

ЧАС ЗМІНИТИ ЖИТТЯ



Перша лінія терапії великого депресивного розладу у дорослих¹



1. H. Kennedy, W. Lam, S. McIntyre et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 540-560

Оригінальний десвенлафаксин зареєстрований в Україні під торгівельною назвою Еліфор

ЕЛІФОР (десвенлафаксину сукцинат)

Таблетки пролонгованої дії по 50 мг № 28: картонна коробка, що містить 2 блістери; по 14 таблеток у блістері; таблетки пролонгованої дії по 100 мг № 28: картонна коробка, що містить 2 блістери; по 14 таблеток у блістері.

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу

Показання. Лікування великого депресивного розладу (ВДР). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до десвенлафаксину сукцинату, венлафаксину гідрохлориду або до будь-яких допоміжних речовин у складі препарату Еліфор. Одночасне застосування інгібіторів MAO або їх застосування протягом 7 днів після припинення лікування Еліфором. Застосування Еліфору протягом 14 днів після відміни інгібіторів MAO. Одночасне лікування інгібіторами MAO, такими як лінезолід, або внутрішньовенна терапія метиленовим синім. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Не слід застосовувати інгібітори MAO, призначені для лікування психічних розладів, одночасно з десвенлафаксином або протягом 7 днів після припинення лікування десвенлафаксином. Не слід застосовувати десвенлафаксин протягом 14 днів після відміни інгібіторів MAO, призначених для лікування психічних розладів. Крім того, не слід розпочинати терапію десвенлафаксином пацієнтів, які проходять лікування лінезолідом або метиленовим синім для внутрішньовенного введення, слід з обережністю застосовувати десвенлафаксин у комбінації з іншими препаратами, які можуть вплинути на системи серотоніні ергічних нейромедіаторів. Пацієнти, які отримують терапію варфарином, повинні перебувати під ретельним контролем на початку лікування та при відміні застосування Еліфору. Слід уникати застосування Еліфору з іншими засобами, що містять десвенлафаксин або венлафаксин. Пацієнтам слід рекомендувати уникати прийому алкоголю під час застосування Еліфору. Більш детально - див. інструкцію. **Особливості застосування.** До початку лікування антидепресантами слід проводити належне обстеження пацієнтів з симптомами депресії для визначення, чи є у них ризик біполярного розладу; таке обстеження повинно включати докладний психіатричний анамнез, включаючи історію самогубств у сім'ї, біполярні розлади і депресії. Якщо було прийнято рішення припинити лікування, препарат слід відмінити, поступово знижуючи дозу, так швидко, як це можливо, але враховуючи, що різке припинення може бути пов'язано з певними симптомами. Пацієнтів слід контролювати щодо виникнення серотонінового синдрому. Слід дотримуватись обережності при лікуванні хворих з уже наявною артеріальною гіпертензією, серцево-судинними та церебро-васкулярними розладами, які можуть посилюватись з підвищенням артеріального тиску. Еліфор слід призначати з обережністю пацієнтам з епілепсією. В результаті лікування Еліфором може виникати гіпонатріємія. Для пацієнтів літнього віку слід враховувати можливий обмежений нирковий кліренс Еліфору при визначенні дози. Еліфор слід застосовувати під час вагітності, тільки якщо потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Слід прийняти рішення про припинення годування або відміну препарату, беручи до уваги значення препарату для матері. Під час вирішення питання щодо керування автотранспортом або іншими механізмами слід враховувати можливість появи побічних реакцій. Безпека та ефективність для дітей не встановлені, тому препарат у дітей не застосовують. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза препарату Еліфор становить 50 мг один раз на добу, незалежно від прийому їжі. Максимальна рекомендована доза - 100 мг на добу. Більш детально - див. інструкцію. **Побічні реакції.** Знижений апетит, безсоння, тривого, нервовість, аноргазмія, зниження статевого потягу, незвичайні сновидіння, запаморочення, головний біль, сонливість, тремор, порушення уваги, парестезія, дисгевзія, дзвін у вухах, вертиго, тахікардія, відчуття серцебиття, приливи, позіхання, нудота, сухість у роті, запор, блювання, діарея, гіпергідроз, висипання, еректильна дисфункція, відстрочена еякуляція, відсутність еякуляції, втомлюваність, астенія, озноб, відчуття тривоги, дратівливість, підвищення артеріального тиску, збільшення маси тіла, зменшення маси тіла. Більш детально - див. інструкцію. **Фармакологічні властивості.** Десвенлафаксин є потужним і селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/14972/01/01, № UA/14972/01/02 від 16.03.2016 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво «Файзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, тел. (044) 391-60-50.



