ФАРМАКОТЕРАПІЯ ВЕЛИКОГО депресивного розладу: пошук антидепресантів з оптимальною ефективністю

Лікування пацієнтів із великим депресивним розладом передусім зосереджене на застосуванні фармако- та психотерапії. Використання селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну — венлафаксину може бути ефективнішим за інші антидепресанти завдяки подвійній модуляції нейротрансмісійної взаємодії серотоніну та норадреналіну. До вашої уваги представлено огляд публікації V. Serrano et al. «Comparison of venlafaxine with other antidepressants for the treatment of major depressive disorder: a narrative review» у фаховому виданні *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research* (2024; 55 (5): 47526–47532), присвяченій аналізу цих даних.

Депресія є основною причиною інвалідизації в усьому світі. Протягом 2005–2015 рр. кількість осіб із депресією зросла приблизно на 18 % і нині на цей розлад страждають до 322 млн людей, або близько 4 % населення світу (WHO, 2024). Фармакотерапія та психотерапія — два основні методи лікування депресії. Як відомо, антидепресанти другого покоління, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), є препаратами першої лінії для медикаментозного лікування пацієнтів із великим депресивним розладом (ВДР) (Cipriani et al., 2018). За даними проведених метааналізів, лише до 50 % пацієнтів, які отримують психотерапію, досягають нормалізації функціонування, причому найефективнішим підходом є когнітивно-поведінкова психотерапія (Schulberg et al., 1998).

Трициклічні антидепресанти (ТЦА) та інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), як-от амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін, ізокарбоксазид або фенелзин-транілципромін, тривалий час були єдиними доступними антидепресантами. Попри те, що ефективність сполук цих двох класів доведено, побічні ефекти, застосування субоптимальних дозувань і потенційні взаємодії лікарських засобів та харчових продуктів призвели до застережень щодо цих препаратів (McCombs et al., 1990; Anderson and Tomenson, 1995). ТЦА притаманна неспецифічна серотонінергічна та норадренергічна активність, а також потенційна неселективність щодо мускаринових холінорецепторів, α1-адренергічних та Н1-гістамінергічних рецепторів, що може призводити до сухості в роті, запаморочень, нечіткості зору, закрепів, седації, ортостатичної гіпотензії та навіть до смерті в разі передозування (Feighner, 1999; Thase, 1996; Boyce and Judd, 1999).

ІМАО також зв'язуються з багатьма рецепторами і можуть взаємодіяти з тираміном, зумовлюючи потенційно фатальну гіпертензію, на додаток до виникнення таких побічних ефектів, як гіпотензія, збільшення маси тіла і сексуальна дисфункція (Feighner, 1999). Ці чинники обмежили їх застосування в пацієнтів із ВДР. Застосування СІЗЗС, а згодом — селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН) стало значним досягненням у лікуванні депресії. Хоча СІЗЗС могли стати препаратами першої лінії для лікування деяких психічних захворювань, як-от неускладнена уніполярна депресія та дистимія, їхня ефективність / баланс безпеки при ВДР були поставлені під сумнів (Wellington and Perry, 2001). V. Serrano et al. вивчали ефективність застосування СІЗЗСН венлафаксину для лікування пацієнтів із ВДР порівняно з іншими антидепресантами.

Матеріали та методи дослідження

Цей огляд присвячено оцінюванню механізму дії венлафаксину та порівнянню його ефективності з СІЗЗС та інших СІЗЗСН подвійної дії. Автори здійснили пошук публікацій у базі даних PubMed за ключовими словами: «венлафаксин», «порівняльне дослідження», «СІЗЗС», «інгібітори зворотного захоплення серотоніну», «антидепресанти подвійної дії» та «великий депресивний розлад».

