.И. Костюченко,
ТМО «Психиатрия», г. Киев

Большое депрессивное расстройство (БДР) является одной из самых распространенных проблем психического здоровья. Его хроническое течение существенно влияет на функционирование и качество жизни страдающих им лиц.

При лечении БДР клиницистам часто приходится сталкиваться с рядом трудностей. Важным предиктором достижения долговременной ремиссии является быстрая ремиссия симптомов депрессии после начала терапии. Однако у 15% пациентов достичь терапевтического ответа при приеме антидепрессанта, назначенного в адекватной дозе, не удается; у четвертой части пациентов не удается достичь полной ремиссии после острой фазы лечения, отмечаются резидуальные симптомы (Cipriani et al., 2007).

Ведущая роль в лечении БДР принадлежит антидепрессантам. В настоящее время доступны несколько различных классов антидепрессантов, в том числе трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминооксидазы (иМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) и некоторые другие сравнительно новые средства. На протяжении последних 20 лет в развитых странах отмечается тенденция резкого увеличения назначений антидепрессантов, главным образом СИОЗС и других новых средств.

Венлафаксин был первым препаратом класса ИОЗСН. В 1993 г. для использования в лечении БДР была одобрена его форма с немедленным высвобождением (IR), а в 1997 г. – с длительным высвобождением (XR), которая позволяла принимать препарат один раз в день.

Формы венлафаксина IR и XR не являются эквивалентными как с фармакологической, так и с терапевтической точки зрения. В настоящее время форма IR используется мало или практически не используется (Stahl, 2013; Cipriani et al., 2002).

Фармакокинетика

Венлафаксин метаболизируется до активного метаболита О-дезметилвенлафаксина (ОДВ). После приема формы с длительным высвобождением пик концентрации венлафаксина в плазме и ОДВ достигается через 5,5 и 9 часов соответственно [1]. Абсорбция венлафаксина XR происходит медленнее, чем элиминация, период полувыведения составляет 15 ± 6 часов (период полувыведения формы IR – 5 ± 2 часа). После многократного применения в плазме крови отмечается стойкая концентрация венлафаксина и ОДВ на протяжении трех дней.

Прием пищи не влияет на биодоступность венлафаксина и его активного метаболита ОДВ. Время приема (утро или вечер) не влияет на фармакокинетику препарата и его активного метаболита (Cipriani et al., 2007).

В исследованиях многократно сообщалось, что при приеме венлафаксина XR тошнота и головокружения в начале терапии наблюдаются реже, чем при приеме венлафаксина IR (Cipriani et al., 2006).

Фармакодинамика

Венлафаксин тормозит пресинаптический обратный захват серотонина и норадреналина. Это торможение происходит диспропорциональным образом. Препарат обладает в 30 раз большим сродством к обратному захвату серотонина, чем адреналина (Montgomery, 2006; Sansone, 2014). Кроме того, отмечается последовательный характер обратного захвата этих двух нейротрансмиттеров. Так, сначала тормозится обратный захват серотонина, а затем – норадреналина. Эти данные подтверждаются клиническими наблюдениями: при приеме венлафаксина первыми могут проявляться побочные действия, связанные с серотонином (например, головная боль, тошнота, слабость, сексуальные дисфункции), а в дальнейшем – связанные с обоими нейротрансмиттерами (например, сухость во рту, потливость).

Принято считать, что в дозах до 150 мг препарат действует, блокируя исключительно транспортер серотонина. В высоких дозах венлафаксин может обнаруживать некоторые проявления обратного захвата дофамина (Janicak et al., 1997). Препарат не обладает значимым сродством к ацетилхолиновым, гистаминным, бензодиазепиновым и опиоидным рецепторам.

Эффективность

Венлафаксин – наиболее изученный препарат класса ИОЗСН. В ряде клинических исследований его эффективность сравнивалась с плацебо и другими СИОЗС. Также исследователей интересовали следующие вопросы: (1) приводит ли двойное действие венлафаксина к более высокому уровню достижения ремиссий; (2) отмечается ли при лечении ИОЗСН более быстрое начало антидепрессивного эффекта препарата; (3) насколько эффективны ИОЗСН, и в частности венлафаксин, в подгруппе депрессивных пациентов, особенно с выраженными соматическими проявлениями депрессии.

В метаанализе M.E. Thase et al. (2001) сравнивались данные восьми рандомизированных двойных слепых клинических испытаний. В них участвовали пациенты с БДР, принимавшие на протяжении 6-8 недель терапию венлафаксином (n = 851), флуоксетином (n = 653), пароксетином (n = 160), флувоксамином (n = 34) или плацебо (n = 446). В испытаниях оценивался уровень достижения ремиссии, который по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) для венлафаксина составил 45%, для СИОЗС – 35%, плацебо – 25%.