WUKELI0216006

R.S. McIntyre (Канада), R.S. Fattyad (США), C.J. Guico-Pabia (США), M. Boucher (Канада)

Ретроспективний аналіз вплива ваги на ефективність десвенлафаксина 50 і 100 мг/сут у пацієнтів з депресією

По даним літератури, частота ожиріння серед осіб з депресією вище, ніж в загальній популяції. Метааналізи (F.S. Luppino et al., 2010; L. de Wit et al., 2010) показали, що ожиріння асоціюється з підвищеним ризиком депресії, так і депресія є предиктором надмірного ваги і ожиріння. Связь між ними ускладнюється антидепресантами, при застосуванні яких часто відзначається підвищення маси тіла, яке може негативно впливати на приверженість терапії. І хоча досягнення ремісії є найбільш важливою задачею при веденні пацієнтів з найбільш депресивним розладом (БДР), серед антидепресантів з порівнянимою ефективністю рекомендується надавати перевагу препаратам, нейтральним до ваги, особливо якщо мова йде про осіб з надмірною вагою або ожирінням. І нарешті, початковий індекс маси тіла (ІМТ) може впливати на динаміку маси тіла в часі лікування антидепресантами, так і на ефективність терапії.

Десвенлафаксин (застосовуваний у вигляді десвенлафаксина сульфату) є інгібітором зворотного захопту серотоніну і норадреналіну (ІОЗСН), затвердженою для лікування дорослих пацієнтів з БДР. Основними завданнями даного аналізу була оцінка впливу початкового ІМТ на ефективність терапії і динаміку ваги у дорослих осіб з БДР, які отримували десвенлафаксин 50 мг або 100 мг/сут, порівняно з плацебо.

Матеріали і методи

В аналіз були включені індивідуальні дані учасників 8 короткотривалих багатоцентрових рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень, в яких вивчали ефективність фіксованої дози десвенлафаксина при БДР. Продовжителістю 6 досліджень була 8 тижнів, по одному дослідженню тривали 10 і 12 тижнів. Первинною кінцевою точкою всіх досліджень було змінення від початкового рівня показника за шкалою депресії Гамільтона (HDRS-17).

Окремо було проведено аналіз 12-місячного рандомізованого дослідження — тільки для оцінки динаміки ваги на фоні терапії десвенлафаксином. В ході цього дослідження пацієнти спочатку отримували десвенлафаксин 50 мг/сут впродовж 8 тижнів, після чого учасники, які відповіли на лікування, продовжували терапію в відкритому режимі ще 12 тижнів. Далі пацієнтів з збереженим стійким покращенням включали в 6-місячне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження і рандомізували в дві групи (1:1), одна з яких продовжувала прийом десвенлафаксина, а друга переводилася на плацебо.

Що стосується критеріїв включення, то в усі дослідження приверталося доросле амбулаторне населення з діагнозом БДР в відповідності з критеріями DSM-IV, тривалістю депресивних симптомів не менше 30 днів, показником за шкалою HDRS-17 ≥ 20 балів або за шкалою Монтгомері-Асберга (MADRS) ≥ 25 балів. Критерії виключення в кожному дослідженні передбачали відбір стабільних з загальнолікарської точки зору пацієнтів з основним діагнозом БДР (за виключенням біполярної і психотичної депресії).

Результати

В короткотривалих дослідженнях як мінімум одну дозу досліджуваного препарату в загальній складності прийняли 3399 пацієнтів, які були включені в об'єднаний ретроспективний аналіз безпеки. З них 2/3 мали надмірну вагу або ожиріння. Так, у 1131 пацієнта (33,3%) ІМТ був в нормальній зоні або нижче норми; 964 (28,4%) мали надмірну вагу; 1304 (38,4%) страждали ожирінням. По крайній мірі одна оцінка ефективності отримана у 3384 пацієнтів, які склали ІТТ-популяцію (1122 з нормальною або зниженою вагою, 960 з надмірною або ожирінням).

