

*Е. П. Щукина, К. М. Бунькова, Е. А. Изотова, Е. М. Гончарова*

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ВЕНЛАФАКСИН И АМИТРИПТИЛИН У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНЫМИ ДЕПРЕССИЯМИ

ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра психиатрии и медицинской психологии

\*Щукина Елена Павловна, канд. мед. наук, ассистент каф. 119881, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9  
E-mail: serg-orlov@mail.ru

♦ Объектом исследования была депрессия с выраженным компонентом тревоги. Было обследовано 65 больных, всем проводилась терапия антидепрессантами: часть из них получала amitriptyline, другая часть — venlafaxine. Исследование проводилось 6 мес, в течение которых симптоматика оценивалась по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона. В результате было выделено 3 варианта депрессий, в которых тревога является существенным компонентом состояния: тревожно-меланхолические, тревожно-ипохондрические, тревожно-адинамические. При лечении больных с тревожно-меланхолическим вариантом депрессии более эффективным оказался amitriptyline. При тревожно-адинамическом варианте между подгруппами, принимавшими venlafaxine и amitriptyline, различий в скорости и степени редукции симптоматики не было отмечено. При тревожно-ипохондрическом варианте депрессии эффективнее оказалось применение venlafaxine.

**Ключевые слова:** депрессия, venlafaxine, amitriptyline

*E. P. Shchukina, K. M. Bunkova, E. A. Izotova, E. M. Goncharova*

### COMPARATIVE STUDY OF THE EFFICACY OF VENLAFAXINE AND AMITRIPTYLLINE IN PATIENTS WITH ANXIOUS DEPRESSIONS

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

♦ Depression with the noticeable component of anxiety was the objective of the study. Sixty-five patients were treated with antidepressants: some of them took amitriptyline and the others received venlafaxine. The study was conducted for 6 months during which the symptoms were rated by Hamilton depression and anxiety scales. This could identify 3 types of depression, in which anxiety is an essential component of the state; these were anxious melancholic, anxious hypochondriac, and anxious adynamic types. In the latter type there were no differences in the rate and degree of symptomatology between the venlafaxine and amitriptyline subgroups. In the anxious hypochondriac type of depression, venlafaxine proved to be more effective.

**Key words:** depression, venlafaxine, amitriptyline

Депрессивный синдром занимает первое место по распространенности среди других психических расстройств [1]. В Европе риск возникновения депрессии на протяжении жизни составляет 16%, в течение года — около 7%. По эпидемиологическим данным вероятность возникновения депрессии в течение жизни имеет существенные различия по всему миру — от 3% в Японии до 16,9% в США, что отражает значение социальных и культуральных факторов в диагностике и манифестации депрессий [8, 9].

Несмотря на кажущуюся простоту и четкость понятия "тревожная депрессия", в отношении классификации этого расстройства до сих пор существует множество противоречий. Разграничить депрессию и тревожные расстройства бывает достаточно сложно из-за тесной спаянности аффектов тоски и тревоги [5]. По некоторым данным, у половины больных с депрессией можно диагностировать тревожное расстройство, но диагнозу "депрессия" отдается предпочтение [10].

Целью исследования явились изучение особенностей психопатологической структуры депрессий с выраженным компонентом тревоги и сравнительная оценка эффективности терапии больных в зависимости от клинических особенностей депрессивного синдрома и типа антидепрессанта.

Обследовано 65 больных с депрессиями с ведущим тревожным аффектом, средний возраст которых составил  $45 \pm 10$  лет.

В результате анализа имеющейся симптоматики больные были разделены на 3 группы в зависимости от ведущего в клинической картине типа аффекта.

Первую группу составили 22 пациента с тревожно-меланхолической депрессией. Эти больные описывали

свое настроение как подавленное, безрадостное, печальное, высказывали различного рода пессимистические опасения, представляли мрачным и безрадостным свое будущее. Больные жаловались на тревогу, тягостные переживания надвигающейся беды, ощущение "внутренней" напряженности, неспособность расслабиться, отдохнуть. Характерен был витальный оттенок тревожного аффекта. Больные приводили образные описания своих переживаний: "внутри все разрывается от сильного напряжения и чувства жжения в груди", описывали ощущение "камня на сердце", "душевной боли". Выявлялись суточные колебания выраженности тревоги с ослаблением ее к вечеру. В большинстве случаев больные не проявляли активности в поисках причин своего состояния, редко обращались к специалистам. Отмечались расстройства сна, наиболее часто больные жаловались на трудности при засыпании, в меньшей степени — на ранние пробуждения.

