

# РЕМИССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВЕНЛАФАКСИНОМ И СЕЛЕКТИВНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА (СИОЗС)\*

М. Э. Тейз, А. Р. Энтсью, Р. Л. Рудольф

США

## Введение

Наиболее часто используемым критерием эффективности лечения антидепрессантами является 50-процентное снижение от исходной оценки по шкале депрессии Гамильтона (HRSD) (11, 30). Более точным показателем служит их способность вызывать ремиссии – клинические состояния, характеризующиеся минимальной резидуальной симптоматикой (например, менее 7 баллов по 17 пунктам шкалы Гамильтона) (18). Состояние пациентов, выведенных в полную ремиссию, обостряется с меньшей вероятностью (17, 41), и они успешнее осуществляют свои социальные функции (24), по сравнению с пациентами, не достигшими состояния ремиссии. Данное сообщение отражает результаты суммарного анализа ремиссий при лечении венлафоксином\*\* и тремя селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетином, пароксетином, флувоксамином. Оно основывается на историях болезней 2 045 пациентов с депрессией, взятых из восьми соотносимых рандомизированных контролируемых исследований. Мы инициировали этот анализ с целью проверить гипотезу о том, что пациенты, принимающие венлафаксин, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, с большей вероятностью достигают ремиссии, чем принимающие СИОЗС.

## Метод

Исследование включает данные о пациентах с депрессией, участвовавших в восьми рандомизированных двойных слепых исследованиях по сравнению венлафаксина и СИОЗС. Результаты четырех из этих исследований были опубликованы (9, 14, 34, 38). Результаты двух исследований были представлены в виде постерных сообщений и опубликованы в сокращенном виде (35, 37). Два другие иссле-

дования опубликованы не были (исследования 347 и 349; данные содержатся в документации лабораторий Wyeth-Ayerst, Филадельфия, США). Назначались следующие дозировки: венлафаксин 75–375 мг/сут; венлафаксин-ретард 75–225 мг/сут; флуоксетин 20–80 мг/сут; пароксетин 20–40 мг/сут; флувоксамин 100–200 мг/сут. Четыре исследования включали контрольную группу, получавшую плацебо (34, 35, 37, 38). Все исследования были одобрены комитетами по этике и проводились в соответствии с Хельсинкской Декларацией и поправками к ней. Все пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Характеристики исследований суммированы в табл. 1.

## Пациенты

В исследование включались пациенты старше 18 лет, если их состояние подходило по критериям к большой депрессии (DSM-III-R) или большому депрессивному расстройству (DSM-IV) (2, 4) при давности заболевания не менее 1 месяца. Всего было 68 стационарных (9) и 1 977 амбулаторных пациентов; все пациенты насчитывали как минимум 20 баллов по шкале Гамильтона (HRSD) (19) или 25 по шкале Монтгомери-Асберга (MADRS) (25) на предварительном и исходном этапах (1-й день исследования), с не более чем 20% снижением выраженности депрессии между двумя этапами. Пациенты с клинически значимыми нарушениями работы сердечно-сосудистой, мочевыводящей и гепато-билиарной систем, страдающие судорожными припадками, злоупотреблявшие алкоголем или наркотиками, с клинически значимыми нарушениями при общем обследовании (ЭКГ, лабораторные показатели) из исследования исключались. Пациенты с повышенной чувствительностью к исследуемым препаратам или получавшие эти препараты или антипсихотическую терапию в течение 30 дней, ингибиторы MAO в течение 14 дней, или другие антидепрессанты, анксиолитики, седативные или снотворные препараты, другие препараты с психотропным действием в течение 7 дней до исследования также исключались. Хлоралгидрат (максимум 2 000 мг) или темазепам (20 мг) были разре-

\* Расширенный реферат статьи, опубликованной в Br. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 178 – P. 234–241, предоставлен для публикации компанией Egis (Венгрия).

\*\* В России зарегистрирован под названием Велаксин®, таблетки 37,5 и 75 мг (прим. ред.)

Исследования, выбранные для анализа (ремиссии по HRSD) (n=8)