Результати дослідження

Механізм дії

Венлафаксин, або 1-[2-(диметиламіно)-1-(4-метоксифеніл)-етил] циклогексанолу гідрохлорид, є похідним біциклічного фенілетиламіну, який разом зі своїм основним активним метаболітом О-десметилвенлафаксином інгібує пресинаптичне зворотне захоплення серотоніну, норадреналіну і, меншою мірою, дофаміну. Порівняно з іншими антидепресантами, він взаємодіє з більш ніж одним рецептором, оскільки чинить вплив як на серотонінові, так і на норадреналінові рецептори. Хоча венлафаксин не взаємодіє з α1-адренергічними, мускариновими холінергічними, Н1-гістамінергічнимн, бензодіазепіновими або опіоїдними рецепторами і не інгібує моноаміноксидазу. Тому його застосування допомагає уникнути таких побічних ефектів, як сухість у роті, артеріальна гіпотензія та седація. Однак венлафаксин може взаємодіяти з рецепторами дофаміну, пригнічуючи його зворотне захоплення (Feighner, 1999; Wellington and Perry, 2001).

Терапевтична ефективність венлафаксину полягає в тому, що до патофізіології ВДР залучені як серотонінергічні, норадренергічні, так і дофамінергічні системи, тому блокада захоплення відповідних нейромедіаторів може бути корисною для пацієнтів із цим розладом. Крім того, було продемонстровано, що венлафаксин у низьких дозах діє як СІЗЗС, тоді як у вищих — як подвійний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, а також як інгібітор зворотного захоплення норадреналіну (Feighner, 1999; Debonnel et al., 2007).

Подібний особливий механізм антидепресивної дії зумовлює певну універсальність застосування препарату. Венлафаксин чинить клінічно значущий норадренергічний ефект переважно на рівні центральної нервової системи. У кількох дослідженнях було доведено, що він є безпечним для серцево-судинної системи.

P. Mbaya et al. (2007) повідомили, що приймання венлафаксину навіть у високих дозах (понад 300 мг/добу, у середньому 346,15 мг; діапазон 225–525 мг), не пов'язане з клінічними або статистично значущими змінами щодо значень інтервалів PR, QT, QRSD і скоригованого QT (QTc), а також із тахікардією.

L.M. Behlke et al. (2020), аналізуючи дані клінічного дослідження IRL-Gray, встановили, що венлафаксин не чинив суттєвого впливу на серцеву провідність у 169 пацієнтів із депресією віком > 60 років, які отримували вказаний препарат у дозах до 300 мг на добу, оскільки не призводив до подовження інтервалу QTc або змін інших параметрів електрокардіографії, незалежно від його концентрації в сироватці крові.

Перевага застосування венлафаксину порівняно із СІЗЗС

Серотонін, норадреналін і дофамін відіграють важливу роль у регуляції настрою людини. Як відомо, СІЗЗС вибірково діють на серотонінергічні системи, блокуючи поглинання серотоніну. При цьому підвищується рівень серотоніну в просторі між нейронами та продовжується їхня дія в мозку, що сприяє поліпшенню настрою пацієнтів (Lochmann and Richardson, 2019).

Хоча СІЗЗС зазвичай є препаратами першої лінії для фармакотерапії ВДР, виявилося, що венлафаксин ефективніший для лікування цього стану (Cipriani et al., 2018). Зокрема, у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, у межах якого порівнювали ефективність застосування венлафаксину й флуоксетину для лікування 382 амбулаторних пацієнтів із ВДР, учасники були рандомізовані для приймання одного з препаратів (із можливістю збільшення дози через три тижні після початку дослідження в разі недосягнення належної відповіді).

Спочатку і венлафаксин, і флуоксетин значно сприяли зниженню середніх показників за шкалою оцінювання депресії Гамільтона (HAM-D), шкалою оцінювання депресії Монтгомері–Асберг (MADRS) та шкалою оцінювання загального клінічного враження (CGI), хоча достовірних відмінностей між групами не виявлено. Однак через три тижні вищі (принаймні на один бал) показники за шкалою CGI-I (оцінки загального клінічного враження — поліпшення стану) спостерігали в тих пацієнтів, які збільшили дозу застосування венлафаксину (порівняно з тими, хто збільшив дозу флуоксетину) ($p < 0,05$) (Mehtonen et al., 2000).