Вторую группу составили 23 пациента с тревожно-ипохондрической депрессией. Наряду с жалобами на снижение настроения, тревогу, значительное место в клинической картине занимали соматические ощущения с ипохондрической фиксацией на них: боли в различных участках тела, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, перебои сердечного ритма. Ипохондрические идеи имели характер опасений за свое соматическое здоровье, а в ряде случаев они трансформировались в идею соматической болезни. Больные проявляли активность в поисках причин своего состояния, часто обращались к врачам различных специальностей. У всех больных выявлялись суточные колебания самочувствия, прослеживалась тенденция к улучшению состояния в вечерние часы. Были выражены расстройства сна: главным образом больные испытывали

Клинико-демографические показатели обследованных

Показатель	Тревожно-меланхолическая депрессия	Тревожно-ипохондрическая депрессия	Тревожно-адинамическая депрессия
Число больных	22 (14/8)	23 (16/7)	20 (13/7)
Средний возраст, годы	41 ± 9	47 ± 11	48 ± 8
Длительность текущего эпизода, мес	2,6 ± 1,3	2,9 ± 1,8	2,7 ± 1,7
Суммарный балл по шкале депрессии Гамильтона	20,1 ± 3,4	22,5 ± 3,5	21,9 ± 3,9
Суммарный балл по шкале тревоги Гамильтона	24,8 ± 4,5	30,2 ± 5,7	22,9 ± 2,1

Примечание. В скобках указано число мужчин/число женщин.

сложности при засыпании. После утреннего пробуждения не чувствовали себя отдохнувшими, ощущали вялость.

Третья группа состояла из 20 пациентов, у которых, помимо снижения настроения и тревоги, были ощущения собственной несостоятельности, утраты "смысла жизни", "отсутствие душевных сил", снижение физических и умственных возможностей, неспособность выполнять обычные обязанности дома и на работе. Отмечались снижение интереса к себе и окружающим, утрата интересов, психическая и физическая истощаемость. Идеи собственной малоценности выражались в ощущениях несостоятельности и бесполезности. Отмечались суточные колебания с улучшением самочувствия в вечерние часы. Среди вариантов диссомнии преобладало отсутствие чувства сна. Были значительно выражены суицидальные тенденции, представленные размышлениями о бессмысленности, бесценности собственной жизни. В отечественной литературе такой вариант депрессий обозначен как адинамическая [5]. Мы обозначили этот вариант как тревожно-адинамическая депрессия. Основные клинико-демографические показатели представлены в табл. 1.

Всех пациентов обследовали клинически еженедельно до 8-й недели, затем ежемесячно по 6-й месяц наблюдения включительно. Для количественной оценки выраженности симптоматики использовали психометрические шкалы депрессии и тревоги Гамильтона.

Об эффективности терапии судили по критерию "число респондеров и нон-респондеров". Учитывалось также количество побочных эффектов, зарегистрированных в ходе терапии.

Всем пациентам проводилась психофармакотерапия антидепрессантами. При этом часть пациентов получала амитриптилин, другой же части пациентов был назначен венлафаксин (табл. 2). Венлафаксин был зарегистрирован в США в 1994 г., а в 2005 г. появился в РФ. Препарат относится к ингибиторам обратного захвата серотонина и норадреналина и обладает дозозависимой фармакокинетикой. В дозах менее 150 мг он действует как серотонинергический антидепрессант; при повышении дозы усиливается норадреналинергический механизм действия. Спектр побочных действий венлафаксина также зависит от дозировки. В психиатрической практике венлафаксин зарекомендовал себя как современный эффективный препарат двойного действия [2].