Исследование	Препарат	Дозировки (средние)	Количество пациентов в исследовании всего (n=2117)/ включенных (n=2045)	Продолжительность лечения (недели)
Rudolph & Feiger, 1999 (Исследование 211)	Венлафаксин-ретард	75–225 мг/сут (175)	100/95	8
	Флуоксетин	20–60 мг/сут (47)	103/103	
	Плацебо		98/97	
Silverstone et al., 1999 (Исследование 360)	Венлафаксин-ретард	75–225 мг/сут (141)	128/121	8 <sup>2</sup>
	Флуоксетин	20–60 мг/сут (40)	121/114	
	Плацебо		118/118	
Salinas et al., 1997 (Исследование 367)	Венлафаксин-ретард	75–150 мг/сут (75/150) <sup>1</sup>	165/161	8
	Пароксетин	20 мг/сут (20)	81/80	
	Плацебо		83/82	
Rudolph et al., 1998 (Исследование 372)	Венлафаксин	75–375 мг/сут (318)	156/144	6
	Флуоксетин	20–80 мг/сут (NA)	152/146	
	Плацебо		152/149	
Clerc et al., 1994 (Исследование 340)	Венлафаксин	100–200 мг/сут (199)	34/33	6
	Флуоксетин	20–40 мг/сут (NA)	34/34	
	Исследование 347 <sup>3</sup>	Венлафаксин	75–150 мг/сут (NA)	77/77
Dierick et al., 1996 ч (Исследование 372)	Венлафаксин	100–200 мг/сут (NA)	34/34	
	Флувоксамин	100–200 мг/сут (NA)	34/34	
	Исследование 349 <sup>3</sup>	Венлафаксин	75–150 мг/сут (112)	153/145
Исследование 349 <sup>3</sup>	Флуоксетин	20 мг/сут	161/157	
	Венлафаксин	75–150 мг/сут (NA)	82/75	8
	Пароксетин	20–40 мг/сут (NA)	85/80	

Примечание:

1. Исследование включало фиксированные дозы 75мг/сут и 150 мг/сут венлафаксина-ретард;
2. Исследование продолжалось 12 недель, но результаты представлены по состоянию на 8-ой неделе (для сопоставимости);
3. Неопубликованные данные (исследовательский отдел Wyeth-Ayerst, Филадельфия).

шены как снотворные. Табл. 2 иллюстрирует социально-демографические и клинические характеристики до начала лечения в общей выборке.

### Исследуемые препараты

На протяжении двойного слепого исследования пациенты были рандомизированы на лечение венлафаксином (n=865), СИОЗС (флуоксетин, n=563; пароксетин, n=160; флувоксамин, n=34) или плацебо (4 исследования, n=450) суточными дозировками, показанными в табл. 1.

Таблица 2

Базовые характеристики включенных пациентов (n=2045)

Характеристика	Венлафаксин (n=851)	СИОЗС (n=748)	Плацебо (n=446)
Средний возраст, годы (s.d.)	42(12)	42(13)	41(11)
Мужчины/женщины, % (s.d.)	65/35	64/36	62/38
Общий средний балл HRSD21 (s.d.)	26(5)	26(4)	26(4)
Общий средний балл MADRS (s.d.)	31(5)	31(5)	30(5)
CGI-S балл>4 (%)	53	53	36'

Примечание: Исследования с плацебо гораздо реже включали пациентов с баллом по CGI-S>4 (p<0,01). В плацебо-контролируемых исследованиях различий между группами не было; s.d. – стандартное отклонение.

### Оценка эффективности и безопасности

Перед началом двойного слепого исследования пациенты были протестированы по шкалам Гамильтона (HRSD) (19), Монтгомери-Асберга (MADRS) (25) и по Шкале общего клинического впечатления – тяжести заболевания (CGI-S) (27). Эти же оценки проводились на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й, 42-й и, если было возможным, на 58-й день лечения. Ремиссия признавалась достигнутой при 7-ми и менее баллах по 17 пунктам шкалы Гамильтона (19).

Выводы о безопасности и переносимости делались на основании неблагоприятных событий, имевших место на протяжении лечения, а также на основании соматического обследования, жизненных показателей, ЭКГ в 12 отведениях, лабораторных показателей. В этом сообщении рассматриваются только пропорции пациентов, исключенных из исследования по причине побочных действий или недостаточной эффективности препаратов.

### Статистический анализ

Аналізу подверглась выборка пациентов, которые получили хотя бы одну дозировку препаратов и прошли хотя бы одно тестирование по шкале Гамильтона. Ремиссии обсчитывались при помощи LOCF, метода, учитывающего рано выбывших пациентов. Парные сравнения уровня ремиссий были проведены при помощи теста Фишера. Результаты

признавались достоверными при  $p \leq 0,05$ . 95% доверительные интервалы для разностей в уровнях ремиссий между группами были просчитаны для всей выборки в каждом интервале. Разница уровней ремиссий при 95% доверительном интервале (33) была просчитана для венлафаксина или СИОЗС vs. плацебо и для венлафаксина vs. СИОЗС. Однородность полученных результатов для разных исследований была проверена при помощи теста Breslow-Day (8).

С целью подтвердить общие результаты был проведен анализ различных подгрупп, включая исследование с использованием венлафаксина и венлафаксина-ретард, плацебо-контролируемые исследования, одно стационарное и 7 амбулаторных исследований с применением флуоксетина в сравнении с другим СИОЗС. Дополнительными методами сравнивались альтернативные признаки ремиссии для подтверждения достоверности результатов. Таковыми были:  $HRSD_{21} \leq 7$ ,  $HRSD_{21} \leq 8$ ,  $HRSD_{21} \leq 10$ ,  $HRSD_{17} \leq 10 + CGI = 1$ ,  $MADRS < 10$ , и уменьшение баллов на  $\geq 50\%$  от исходного уровня  $HRSD_{21}$ . Анализ чувствительности проводился очередным исключением каждого исследования из общей выборки (42).

