https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-06

Эффективность венлафаксина при хроническом болевом синдроме

Т. Вазагаева, кандидат медицинских наук,
Э. Кварианташвили
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва
E-mail: vazagaeva@mail.ru

В настоящее время при лечении различных хронических болевых синдромов наряду с анальгетиками рекомендуется применять адъювантные препараты. К числу антидепрессантов с доказанным анальгетическим действием относится венлафаксин, обладающий более благоприятным профилем переносимости, чем трициклические антидепрессанты, традиционно используемые при лечении пациентов с хронической болью (ХБ). Во многих исследованиях показана высокая эффективность венлафаксина при терапии нейропатической боли, в то время как эффективность препарата при других видах ХБ изучена недостаточно. Хотя в большинстве современных руководств венлафаксин не рассматривается в качестве препарата 1-й линии при лечении ХБ, имеются основания для его применения в клинической практике во многих случаях, например при плохой переносимости или наличии противопоказаний к приему других антидепрессантов и противосудорожных препаратов. Для расширения и дополнения сведений об особенностях и спектре анальгетической активности венлафаксина необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: терапия, хронический болевой синдром, венлафаксин.

Для цитирования: Вазагаева Т., Кварианташвили Э. Эффективность венлафаксина при хроническом болевом синдроме // Врач. – 2019; 30 (4): 35–42. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-06

Хроническая боль (ХБ) является одной из наиболее распространенных причин обращения пациентов за медицинской помощью в разных странах, часто сопровождаясь длительными телесными и душевными страданиями, снижением или утратой трудоспособности [1]. Исследование Глобального бремени болезней, проведенное в 2013 г. в 188 странах, выявило, что ХБ в пояснице, сочетающаяся с большим депрессивным расстройством, имеет наиболее высокий коэффициент YLD (years lived with disability), отражающий среднее количество потерянных лет трудоспособной жизни [2]. Среди других заболеваний с высоким показателем YLD названы мигрени, ХБ в шее, остеоартроз и другая патология опорно-двигательного аппарата, а также головная боль напряжения (ГБН) и головная боль, вызванная чрезмерным употреблением лекарственных средств.

В текущей версии Международной классификации болезней (МКБ-10) диагнозы ХБ недостаточно систематизированы [3, 4], что затрудняет разработку четко определенных алгоритмов лечения пациентов с указанными состояниями. С целью решения данной проблемы Международной ассоциацией по изучению боли (The International Association for the Study of Pain – IASP) разработана систематическая классификация ХБ [5, 6], в которой разграничены первичные и вторичные хронические болевые синдромы (ХБС) с дополнительными уточняющими критериями, такими как тяжесть боли, особенности течения и связь с психологическими и социальными факторами. В соответствии с данной классификацией болевые диагнозы были представлены в подготовительной версии МКБ-11, официально выпущенной в июне 2018 г.

Первичная хроническая боль определяется как боль в одной или нескольких анатомических областях, которая сохраняется или повторяется в течение >3 мес, сопровождается значительным эмоциональным дистрессом или повседневными нарушениями социального функционирования и не является следствием каких-либо других болезненных состояний [7]. В рамках данной диагностической категории в классификации IASP выделяются такие виды первичной ХБ: распространенная боль (например, фибромиалгия), комплексный регионарный болевой синдром (БС), головная и орофациальная боль (например, хроническая мигрень или височно-нижнечелюстное расстройство), висцеральная боль (например, синдром раздраженного кишечника – СРК) и мышечно-скелетная боль (например, неспецифическая боль в пояснице).

Вторичные ХБС рассматриваются как состояния, развившиеся вследствие других заболеваний, при которых боль первоначально является симптомом, но на определенном этапе становится обособленной проблемой, требующей специального лечения. При этом во многих случаях ХБ может сохраняться после успешного курса лечения основного заболевания и достижения ремиссии.

В классификации IASP выделены следующие виды вторичных ХБС: боль, связанная с онкологической патологией (как с самой первичной опухолью или метастазами, так и с их лечением); послеоперационная или посттравматическая боль (сохраняющаяся после нормального периода заживления); нейропатическая боль (НБ) вызванная поражением соматосенсорной нервной системы, головная и орофациальная боль (например, при невралгиях черепно-мозговых нервов); висцеральная боль (связанная, например, с механическими факторами, сосудистыми механизмами или воспалительным процессом); мышечно-скелетная боль (спонтанная или вызванная движением ноцицептивная боль, связанная с такими причинами, как воспаление инфекционной, аутоиммунной или метаболической этиоло-

гии, а также со структурными изменениями опорно-двигательного аппарата и др.).

В настоящее время при лечении различных ХБС наряду с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), опиодными наркотическими анальгетиками и миорелаксантами рекомендуется применение адъювантных препаратов, к которым относятся антиконвульсанты и антидепрессанты. Среди последних наибольшую доказательную базу имеют трициклические антидепрессанты (ТЦА), считающиеся среди препаратов данной группы «золотым стандартом» в терапии ХБ с сопутствующей депрессией или без нее [8–12]. Полученные за последние несколько десятилетий данные свидетельствуют о высокой эффективности ТЦА при лечении орально-лицевых и головных (в том числе мигрени) болей, постгерпетической невралгии, полинейропатии (особенно диабетической – ДП), фибромиалгии, болей в пояснице, при артрите, анкилозирующем спондилите, повреждениях спинного мозга, рассеянном склерозе, СРК, интерстициальном цистите [11, 13, 14].