У порівняльному 8-тижневому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні ефективності венлафаксину та сертраліну для лікування ВДР статистично достовірно вищий рівень відповіді спостерігали в групі застосування венлафаксину. Крім того, більша кількість учасників дослідження повідомила про зниження показників за шкалою HAM-D до значень < 10 балів у групі приймання венлафаксину (68 % проти 45 %; $p = 0,008$). Частота досягнення ремісії становила 67 і 36 % за використання венлафаксину і сертраліну відповідно ($p < 0,05$) (Mehtonen et al., 2000).

Аналіз даних восьми подвійних сліпих рандомізованих клінічних досліджень (РКД), у яких порівнювали вплив венлафаксину та СІЗЗС, засвідчив, що серед 2045 пацієнтів із ВДР рівень ремісії становив 45 % для груп приймання венлафаксину, 35 % — для СІЗЗС та 25 % — для плацебо ($p < 0,001$ для всіх порівнянь). Ефективність венлафаксину була достовірно вищою, ніж СІЗЗС та плацебо, починаючи з 2-го тижня. На 50 % більше шансів настання ремісії фіксували за терапії венлафаксином порівняно з прийманням СІЗЗС (відношення шансів [ВШ] = 1,5; 95 % довірчий інтервал [ДІ] 1,3–1,9) (Thase et al., 2001).

Згідно з об'єднаним аналізом даних 1454 амбулаторних пацієнтів із діагнозом ВДР — учасників п'яти подвійних сліпих рандомізованих досліджень, у яких порівнювали ефективність застосування венлафаксину та флуоксетину впродовж шести тижнів. Власне, було підтверджено вищу частоту відповіді на терапію порівняно з плацебо. При цьому венлафаксин переважав за ефективністю плацебо в період між 3-м і 6-м тижнями лікування ($p < 0,05$).

Також у групі застосування венлафаксину спостерігали вищі показники досягнення ремісії в період із 2-го до 6-го тижня порівняно з групою приймання флуоксетину (9 % проти 5 % — на 2-му тижні та 36 % проти 28 % — на 6-му тижні; $p = 0,019$ та $p = 0,003$ відповідно). Обидва препарати виявилися ефективнішими за плацебо; значні відмінності спостерігали, починаючи з 3-го тижня для венлафаксину і з 4-го тижня для флуоксетину, що свідчить про швидше досягнення ефекту в разі приймання венлафаксину. Крім того, лікування венлафаксином був ефективнішим за флуоксетин щодо зменшення тривожності та почуття провини. Ця перевага щодо редукції симптомів, характерних для ВДР, може пояснити перевагу

Таблиця 1. Порівняння дії венлафаксину і СІЗЗС як препаратів першої лінії лікування за даними клінічних досліджень