В тривалому дослідженні в відкритому етапі прийняли участь 874 пацієнта, з яких 345 (39,5%) з нормальною масою тіла, 271 (31,0%) з надмірною і 258 (29,5%) з ожирінням. Рандомізовані для продовження терапії або прийому плацебо після завершення відкритого етапу 548 пацієнтів, з яких у 542 проведено як мінімум одна оцінка маси тіла в динаміці; цих пацієнтів і включили в аналіз змінення ваги.

Початкові демографічні і клінічні характеристики в цілому були порівняними між групами лікування в усіх дослідженнях.

Ефективність

Через 8 тижнів терапії покращення показника за шкалою HDRS-17 від початкового рівня було достовірно вищим при прийомі десвенлафаксина 50 і 100 мг/сут порівняно з плацебо в усіх підгрупах ІМТ (всі $p \leq 0,0027$, рис.). Такі результати отримані при оцінці ефективності за шкалою MADRS і Шкалою загального клінічного враження о тяжкості захворювання (CGI-S). Частота відповідей на терапію (по зміненню показника HDRS-17) через 8 тижнів була значно вищою для обох доз десвенлафаксина порівняно з плацебо в кожній підгрупі ІМТ.

Початковий ІМТ був достовірним предиктором змінення показника HDRS-17 (вище ІМТ — менше змінення HDRS-17) для груп десвенлафаксина 50 мг/сут ($p=0,048$) і 100 мг/сут ($p=0,031$), але не плацебо ($p=0,097$). Також початковий ІМТ виявився значимим предиктором ймовірності відповідей на десвенлафаксин 50 мг/сут ($p=0,0397$): у осіб з більш високим ІМТ було менше шансів відповісти на лікування порівняно з пацієнтами з більш низьким ІМТ. В той же час початковий рівень ІМТ не впливав на ймовірність досягнення ремісії або часу до відповідей на терапію.

Змінення маси тіла

Згідно з об'єднаним аналізом короткотривалих досліджень, в кожній з підгруп ІМТ через 8 і 16 тижнів після початку терапії у пацієнтів, які отримували десвенлафаксин 50 або 100 мг/сут, відзначено невелике зменшення ваги. В той же час пацієнти з нормальною і надмірною вагою в групі плацебо продемонстрували невелике, але статистично значиме збільшення ваги з часом. Різниця по зміненню ваги від початкового рівня між групами відкритого лікування (десвенлафаксин 50 і 100 мг/сут) і плацебо була невеликою, але статистично значимою ($p \leq 0,0195$ в усіх підгрупах). Початковий ІМТ був значимим предиктором змінення ваги і ІМТ в загальній популяції дослідження ($p \leq 0,0035$) і в групі десвенлафаксина 100 мг/сут ($p \leq 0,0354$).

В відкритій фазі тривалого дослідження прийом десвенлафаксина 50 мг/сут спочатку призвів до зменшення, а потім до невеликого підвищення маси тіла (в середньому на 0,47 кг від початкового рівня). Що стосується

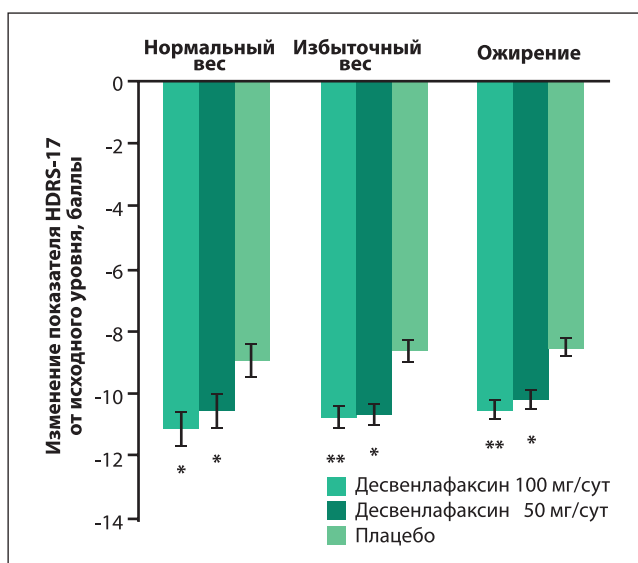


Рис. Змінення показника HDRS-17 від початкового рівня через 8 тижнів
* $p < 0,001$ vs плацебо, ** $p < 0,01$ vs плацебо