Анальгетические эффекты ТЦА обеспечиваются мультимодальностью их действия, включающего серотонинергический, адренергический, опиоидергический компоненты, влияние на глутаматергическую и аденозиновую систему, натриевые и кальциевые каналы, блокаду гистаминовых и холинергических рецепторов [15]. В то же время данные механизмы действия ТЦА обусловливает их многочисленные побочные эффекты, требующие тщательного титрования дозы и мониторинга, что существенно ограничивает их широкое применение [16].

Наиболее распространены антихолинергические побочные эффекты ТЦА, такие как задержка мочи, запор, сухость во рту, сонливость, помутнение зрения, тахикардия, нарушения памяти и спутанность сознания, встречающиеся более чем у 60% пациентов [17]. Блокада α_1-адренорецепторов может вызывать ортостатическую гипотензию, тахикардию и головокружение, а блокада гистаминовых H_1-рецепторов приводит к седации, сонливости и увеличению массы тела [17, 18]. Кроме того, кардиотоксический эффект ТЦА, связанный с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов и выражающийся в увеличении интервала *QTc*, может наблюдаться даже при использовании небольших терапевтических доз, особенно когда пациенты принимают другие препараты с такими же электрофизиологическими свойствами, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при назначении ТЦА пациентам с артериосклеротическим поражением коронарных артерий или нарушениями желудочковой проводимости [18].

В качестве альтернативы ТЦА в различных исследованиях была изучена эффективность при ХБ препаратов из классов селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), СИОЗС и норадреналина (СИОЗСН), а также миртазапина, тразодона, бупропиона. СИОЗС оказывают слабовыраженное антиноцицептивное действие и обычно не рекомендуются в качестве терапии 1-й линии при ХБ [9, 19]. Вместе с тем в отдельных исследованиях выявлена эффективность флуоксетина при фибромиалгии [19], циталопрама – при СРК [20], циталопрама и пароксетина – при мигрени и ГБН [19]. В отличие от СИОЗС, имеющие двойной механизм действия СИОЗСН (такие как венлафаксин, милнципран и дулоксетин), по мнению некоторых авторов, обладают сравнимой с ТЦА антиноцицептивной активностью. Отсутствие сродства к мускариновым, гистаминовым и α_1-адренорецепторам, а также влияния на моноаминоксидазу ограничивает их неблагоприятные эффекты и улучшает профиль безопасности по сравнению с ТЦА.

Одним из антидепрессантов, оказывающих, по данным экспериментальных и клинических исследований, выраженное антиноцицептивное действие, является венлафаксин, впервые введенный в клиническую практику в США в 1993 г. К настоящему времени его применение одобрено FDA при лечении следующих состояний: большое депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и социальная фобия. Высокая эффективность и переносимость венлафаксина при лечении больных с депрессией, тревожно-фобическими расстройствами и коморбидными состояниями подтверждена многочисленными рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) [21, 22].

В России, согласно Регистру лекарственных средств, показаниями к назначению венлафаксина являются только депрессивный эпизод и рекуррентое депрессивное расстройство. Вместе с тем в научной литературе накоплен большой объем данных об антиноцицептивной активности данного препарата, что способствует расширению показаний при его использовании в клинической практике, т.е. так называемому назначению офф-лейбл. Появляющиеся периодически в печати работы, посвященные применению венлафаксина при лечении различных форм ХБС, свидетельствуют о сохранении интереса к данному вопросу.

Венлафаксин является хиральным соединением, при этом как R-, так и S-энантиомер и их десметилированные метаболиты фармакологически активны и способны ингибировать обратный захват серотонина и норадреналина. Известно, что влияние венлафаксина на обратный захват моноаминов имеет отчетливый дозозависимый характер: в дозах до 100 мг/сут препарат преимущественно ингибирует активность серотонинового транспортера, тогда как при увеличении доз в диапазоне от 100 до 375 мг/сут возрастает его аффинитет к норадреналиновому транспортеру, при этом оба указанных механизма важны для возникновения

антидепрессивной активности [23]. Предполагается, что данные механизмы также лежат в основе анальгетической активности препарата, поскольку как норадреналин, так и серотонин, являясь первичными нейротрансмиттерами в нейронах голубого пятна и ядер шва, вызывают нисходящее торможение ноцицептивных нейронов и выполняют важную роль в эндогенной системе аналгезии. По мнению некоторых авторов, в механизмах антиноцицептивного эффекта венлафаксина более значимо его воздействие на норадренергическую систему, чем на серотонинергическую [23, 24]. В частности, данный эффект связан с активацией α_2-адренорецепторов [25–27], а также β_2-адренорецепторов внутри спинальных ганглиев посредством снижения продукции фактора некроза опухоли-α [28].

В реализации анальгетического эффекта венлафаксина, видимо, задействована и эндогенная опиоидная система, однако механизмы ее участия изучены мало. В одном из доклинических исследований показано, что антиноцицептивное действие венлафаксина блокируется антагонистами κ- и δ-опиоидных рецепторов [26]. В то же время при одновременном введении вместе с венлафаксином агонистов указанных подтипов опиоидных рецепторов и α_2-адренорецепторов наблюдалось значительное усиление антиноцицептивного действия антидепрессанта.