Дослідження	Методологія	Результати
J. Costa e Silva (1998)	*Дизайн:* 8-тижневе багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження ефективності та переносимості венлафаксину та флуоксетину в паралельних групах. *Пацієнти:* 382 учасники з ВДР (відповідно до DSM-III-R) із мінімальним показником 20 балів за 21-пунктовою шкалою HAM-D і симптомами депресії протягом щонайменше одного місяця. *Втручання:* пацієнтів рандомізували для приймання 37,5 мг венлафаксину двічі на добу або 20 мг флуоксетану раз на добу. *Основна мета:* підсумкові показники за шкалами HAM-D, MADRS, CGI-S та CGI-I після завершення терапії	Через три тижні вищі показники за CGI-I спостерігали у пацієнтів, які збільшили дози венлафаксину порівняно з флуоксетином (p < 0,05)
O.P. Mehtonen et al. (2000)	*Дизайн:* об'єднаний аналіз даних п'яти подвійних сліпих рандомізованих досліджень. *Пацієнти:* 1454 амбулаторні пацієнти ВДР (відповідно до DSM-IV) та базовим показником за 21-пунктовою шкалою HAM-D ≥ 18 балів. *Втручання:* пацієнтам рандомізовано призначали 37,5 мг венлафаксину або 50 мг сертраліну раз на добу. Починаючи з 15-го дня, дозу можна було збільшити до 75 мг венлафаксину або 50 мг сертраліну. *Основна мета:* порівняння ефективності й переносимості венлафаксину й сертраліну	На 8-му тижні частота відповіді згідно з HAM-D становила 83 і 68 % для венлафаксину та сертраліну відповідно (p = 0,05); 68 і 45 % пацієнтів за терапії венлафаксином і сертраліном відповідно досягли показників за HAM-D < 10 балів (p = 0,008). Серед учасників, для яких дози препаратів були збільшені, рівень ремісії становив 67 і 36 % для венлафаксину та сертраліну відповідно (p < 0,05)
M.E. Thase et al. (2001)	*Дизайн:* аналіз даних восьми подвійних сліпих РКД, у яких порівнювали вплив венлафаксину та СІЗЗС під час розробки лікарських форм венлафаксину IR та XR. *Пацієнти:* 2045 осіб із показниками ремісії ВДР. *Втручання:* дози становили 75–375 мг/добу для венлафаксину IR, 75–225 мг/добу для венлафаксину XR, 20–80 мг/добу для флуоксетину, 20–40 мг/добу для пароксетину та 100–200 мг/добу для флувоксаміну. *Основна мета:* порівняння частоти ремісії за лікування СІЗЗС та венлафаксином	Остаточні показники частоти ремісії становили 45 % для венлафаксину, 35 % для СІЗЗС і 25 % для плацебо (p < 0,001 для всіх порівнянь). Ефективність венлафаксину була статистично вищою, ніж СІЗЗС і плацебо, починаючи з 2-го і 3-го тижнів відповідно. Спостерігалося ВШ 1,5 (95 % ДІ 1,3–1,9) із вищим на 50 % шансом на досягнення ремісії за застосування венлафаксину порівняно із СІЗЗС
J.R. Davidson et al. (2000)	*Дизайн:* комплексний порівняльний аналіз п'яти подвійних сліпих рандомізованих багатоцентрових досліджень, здійснених у США, Канаді та Європі. *Пацієнти:* 1454 амбулаторні пацієнти з ВДР згідно з DSM-III-R або DSM–IV. *Втручання:* дози венлафаксину становили від 75 до 375 мг/добу, а флуоксетину — від 20 до 80 мг/добу. *Основна мета:* короткострокова (6 тижнів) ефективність венлафаксину порівняно з флуоксетином	Показники відповіді були вищими для обох варіантів лікування порівняно з плацебо, починаючи з 2-го тижня, причому венлафаксин був статистично кращим з 2-го по 6-й тиждень (p < 0,001), а флуоксетин — лише на 2-му і 6-му тижнях (p < 0,05). Вищі показники ремісії фіксували в групі приймання венлафаксину з 2-го по 6-й тиждень; частка пацієнтів із ремісією була вищою порівняно з флуоксетином (9 проти 5 % на 2-му тижні [p = 0,019] і 36 % проти 28 % на 6-му тижні [p = 0,003]). Венлафаксин був ефективнішим щодо зменшення тривожності (14,0 % проти 8,8 %, p < 0,05) та почуття провини (16,9 % проти 9,6 %, p < 0,05)
J. Zhou et al. (2021)	*Дизайн:* 8-тижневе багатоцентрове рандомізоване одинарне сліпе дослідження з активним контролем, здійснене в психіатричному медзакладі і лікарні загального профілю в період із квітня 2013 р. до вересня 2017 р. *Пацієнти:* 184 амбулаторні пацієнтки в постменопаузі віком > 50 років із ВДР за даними опитувальника MINI (DSM-IV). *Втручання:* пацієнток рандомізували (1:1) для приймання венлафаксину (75 мг/добу перорально) або флуоксетану (20 мг/добу перорально). *Основна мета:* визначити середню зміну показників за шкалою HAM-D від початкового рівня до 8-го тижня	Значніше зниження показника для оцінювання чинника тривоги / соматизації за HAMD-24 в разі застосування венлафаксину порівняно з флуоксетином (середня різниця за методом найменших квадратів -2,22; 95 % ДІ від -7,08 до -0,41; p = 0,001)

