

## ЭФЕВЕЛОН (ВЕНЛАФАКСИН) В СТРУКТУРЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИСТИМИИ

Е. Ю. Антохин

*ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Росздрава»*

Распространенность депрессивных расстройств, среди которых одно из значимых мест занимает дистимия, обуславливает актуальность изучения механизмов формирования указанных заболеваний, а также разработки подходов к их терапии (2, 4, 10, 15, 16, 27). Немаловажный аспект – появление большого количества антидепрессантов, что также создает проблему выбора препарата при назначении терапии больным с разными типами депрессии (13, 18). Еще одной из актуальных проблем является рост депрессивных расстройств с резистентностью к лечению. В частности, отмечается, что 20–40% леченых депрессий показывают в дальнейшем устойчивость к терапии (8, 17, 26).

Дистимии, несмотря на неглубокий характер расстройства, относят к одним из резистентных к терапии депрессиям (10, 18, 19). Хроническое течение заболевания, отсутствие полноценных ремиссий, с одной стороны, а с другой – сохранность относительной критической оценки состояния своего нездоровья создают каждодневное психологическое напряжение для больного дистимией, что ухудшает его качество жизни и нередко приводит к инвалидизации.

Появление антидепрессантов III поколения (венлафаксин, милнаципран, дулоксетин) с дозозависимым (венлафаксин) селективным механизмом действия на моноаминовые рецепторы (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина – СИОЗСН) явилось одним из путей преодоления резистентности в терапии депрессий (5–7, 20, 25). Несмотря на то, что первый из СИОЗСН – венлафаксин, является одним из самых изученных в указанной группе препаратов, в том числе и при терапии дистимии, отечественных исследований применения его генерической формы – эфевелона в структуре комплексной терапии дистимической депрессии явно недостаточно (1, 3, 5, 9, 11, 21–24).

**Цель работы:** изучение клинической эффективности эфевелона (венлафаксина) в структуре комплексной терапии больных дистимией.

### Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты с дистимическим расстройством, получавшие стационарное

лечение в психотерапевтическом отделении Оренбургской областной клинической психиатрической больницы №1 (главный врач – Г.Б.Прусс). Включенные в исследование наблюдения отвечали предъявляемым МКБ-10 требованиям к данной диагностической категории по характеру течения (12):

а) наличие у больных устойчивого, на протяжении не менее двух лет, или постоянно повторяющегося сниженного настроения;

б) имеющиеся промежуточные периоды нормального настроения не превышают нескольких недель и не сопровождаются периодами гипомании;

в) длительное сниженное настроение никогда (или очень редко) не бывает достаточным для удовлетворения критериям рекуррентного депрессивного расстройства легкой или умеренной тяжести (F33.0 или F33.1);

г) в течение хотя бы некоторых из периодов депрессии присутствуют не менее трех депрессивных симптомов, отражающих изменения в аффективной, соматической или поведенческой сферах (снижение энергии или активности, бессонница, снижение уверенности в себе или чувство неполноценности, трудности концентрации внимания, частая слезливость, снижение интереса или удовольствия от приятных видов деятельности, чувство безнадежности или отчаяния, неспособность справляться с рутинными обязанностями повседневной жизни, пессимистическое отношение к будущему и негативная оценка прошлого, социальная отгороженность, неразговорчивость).

Критерии исключения: коморбидность дистимии с расстройствами галлюцинаторно-бредового регистра, алкоголизмом, наркоманией; сопутствующие органические заболевания ЦНС и тяжелая соматическая патология в фазе декомпенсации.

Изученную выборку составили 20 пациентов (3 муж., 17 жен.; средний возраст 42,7 лет). Все пациенты находились на стационарном лечении повторно, средняя длительность заболевания к началу исследования составила 5,6 года. 90% пациентов до поступления в клинику принимали поддерживающую терапию ТЦА (трициклическими антидепресс-

сантами – амитриптилин, мелипрамин, анафранил) и имели инвалидность II или III группы.