Различия в анальгетических механизмах венлафаксина и опиоидных анальгетиков (на примере оксикодона) продемонстрированы в двойном слепом РКИ D. Lelic и соавт. [29] с использованием метода вызванных потенциалов. Было показано, что венлафаксин влияет преимущественно на модуляцию спинальной ноцицептивной передачи, а эффекты оксикодона реализуются на уровне ствола мозга и соматосенсорной коры; при этом анальгетическое действие оксикодона усиливается при одновременном назначении венлафаксина. По мнению авторов, особенности механизмов действия данных представителей 2 классов анальгетиков способствуют возникновению синергического эффекта при их одновременном назначении, что можно использовать при лечении пациентов с труднокурабельными формами ХБ [30].

Среди различных видов ХБС эффективность венлафаксина наиболее широко исследована при НБ. Последняя возникает вследствие повреждения периферических или центральных звеньев соматосенсорной нервной системы и может проявляться локально, мультифокально или генерализованно.

Патогенетические механизмы возникновения НБ разнообразны. Одним из них является сенситизация адренорецепторов на мембране аксонов наряду с формированием патологической трансмиссии катехоламинов от аксона одного нейрона к аксону другого вследствие демиелинизации нервных волокон – так называемой эфаптической передачи импульса [31]. Другой важный механизм нейропатии называется симпатическим спрутингом, при котором нервные волокна прорастают в дорсальные корешковые ганглии и «корзинками» оплетают тела чувствительных нейронов *(basketformation)* [31]. Сочетание спрутинга с эфаптической передачей усиливает норадренергическую трансмиссию и способствует поддержанию симпатической болевой импульсации.

Результаты большинства оригинальных и обзорных исследований свидетельствуют о высокой эффективности венлафаксина у пациентов с НБ различной этиологии, в первую очередь ДП. В многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ, проведенном в 2004 г. M. Rowbotham и соавт. [32], приняли участие 202 пациента с ДП, которые испытывали НБ умеренной или тяжелой выраженности в течение ≥3 мес. После рандомизации больных на группы приема плацебо (n=69), венлафаксина в дозе 75 мг (n=69) и венлафаксина в дозе от 150 до 225 мг (n=64) интенсивность боли измеряли с помощью визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ) в течение 6 нед, а затем в последующие 2 нед дозы препарата постепенно снижали до полной отмены. В группе с высокими дозами венлафаксина наблюдалось значительно более выраженное, чем в группах плацебо и с низкой дозой венлафаксина, снижение интенсивности боли, при этом существенных различий между группами в частоте возникновения нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных, или синдрома отмены не отмечалось. Общая редукция баллов по ВАШ составила 27% при применении плацебо, 32% – при терапии венлафаксином в дозе 75 мг и 50% – при дозе венлафаксина от 150 до 225 мг; статистически значимые различия с плацебо регистрировались только при использовании высоких доз препарата.

H. Jia [33] обнаружена достаточно высокая эффективность низких доз венлафаксина при краткосрочной терапии болевой формы ДП. В данном двойном слепом РКИ сравнили анальгетическое действие венлафаксина в дозе 50 мг/сут и карбамазепина в дозе 200 мг/сут в течение 14 дней, в той и другой группе было по 66 пациентов. Интенсивность боли оценивали по 10-балльной числовой рейтинговой шкале боли – Numeric rating scale for pain (NRS). При приеме венлафаксина средний балл по данной шкале снизился на 4,6, а при приеме карбамазепина – на 3,1. Однако при статистически значимых изменениях по NRS в обеих группах на протяжении всего курса лечения отмечалось превосходство венлафаксина над карбамазепином не только по показателям снижения интенсивности боли, но также улучшения качества жизни, работоспособности, сна, настроения.

В другом двойном слепом РКИ [34] сравнивалась эффективность венлафаксина в дозе 150 мг/сут (n=69), прегабалина в дозе 150 мг/сут (n=77) и карбамазепина в дозе 400 мг/сут (n=78) при ДП. Приме-

нение всех 3 препаратов приводило к достоверному уменьшению интенсивности НБ, однако выраженность редукции баллов по ВАШ была более значительной при терапии прегабалином (с 82,3 до 33,4 балла), чем при назначении венлафаксина (с 74,5 до 46,6 балла) и карбамазепина (с 74,5 до 39,6 балла). Статистически значимых различий по показателям ВАШ между группами лечения не выявлено. Терапия венлафаксином чаще сопровождалась появлением побочных эффектов (таких как сонливость, тошнота, головокружение), чем лечение карбамазепином и прегабалином, а число пациентов, выбывших из исследования, было достоверно выше в группе венлафаксина, чем в других группах.

D. Simpson провел трехэтапное исследование [35] по оценке эффективности сочетанного применения венлафаксина и габапентина у 11 пациентов с болевой формой ДП, которые на 1-м этапе не ответили на монотерапию габапентином. На 2-м этапе (двойное слепое РКИ) к максимально переносимым дозам габапентина были добавлены венлафаксин либо плацебо. Доза венлафаксина титровалась до 150 мг/сут в течение первых 3 нед и поддерживалась на этом уровне на протяжении 5 нед. На данном этапе снижение по NRS в группе венлафаксина составило 2 балла, в группе плацебо – 0,5 балла. На 3-м этапе было проведено проспективное открытое неконтролируемое исследование с участием 42 пациентов, получавших венлафаксин в дозе до 150 мг/сут в дополнение к максимально переносимым дозам габапентина в течение 8 нед. В конце курса лечения средний балл по NRS снизился на 2,1.