Примітки: ВДР — великий депресивний розлад; DSM-III-R — Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, третя редакція, переглянута; DSM-IV — Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, четверта редакція; HAM-D — шкала оцінювання депресії Гамільтона; HAMD-24–24-пунктова HAM-D; MADRS — шкала оцінювання депресії Монтгомері — Асберг; CGI-S — шкала оцінювання загального клінічного враження — тяжкість хвороби; CGI-I — шкала оцінювання загального клінічного враження — поліпшення стану; РКД — рандомізоване клінічне дослідження; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; IR — препарат із негайним вивільненням; XR — препарат із пролонгованим вивільненням; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал; MINI — Короткий міжнародний посібник для нейропсихіатричного опитування.

Адаптовано згідно з V. Serrano et al. Comparison of Venlafaxine with Other Antidepressants for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Narrative Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2024. Vol. 55, № 5. P. 47526–47532.

застосування венлафаксину як антидепресанту порівняно з флуоксетином та з іншими СІЗЗС (Davidson et al., 2002). У 8-тижневому багатоцентровому РКД з активним контролем за участю 184 жінок у постменопаузі із ВДР виявлено значне зниження показників тривоги / соматизації за 24-пунктовою шкалою HAMD при застосуванні венлафаксину порівняно з флуоксетином від початкового рівня до восьми тижнів (середня різниця за методом найменших квадратів становила -2,22; 95 % ДІ від -7,08 до -0,41; p = 0,001). Обидва препарати були дієвішими порівняно з плацебо. Автори дійшли висновку, що венлафаксин ефективніше сприяв поліпшенню стану

Таблиця 2. Порівняння дії венлафаксину і СІЗЗС як препаратів першої лінії лікування за даними метааналізів

Метааналіз	Методологія	Результати
T.R. Einarson et al. (1999)	*Дизайн:* аналіз даних рандомізованих подвійно замаскованих контрольованих досліджень, у межах яких вивчали ефективність принаймні одного з таких препаратів (принаймні в одній групі): венлафаксин XR; СІЗЗС циталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін; ТЦА амітриптилін, іміпрамін, дезипрамін і нортриптилін. *Пацієнти:* 4033 учасники з показниками за MADRS ≥ 18 балів або за HAM-D ≥ 15 балів	Середні частки тих, хто відповів на терапію, становили 73,7 % для венлафаксину (діапазон 66,7–81,3 %), 61,1 % – для СІЗЗС (діапазон 38,8–100,0 %) і 57,9 % – для ТЦА (діапазон 20,0–93,5 %; p < 0,001). Середні показники частоти вибуття з дослідження становили 10,9 % для венлафаксину (діапазон 10,2–12,2 %), 17,4 % – для СІЗЗС (діапазон 6,7–40,9 %) і 23,1 % – для ТЦА (діапазон 8,0–44,4 %)
C.B. Nemeroff et al. (2008)	*Дизайн:* аналіз даних 34 рандомізованих подвійних сліпих досліджень ефективності лікування з оцінкою показника за HAM-D. *Пацієнти:* 8877 учасників із ВДР згідно з критеріями DSM-III-R / DSM-IV або МКХ-10	Відмінності щодо частоти ремісії для венлафаксину: порівняно з кожним конкретним СІЗЗС становили від 3,4 до 14,1 %; порівняно з флуоксетином були статистично значущими (6,6 % [95 % ДІ 0,030–0,095]; p < 0,001). Лікування венлафаксином асоціювалося з перевагою на 5,9 % порівняно із СІЗЗС (95 % ДІ 0,038–0,081)
M. Bauer et al. (2001)	*Дизайн:* аналіз даних 63 РКД, у межах яких порівнювали вплив венлафаксину з іншими антидепресантами за лікування пацієнтів із ВДР	Для венлафаксину продемонстровано вищу частоту відповіді на лікування (коефіцієнт шансів випадкових ефектів 1,15; 95 % ДІ 1,02–1,29) та рівень ремісії (коефіцієнт шансів випадкових ефектів 1,19; 95 % ДІ 1,06–1,34) порівняно із СІЗЗС
V.A. de Silva and R. Hanwella (2012)	*Дизайн*: аналіз даних 26 рандомізованих подвійних сліпих клінічних випробувань із прямим порівнянням дії венлафаксину із СІЗЗС (циталопрам, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, пароксетин або сертралін) за невідкладного лікування дорослих пацієнтів із ВДР	Вплив венлафаксину переважав СІЗЗС за показниками частоти досягнення відповіді на лікування (ВШ = 1,17; 95 % ДІ 1,03–1,34; p = 0,02) і ремісії (ВШ = 1,13; 95 % ДІ 1,00–1,28; p = 0,05)