### Результаты

Среди 2 117 набранных пациентов, 2 045 были включены в клинический анализ венлафаксина, венлафаксина-ретард ( $n=851$ ), СИОЗС ( $n=748$ ) и плацебо ( $n=446$ ). Результаты одного из исследований (27 пациентов) были исключены до проведения анализа, так как достоверность данных не могла быть проверена. Все пролеченные группы на исходном этапе имели одинаковые показатели (табл. 2). Однако, пациенты, включенные в 4 плацебо-контролируемых исследования, имели значительно менее выраженную депрессивную симптоматику.

*Итоговые показатели ремиссий составили 45% для венлафаксина (382/851), 35% для СИОЗС (260/748) и 25% для плацебо (110/446). Разница для венлафаксина vs. СИОЗС, венлафаксина vs. плацебо и СИОЗС vs. плацебо была статистически достоверной ( $p < 0,001$  для всех сопоставлений).*

Еженедельные сопоставления показаны на рис. 1. Венлафаксин оказался статистически более эффективным, чем СИОЗС, начиная со второй недели лечения.

Результаты восьми разных исследований подведены в табл. 3. В чистом выражении показатели ремиссии варьировали от 1,0 до 3,5, с превосходством в 1,5 (95% доверительный интервал 1,3–1,9). Таким образом, наблюдалось 50-процентное превосходство в вероятности добиться ремиссии при лечении венлафаксином, по сравнению с СИОЗС. Тестирование на гомогенность не выявило существенной разницы ( $\chi^2=8,63$ , d.f.=7,  $p=0,28$ ). Анализ на чувствительность также подтвердил, что значимое различие между венлафаксином и СИОЗС не вытекало из какого-либо одного исследования.

Рис. 2 демонстрирует результаты сравнения различных подгрупп. Различия между венлафаксином и СИОЗС были статистически значимыми для всех, за исключением одной подгруппы. Сопоставление венлафаксина и СИОЗС без группы плацебо в 4-х исследованиях не было статистически значимым ( $p=0,055$ ).

Рис. 3 приводит результаты в соответствие с множеством других альтернативных критериев. Вне зависимости от использовавшегося определения, венлафаксин был значительно эффективнее СИОЗС и СИОЗС – эффективнее плацебо.

Всего 83 пациента (9%) были исключены по причине побочных действий венлафаксина, 57 пациентов (7%) – побочных действий СИОЗС и 10 паци-

Таблица 3

**Ремиссии (%) и количественные соотношения для сравнения ( $HRSD_{17}$ )<sup>1</sup>**

Исследование	Ремиссии (%)			Соотношение		
	Венлафаксин	СИОЗС	Плацебо	Венлафаксин vs. СИОЗС	Венлафаксин vs. плацебо	СИОЗС vs. плацебо
Rudolph & Feiger, 1999 (Исследование 211)	42	23	23	2,4	2,5	1,0
Silverstone et al., 1999 (Исследование 360)	29	28	14	1,1	2,4	2,3
Salinas et al., 1997 (Исследование 367)	49 <sup>3</sup>	36	38	1,9	1,6	1,1
Rudolph et al., 1998 (Study 372)	44	34	23	1,5	2,5	1,7
Clerc et al., 1994 (Исследование 340)	55	26	-	3,5	-	-
Исследование 347 <sup>2</sup>	51	35	-	1,9	-	-
Dierick et al., 1996 (Исследование 348)	52	45	-	1,3	-	-
Исследование 349 <sup>2</sup>	35	35	-	1,0	-	-
Средние величины	45	35	25	1,5	2,2	1,4

Примечание: 1. Приведенное количество ремиссий отражает включенных пациентов ( $HRSD_{17} \leq 7$ ), поэтому с источником результаты могут различаться; 2. Неопубликованные данные (исследовательский отдел Wyeth-Ayerst, Филадельфия); 3. Ремиссии у включенных в исследование пациентов при дозе 75 мг/сут венлафаксина составили 47% и в дозе 150 мг/сут – 51%.