A. Kadiroglu и соавт. [36] провели РКИ, сравнивавшее анальгетический эффект венлафаксина в дозе 75–150 мг/сут и витаминов группы В (B_1 и B_6 в дозах по 250 мг) у 60 пациентов с болевой формой ДП. В каждой группе (n=30) у пациентов оценивали выраженность БС по 2 шкалам – NRS и опроснику боли Мак-Гилла в течение 8 нед. В обеих группах тяжесть БС значительно уменьшилась через 2 нед терапии; эта тенденция сохранялась на 4-й и 8-й неделях. К концу исследования регистрировалось статистически значимое превосходство монотерапии венлафаксином над витаминотерапией: показатель по NRS при приеме антидепрессанта снизился на 4,1 балла, а при применении витаминов – на 2,3 балла.

В ряде работ изучались анальгетические эффекты венлафаксина при нейропатиях недиабетического генеза. В двойном слепом перекрестном РКИ T. Tasmuth и соавт. [37] сравнивали эффективность венлафаксина и плацебо у 15 женщин с постмастэктомическим БС в течение 10 нед. Доза венлафаксина/плацебо титровалась постепенно с 18,75 до 37,5 или 75 мг/сут в течение 4 нед (в зависимости от переносимости). Авторы сообщили, что интенсивность боли, оцениваемая по ВАШ, в конце курса лечения была значительно ниже при применении максимально переносимых доз венлафаксина, чем в группе плацебо.

В более крупном исследовании с участием 150 пациенток, перенесших частичную или радикальную мастэктомию с подмышечной диссекцией, сравнивалась эффективность венлафаксина в дозе 37,5 мг/сут, габапентина в дозе 300 мг/сут (2 основные группы), применявшихся для профилактики и облегчения БС в послеоперационном периоде в течение 10 дней и в группе плацебо (контроль) [38]. Интенсивность боли оценивали в покое и при движении по ВАШ через 4, 12 и 24 ч после операции, а затем ежедневно – со 2-го по 10-й день. Результаты показали, что интенсивность боли при движении достоверно уменьшалась в случае использования габапентина со 2-го по 10-й день после операции, а при применении венлафаксина – в течение последних 3 дней. Что касается боли в покое, то различий в эффективности 2 препаратов не было. В обеих основных группах со 2-го по 10-й день после операции необходимость в дополнительном введении НПВП и опиоидных анальгетиков была значительно ниже, чем в контрольной группе. Через 6 мес частота возникновения ХБ, ее интенсивность и потребность в анальгетиках в группе венлафаксина были ниже, чем в группе габапентина и плацебо. Авторы заключили, что венлафаксин и габапентин в использованных дозах обладают эквипотентными эффектами в отношении необходимости дополнительного назначения анальгетиков, однако габапентин более эффективен в уменьшении интенсивности боли при движении. Различий в переносимости венлафаксина и габапентина не выявлено, пациенты обеих групп жаловались на тошноту, рвоту, головокружение и сонливость. Кроме того, венлафаксин, в отличие от габапентина, значительно снижал у женщин частоту возникновения ХБС после мастэктомии в течение 6 мес. Сходные результаты получены и другими авторами, отмечавшими, что послеоперационное введение венлафаксина в дозе 75 мг/сут в течение 2 нед значительно снижает частоту возникновения постмастэктомического БС в течение 6 мес [39].

В нескольких работах продемонстрировано, что венлафаксин способен устранять НБ, вызванную химиотерапией. Так, в двойном слепом РКИ [40], продолжавшемся 3 мес, в котором участвовали 48 пациентов, проходивших лечение оксалиплатином, болевой синдром был полностью купирован в 31,3% случаев при приеме венлафаксина в дозе ≤75 мг/сут и в 5,3% случаев – при применении плацебо [40]. Сходные данные получены также в ретроспективном исследовании по методу «случай-контроль» [41], в котором показана эффективность венлафаксина, назначавшегося в дозе 75 мг/сут для лечения сопутствующей депрессии легкой степени в предотвращении и облегчении боли и парестезий, вызванных химиотерапией таксаном и оксалиплатином.

В отношении эффективности венлафаксина при лечении НБ у пациентов с травмой спинного мозга получены неоднозначные результаты. J. Richards и соавт. [42] в многоцентровом двойном слепом РКИ оценивали влияние венлафаксина на 3 вида боли после травмы спинного мозга: НБ, ноцицептивую и смешанную. В исследование были включены 123 пациента с сопутствующим большим депрессивным расстройством, которым назначали венлафаксин в дозе 150–300 мг/сут в течение 12 нед. В отношении купирования симптомов депрессии препарат показал высокую эффективность, однако динамика редукции интенсивности НБ при приеме венлафаксина практически не отличалась от таковой в группе плацебо. По мнению авторов, патологическая спонтанная нейрональная активность у пациентов с травмой спинного мозга, возникающая выше и ниже уровня травмы, лучше поддается лечению препаратами, действующими на кальциевые каналы, такими как габапентин. В то же время в данном исследовании выявлено статистически и клинически более значимое, чем в группе плацебо, уменьшение интенсивности ноцицептивной боли при применении венлафаксина через 6 и 12 нед. Через 12 нед у 50% больных, принимавших венлафаксин, наблюдалось по меньшей мере 50% снижение интенсивности боли. Что касается смешанной боли, то эффективность венлафаксина оказалась на промежуточном между показателями НБ и ноцицептивной боли уровне.