Примітки: DSM-III-R Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, третя редакція, переглянута; DSM-IV — Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів, четверта редакція; МКХ-10 — Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду; HAM-D — шкала оцінювання депресії Гамільтона; РКД — рандомізоване клінічне дослідження; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; ВДР — великий депресивний розлад; ТЦА — трициклічні антидепресанти; XR — препарат із пролонгованим вивільненням; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчий інтервал.

Адаптовано згідно з V. Serrano et al. Comparison of Venlafaxine with Other Antidepressants for the Treatment of Major Depressive Disorder: A Narrative Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2024. Vol. 55, № 5. P. 47526–47532.

пацієнток із постменопаузальною великою депресією (Zhou et al., 2021). Метааналіз даних 44 досліджень продемонстрував, що терапія венлафаксином сприяла найвищій частоті відповіді на лікування (73,7 %) порівняно із СІЗЗС (61,1 %) та ТЦА (57,9 %). Частота припинення лікування через побічні ефекти та недостатню ефективність була нижчою в разі приймання венлафаксину порівняно із СІЗЗС та ТЦА (Einarson et al., 1999).

Згідно з даними метааналізу результатів 34 рандомізованих подвійних сліпих досліджень, венлафаксин достовірно перевершував ефект СІЗЗС за частотою досягнення ремісії (Nemeroff et al., 2008).

Ще в одному метааналізі, що охоплював 63 клінічні дослідження, також виявлено, що венлафаксин був значно ефективнішим порівняно з СІЗЗС щодо частоти досягнення ремісії (Bauer et al., 2009).

У метааналізі V.A. De Silva and R. Hanwella (2012), вивчаючи дані 26 РКД, було підтверджено вищу частоту отримання відповіді на терапію венлафаксином та досягнення ремісії за використання вказаного препарату порівняно із СІЗЗС.

V. Serrano et al. наголошують, що застосування венлафаксину як препарату першої лінії для лікування ВДР перевершує за ефективністю СІЗЗС. Результати клінічних досліджень та метааналізів наведено в таблицях 1 і 2.

Перевага застосування венлафаксину порівняно із СІЗЗС у пацієнтів із фармакоризистентним ВДР

Ремісія захворювання є основною клінічною метою лікування ВДР. Втім, лише близько 50 % пацієнтів відповідають на лікування СІЗЗС, причому майже 30 % із них досягають лише відповіді або часткової ремісії (Trivedi et al., 2006; Sinyor et al., 2010; Connolly and Thase, 2011).