По результатам данного метаанализа были сделаны следующие выводы: у пациентов, принимавших венлафаксин, шансы достижения ремиссии были выше, чем у принимавших СИОЗС; статистически значимые различия между пациентами групп венлафаксина и плацебо в уровне достижения ремиссии отмечались уже после 1-2-й недели лечения; вероятность достижения ремиссии была выше у пациентов, принимавших венлафаксин в дозе 150 мг в день.

В другом метаанализе D. Smith et al. (2002) обобщили данные 32 испытаний, в которых венлафаксин сравнивали с различными антидепрессантами или плацебо. В 20 из этих испытаний венлафаксин сравнивали с СИОЗС. Были выявлены небольшие, но статистически значимые отличия при сравнении эффективности венлафаксина и СИОЗС, составлявшие 1,2 балла уменьшения тяжести депрессивных симптомов по шкале оценки депрессии Гамильтона (HAM-D), которые также могли быть клинически значимыми при затяжных и хронических депрессивных состояниях.

При приеме венлафаксина у большей части пациентов достигался терапевтический ответ. Так, отношение шансов (ОШ) достижения терапевтического ответа для всех сравниваемых с венлафаксином антидепрессантов составляло 1,27 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,07-1,52), для СИОЗС – ОШ 1,26 (95% ДИ 1,02-1,58), для ТЦА – ОШ 1,29 (95% ДИ 0,89-1,85). Уровень достижения также был выше в группе венлафаксина. ОШ достижения ремиссии для всех антидепрессантов составляло 1,36 (95% ДИ 1,14-1,61), для СИОЗС – ОШ 1,43 (95% ДИ 1,21-1,71).

По результатам метаанализа 9 двойных слепых контролируемых исследований J.S. Olver et al. (2001) сообщали о сравнимой эффективности венлафаксина и СИОЗС (общая эффективность, профилактика рецидивов и скорость начала действия), однако отметили лучший профиль безопасности по сравнению с антидепрессантами I поколения.

В метаанализе C. Nemeroff et al. (2008) оценили совокупные данные 33 двойных слепых испытаний, где сравнивалась терапия венлафаксином (n = 3410), СИОЗС (n = 3355) или плацебо (n = 932). Уровни достижения ремиссии составляли 41,2% для венлафаксина, 34,6% – для СИОЗС и 23,9% – для плацебо. Эффективность венлафаксина проявлялась ко 2-й неделе, тогда как при сравнении СИОЗС и плацебо отличия эффективности становились значимыми лишь к 4-й неделе. Из всех СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин и циталопрам) наиболее выраженные отличия эффективности отмечались при сравнении венлафаксина с флуоксетином.

Как правило, течение БДР имеет рецидивирующий характер, и риск рецидивов возрастает с каждым последующим эпизодом рекуррентной депрессии (Montgomery, 2006). В долговременных исследованиях оценивалась эффективность использования венлафаксина у пациентов с терапевтическим ответом в острой фазе лечения БДР (Montgomery et al., 2004). После достижения ремиссии при лечении венлафаксином (100-200 мг в день) в открытой фазе исследования продолжительностью 6 месяцев 225 пациентов были рандомизированы для приема либо венлафаксина (n = 109), либо плацебо (n = 116) в течение последующей двойной слепой фазы исследования поддерживающей терапии продолжительностью 12 месяцев. Анализ выживаемости указал на значимо меньшую вероятность рецидивов симптомов депрессии при сравнении групп венлафаксина и плацебо. Так, на протяжении 12 месяцев рецидивы отмечались у 48% пациентов группы плацебо и 21% – венлафаксина ($p<0{,}001$).

С появлением класса ИОЗСН связывали надежды на то, что эти препараты будут эффективны при лечении соматического компонента депрессии, в частности боли, так как СИОЗС значимо уступали ТЦА при лечении хронической боли (Stahl et al., 2005; Barkin, Fawcett, 2007). R. Entsuah (2004) проанализировал данные 31 рандомизированного клинического испытания, в которых сравнивали венлафаксин (n = 3273) и СИОЗС (n = 3217), в разрешении соматических симптомов, связанных с депрессией. Также были проанализированы уровни достижения терапевтического ответа и ремиссии соматических симптомов (фактор тревога/соматизация по оценочной шкале депрессии Гамильтона). Пациенты, принимавшие венлафаксин, со значимо большей вероятностью достигали улучшения или полного разрешения соматических симптомов по сравнению с теми, кто принимал СИОЗС.