Эфевелон (венлафаксин) назначался с первого дня госпитализации в дозе 150 мг/сут с последующим быстрым наращиванием дозировки к 3-ей неделе терапии до 300–375 мг/сут. Оценка динамики состояния объективизирована с помощью опросника SCL-90-R (14) на 10, 21, 35 дни терапии. Статистическая оценка сдвига показателей проведена с помощью непараметрического критерия Вилкоксона на основе программной системы Statistica for Windows (версия 7.0). В качестве значимых принимались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты

Клинические проявления дистимического расстройства имели ряд особенностей, что, с нашей точки зрения, характеризовало данный контингент больных как достаточно тяжелый, и, по-видимому, обуславливало резистентность к терапии ТЦА (рис.1). Прежде всего, депрессивный аффект отличался, с одной стороны, неглубоким уровнем, с другой же – создавал у пациентов постоянное субъективно переживаемое ощущение безрадостности, с низкой как физической, так и психологической активностью. В эмоциональном плане присутствовала пессимистическая оценка прошлого, настоящего и будущего, причем в жалобах наиболее подчеркивалась несостоятельность во всех сферах жизнедеятельности. Нередки, особенно в первые дни лечения, были и дисфорические проявления, выражающиеся недовольством назначений, процедур обследования (особенно заполнения психологических тестов), участием в групповых занятиях. В то же время в беседе пациенты высказывали надежды на временное улучшение состояния. Особенно отмечалось, с учетом опыта предыдущих госпитализаций, что улучшение наступает только при нахождении в стационаре, а по выписке, несмотря на постоянный прием лекарств, «все возвращается к прежнему состоянию». В поведении пациентов это проявлялось с первых дней госпитализации с некоторой противоречивостью в ожидании эффекта терапии. До начала лечения больные активно декларировали недостаточное антидепрес-

сивное и противотревожное действие принимаемых препаратов и широкий спектр побочных действий, в качестве главных из которых отмечались сухость во рту, запоры, головокружение, чрезмерная седация и набор веса (особенно у женщин). Вместе с тем, предложение перейти на прием антидепрессанта нового поколения приводило к выраженной тревожности. Тем не менее, индивидуальное обоснование необходимости смены препарата с разбором причин резистентности, механизмов действия лекарств, преимуществ эфевелона (венлафаксина) с первой встречи с пациентом способствовало формированию комплайенса на прием препарата, что закреплялось на протяжении последующих дней лечения в структуре индивидуальной и групповой психотерапии.

Одной из главных особенностей клинических проявлений дистимии явилась выраженность соматовегетативного симптомокомплекса (показатель «соматизации» в опроснике SCL-90-R один из ведущих – рис. 1) в сочетании с высокой фобической тревожностью (рис. 1). Это проявлялось в активных жалобах на головную боль, в колебаниях давления, пульса, слабостью при ходьбе, головокружениях при перемене положения тела, выраженной потливостью. Тупые боли и ощущение тяжести за грудной, тяжести в затылочной области создавали основу для формирования кардио- и инсультофобий. Явной суточной динамики состояния не отмечалось. Некоторая активность жалоб на бессилие отмечалась в утренние часы, соматовегетативные и тревожные проявления с несколько большей интенсивностью наблюдались ближе ко второй половине дня, что создавало трудности отхода ко сну и требовало в первую неделю терапии назначения транквилизаторов бензодиазепинового ряда (нитразепам, феназепам, диазепам). Указанные жалобы позволяли квалифицировать данный тип дистимических расстройств как «соматизированную дистимию» (10). Дисфорические состояния, которые сопровождали соматовегетативные расстройства, также купировались назначением в течение первых десяти дней мягких или атипичных нейролептиков в невысоких дозах (эглонил/сульпирид 100 мг/сут, сперидан/рисперидон 1–2 мг/сут).

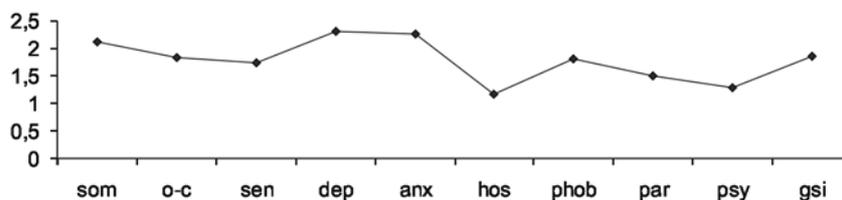


Рис. 1. Синдромальный профиль больных дистимией по данным опросника SCL-90-R до начала комплексной терапии

Примечания: здесь и далее som – «соматизация», o-c – «обсессивность-компульсивность», sen – «межличностная сензитивность», dep – «депрессия», anx – «тревожность», hos – «враждебность», phob – «фобическая тревожность», par – «паранойальность», psy – «психотизм», gsi – «индекс выраженности симптомов».