Оскільки переведення пацієнтів із фармакорезистентним ВДР на другий СІЗЗС може допомогти досягненню певної відповіді, часто застосовуваною клінічною стратегією є призначення пацієнтам антидепресанту з іншим механізмом дії (Fava et al., 2001; Thase et al., 2001; Fava, Papakostas et al., 2003).

Як зазначають V. Serrano et al., призначення венлафаксину може бути опцією, яка допоможе досягти належної відповіді на терапію для таких пацієнтів.

У багатоцентровому РДК у паралельних групах порівнювали ефективність застосування венлафаксину пролонгованої дії та циталопраму для 406 пацієнтів із ВДР, які не відповідали на 8-тижневу монотерапію іншими СІЗЗС за адекватною схемою, спостерігали незначну різницю щодо середньої зміни від вихідного рівня до фінальної оцінки загального показника за 21-пунктовою HAM-D (-17,0 для венлафаксину проти -16,5 для циталопраму; p = 0,478). Аналіз клінічно значущої підгрупи пацієнтів, які мали показник за CGI-I 1 бал (значне поліпшення) через 12 тижнів, для тих, хто приймав венлафаксин, продемонстрував статистично значущу перевагу (p = 0,024). Дані субаналізу показників за 21-пунктовою HAM-D засвідчили, що в пацієнтів із вихідним показником > 31 бала у групі терапії венлафаксином відбулися значні зміни (проти вихідного рівня) загального показника порівняно з групою приймання циталопраму (середнє значення за методом найменших квадратів 14,25 проти 17,78; p = 0,0121). Таку різницю виявлено за шкалою оцінювання загального клінічного враження — тяжкості хвороби

(CGI-S) (1,94 проти 1,53; p = 0,0359) (Lenox-Smith and Jiang, 2008). Порівнюючи ефективність переведення пацієнтів на венлафаксин або інший СІЗЗС після невдалого лікування СІЗЗС, у ретроспективному аналізі тривалістю п'ять років було виявлено, що частка осіб, які досягли показника ≤ 2 балів за шкалою CGI-S, була статистично вищою в групі терапії венлафаксином (68,1 % проти 58,9 %; p = 0,02) (Barak et al., 2011).

Отже, зважаючи на згадані докази, венлафаксин також може бути ефективнішим, ніж СІЗЗС, для лікування пацієнтів із фармакорезистентним ВДР.

Перевага застосування венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами подвійної дії

Десвенлафаксин є основним активним метаболітом венлафаксину. Він пригнічує поглинання нейронами як серотоніну, так і норадреналіну і, меншою мірою, дофаміну (Muth et al., 1991; Clement et al., 1998). У кількох порівняльних клінічних контрольованих плацебо дослідженнях було встановлено ефективність цієї сполуки при лікуванні ВДР (Kornstein et al., 2014; Laoutidis and Kioulos, 2015; Carrasco et al., 2016). Нині бракує доказів того, що його ефективність перевершує вплив інших антидепресантів (Norman and Olver, 2021; Lieberman et al., 2009).

Відповідно до результатів ретроспективного об'єднаного аналізу даних двох подвійних сліпих багатоцентрових РКД, венлафаксин із пролонгованим вивільненням був ефективнішим, ніж десвенлафаксин. Після 8-тижневого лікування зміна показників за 17-пунктовою шкалою HAM-D порівняно з початковим рівнем становила -14,26 та -14,56 балів для венлафаксину в дозах 75–150 мг/добу та 150–225 мг/добу відповідно, -14,21 бала — для десвенлафаксину (200–400 мг/добу) та -11,87 бала — для плацебо, причому обидва препарати були ефективнішими за плацебо (p < 0,001).