Таким образом, на основании доступных доказательств можно сделать вывод, что в острой фазе лечения БДР венлафаксин обладает превосходящей или сравнимой эффективностью с большинством СИОЗС в достижении терапевтического ответа и ремиссии, а наступление антидепрессивного действия отмечается раньше. Хотя при сравнении с ТЦА эффективность венлафаксина могла быть меньше, анализ с учетом уровня прекращения испытаний не выявлял различий между венлафаксином и ТЦА по основным методикам оценки эффективности в острой фазе лечения депрессивного эпизода. Препарат значимо превосходил плацебо при оценке его эффективности в профилактике рецидивов или возврата симптомов БДР при поддерживающей терапии (Bauer et al., 2009).

Переносимость и безопасность

Чаще всего сообщалось о побочных действиях венлафаксина XR со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, сухость во рту) и нервной системы (бессонница, сонливость, головокружение). У подростков и пациентов молодого возраста (до 24 лет) в первые недели лечения следует проводить мониторинг суицидальных намерений и любых изменений поведения.

В дозах менее 150 мг в день венлафаксин не влияет на двигательную активность. У некоторых пациентов при приеме высоких доз препарата может отмечаться повышение диастолического артериального давления. Риск сердечно-сосудистых побочных действий возрастает при приеме доз более 300 мг в день и при передозировке.

Противопоказан одновременный прием венлафаксина с иМАО, препарат может быть назначен не ранее чем через 7 дней после их отмены.

Следует тщательно подбирать дозу у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью (обычно 25-50% терапевтической дозы). У пациентов пожилого возраста проведение коррекции дозы не требуется.

Применение

Начальная доза венлафаксина XR при БДР составляет 37,5-75 мг один раз в день, доза может увеличиваться на 75 мг каждые четыре дня, но не должна превышать 225 мг в день. Имеющиеся литературные данные, исходя из фармакокинетического и фармакодинамического профилей препарата, не указывают на обоснованность приема венлафаксина XR дважды в день (Stahl, 2013). Простота приема дозы пациентом один раз в день должна способствовать улучшению соблюдения назначенного лечения.

На фармацевтическом рынке Украины среди препаратов венлафаксина следует отметить препарат Випакс XR (Dexel Pharma, Израиль), который выпускается в виде таблеток в дозировках 75 и 150 мг. Препарат одобрен для лечения и профилактики рецидивов БДР, лечения панического расстройства, генерализованного тревожного расстройства и социального тревожного расстройства.

Выводы

Таким образом, венлафаксин XR является эффективным и безопасным вариантом терапии для пациентов, страдающих БДР. Для препарата характерна высокая частота достижения терапевтического эффекта и ремиссии. Важной особенностью также является его дополнительная эффективность в снижении проявления болезненных соматических симптомов.

Литература

1. Barkin RL, Fawcett J. The management challenges of chronic pain: the role of antidepressants // Am J Therapeutics. – 2000. – 7. – P. 31-47.
2. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Apr; 259 (3). – P. 172-85.
3. Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Furukawa TA, Hotopf M, Geddes JR. Are all antidepressants really the same? The case of fluoxetine: a systematic review // J Clin Psychiatry. – 2006. – Jun; 67(6). – P. 850-64.
4. Cipriani A, Signoretti A, Furukawa TA, Churchill R, Tomelleri S, Omori IM, McGuire H, Barbui C. Venlafaxine versus other anti-depressive agents for depression (Protocol) // Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD006530.
5. Entsuah R. Venlafaxine vs SSRIs: comparison of somatic symptom resolution // World J Biol Psychiatry. – 2004. – 5 (Suppl 1). – P. 92.
6. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ., Jr. Principles and Practice of Psychopharmacotherapy. 2nd ed. – Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins; 1997.
7. Montgomery S. Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors: Logical evolution of antidepressant development // Int J Psychiatry Clin Pract. – 2006. – 10 (Suppl 2). – P. 5-11.
8. Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL; Venlafaxine 335 Study Group. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression // J Clin Psychiatry. – 2004. – Mar; 65 (3). – P. 328-36.
9. Nemeroff C, Entsuah R, Willard L, Demitrack M, Thase M. Comprehensive Pooled Analysis of Remission (COMPARE) data: venlafaxine vs SSRIs // World J Biol Psychiatry. – 2004. – 5 (Suppl 1). – P. 92.
10. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. Third-generation antidepressants: do they offer advantages over the SSRIs? // CNS Drugs. – 2001. – 15. – P. 941-954.
11. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison // Innovations in Clinical Neuroscience. – 2014. – 11 (3-4). – P. 37-42.
12. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis // Br J Psychiatry. – 2002. – 180. – P. 396-404.
13. Stahl, S. M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application / Stephen M. Stahl; with illustrations by Nancy Muntner. 4th ed. – Cambridge University Press.
14. Stahl SM, Grady MM, Moret C, Briley M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants // CNS Spectr. – 2005. – Sep; 10 (9). – P. 732-47.
15. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // Br J Psychiatry. – 2001. – 178. – P. 234-241.