**Динамика показателей опросника SCL-90-R у больных дистимией в процессе комплексной терапии, включающей эфеделон (венлафаксин)**

Дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som*	o-c	sen*	dep*	anx*	hos	phob*	par*	psy	gsi*
0	2,11	1,83	1,74	2,31	2,27	1,17	1,81	1,49	1,29	1,86
10	1,76	1,79	1,48	1,97	1,84	0,98	1,36	1,16	1,22	1,59
дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som*	o-c	sen*	dep*	anx*	hos*	phob*	par*	psy	gsi*
0	2,11	1,83	1,74	2,31	2,27	1,17	1,81	1,49	1,29	1,86
21	1,59	1,61	1,17	1,83	1,61	0,73	1,08	1,08	1,06	1,41
дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som*	o-c*	sen*	dep*	anx*	hos*	phob*	par*	psy*	gsi*
0	2,11	1,83	1,74	2,31	2,27	1,17	1,81	1,49	1,29	1,86
35	1,28	1,41	1,00	1,49	1,46	0,40	0,79	0,92	0,87	1,14
дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som	o-c	sen*	dep*	anx*	hos*	phob*	par	psy	gsi*
10	1,76	1,79	1,48	1,97	1,84	0,98	1,36	1,16	1,22	1,59
21	1,59	1,61	1,17	1,83	1,61	0,73	1,08	1,08	1,06	1,41
дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som*	o-c*	sen*	dep*	anx*	hos*	phob*	par	psy	gsi*
10	1,76	1,79	1,48	1,97	1,84	0,98	1,36	1,16	1,22	1,59
35	1,28	1,41	1,00	1,49	1,46	0,40	0,79	0,92	0,87	1,14
дни терапии	Показатели шкал SCL-90-R									
	som*	o-c	sen	dep*	anx	hos*	phob	par	psy*	gsi*
21	1,59	1,61	1,17	1,83	1,61	0,73	1,08	1,08	1,06	1,41
35	1,28	1,41	1,00	1,49	1,46	0,40	0,79	0,92	0,87	1,14

Примечания: \* – статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Первые 10 дней антидепрессивной терапии эфеделоном привели к улучшению психического состояния пациентов. Согласно данным опросника SCL-90-R (рис. 2) отмечается достоверное снижение почти всех шкал, за исключением «обсессивности-компульсивности», «враждебности», «психотизма» (см. таблицу).

Наиболее частыми из побочных действий, вызванных приемом эфеделона, были диспепсические расстройства с ощущением тяжести в эпигастрии и тошнотой – 8 пациентов, а также у 4 больных отмечалось усиление расстройств сна в виде удлинения фазы засыпания. Нарушения сна купировались назначением транквилизаторов непосредственно перед сном, а также сдвигом приема вечерней дозы эфеделона за 4–5 часов до сна. Следует отметить, что именно у этих пациентов была достаточно выражена соматизированная тревога. Дисфорические проявления и фиксация на «новых» ощущениях, связанных с приемом «нового» препарата, были ожидаемы. Эти больные изначально высказы-

вали сомнения в действии эфеделона, который ранее не назначался. Появление особенно диспепсических симптомов нередко совпадало с чтением инструкции к препарату, где одной из первых в побочных действиях указывается тошнота. Жалобы на побочные действия преподносились больными как «устойчивость» к любым видам лечения. В данном случае нельзя было полностью исключить психологические установки на условную приятность болезни, тем более, что все указанные пациенты имели группу инвалидности, и в конечном итоге полное выздоровление с угрозой лишения единственного источника дохода являлось основным сдерживающим фактором в отношении максимального улучшения состояния. Тем не менее, назначение транквилизаторов и нейролептиков (в том числе с антиволемическим действием – сперидан, эглонил), а также повышение дозы эфеделона в сочетании с активной психотерапией и социотерапевтическими мероприятиями способствовало купированию побочных явлений и достижению

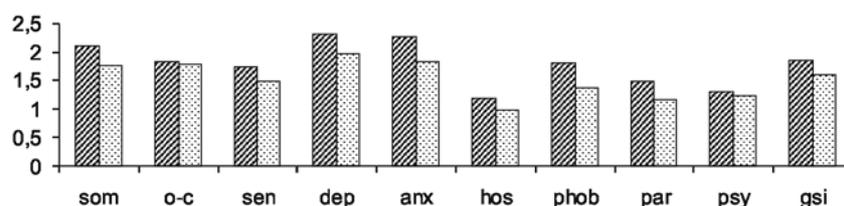


Рис. 2. Синдромальный профиль больных дистимией по данным опросника SCL-90-R (0–10 дней терапии)