Таблица 2

Распределение больных в соответствии с получаемой терапией

Депрессия	Амитриптилин	Венлафаксин
Тревожно-меланхолическая	10	12
Тревожно-ипохондрическая	11	12
Тревожно-адинамическая	10	10
Всего...	31	35

Амитриптилин назначали в качестве монотерапии, начиная со 100 мг/сут, распределенных на 2 приема. В течение 3—4 последующих дней дозу увеличивали до 150—175 мг, которые пациенты распределяли на 2 приема. Средняя доза амитриптилина составила 158,1 ± 18,7 мг/сут. Венлафаксин также назначали в качестве монотерапии, начальная доза его составляла 37,5—75 мг 1 раз в сутки. Постепенно дозу увеличивали до 225 мг/сут с учетом переносимости препарата. Терапия считалась эффективной при редукции общего балла по шкале депрессии Гамильтона к 8-й неделе терапии более чем на 50% от исходного значения.

Статистическую обработку результатов проводили на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel и пакета компьютерных прикладных программ Statistica, версия 6.0 ("StatSoft", 2003). Применялись непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух независимых групп по количественному признаку с использованием *U*-критерия Манна—Уитни; проверка гипотезы о наличии межгрупповых различий динамики состояния с помощью критерия Вилкоксона. Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

При оценке тяжести депрессии по шкале Гамильтона было установлено, что наиболее выраженными проявления депрессии были у больных с тревожно-ипохондрическим ее вариантом. В этой группе суммарная оценка тяжести состояния составила в среднем 22,5 ± 2,6 балла. В группе больных с тревожно-адинамическим вариантом депрессии средний балл был равен 21,9 ± 1,3. Достоверно менее тяжелыми были проявления в группе больных с тревожно-меланхолической депрессией, у них общий результат оценки по шкале Гамильтона составил в среднем 20,1 ± 1,7 балла ( $p < 0,05$ ).

Эффективность терапии оказалась различной и зависела как от назначенного антидепрессанта, так и от типа тревожной депрессии.

При тревожно-меланхолической депрессии заметное снижение симптоматики отмечалось начиная со 2-й недели терапии при применении венлафаксина и практически с первых дней при применении амитриптилина. В дальнейшем терапевтический эффект амитриптилина оказался более выраженным по сравнению с таковым венлафаксина.

К 8-й неделе терапии количество респондеров среди принимавших амитриптилин было больше, чем среди принимавших венлафаксин, — соответственно 80 и 75%. При этом суммарный балл по шкале депрессии Гамильтона в группе больных, получавших амитриптилин, снизился на 65%, составив 6,6 ± 2,2. В группе больных, получавших венлафаксин, к 8-й неделе терапии этот показатель уменьшился всего лишь на 59%, составив 8,9 ± 3,4 балла. При дальнейшем наблюдении амитриптилин продолжал оставаться более эффективным препаратом в этой группе больных (рис. 1).

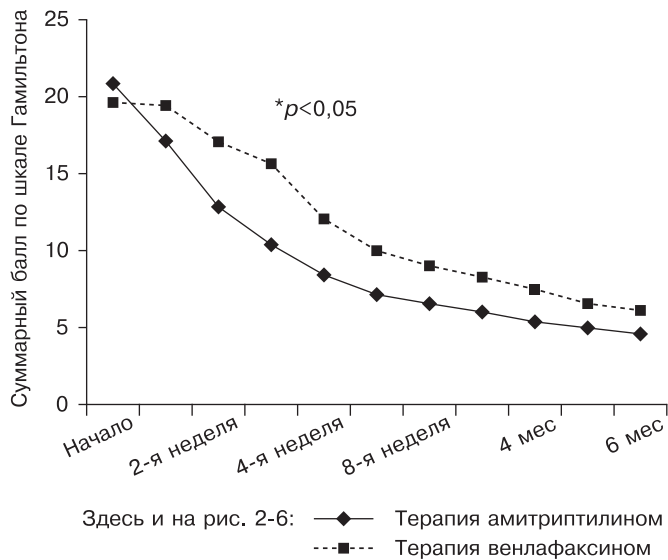


Рис. 1. Динамика состояния у больных с тревожно-меланхолической депрессией.