В некоторых исследованиях анальгетические эффекты венлафаксина при лечении НБ изучались без учета этиологии нейропатии. В проспективном открытом нерандомизированном 6-месячном исследовании, проведенном W. Eardley и C. Toth [43], выявлена приблизительно одинаковая эффективность монотерапии венлафаксином в дозе 75–300 мг/сут, монотерапии прегабалином в дозе до 2400 мг/сут и сочетанной терапии прегабалином в качестве препарата 1-й линии и венлафаксином как адъювантным препаратом. Показатели редукции по ВАШ составили соответственно 18,3, 16,4 и 19,7 балла.

В двойном слепом перекрестном РКИ продолжительностью 4 нед, выполненном S. Sindrup и соавт. [44], сравнивалась эффективность венлафаксина в дозе до 225 мг/сут, имипрамина в дозе до 150 мг/сут и плацебо у пациентов с БС при полинейропатии, наблюдавшимся ≥6 мес. Оба антидепрессанта показали умеренную (по сравнению с плацебо) эффективность в облегчении боли, при этом статистически значимых различий между препаратами не выявлено. Также авторы отметили, что анальгетический эффект был наиболее выраженным у пациентов с ДП, чем при других видах нейропатии.

Среди других видов ХБС эффективность венлафаксина наиболее последовательно изучена при головной боли. В частности, N. Zissis и соавт. [45] провели двойное слепое плацебоконтролируемое РКИ, продолжавшееся 12 нед, в котором оценивали безопасность и эффективность венлафаксина в дозе 150 мг/сут у 40 пациентов с ГБН без сопутствующих депрессии или тревоги. К концу лечения среднее количество дней с головной болью уменьшилось в группе венлафаксина с 13,5 до 7,0, а в группе плацебо, напротив, возросла с 11,0 до 12,5 дня. В то же время в обеих группах (в несколько большей мере – в группе венлафаксина)

уменьшились количество часов с головной болью и индекс ее интенсивности, причем различия между группами не достигали уровня статистической значимости.

В двойном слепом плацебоконтролируемом РКИ, проведенном S. Ozyalcin и соавт. [46], продемонстрированы эффективность и безопасность венлафаксина в дозе 75 и 150 мг/сут при профилактике мигрени без ауры в течение 10-недельной терапии. Статистически значимые различия наблюдались между группами венлафаксина в дозе 150 мг/сут и плацебо в количестве приступов головной боли, а при оценке глобальной эффективности лечения положительный результат наблюдался у 80 и 88,2% пациентов, принимавших препарат в дозе соответственно 75 и 150 мг, и лишь у 5,9% – в группе плацебо.

Анальгетическая эффективность венлафаксина при мигрени изучена также S. Bulut и соавт. [47] в двойном слепом перекрестном РКИ продолжительностью 36 нед с участием 52 пациентов, разделенных на группы приема амитриптилина (75 мг/сут) и венлафаксина (150 мг/сут). Пациенты принимали поочередно оба антидепрессанта 12-недельными курсами, разделенными 4-недельными периодами вымывания. Было установлено, что оба препарата положительно влияют на такие показатели боли, как частота и продолжительность приступов мигрени, интенсивность боли. Однако НЯ значительно чаще возникали в группе амитриптилина и в некоторых случаях приводили к досрочному прекращению лечения. Подобные случаи были связаны с такими побочными эффектами амитриптилина, как седация, гиперсомния, дефицит концентрации внимания, и прежде всего касались работающих пациентов. При приеме венлафаксина наиболее значимыми НЯ, не позволявшими завершить исследование, являлись тошнота и рвота.

H. Lee и соавт. [48] в двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном РКИ изучили эффективность венлафаксина в дозе 75 мг/сут при лечении функциональных болей в груди у молодых взрослых людей, не страдающих неврологическими, кардиологическими и иными соматическими заболеваниями. Лечение проводилось в течение 4 нед, по истечении которых 50% редукция показателей боли наблюдалась у 52% пациентов, принимавших венлафаксин, и лишь у 4% пациентов, принимавших плацебо. Полное купирование болевого синдрома отмечалось у 13,6% пациентов, получавших активный препарат.

H. Forsell и соавт. [49] провели плацебоконтролируемое исследование эффективности венлафаксина в дозах от 37,5 до 75 мг/сут у 30 пациентов с атипичными лицевыми болями. В качестве вспомогательных средств допускалось применение НПВП. Как показало исследование, через 10 нед не наблюдалось достоверных различий между венлафаксином и плацебо по показателям ВАШ, однако отмечалось превосходство венлафаксина по показателям категориальной Verbal Rating Scale (VRS). Также при приеме венлафаксина, в отличие от плацебо, сократилась частота использования НПВП. Авторы предположили, что относительно небольшая эффективность венлафаксина могла объясняться недостаточной дозой препарата; возможно, результативность лечения повысилась бы при увеличении дозы до 150–225 мг/сут.