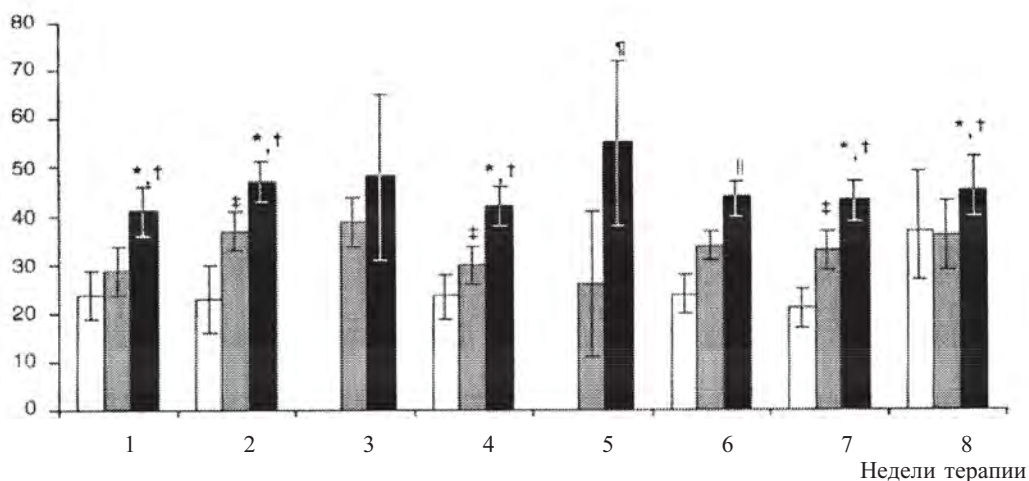


Рис.1. Частота ремиссии ( $HRSD_{17} \leq 7 \pm 95\%$  доверительный интервал) для всех исследований по сравнению венлафаксина (черным), СИОЗС (серым) и плацебо (белым): \* $p \leq 0,05$ , венлафаксин vs. СИОЗС; † $p \leq 0,05$ , венлафаксин vs. плацебо; ‡ $p \leq 0,05$ , СИОЗС vs. плацебо; § $p < 0,001$ , СИОЗС vs. плацебо; ¶ $p < 0,001$ , венлафаксин vs. СИОЗС; || $p < 0,001$ , венлафаксин vs. плацебо.

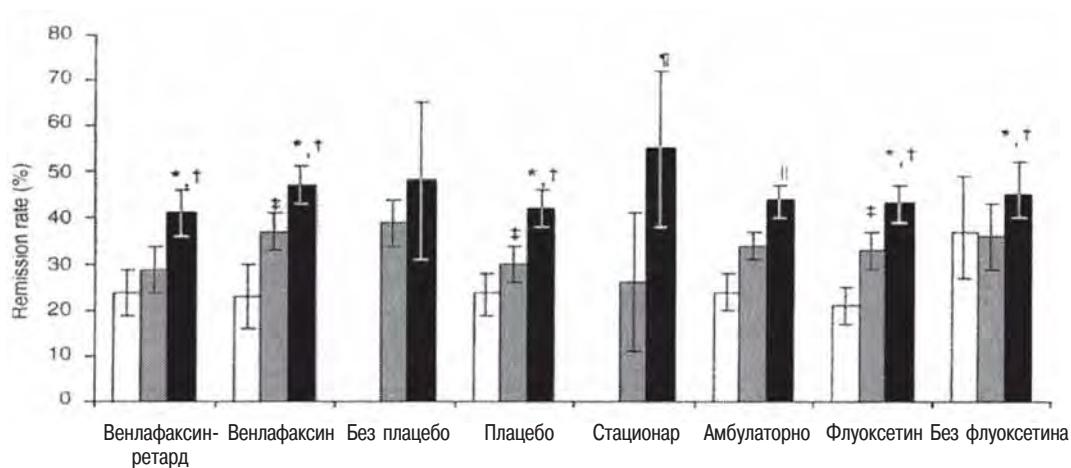


Рис. 2. Частота ремиссии ( $HRSD_{17} \leq 7 \pm 95\%$  доверительный интервал) в различных исследованиях: \* $p \leq 0,0009$  (исследования венлафаксина-ретард),  $p = 0,003$  (исследования венлафаксина) и  $p = 0,0003$  (исследования с плацебо) (белым), венлафаксин (черным) vs. СИОЗС (серым); † $p < 0,001$  (исследования венлафаксина и плацебо), венлафаксин vs. плацебо (белым); ‡ $p = 0,028$  (исследования венлафаксина и плацебо), СИОЗС v. плацебо; § $p = 0,055$ , венлафаксин vs. СИОЗС; ¶ $p = 0,026$  (исследования в стационаре), венлафаксин vs. СИОЗС; || $p = 0,002$  (амбулаторные исследования), венлафаксин vs. СИОЗС

