

Janusz Rybakowski, Jan Jaracz

Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego

Klinika Psychiatrii Dorosłych AM w Poznaniu

Streszczenie

W pracy przedstawiono farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, pierwszego leku przeciwdepresyjnego, którego mechanizm polega na selektywnym hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wysoka skuteczność wenlafaksyny w leczeniu depresji została potwierdzona w oparciu o liczne badania z użyciem placebo i leków referencyjnych. Wenlafaksyna jest efektywna w leczeniu depresji o różnym nasileniu, w tym także depresji ciężkiej, depresji lekoopornej oraz w profilaktyce nawrotów depresji. Szybkie zwiększenie dawki przyspiesza początek działania klinicznego wenlafaksyny. Wenlafaksyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych z depresją. Lek wykazuje tylko niewielki wpływ na enzymy cytochromu P-450. Ryzyko interakcji wenlafaksyny z innymi lekami dotyczy głównie inhibitorów monoaminooksydazy.

Summary

In this review paper, pharmacological and clinical properties of venlafaxine, the first selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor were presented. High clinical efficacy of venlafaxine in the treatment of depression was proved in numerous studies using placebo and reference drugs. Venlafaxine is effective in broad spectrum of depressions including severe and drug resistant depression as well as in prophylaxis of depressive recurrences. Rapid increasing of venlafaxine dose accelerates the onset of clinical response. Venlafaxine is well tolerated by depressive patients. The drug exerts limited effect on the enzymes of cytochrome P-450. The risk of interaction of venlafaxine with other drugs concerns mainly monoamine oxidase inhibitors.

Wstęp: od imipraminy do wenlafaksyny

Historia leczenia farmakologicznego depresji za pomocą leków hamujących doneuronalny wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny rozpoczęła się w 1955 roku, kiedy prowadzono badania kliniczne nad skutecznością imipraminy w leczeniu schizofrenii. Przesłanką do zastosowania imipraminy było podobieństwo jej struktury chemicznej do chlorpromazyny. Mimo że badania te nie wykazały skuteczności leku w leczeniu schizofrenii, to dokładna analiza protokołów prób klinicznych wskazała, że imipramina może powodować poprawę obniżonego nastroju. Spostrzeżenia o przeciwdepresyjnym działaniu imipraminy potwierdziły badania psychiatrów szwajcarskich Rolanda Kuhna,

a następnie Paula Kielholza i Rogera Coirault, które opublikowano w 1957 roku. Zapoczątkowały one stosowanie imipraminy w leczeniu depresji (Healy, 1999).

W następnych latach wprowadzono kolejne leki przeciwdepresyjne o podobnej, trójpierścieniowej strukturze chemicznej, z których najważniejsze to amitryptylina i klomipramina i które, obok imipraminy, do początku lat 90-tych stanowiły „złoty standard” leczenia depresji. Badania nad farmakologicznym mechanizmem działania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TPLD) wykazały, że leki te powodują hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA), przez co mogą doprowadzać do zwiększenia ilości tych neuroprzekaźników na synapsach ośrodkowego układu nerwowego. Korespondowało to z koncepcjami patogenetycznymi, w myśl których w depresji mamy do czynienia z niedoborem tych neuroprzekaźników (Schildkraut, 1965, Lapin i Oxenkrug, 1969). Obok hamowania wychwytu zwrotnego (transportera) monoamin, TLPD wykazują powinowactwo do receptorów muskarynowych, histaminowych oraz noradrenergicznych receptorów alfa₁, co wiąże się z występowaniem szeregu objawów niepożądanych. W latach 70-tych wykazano również, że wspólnym mechanizmem farmakologicznym wszystkich znanych wówczas procedur przeciwdepresyjnych jest wystąpienie zmian adaptacyjnych polegającej na zmniejszeniu wrażliwości (down-regulacji) receptorów beta-adrenergicznych neuronów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Vetulani i Sulser, 1975).

Nowy etap leczenia depresji zapoczątkowało wprowadzenie leków o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny tylko jednego z przekaźników: serotoniny, czyli selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Okazało się, że leki te pozbawione były większości działań niepożądanych TLPD. Pozwoliło to na ich szerokie stosowanie w depresjach o mniejszym nasileniu, które poprzednio, w obawie przed objawami ubocznymi, leczono głównie metodami nefarmakologicznymi, jak również w depresjach u chorych somatycznie, u chorych w starszym wieku oraz depresjach, w których leczenie TLPD wywoływało znaczne objawy uboczne. Obserwacje kliniczne wykazały jednak, że w depresjach o znacznym nasileniu, wymagających leczenia szpitalnego skuteczność nowych leków nie dorównuje skuteczności TLPD. Dotyczy to również nowego leku z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu noradrenaliny – reboksetyny, którego skuteczność kliniczna i tolerancja somatyczna jest porównywalna z SSRI (Massana, 1998).