В нескольких открытых исследованиях был рассмотрен вопрос об эффективности венлафаксина при лечении фибромиалгии. В исследовании M. Dwight и соавт. [50] участвовали 11 пациентов, принимавших венлафаксин в течение 8 нед в различных дозировках, не превышавших 375 мг/сут. У 55% пациентов отмечался положительный ответ на лечение (50% редукция баллов по опроснику боли Мак-Гилла и ВАШ). Сходные результаты получены в некоторых других открытых исследованиях [51, 52]. В то же время в плацебоконтролируемом РКИ T. Zijlstra [53] с участием 90 человек, принимавших венлафаксин 75 мг/сут в течение 6 нед, не было обнаружено статистически значимых различий между группами венлафаксина и плацебо в отношении редукции болевой симптоматики.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о наличии у венлафаксина отчетливого анальгетического эффекта. Наиболее широко данный эффект исследован при симптоматическом лечении НБ. Хотя на сегодняшний день нет достаточного объема данных, позволяющих рекомендовать венлафаксин в качестве препарата 1-й линии при лечении ХБС, есть основания полагать оправданным назначение данного препарата с целью купирования боли во многих случаях, в частности, при плохой переносимости или наличии противопоказаний к приему других антидепрессивных и противосудорожных препаратов. Это согласуется с данными некоторых руководств и рекомендаций по лечению ХБ, которые подтверждают возможность использования венлафаксина у таких больных. В частности, применение венлафаксина в качестве препарата 1-й линии терапии НБ рекомендовано Canadian Pain Society [54].

Следует отметить достаточно благоприятный профиль переносимости препарата, отмеченный в исследованиях, в которых специально анализировались нежелательные побочные эффекты. Наиболее распространенными из них были сухость во рту и потливость, тошнота, диспепсия, головокружение, сонливость [32, 33, 47, 49]. Результаты ретроспективного исследования [55] показали, что у пациентов с НБ, принимавших венлафаксин, уровень комплаенса был выше (69,4%), чем у получавших габапентин (44,4%) и ТЦА (41,8%), что также указывает на хорошую переносимость венлафаксина. Согласно литературным данным, побочные эффекты венлафаксина в дозе 75 мг/сут сходны с таковыми препаратов класса СИОЗС (желудочно-кишечная и сексуальная дисфункция), а в более высоких дозах возрастает вероятность появления нор-

адренергических эффектов (повышенная потливость, тахикардия, артериальная гипертензия и сухость во рту). Гипертония является дозозависимым побочным эффектом, возникающим у 13% больных при использовании доз >300 мг/сут.

Необходимо добавить, что в настоящем обзоре рассмотрены исследования с различными дизайном, продолжительностью, методологией, объемом выборок, дозами препаратов, что, безусловно, затрудняет интерпретацию их результатов в целом. Во многих исследованиях использовались низкие дозы венлафаксина, хотя известно, что норадренергические эффекты препарата, определяющие его анальгетический потенциал, возникают при дозах >100–150 мг/сут. В некоторых работах терапия проводилась <6 нед, в то время как для адекватной оценки эффективности и переносимости антидепрессанта требуется более длительный период. Кроме того, лишь в единичных исследованиях учитывалось наличие сопутствующих аффективных нарушений, хотя редукция депрессивной симптоматики может положительно влиять и на показатели боли. Для расширения и дополнения сведений об особенностях и спектре анальгетической активности венлафаксина необходимы дальнейшие исследования.