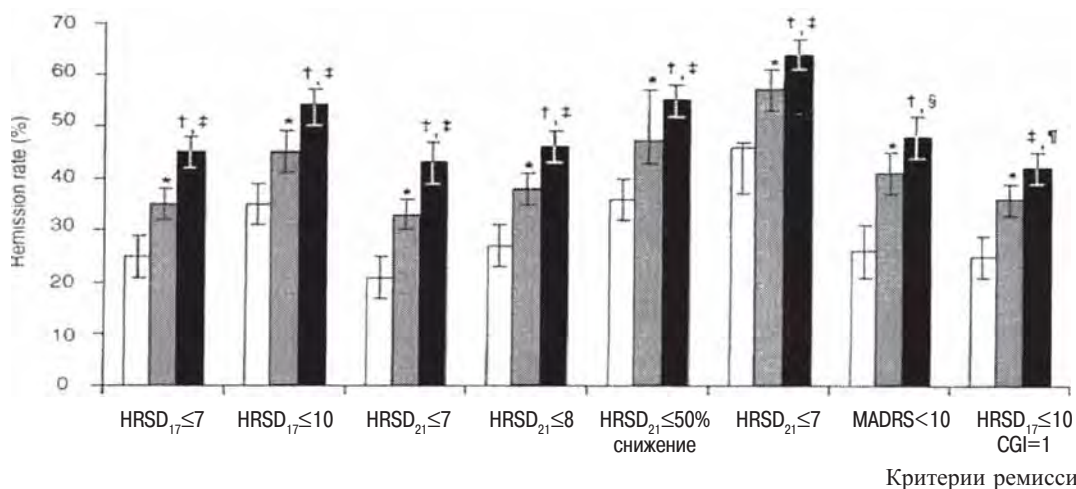


Рис. 3. Итоговая частота ремиссий, исходя из различных критериев: \* $p < 0,001$ , СИОЗС (серым) vs. плацебо (белым); † $p < 0,001$ , венлафаксин (черным) vs. СИОЗС; ‡ $p < 0,001$  венлафаксин vs. плацебо; § $p = 0,023$ , венлафаксин vs. СИОЗС; ¶ $p = 0,014$ , венлафаксин vs. СИОЗС



ентов (2%), получавших плацебо (по тесту Фишера,  $p=0,001$ , венлафаксин vs. плацебо и СИОЗС vs. плацебо; венлафаксин vs. СИОЗС,  $p=0,185$ ). Всего 33 из 895 (4%) пациентов, получавших венлафаксин, были исключены по причине недостаточной эффективности, при 46 из 769 (6%), принимавших СИОЗС, и 63 из 453 (14%), принимавших плацебо (венлафаксин vs. СИОЗС,  $p=0,037$ ; венлафаксин vs. плацебо,  $p=0,001$ ; СИОЗС vs. плацебо,  $p=0,001$ ).

### Обсуждение

#### Все ли антидепрессанты одинаково эффективны?

Часто постулируется, что различные классы антидепрессантов одинаково эффективны (3, 11). Однако, методика проведения рандомизированных клинических испытаний делает их относительно малочувствительными к возможной разнице между активными антидепрессантами (40). Исследования редко сравнивают группы более чем из 120 пациентов, что не позволяет статистике зафиксировать скромную, но клинически значимую разницу. К тому же, многоцентровые испытания могут иметь меньшую статистическую силу из-за достаточно выраженной гетерогенности пациентов или из-за различий в диагностике (40). Более того, состав исследуемых групп может оказывать описанное влияние на реальную эффективность терапии (31, 42).

Мета-анализ предоставляет альтернативные методы для сравнения активной терапии. К примеру, при применении мета-анализа к сравнению трициклических антидепрессантов и СИОЗС обнаружилась разница в подгруппах сравнения, не видимая при качественном анализе (5, 16). Однако, поскольку статистическая достоверность традиционного мета-анализа определяется числом исследуемых случаев, должно быть доступно большое количество сравнительных испытаний. Для сравнений новых антидепрессантов это достаточно затруднительно. Второй вариант, в котором используются данные определенных пациентов, проводимых через несколько однородных клинических испытаний, позволяет проводить достоверные исследования с существенно меньшей выборкой. Такие исследования проводились с целью документировать эффективность ингибиторов МАО при лечении атипичной депрессии (31), определить связь между приемом флуоксетина и суицидальным поведением (7), исследовать действие венлафаксина на артериальное давление (39) и при сравнении психотерапии и фармакотерапии (12, 42).

Клиническая значимость существенной разницы между венлафаксином и СИОЗС заслуживает комментария. При традиционных клинических испытаниях антидепрессантов размер выборок таков, что статистически значимые эффекты связаны со сравнительно большой разницей клинически подтвержденных ответов на терапию (например, 20–25%). Анализ обобщенных данных очень большой группы пациентов, напротив, будет иметь статисти-

ческую силу, достаточную для распознавания еле уловимой разницы в количестве ремиссий, и она будет считаться незначительной (например, 3–5%). Разница в уровнях ремиссий в нашем обобщенном анализе находится примерно посередине между приведенными крайностями. Учитывая высокую заболеваемость депрессией, 10-процентное превосходство в достижении ремиссий может иметь значимые последствия для здравоохранения, особенно если затраты на лечение и его переносимость соотносимы. С другой стороны, мы обнаружили, что пациенты, получавшие венлафаксин, имели на 50% больше шансов достигнуть ремиссии по сравнению с теми, кто получал СИОЗС. Вместе эти показатели указывают на клинически значимую разницу между лечением больных с депрессией венлафаксином или СИОЗС.