В группе пациентов с тревожно-ипохондрической депрессией, напротив, больший эффект давал венлафаксин. Количество респондеров к 8-й неделе терапии при приеме венлафаксина было больше, чем при приеме амитриптилина, — соответственно 85 и 64%. Снижение общего балла по шкале депрессии Гамильтона у этих больных начало отмечаться на 2-й неделе терапии (рис. 2). При применении венлафаксина симптоматика регрессировала быстрее: на 2-й неделе наблюдения общий балл по шкале депрессии Гамильтона уменьшился на 24%, а к 8-й неделе — на 64%, составив соответственно  $17,1 \pm 4,6$  и  $8,0 \pm 4,1$ . При лечении амитриптилином на 2-й неделе наблюдения общий балл снизился на 19%, до  $18,5 \pm 3,9$ , а на 8-й неделе отмечалась редукция симптоматики на 51%, до  $10,9 \pm 4,4$  балла. В течение последующего наблюдения общий балл по шкале депрессии Гамильтона достиг  $5,8 \pm 3,2$  при лечении венлафаксином, став достоверно ниже, чем при лечении амитриптилином, —  $9,9 \pm 4,1$  (рис. 2).

При тревожно-адинамической депрессии к 8-й неделе терапии количество респондеров в группе получавших амитриптилин составило 70%, а в группе получавших венлафаксин — 80%. Существенное уменьшение симптоматики наблюдалось начиная со 2-й недели лечения (рис. 3). При терапии амитриптилином общая оценка по шкале депрессии Гамильтона составила к этому времени  $18,9 \pm 4,5$

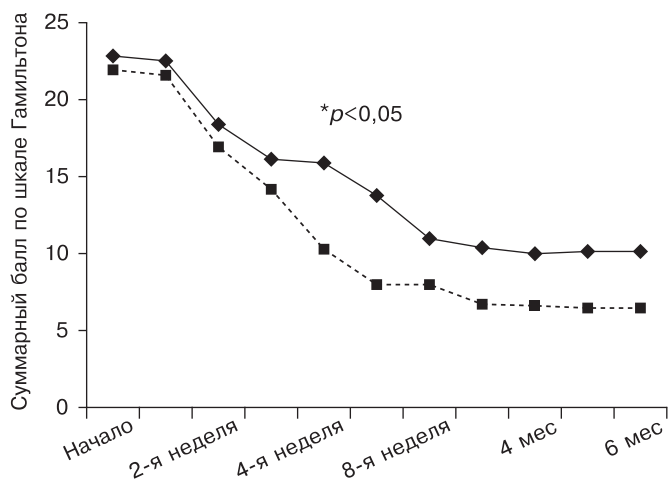


Рис. 2. Динамика состояния у больных с тревожно-ипохондрической депрессией.

балла (на 14% ниже исходной), а при терапии венлафаксином —  $18,4 \pm 4,2$  баллов (на 17% ниже исходной). К 8-й неделе терапии симптоматика регрессировала на 61% при приеме амитриптилина и на 58% при приеме венлафаксина. В дальнейшем существенного уменьшения симптоматики не отмечалось — к 6-му месяцу наблюдения регресс проявлений депрессии при оценке по шкале депрессии Гамильтона у получавших амитриптилин составил 62%, а у получавших венлафаксин — 64%.

Выраженность тревоги в разных группах пациентов также оказалась различной. Максимальный балл по шкале тревоги Гамильтона отмечался в группе больных с тревожно-ипохондрической депрессией и составил в среднем  $30,2 \pm 5,7$ . В группе больных с тревожно-меланхолической депрессией тревога беспокоила пациентов в меньшей степени —  $24,8 \pm 4,5$  балла. Средний балл по шкале тревоги Гамильтона у больных с тревожно-адинамической депрессией составил  $22,9 \pm 2,1$ . Таким образом, в группах с тревожно-меланхолической и тревожно-ипохондрической депрессией тревога была сильно выражена в отличие от группы больных с тревожно-адинамической депрессией, у которых тревожные ощущения имели умеренную степень выраженности ( $p < 0,05$ ).

Динамика тревоги оказалась различной в разных группах больных.

У больных с тревожно-меланхолической депрессией снижение тревоги выявлялось на 3-й неделе терапии и продолжалось на протяжении курса лечения (рис. 4). Зна-

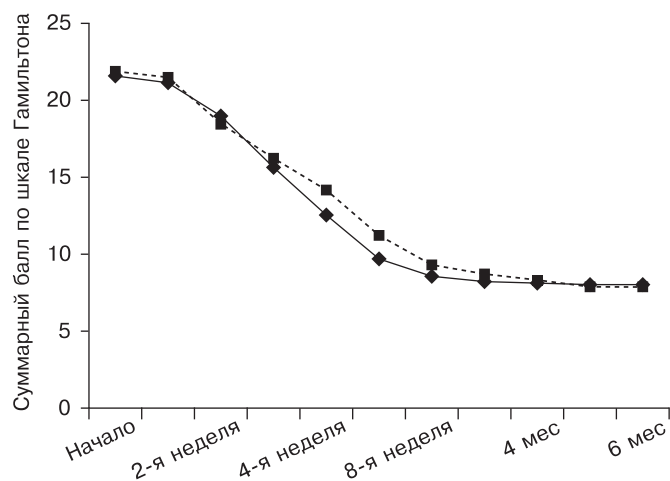


Рис. 3. Динамика состояния у больных с тревожно-адинамической депрессией.