* * *

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Goldberg D., McGee S. Pain as a global public health priority // BMC Public Health. – 2011; 11: 770. DOI: 10.1186/1471-2458-11-770.
2. Rice A., Smith B., Blyth F. Pain and the global burden of disease // Pain. – 2016; 157 (4): 791–6. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000454.
3. Finnerup N., Scholz J., Attal N. et al. Neuropathic pain needs systematic classification // Eur. J. Pain. – 2013; 17: 953–6. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00282.x.
4. Rief W., Kaasa S., Jensen R.et al. The need to revise pain diagnoses in ICD-11 // Pain. – 2010; 149: 169–70. DOI: 10.1016/j.pain.2010.03.006.
5. Treede R., Rief W., Barke A. et al. A classification of chronic pain for ICD-11 // Pain. – 2015; 156 (6): 1003–7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000160.
6. Treede R., Rief W., Barke A.et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11) // Pain. – 2019; 160 (1): 19–27. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001384.
7. Nicholas M., Vlaeyen J., Rief W. et al. The IASP Taskforce for the Classification of Chronic pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain // Pain. – 2019; 160: 28–37. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001390.
8. Khouzam H. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics // Postgrad Med. – 2016; 128 (3): 323–30. DOI: 10.1080/00325481.2016.1147925.
9. Jann M., Slade J. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression // Pharmacotherapy. – 2007; 27: 1571–87. DOI: 10.1592/phco.27.11.1571.
10. Katzman M., Pawluk E., Tsirgielis D. et al. Beyond chronic pain: how best to treat psychological comorbidities // J. Fam. Pract. – 2014; 63: 260–4.
11. Rico-Villademoros F., Slim M., Calandre E. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review // Expert Rev. Neurother. – 2015; 15: 1123–50. DOI: 10.1586/14737175.2015.
12. Shultz E., Malone D. Jr. A practical approach to prescribing antidepressants // Cleve Clin. J. Med. – 2013; 80: 625–31. DOI: 10.3949/ccjm.80a.
13. Saarto T., Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005; 3: CD005454. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
14. Gershon M., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // Gastroenterology. – 2007; 132: 397–414. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002.
15. Макаров С.А., Чурюканов М.В., Чурюканов В.В. Антидепрессанты в лечении боли // Росс. журн. боли. – 2016; 3–4 (51): 74–85 [Makarov S.A., Churukanov M.V., Churukanov V.V. Antidepressants in the treatment of pain // Ross. zhurn. boli. – 2016; 3–4 (51): 74–85 (in Russ.)].
16. Miura N., Saito T., Taira T. et al. Risk factors for QT prolongation associated with acute psychotropic drug overdose // Am. J. Emerg. Med. – 2015; 33: 142–9. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.048.
17. Rintala D., Holmes S., Courtade D. et al. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin in chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2007; 88: 1547–60. DOI: 10.1016/j.apmr.2007.07.038.
18. Sultana J., Spina E., Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety // Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol. – 2015; 11: 883–92. DOI: 10.1517/17425255.2015.1021684.
19. Rodieux F., Piguet V., Berney P. et al. Prescription of antidepressants in the treatment of pain: role of pharmacogenetics // Rev. Med. Suisse. – 2015; 11: 1374–9.
20. Tack J., Broekaert D., Fischler B. et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome // Gut. – 2006; 55: 1095–103. DOI: 10.1136/gut.2005.077503.
21. Аведисова А.С. Венлафаксин (велаксин): результаты международных исследований антидепрессанта III поколения // Психиат. и психофармакотер. – 2006; 11 (2): 2–7 [Avedisova A.S. Venlafaksin (velaksin): rezul'taty mezhdunarodnykh issledovanii antidepressanta III pokoleniya // Psikhiatr. i psikhofarmakoter. – 2006; 11 (2): 2–7 (in Russ.)].
22. Вазагаева Т.И., Федорова А.И. Применение венлафаксина при лечении коморбидных депрессивных и тревожных расстройств // Соц. и клин. психиатр. – 2017; 27 (4): 47–52 [Vazagayeva T.I., Fedorova A.I. Venlafaxine in the treatment of comorbid depressive and anxious disorders // Sots. i klin. psikhiatr. – 2017; 27 (4): 47–52 (in Russ.)].
23. Trouvin A., Perrot S., Lloret-Linares C. Efficacy of Venlafaxine in Neuropathic Pain: A Narrative Review of Optimized Treatment // Clin. Ther. – 2017; 39 (6): 1104–22. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.05.347.
24. Hughes S., Hickey L., Donaldson L. et al. Intrathecal Reboxetine Suppresses Evokedand Ongoing Neuropathic Pain Behaviours by Restoring Spinal Noradrenergic Inhibitory Tone // Pain. – 2015; 156: 328–34. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460313.73358.31.
25. Hajhashemi V., Banafshe H., Minaiyan M. et al. Antinociceptive Effects of Venlafaxine in a Rat Model of Peripheral Neuropathy: Role of alpha 2-Adrenergic Receptors // Eur. J. Pharmacol. – 2014; 738: 230–6. DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.04.046.
26. Schreiber S., Backer M., Pick C. Theantinociceptive effect of venlafaxine in mice is mediated through opioid and adrenergic mechanisms // Neurosci Lett. – 1999; 273 (2): 85–8.
27. Cegielska-Perun, K., Bujalska-Zadrożny, M., Tatarkiewicz, J. et al. Venlafaxine and neuropathic pain // Pharmacology. – 2013; 91: 69–76. DOI: 10.1159/000345035.
28. Bohren Y., Tessier L., Megat S. et al. Antidepressants Suppress Neuropathic Pain by a Peripheral β_2-Adrenoceptor Mediated Anti-TNFα Mechanism // Neurobiol. Dis. – 2013; 60: 39–50. DOI: 10.1016/j.nbd.2013.08.012.
29. Lelic D., Fischer I., Olesen A. et al. Venlafaxine and oxycodone effects on human spinal and supraspinal pain processing: a randomized cross-over trial // Eur. J. Neurosci. – 2016; 44 (11): 2966–74. DOI: 10.1111/ejn.13443.
30. Lelic D., Valeriani M., Fischer I. et al. Venlafaxine and oxycodone have different effects on spinal and supraspinal activity in man: a somatosensory evoked potential study // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2017; 83 (4): 764–76. DOI: 10.1111/bcp.13177.
31. Aiyer R., Barkin R., Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review // Pain Med. – 2017; 18 (10): 1999–2012. DOI: 10.1093/pm/pnw261.
32. Rowbotham M., Goli V., Kunz N. et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study // Pain. – 2004; 110 (3): 697–706. Erratum in: Pain. – 2005; 113 (1–2): 248. DOI: 10.1016/j.pain.2004.05.010.

33. Jia H., Li Q., Song D. et al. Effects of Venlafaxine and Carbamazepine for Painful Peripheral Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind and Double-Dummy, Controlled Multi-Center Trial // Chin. J. Evid-Based Med. – 2006; 6: 321–8.

34. Razazian N., Baziyar M., Moradian N. et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial // Neurosciences (Riyadh). – 2014; 19 (3): 192–8.

35. Simpson D. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy // J. Clin. Neuromuscul. Dis. – 2001; 3 (2): 53–62.

36. Kadiroglu A., Sit D., Kayabasi H. et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. – 2008; 22 (4): 241–5. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.010. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2007.03.010.