#### Соотношение с фармакологическими механизмами

Считается, что большая эффективность венлафаксина связана с ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина. Конечно, ингибирование обратного захвата само по себе не так значимо для терапевтического действия и возможно, что препараты, которые эффективно и селективно действуют на серотонинергическую или норадренергическую нейротрансмиссию могут инициировать каскад внутриклеточных реакций, который в итоге модулирует такие же изменения в генной активности (15).

Похоже, что, как следует из исследований *in vitro* (26, 28), с животными (32) и из клинических испытаний (20, 39), для достижения существенного норадренергического эффекта могут понадобиться относительно большие дозы венлафаксина. Согласно этому, прослеживается четко очерченное дозозависимое действие венлафаксина (36), и пациенты, у которых действие препарата в дозе 75 мг/сут не было выраженным, зачастую положительно отвечали на более высокие дозировки (10, 13, 14, 23). Таким образом, похоже, что различия в эффективности между венлафаксином и СИОЗС также зависят от дозировок. К сожалению, гибкая политика в отношении доз в 5-ти исследованиях, включенных в наш мета-анализ, помешала провести значимое исследование дозозависимых отношений. Исследование с использованием современных молекулярных биологических методов поможет подтвердить, что большая антидепрессивная активность венлафаксина напрямую связана с механизмом ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина.

#### Обзор других сравнительных исследований

Самым важным ограничением обобщенного анализа является то, что результаты могут быть скомпрометированы выбором нерепрезентативной группы исследований. Наши данные включали в себя все восемь сравнительных исследований. Однако,

существует еще, как минимум, 12 других исследований, сравнивающих венлафаксин и СИОЗС при лечении непсихотической депрессии. Три из них (двойные слепые, плацебо- и флуоксетин-контролируемые испытания в стационаре и амбулаторно с пациентами, страдающими меланхолической депрессией, и с пожилыми пациентами) не могли быть включены по причине незавершенности. Другие девять опубликованных исследований не были включены, так как мы не имели доступа к полной информации (табл. 4).

Возможно, включение указанных испытаний оказало бы влияние на результаты настоящего анализа. Поэтому мы провели качественный обзор девяти опубликованных исследований. Два из них не обнаружили какой-либо разницы в становлении ремиссий (22, 43). Эти исследования проводились в клинике первичной медицинской помощи, где сравнивались минимальные терапевтические дозы венлафаксина (75 мг/сут) с флуоксетином (20 мг/сут (43) или пароксетином (20 мг/сут (22)).

Два исследования выявили определенную разницу (1, 13). A.Diaz-Martinez и соавт. (13) сообщают, что 41% из 70 пациентов, получавших венлафаксин (75–150 мг/сут), достигли ремиссии в течение 8 недель открытых, но рандомизированных испытаний, а из получавших флуоксетин (20–40 мг/сут) – 36% из 75 пациентов. Среди тех, кто получал венлафаксин (150 мг/сут; n=18) и флуоксетин (40 мг/сут; n=15), разница составила 30% (т.е. 50% к 20%). Однако, эта существенная раз-

ница в цифрах в такой малой подгруппе не была статистически значимой (p=0,07). C. Alves и соавт. (1) обнаружили разницу в 19% (30% к 11%) в пользу венлафаксина (75–150 мг/сут) против флуоксетина (20–40 мг/сут), что также не было статистически достоверным в относительно малой выборке (n=87).

Два исследования (10, 44) показали разнородные данные со значительным преимуществом венлафаксина по сравнению с флуоксетином) в отношении достижения ремиссии по шкале CGI при отсутствии значимых различий по HRSD (табл. 4).

Три последних исследования выявили существенные преимущества венлафаксина; во всех случаях использовались максимальные дозировки венлафаксина  $\geq 150$  мг/сут. C. Ballus и соавт. (6) обнаружили частоту ремиссий 59% для венлафаксина (75–150 мг/сут) и 31% – для пароксетина (20–40 мг/сут). O.P.Mehtonen и соавт. (23), используя как эталон ремиссии менее 10 баллов по 21-му пункту шкалы HRSD, сообщили о частоте ремиссий 68% для венлафаксина (75–150 мг/сут) и 45% – для сертралина (50–100 мг/сут) в течение 8-ми недель. M.F.Poirier и P.Boyer (29) включали только пациентов, оставшихся резистентными, как минимум, к 2-м предыдущим курсам антидепрессантов. Около 75% не ответили положительно на терапию СИОЗС. Обнаружилось 19% превосходство (37% к 18%) в становлении ремиссий в пользу венлафаксина (200–300 мг/сут) против пароксетина (20–40 мг/сут).