підгрупового аналізу, то через 8 тижнів прийому десвенлафаксина 50 мг/сут в відкритій фазі дослідження у осіб з нормальною і надмірною вагою не спостерігалося статистично значимого змінення маси тіла від початкового рівня, а у пацієнтів з ожирінням вона достовірно знизилася ($-0,38 \pm 0,15$ кг; $p=0,012$). Через 20 тижнів відкритої фази у осіб з початково нормальною і надмірною вагою маса тіла незначно збільшилася ($+0,67 \pm 0,18$ кг і $+0,58 \pm 0,19$ кг відповідно, всі $p \leq 0,003$ порівняно з початковим рівнем), а у осіб з ожирінням достовірно не змінилася.

За час подвійної сліпої фази дослідження при продовженні лікування десвенлафаксином 50 мг/сут відзначено значно менше збільшення ваги порівняно з переводом на плацебо ($0,24$ vs $0,52$ кг відповідно, $p=0,004$). У осіб з початково нормальною вагою, але не у осіб з надмірною масою тіла або ожирінням, прийом десвенлафаксина асоціювався з невеликим, але статистично значимим збільшенням ваги за 26 тижнів подвійної сліпої фази ($0,97 \pm 0,26$ кг, $p < 0,001$). Тем не менше не було виявлено статистично значимих відмінностей між пацієнтами, які отримували десвенлафаксин і плацебо, в будь-якій підгрупі ІМТ.

Початковий ІМТ був значимим предиктором змінення ваги і ІМТ в загальній популяції довготривалого дослідження (всі $p \leq 0,009$) і в групі десвенлафаксина 50 мг/сут (всі $p \leq 0,0112$). Пацієнти з більш високим початковим ІМТ і ожирінням в частині мали менше шансів на набір ваги в довготривалій перспективі.

Обговорення

Результати даного аналізу згодні з іншими дослідженнями і метааналізами, які показали невелику меншу ефективність терапії антидепресантами (селективними інгібіторами зворотного захопту серотоніну (СИОЗС), ІОЗСН, трициклічними антидепресантами, мirtазапином) у пацієнтів з ожирінням і надмірною масою тіла порівняно з людьми з нормальною вагою.

Динаміка маси тіла на фоні терапії десвенлафаксином, показана в даному аналізі, збігається з даними для десвенлафаксина в дозах до 400 мг/сут в інших дослідженнях, а також з дослідженнями дулоксетину, венлафаксину і деяких СИОЗС (флуоксетину, пароксетину). В довготривалих дослідженнях (≥ 4 міс) рання втрата ваги супроводжувалася наступним поверненням до початкового рівня маси тіла у пацієнтів, які отримували дулоксетин або СИОЗС.

Связь між початковим ІМТ і зміненням ваги в динаміці, спостережана в цьому аналізі (пацієнти з високим початковим ІМТ мали більшу втрату ваги в початку лікування і меншу прибавку в довготривалій перспективі), також збігається з результатами досліджень інших антидепресантів.

Висновки

Десвенлафаксин 50 і 100 мг/сут ефективно зменшує вираженість симптомів депресії при будь-якому початковому ІМТ. В усіх підгрупах ІМТ десвенлафаксин асоціювався зі статистично значимим зменшенням ваги (< 1 кг) після короткотривалого курсу терапії БДР і не викликав достовірного змінення ваги порівняно з плацебо після тривалого лікування. Початковий ІМТ був предиктором відповідей на лікування і змінення ваги в часі лікування: невелике збільшення вираженості симптомів депресії спостерігалося у пацієнтів з нормальною ІМТ, а втрата ваги при короткотривалій терапії була найбільшою у пацієнтів з ожирінням.

Переклад з англійського Вячеслава Килимчука

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття публікується в скороченні.

R.S. McIntyre, R.S. Fattyad, C.J. Guico-Pabia, M. Boucher. A Post Hoc Analysis of the Effect of Weight on Efficacy in Depressed Patients Treated With Desvenlafaxine 50 mg/d and 100 mg/d. Prim Care Companion CNS Disord. 2015; 17(3): 10.