Wprowadzenie leków o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI), ale nie działających na inne receptory, których pierwszym przedstawicielem jest wenlafaksyna, stanowi kolejny krok naprzód w leczeniu depresji. Wenlafaksyna (Effexor, Efectin), której profil działań niepożądanych jest porównywalny z selektywnymi inhibitorami wychwytu serotoniny lub noradrenaliny, wykazuje skuteczność kliniczną co najmniej równą skuteczności TLPD, co pozwala na jej stosowanie w depresjach o ciężkim nasileniu i w depresjach, w których poprzednie leczenie (również za pomocą TLPD) nie

przyniosło efektu. Wenlafaksyna została zarejestrowana jako lek przeciwdepresyjny w USA i w Nowej Zelandii w roku 1993, w Kanadzie oraz większości krajów Europy Zachodniej w roku 1994, a w Polsce używana jest od roku 1999.

Właściwości farmakologiczne wenlafaksyny

Wenlafaksyna jest związkiem dwupierścieniowym, pochodną fenyloetyloaminy. Przedkliniczne badania profilu działania leku wykazały, że wenlafaksyna blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, serotoniny oraz w znacznie mniejszym stopniu dopaminy. Stężenie leku niezbędne do zmniejszenia wychwytu zwrotnego o 50% (IC_{50}) wynosi dla serotoniny 0,21 (mol/l, dla noradrenaliny 0,64 μ mol/l, a dla dopaminy 2,8 μ mol/l. Dla porównania wartości te w przypadku dezypraminy wynoszą 1,5 μ mol/l dla serotoniny, 0,15 μ mol/l dla noradrenaliny i powyżej 20 μ mol/l dla dopaminy (Muth i wsp., 1986). W przeciwieństwie do leków trójpierścieniowych wenlafaksyna nie wywiera wpływu na receptory noradrenergiczne α_1 oraz α_2 , a także na receptory histaminowe oraz muskarynowe, z czym wiązać można nie występowanie działań niepożądanych związanych z wpływem na te receptory.

Badania przedkliniczne wykazały również, że obniżenie wrażliwości receptorów noradrenergicznych β w OUN, uważane jako jeden z istotnych mechanizmów działania przeciwdepresyjnego (Vetulani i Sulser, 1975) występuje już po jednorazowym podaniu wenlafaksyny. (Moyer i wsp., 1984, Muth i wsp., 1991). Może to uzasadniać obserwacje kliniczne wskazujące, że działanie przeciwdepresyjne wenlafaksyny pojawia się wcześniej niż innych leków przeciwdepresyjnych.

Po podaniu doustnym wenlafaksyna w około 92% wchłaniana się z przewodu pokarmowego i osiąga maksymalne stężenie w osoczu po okresie 1,8 h. Lek jest metabolizowany u ludzi głównie do O-dezmetylowenlafaksyny (ODW), której aktywność farmakologiczna jest podobna do leku macierzystego. (Muth i wsp., 1991). ODW osiąga maksymalne stężenie po 4,3 h od momentu podania. Okres biologicznego półtrwania wanlafaksyny wynosi 5 godzin, natomiast okres półtrwania ODW – 11 godzin, co istotnie przedłuża długość działania leku. (Klamerus i wsp., 1992)

Wenlafaksyna jest metabolizowana w wątrobie, a lek macierzysty i jego metabolity wydalane są w moczu. Z tego powodu dawki wenlafaksyny u chorych z niewydolnością nerek oraz wątroby już o umiarkowanym nasileniu powinny być zmniejszone o 50%.

Metabolizm wenlafaksyny odbywa się przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450 (CYP2D6). Badania *in vivo* oraz *in vitro* wykazały, że wenlafaksyna jest słabym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, natomiast ODW nie wpływa na aktywność tego izoenzymu (Otton i wsp., 1996). Wpływ wenlafaksyny na aktywność pozostałych izoenzymów w tym CYP3A4, CYP1A2 oraz CYP2C9 jest niewielki, toteż lek ten nie powoduje istotnych klinicznie interakcji z lekami, które metabolizowane są przez układ cytochromu P450 (Ereshesky, 1996, Ball i wsp., 1996, Otton i wsp., 1996).

Wenlafaksyna w leczeniu depresji lekkiej i umiarkowanej

Kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone przez Schweitzera i wsp. (1991) wykazały istotnie większą skuteczność wenlafaksyny w porównaniu z placebo u chorych z „dużą depresją” wg DSM-III-R. Znamienne różnica w zakresie zmniejszenia nasilenia objawów depresji wystąpiła w 2 tygodniu podawania leku i utrzymywała się w ciągu następnych tygodni obserwacji klinicznej. W badaniach Kahna i wsp. (1991) 93 chorych z objawami depresji drogą randomizacji zakwalifikowano do jednej z czterech grup, w których stosowano placebo, albo wenlafaksynę: w dawce 25 mg trzy razy dziennie, 75 mg trzy razy dziennie lub 125 mg trzy razy dziennie. Nasilenie depresji oceniane przy użyciu Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) oraz skali Montgomery-Asberg (MADRS) było istotnie mniejsze w grupie chorych leczonych wenlafaksyną w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Różnica z placebo była najsilniej wyrażona w grupie chorych, którzy otrzymywali najwyższą dawkę wenlafaksyny. W badaniu Mendelsa i wsp. (1993) włączono 312 chorych leczonych ambulatoryjnie, z powodu dużej depresji rozpoznawanej wg kryteriów DSM-III-R. Porównywano skuteczność wenlafaksyny podawanej w dawce 25, 50–75 i 150–200 mg/dobę oraz placebo. Po 6 tygodniach badania odsetek osób, u których stwierdzono zmniejszenie nasilenia depresji był istotnie większy w grupie chorych, którzy otrzymywali wyższe dawki wenlafaksyny, w porównaniu z placebo. Wyniki uzyskane w dwóch ostatnich pracach wskazują, że efekt terapeutyczny wenlafaksyny u chorych na depresję uzależniony jest od stosowanej dawki leku. Wyższa dawka dobową powodowała zarówno większą, jak i szybszą poprawę w kolejnych tygodniach obserwacji w porównaniu z dawkami niższymi.