Таблица 4

**Итоговое количество ремиссий девяти сопоставляемых исследований непсихотических депрессий, не включенных в общий анализ (венлафаксин vs. СИОЗС)**

Исследование	Условия лечения	Длительность (недели)	Терапия (n)	Дозировки	Критерий ремиссии	Ремиссии (%)
Tylee et al, 1997	Первичная общемедицинская сеть	12	Венлафаксин (171)	75	MADRS $\leq$ 6	35
			Флуоксетин (170)	20		34
McPartlin et al, 1998	Первичная общемедицинская сеть	12	Венлафаксин-ретард (173)	75	HRSD $\leq$ 6	54
			Пароксетин (178)	20		52
Diaz-Martinez et al, 1998	Амбулаторно	8	Венлафаксин (70)	75–150	CGI=1	41
			Флуоксетин (75)	20–40		36
Costa e Silva, 1998 <sup>1</sup>	Амбулаторно	8	Венлафаксин (196)	75–150	CGI=1	58
			Флуоксетин (186)	20–40		35
Poirier & Boyer, 1999	Амбулаторно/Стационар	6	Венлафаксин (61)	75–300	HRSD<10	37
			Пароксетин (62)	20–40		18
Alves for Venlafaxine Study Group (1999)	Амбулаторно	12	Венлафаксин (40)	75–150	HRSD $\leq$ 8	30
Mehtonen et al., 2000	Амбулаторно	8	Флуоксетин (47)	20–40	HRSD<10	11
			Венлафаксин (75)	75–150		53
Ballus et al., 2000	Амбулаторно	12	Сертралин (72)	50–100	HRSD<8	38
			Венлафаксин (41)	75–150		59
Tzanakaki et al., 2000 <sup>1</sup>	Полустационар	6	Пароксетин (43)	20–40	HRSD<7	31
			Венлафаксин (55)	225 60		41
			Флуоксетин (54)		CGI=1	36
						51
						32

Примечание: 1. Результаты приведены в соответствии с двумя определениями ремиссии.

Несмотря на то, что в этих исследованиях использовались разные сроки лечения и методы оценки ремиссии, из них можно сделать вывод, что при применении венлафаксина в дозе  $\geq 150$  мг/сут от-