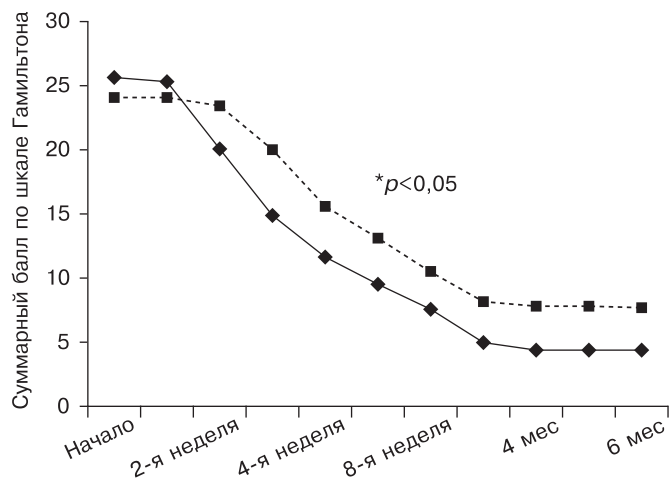


Рис. 4. Динамика тревоги у больных с тревожно-меланхолической депрессией.

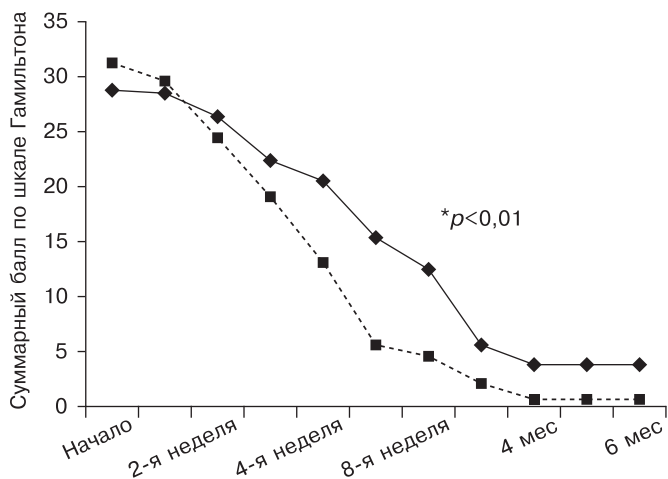


Рис. 5. Динамика тревоги у больных с тревожно-ипохондрической депрессией.

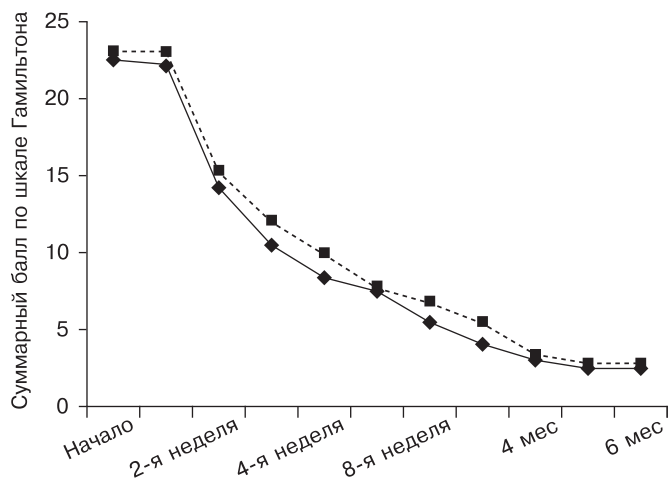


Рис. 6. Динамика тревоги у больных с тревожно-динамической депрессией.