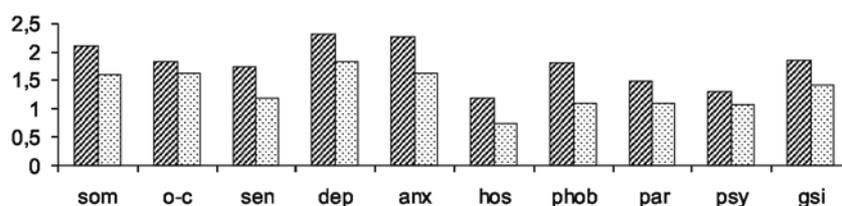


Рис. 3. Синдромальный профиль больных дистимией по данным опросника SCL-90-R (0–21 день терапии)

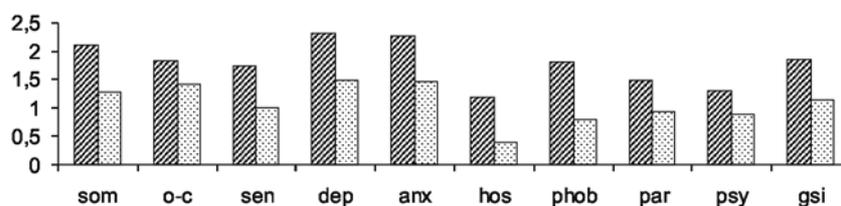


Рис. 4. Синдромальный профиль больных дистимией по данным опросника SCL-90-R (0–35 день терапии)

комплаенса на лечение новым антидепрессантом. Это позволило в конечном итоге перейти на монотерапию эфевелонем ко второй неделе лечения.

Улучшение состояния пациентов продолжилось, и к 21 дню терапии было объективизировано повторным исследованием опросником SCL-90-R (рис. 3).

В сравнении с началом терапии вновь отмечено достоверное снижение всех шкал за исключением «обсессивности-компульсивности» и «психотизма» (табл. 1). Шкала «обсессивность-компульсивность», включающая навязчивые мысли и действия, а также страхи, претерпевала в первые три недели минимальные изменения. Это было связано, прежде всего, с навязчивыми ожиданиями пациентами возврата симптомов, сохраняющейся некоторой настороженностью к новой терапии. Следует отметить, что отсутствует достоверно значимое снижение с 10 к 21 дню лечения и симптомокомплекса «соматизация» (табл. 1), синдромально включающем, наряду с аффективными проявлениями, основные симптомы соматизированной дистимии, что, по-видимому, является одним из основных факторов, сдерживающих максимально возможное улучшение состояния и достижение ремиссии. Тем не менее, дальнейшая монофармакотерапия эфевелонем вместе с психотерапией и социотерапевтическими мероприятиями с достижением максимальной дозировки эфевелона 300–375 мг/сут к 21 дню с последующим снижением дозы до 150 мг/сут способствовала выходу к 35 дню терапии на достоверно значимое снижение всех шкал опросника SCL-90-R (рис. 4). Клиническое улучшение состояния пациентов проявлялось в нормализации аффективного фона, стабилизации соматовегетативных симптомов и восстановлении активности. Уже с третьей недели терапии у 60% пациентов активно использовались полустационарные формы лечения (ночной, дневной стационар, лечебные отпуска), часть трудоспособных пациентов (4 чел.) приступила к выполнению работы с про-

должением приема эфевелона и посещением психотерапевтических групп.

Несмотря на максимально высокие дозы препарата, терапия эфевелонем не сопровождалась ожидаемыми пациентами явлениями седации, заторможенности, холинолитическими эффектами, отмечаемыми при терапии соматизированной дистимии ТЦА даже среднетерапевтическими дозами. Еще одним немаловажным аспектом, особенно отмеченным пациентами-женщинами, явилось анорексигенное свойство эфевелона, что привело, наряду с улучшением аффективного и соматовегетативного состояния, к потере веса и также способствовало повышению качества комплаенса в отношении продолжения приема эфевелона на этапе амбулаторной терапии.