37. Tasmuth T., Härtel B., Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer // Eur. J. Pain. – 2002; 6 (1): 17–24. DOI: 10.1053/eujp.2001.0266.

38. Amr Y., Yousef A. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain // Clin. J. Pain. – 2010; 26 (5): 381–5. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cb406e.

39. Reuben S., Makari-Judson G., Lurie S. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomypainsyndrome // J. Pain Symptom Manage. – 2004; 27 (2): 133–9. Retraction in: J. Pain Symptom Manage. – 2009; 37 (5): 941. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2003.06.004.

40. Durand J., Deplanque G., Montheil V.et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial // Ann. Oncol. – 2012; 23 (1): 200–5. DOI: 10.1093/annonc/mdr045.

41. Kus T., Aktas G., Alpak G., et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study // Support Care Cancer. – 2016; 24 (5): 2085–91. DOI: 10.1007/s00520-015-3009-x.

42. Richards J., Bombardier C., Wilson C. et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2015; 96 (4): 680–9. DOI:10.1016/j.apmr.2014.11.024.

43. Eardley W., Toth C. An openlabel, nonrandomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapyor adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy // J. Pain Res. – 2010; 3: 33–49.

44. Sindrup S., Bach F., Madsen C. et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial // Neurology. – 2003; 60 (8): 1284–9. DOI: 10.1212/01.WNL.0000058749.49264.BD.

45. Zissis N., Harmoussi S., Vlaikidis N. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache // Cephalalgia. – 2007; 27 (4): 315–24. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01300.x.

46. Ozyalcin S., Talu G., Kiziltan E. et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine // Headache. – 2005; 45 (2): 144–52. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05029.x.

47. Bulut S., Berilgen M., Baran A. et al. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2004; 107 (1): 44–8. DOI: 10.1016/j.clineuro.2004.03.004.

48. Lee H., Kim J., Min B. et al. Efficacy of venlafaxine for symptomatic relief in young adult patients with functional chest pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial // Am. J. Gastroenterol. – 2010; 105 (7): 1504–12. DOI: 10.1038/ajg.2010.82.

49. Forssell H., Tasmuth T., Tenovuo O. et al. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial // J. Orofac. Pain. – 2004; 18 (2): 131–7.

50. Dwight M., Arnold L., O'Brien H. et al. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia // Psychosomatics. – 1998; 39 (1): 14–7. DOI: 10.1016/S0033-3182(98)71375-1.

51. Diaz-Marsá M., Palomares N., Morón M. et al. Psychological factors affecting response to antidepressant drugs in fibromyalgia // Psychosomatics. – 2011; 52 (3): 237–44. DOI: 10.1016/j.psym.2010.12.014.

52. Sayar K., Aksu G., Ak I. et al. Venlafaxine treatment of fibromyalgia // Ann. Pharmacother. – 2003; 37 (11): 1561–5. DOI: 10.1345/aph.1D112.

53. Zijlstra T., Barendregt P., van De Laar M. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial // Arthritis Rheum. – 2002; 46: S105.

54. Moulin D., Boulanger A., Clark A. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society // Pain Res. Manag. – 2014; 19 (6): 328–35. DOI: 10.1155/2014/754693.

55. Gharibian D., Polzin J., Rho J. Compliance and persistence of antidepressants versus anticonvulsants in patients with neuropathic pain during the first year of therapy // Clin. J. Pain. – 2013; 29 (5): 377–81. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31825e45d9.

EFFICACY OF VENLAFAXINE IN CHRONIC PAIN SYNDROME

T. Vazagaeva**, Candidate of Medical Sciences; **E. Kvariantashvili
V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology. Moscow

Along with analgesics, adjuvant medications are currently recommended for the treatment of various chronic pain syndromes. The antidepressants with proven analgesic effects include venlafaxine that has a more favorable tolerability profile than tricyclic antidepressants traditionally used to treat patients with chronic pain. Many studies have shown that venlafaxine is highly effective in the therapy of neuropathic pain, while the efficacy of the drug for other types of chronic pain has not been studied sufficiently. Although most current guidelines do not consider venlafaxine as a first-line drug treatment for chronic pain, there are grounds for its use in clinical practice in many cases, for example, those with poor tolerance or contraindications to other antidepressants and anticonvulsants. Further investigations are necessary for more and additional information about the features and spectrum of the analgesic activity of venlafaxine.

***Key words:** therapy, chronic pain syndrome, venlafaxine.*
***For citation:** Vazagaeva T., Kvariantashvili E. Efficacy of venlafaxine in chronic pain syndrome // Vrach. – 2019; 30 (4): 35–42. https://doi.org/10.29296/25877305-2019-04-06*

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ПРОЙДЕТ 22-24 МАЯ В МОСКВЕ

МБК
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

Даты проведения конгресса: 22-24 мая 2019

Место: Москва, площадь Европы, д. 2 Отель Рэдиссон Славянская

Концепция мероприятия: международная встреча специалистов современной аллергологии и иммунологии

Участие в конгрессе бесплатное, но необходима предварительная регистрация.
Также участники могут приобрести **материалы конгресса с презентациями** за 3000 рублей.

Узнать подробности о 15-ом международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии и зарегистрироваться можно на сайте raaci.ru
Отсканируйте **QR код**, чтобы перейти на портал