чительно лучший результат был достигнут у этих больных при лечении амитриптилином — к 4-му месяцу терапии удалось максимально нивелировать тревогу. При терапии венлафаксином результат оказался намного скромнее — к 3—4-му месяцу удалось достичь уменьшения психической тревоги на 57%, до  $8,04 \pm 2,2$  баллов по шкале тревоги Гамильтона.

У пациентов с тревожно-ипохондрической депрессией уменьшение тревоги отмечалось со 2-й недели терапии и было отчетливо выражено при применении как амитриптилина, так и венлафаксина (рис. 5). Однако в группе больных, получавших амитриптилин, редукция тревоги происходила немного медленнее.

У больных с тревожно-динамической депрессией эффект от применения венлафаксина и амитриптилина оказался приблизительно одинаковым (рис. 6). Полное исчезновение признаков тревоги было отмечено к 5-му месяцу терапии.

Переносимость терапии пациентами была хорошая. Наблюдавшиеся нежелательные явления ни в одном из случаев не стали причиной отмены препарата. После 8 нед терапии из-за отсутствия эффекта из исследования были исключены 17 нон-респондеров. При терапии венлафаксином у 5 больных отмечалась тошнота при приеме препарата в дозе 150 мг/сут, однако при возвращении к дозе 75—125 мг/сут, достаточной для развития терапевтического эффекта, эти побочные явления исчезали. У 7 пациентов в начале лечения венлафаксином наблюдался избыточный седативный эффект, который со временем постепенно редуцировался. При терапии амитриптилином нежелательные явления были связаны с холинолитическим действием препарата (табл. 3), но поскольку они были выражены в легкой или умеренной степени, все больные продолжали лечение, причем дополнительного назначения других препаратов не потребовалось.

Таким образом, нами было выделено три варианта тревожных депрессий, в которых тревога является существенным компонентом состояния: тревожно-меланхолические, тревожно-ипохондрические, тревожно-динамические.

При лечении больных с тревожно-меланхолическим вариантом депрессии более эффективным оказался амитриптилин. При тревожно-динамическом варианте между подгруппами, принимавшими амитриптилин и венлафаксин, различий в скорости и степени редукции симптоматики не выявлено. При тревожно-ипохондрическом варианте депрессии эффективнее оказался венлафаксин.

Таблица 3

**Нежелательные явления, отмечавшиеся при терапии венлафаксином и амитриптилином**

Нежелательное явление	Венлафаксин		Амитриптилин	
	абс.	%	абс.	%
Запор	1	3	10	32
Диарея	1	3	2	6
Тошнота	5	14	3	9
Головная боль	3	8	2	6
Ортостатическая гипотензия	—	—	5	16
Повышение АД	—	—	1	3
Избыточная седация	7	20	14	45
Сухость во рту	—	—	23	74

При лечении тревожных депрессий должны учитываться их синдромальные особенности. Терапия амитриптилином (при отсутствии противопоказаний) дает более быстрый результат при тревожно-меланхолическом варианте депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С., Канаева Л. С., Ибрагимов Д. Ф., Люпаева Н. В. // Психиатр. и психофармакотер. — 2003. — № 3.
2. Барденштейн Л. М. // Психиатрия. — 2005. — № 6.
3. Вертоградова О. П. Возможные подходы к типологии депрессий. Депрессии (психопатология, патогенез). — М., 1980. — С. 9—16.
4. Нуллер Ю. Л. Депрессии и деперсонализация. — Л., 1981.
5. Нуллер Ю. Л., Михаленко И. Н. Аффективные психозы. — Л., 1988. — С. 41—64.
6. Посвянская А. Д. Суицидальные попытки у больных с депрессивными расстройствами. Второй национальный конгресс по социальной психиатрии. Социальные преобразования и психическое здоровье. Научные материалы. — М., 2006.
7. Ротштейн В. Г., Богдан М. Н., Долгов С. А. // Депрессии и коморбидные расстройства / Под ред. А. Б. Смулевича. — М., 1997. — С. 138—164.
8. Ebmeier K. P., Donaghey C., Steele J. D. // Lancet. — 2006. — Vol. 367. — P. 153—167.
9. Kessler R. C., Berglund P., Demyler O. et al. // J. A. M. A. — 2003. — Vol. 89. — P. 3095—3105.
10. Smit F., Cuijpers P., Oostenbrink J. et al. // J. Ment. Hlth Policy Econ. — 2006. — № 9. — P. 193—200.

Поступила 17.11.11