### Заключение

Результаты проведенного исследования позволили установить, что назначение антидепрессивной терапии эфевелонем (венлафаксином) в структуре комплексной терапии одного из резистентных к лечению типа депрессии – дистимии – показало свою эффективность. Установлено, что эфевелон влияет не только на аффективные проявления (собственно гипотимические, тревожные и дисфорические) заболевания практически с первых дней лечения, но и на соматовегетативный симптомокомплекс, который является одним из факторов резистентности к терапии. Настоящее исследование подтвердило полученные ранее данные о хорошей переносимости препарата в максимальных дозировках, а также о высокой комплаентности при терапии эфевелонем. Немаловажным аспектом, с нашей точки зрения, является и включение препарата в список дополнительного лекарственного обеспечения, что позволит достичь максимально возможного уровня ремиссии на амбулаторном этапе лечения у больных дистимией, имеющих инвалидность.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин) – результаты международных исследований антидепрессанта 3 поколения // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 2, № 11. – С. 33–39.
2. Дробижев М.Ю. Психофармакотерапия депрессий. От теории к практике. – М., 2001. – 24 с.
3. Дробижев М.Ю. Что нужно знать о венлафаксине для его применения в клинической практике? (по материалам публикаций) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 37–39.
4. Дробижев М.Ю. Депрессии у больных, наблюдающихся врачами разных специальностей в общей медицине // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 33–39.
5. Занен П. Применение венлафаксина в терапии психических расстройств // Социальная и клиническая психиатрия. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 67–71.
6. Иванов М.В., Акименко М.А. Опыт изучения нейроморфологического субстрата аффективных расстройств в связи с проблемой терапевтической резистентности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2003. – Т. 2, № 5. – С. 56–60.
7. Иванов М.В., Банщиков Ф.Р., Кильдеев В.В. Опыт применения эфевелона при лечении тревожно-депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 6. – С. 24–27.
8. Ильин С.А., Чукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 73–79.
9. Козырев В.Н., Зеленина Е.В., Лебедева О.И. Эффективность и переносимость препарата эфевелона (венлафаксин) при терапии депрессивных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 45–48.
10. Колоцкая Е.В. Дистимические депрессии (психопатология, типологическая дифференциация, терапия). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 25 с.
11. Краснов В.Н., Крюков В.В. Велаксин (венлафаксин) в современной терапии депрессий: результаты первого российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 4. – С. 29–32.
12. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств / Под ред. Ю.Л.Нуллера, С.Ю.Циркина. – СПб., 1994. – 196 с.
13. Мосолов С.Н. Тревожные и депрессивные расстройства: коморбидность и терапия. – М.: АртИнфо Паблишинг, 2007. – 64 с.
14. Опросник выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List – 90 – Revised – SCL-90-R) // Практикум по психологии посттравматического стресса / Под ред. Н.В.Тарабриной. – СПб.: Питер, 2001. – С. 146–181.
15. Сиранчиев М.А. Неглубокие затяжные депрессии позднего возраста (поздние дистимии). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.
16. Смудевич А.Б. Аффективные заболевания непсихотического уровня – циклотимия, дистимия // Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1999. – С. 608–636.
17. Смудевич А.Б. Лечение резистентных затяжных эндогенных депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2002. – № 4. – С. 128–132.
18. Смудевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 432 с.
19. Ballus C., Quiros G., De Flores T. et al. The efficacy and tolerability of duloxetine and venlafaxine in outpatients with depressive disorders or dysthymia // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 43–48.
20. Briley M. The logical evolution towards dual action antidepressants // Drugs in Focus. – 2001. – N 3. – P. 5–10.
21. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors // Neuropsychopharmacology. – 2001. – Vol. 25. – P. 871–880.
22. Gorman J.M., Papp L.A. Efficacy of venlafaxine in mixed depression-anxiety states // Depress. Anxiety. – 2000. – N 12. – P. 77–80.
23. Hellerstein D.J., Batchelder S.T., Little S.A. et al. Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study // J. Clin. Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, N 12. – P. 845–849.
24. Montgomery S.A., Entsuah R., Hackett D. et al. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression // J. Clin. Psychiatry. – 2005. – Vol. 66. – P. 1270–1278.
25. Neirenberg A.A., Peterson T.J., Alpert J.E. Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy // J. Clin. Psychiatry. – 2003. – Vol. 64, Suppl. 15. – P. 13–17.
26. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 178. – P. 234–241.
27. Wittchen H.-U., Jacobi F. Масштабы и бремя психических расстройств в Европе: критический обзор и оценка 27 исследований (комментируемый реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 59–61.

## USE OF EFEVALON (VENLAFAXINE) IN THE TREATMENT OF DYSTHYMIA

E. Yu. Antokhin

Twenty in-patients with dysthymia received an SNRI Efevalon (venlafaxine) as treatment for this frequently resistant to pharmacotherapy depressive disorder. It was used as monotherapy. The medication proved effective in

the treatment of both affective manifestations and somatovegetative symptom complex already after a few days of use. The maximum doses of the drug were well tolerated, and the patients demonstrated good compliance.