мечается превосходство в среднем на 14,4% (от 5% до 23%) в пользу венлафаксина. По-видимому, при включении этих результатов в наш анализ средние показатели бы не изменились.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alves C. for the Venlafaxine Study Group. Efficacy and tolerability of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression // *Primary Care Psychiatry*. – 1999. – Vol. 5. – P. 57–63.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn, revised) (DSM-III-R)*. – Washington, DC: APA, 1987.
3. American Psychiatric Association. *Practice guideline for major depressive disorder in adults* // *Am. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150, Suppl. 4. – P. 1–26.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. – Washington, DC: APA, 1994.
5. Anderson I.M., Tomenson B.M. The efficacy of selective serotonin re-uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of studies against tricyclic antidepressants // *J. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 238–249.
6. Ballus C., Quiros G., de Flores T. et al. The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder or dysthymia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 43–48.
7. Beasley C.M.Jr., Dornseif B.E., Bosomworth J.C. et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression // *Br. Med. J.* – 1991. – Vol. 303. – P. 685–692.
8. Breslow N.E., Day N.E. *Statistical methods in cancer research. Volume I. The analysis of case-control studies*. – Lyons: IARC Scientific Publications, 1980.
9. Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles J. et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 139–143.
10. Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 352–357.
11. Depression Guideline Panel. *Depression in Primary Care. Volume 2. Treatment of Major Depression. Clinical Practice Guideline No. 5. AHCPR Publication No. 93-0551*. – Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, 1993.
12. DeRubeis R.J., Gelfand L.A., Tang T.Z. et al. Medication versus cognitive behavior therapy for severely depressed outpatients: meta-analysis of four randomized comparisons // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156. – P. 1007–1013.
13. Diaz-Martinez A., Benassinni O., Ontiveros A. et al. A randomized, open-label comparison of venlafaxine and fluoxetine in depressed outpatients // *Clin. Therapeutics*. – 1998. – Vol. 20. – P. 467–476.
14. Dierick M., Ravizza L., Realini R. et al. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients // *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 1996. – Vol. 20. – P. 57–71.
15. Duman R.S., Heninger G.R., Nestler E.J. A molecular and cellular theory of depression // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 597–606.
16. Edwards J.G., Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors // *Drugs*. – 1999. – Vol. 54. – P. 507–533.
17. Fava G.A., Grandi S., Zielesny M. et al. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153. – P. 945–947.
18. Frank E., Prien R.F., Jarrett R.B. et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – P. 851–855.
19. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
20. Harvey A.T., Rudolph R.L., Preskorn S.H. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57. – P. 503–509.
21. Leber P. Is there an alternative to the randomized controlled trial? // *Psychopharmacol. Bulletin*. – 1991. – Vol. 27. – P. 3–8.
22. McPartlin G.M., Reynolds A., Anderson C. et al. A comparison of once-daily venlafaxine XR and paroxetine in depressed outpatients treated in general practice // *Primary Care Psychiatry*. – 1998. – Vol. 4. – P. 127–132.
23. Mehtonen O.-P., Behnke K., Sogaard J. et al. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61. – P. 95–100.
24. Miller I.W., Keitner G.I., Schatzberg A.F. et al. The treatment of chronic depression. Part 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 608–619.
25. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br. J. Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
26. Muth E.A., Haskins J.T., Moyer J.A. et al. Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45.030, an ethyl cyclohexanol derivative // *Biochem. Pharmacol.* – 1986. – Vol. 35. – P. 4493–4497.
27. National Institute of Mental Health. *Clinical Global Impressions. Psychopharmacology Bulletin*. – 1985. – Vol. 21. – P. 839–843.
28. Owens M.J., Morgan W.N., Plott S.J. et al. Neurotransmitter receptor transporter binding profile of antidepressants and their metabolites // *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1997. – Vol. 283. – P. 1305–1322.
29. Poirier M.-F., Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 175. – P. 12–16.
30. Prien R.F., Carpenter L.L., Kupfer D.J. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder: a review of the current research literature // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48. – P. 796–800.
31. Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J. et al. Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo // *Br. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 163, Suppl. 21. – P. 30–34.
32. Redrobe J.P., Bourin M., Colombel M.C. et al. Dose-dependent noradrenergic and serotonergic properties of Venlafaxine in animal models indicative of antidepressant activity // *Psychopharmacol.* – 1998. – Vol. 138. – P. 1–8.
33. Rothman K.J. *Modern Epidemiology*. – Boston, MA: Little, Brown & Co, 1986.
34. Rudolph R.L., Feiger A.D. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily Venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression // *J. Affect. Dis.* – 1999. – Vol. 56. – P. 171–181.
35. Rudolph R.L., Entsuah R., Aguiar L. et al. Early onset of antidepressant activity of venlafaxine compared with placebo and fluoxetine in outpatients in a double-blind study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. S142.
36. Rudolph R.L., Fabre L.F., Feighner J.P. et al. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 116–122.
37. Salinas E. for the Venlafaxine XR 367 Study Group. Once-daily extended release (XR) venlafaxine versus paroxetine in outpatients with major depression // *Biol. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42, Suppl. 1. – P. 244S.
38. Silverstone P.H., Ravindran A. for the Venlafaxine XR 360 Study Group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60. – P. 22–28.
39. Thase M.E. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients // *J. Clin. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 59. – P. 502–508.
40. Thase M.E. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? // *J. Clin. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 60, Suppl. 4. – P. 23–32.
41. Thase M.E., Simons A.D., McGeary J. et al. Relapse after cognitive behavior therapy of depression: potential implications for longer courses of treatment // *Am. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – P. 1046–1052.
42. Thase M.E., Greenhouse J.B., Frank E. et al. Treatment of major

depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 54. – P. 1009–1015.

43. Tylee A., Beaumont G., Bowden M.W. et al. A double-blind, randomized, 12-week comparison study of the safety and efficacy of venlafaxine and fluoxetine in moderate to severe major depression in

general practice // *Primary Care Psychiatry.* – 1997. – Vol. 3. – P. 51–58.

44. Tzanakaki M., Guazzelli M., Nimatoudis I. et al. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 29–34.

## REMISSION RATES DURING TREATMENT WITH VENLAFAXINE OR SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

M. E. Thase, A. R. Entsuah, R. L. Rudolph

**Background.** It had been suggested that the antidepressant venlafaxine, which inhibits reuptake of both serotonin and (at higher doses) noradrenaline, may result in better outcomes than treatment with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

**Aims.** To compare remission rates during treatment with SSRIs or venlafaxine.

**Method.** Data from eight comparable randomized, double-blind studies of major depressive disorder were pooled to compare remission rates (Hamilton Rating Scale for Depression score  $\geq 7$ ) during treatment

with venlafaxine (n=851), SSRIs fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine (n=748) or placebo four studies (n=446).

**Results.** Remission rates were: venlafaxine, 45% (382/851); SSRIs, 35% (110/446),  $p < 0.001$ ; odds ratio for remission is 1.50 (1.3–1.9), favouring venlafaxine v. SSRIs. The difference between venlafaxine and the SSRIs was significant at week 2, whereas the difference between SSRIs and placebo reached significance at week 4. Results were not dependent on any one study or the definition of remission.

**Conclusions.** Remission rates were significantly higher with venlafaxine than with an SSRI.