Лікування венлафаксином, зокрема в дозі 150–225 мг/добу, сприяло швидшому досягненню поліпшення стану порівняно з прийманням плацебо, що свідчить про швидший початок антидепресивного ефекту. Як зазначають дослідники, у разі застосування обох доз венлафаксину виявлено статистичні та клінічно значущі відмінності порівняно з плацебо щодо частоти відповіді пацієнта на лікування (64 % — для 75–150 мг/добу та 57 % — для 150–225 мг/добу; p = 0,033 і p = 0,017 відповідно) та частоти досягнення ремісії (36 % у дозі 150–225 мг/добу; p = 0,003). Таких відмінностей не було встановлено за використання десвенлафаксину ані за показниками відповіді, ані ремісії, що свідчить про слабший антидепресивний ефект вказаного препарату порівняно з венлафаксином (Lieberman et al., 2009).

Обговорення

ВДР зазвичай важко піддається терапії, тому ефективне лікування пацієнтів із вказаним розладом на якомога більш ранній стадії має вирішальне значення для досягнення можливих результатів. Більшість даних досліджень, розглянутих у цьому наративному огляді, охоплювали великі групи пацієнтів, тому представлені результати мають достатню статистичну силу для підтвердження клінічно значущих відмінностей.

Аналіз даних продемонстрував чітку тенденцію до переваги впливу венлафаксину за різних схем лікування або методологій клінічних досліджень, що, на думку V. Serrano et al., може допомогти подолати наявні методологічні обмеження. Лікування венлафаксином є значно ефективнішим, ніж застосування СІЗЗС за перших епізодів ВДР, і не зумовлює серйозних побічних ефектів. Продемонстровано певні переваги венлафаксину порівняно з іншими антидепресантами подвійної дії, як-от десвенлафаксин, у лікуванні депресії, зокрема більш ранню відповідь на терапію. Особливе клінічне значення мають переваги венлафаксину порівняно із СІЗЗС для пацієнтів із фармакорезистентним ВДР.

Успіх застосування препаратів першої лінії є надважливим, оскільки дає змогу уникнути терапевтичних невдач і зміни препаратів, зокрема періодів «вимивання», які подовжують період лікування без досягнення клінічної ефективності, а отже, ставлять під загрозу прихильність до терапії і збільшують тягар хвороби. У цьому контексті доведений і сильний анксіолітичний ефект венлафаксину є додатковою перевагою.

Висновки

Як зазначають V. Serrano et al., співвідношення ризику й користі в разі застосування венлафаксину дає підстави вважати його препаратом вибору для лікування пацієнтів із ВДР. Для зменшення фармакологічного навантаження, забезпечення прихильності до лікування та полегшення прогресивного титрування дози слід надавати перевагу пероральним лікарським формам венлафаксину з пролонгованим вивільненням, які допускають застосування препарату раз на добу в широкому діапазоні терапевтичних дозувань.

Венлафаксину притаманний більш сприятливий профіль ефективності для лікування ВДР не лише порівняно із СІЗЗС, а й із деякими іншими антидепресантами подвійної дії, як-от десвенлафаксин.

Підготувала ***Наталія Купко***


> 225 мг на добу
ДОФАМІН
DA
НОРАДРЕНАЛІН
NA
≥ 150 мг на добу
ВЕЛАКСИН®
Венлафаксин XR
СЕРОТОНІН
5-HT
< 150 мг на добу
Велаксин® Velaxin® венлафаксин 37,5 мг (mg)
Велаксин® Velaxin® 150 мг (mg) венлафаксин
Велаксин® Velaxin® венлафаксин 75 мг (mg)
28 капсул пролонгованої дії
EGIS
Подвійний антидепресивний ефект[1]
Пролонгована форма — 1 капсула на добу[2]
Більш ефективний ніж СІОЗС при лікуванні депресії[3]
1. PH. Roseboom, NH. Kalin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety, Vol12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Інструкція для медичного застосування препарату Велаксин. 3. Bauer M, Tharmanathan P al, Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci: 2009 Apr 259(3):172-85.
Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. Побічні реакції. Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.П. № UA/3580/02/01–03. Виробник: Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.
Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38
EGIS