Celem wielu badań było porównanie skuteczności wenlafaksyny oraz innych leków przeciwdepresyjnych. Analiza porównawcza skuteczności wenlafaksyny podawanej w średniej dawce 168–182 mg/dobę w grupie 64 chorych oraz imipraminy w dawce 157–176 mg/dobę w grupie 71 chorych z rozpoznaniem dużej depresji wg DSM-III-R przeprowadzona została w okresie 6 tygodni (Schweitzer i wsp., 1994). W grupie chorych leczonych wenlafaksyną, poprawa stanu depresji po 6 tygodniach leczenia była istotnie większa w porównaniu z grupą chorych leczonych imipraminą. W innym z badań porównywano skuteczność wenlafaksyny i imipraminy oraz placebo w trakcie 12-tygodniowej obserwacji w grupie 279 chorych z rozpoznaniem depresji. Istotną poprawę nasilenia depresji w 4 tygodniu leczenia oraz w ostatnim dniu obserwacji zaobserwowano jedynie w grupie chorych, którzy leczeni byli wenlafaksyną (Ferguson i wsp., 1994). Porównano także skuteczność wenlafaksyny w dawce 75–150 mg/dobę, imipraminy w dawce 75–150 mg/dobę i placebo po trzech miesiącach leczenia w grupie chorych z depresją o różnym nasileniu (minor depression i major depression). Dobrą odpowiedź kliniczną, która została zdefiniowana jako co najmniej 50% redukcja nasilenia depresji ocenianego w skali MADRS, uzyskano u 83% chorych leczonych wenlafa-

ksyną, 66% chorych, którzy otrzymywali imipraminę oraz 63% osób, którym podawano placebo (Lecrubier i wsp., 1997). Opublikowano także wyniki badań, których celem było porównanie efektów terapeutycznych wenlafaksyny w dawce 75–150 mg/dobę i fluoksetyny 20 mg/dobę w czasie 8-tygodniowej obserwacji ambulatoryjnej 340 chorych z „dużą” depresją. Skuteczność obu leków była podobna przy zastosowaniu wenlafaksyny w dawce 75 mg/dobę, natomiast w dawce 150 mg/dobę wenlafaksyna przewyższała fluoksetynę pod względem działania przeciwdepresyjnego (Dierick i wsp., 1996).

Entsuaah i wsp. (1995) dokonali metaanalizy danych z 6 badań klinicznych II i III fazy, których celem było porównanie skuteczności wenlafaksyny i placebo w leczeniu chorych z dużą depresją rozpoznawaną wg kryteriów DSM III lub DSM-III-R. Do oceny włączono 930 chorych leczonych wenlafaksyną oraz 500 osób, którym podawano placebo. Wenlafaksyna powodowała istotnie większą redukcję nasilenia depresji ocenianego wg skali Hamiltona w porównaniu z placebo. Lek wykazywał skuteczność niezależnie od wieku chorych, płci, obecności objawów melancholii oraz ciężkości epizodu depresyjnego. Także długość trwania epizodu depresyjnego nie wpływała na skuteczność wenlafaksyny. W grupie chorych, u których epizod depresji miał charakter przewlekły, poprawę stanu psychicznego obserwowano w 3–4 tygodniu leczenia. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy upoważniają zdaniem autorów do stwierdzenia, że skuteczność kliniczna wenlafaksyny dotyczy szerokiego spektrum chorych z depresją w tym także depresji ciężkiej oraz depresji o przebiegu przewlekłym.

Ostatnio ukazała się również pierwsza praca oceniająca skuteczność wenlafaksyny w leczeniu dystymii, określanej jako przewlekły stan depresji o niezbyt intensywnym nasileniu (Hellerstein i wsp., 1999). Badaniem objęto 22 chorych. Pięciu chorych zrezygnowało z leczenia z powodu objawów ubocznych, głównie nudności. U pozostałych chorych stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresyjnych przy średniej dawce wenlafaksyny 179 mg/dobę.

Wenlafaksyna w leczeniu depresji ciężkiej z objawami melancholii

Depresja o znacznym nasileniu, z objawami melancholii („endogenna”) stanowi ważny problem kliniczny. U pokaźnego odsetka chorych zaliczanych do tej grupy nie uzyskuje się zadowalającej poprawy stanu psychicznego po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych. Zaobserwowano także, że prawdopodobieństwo poprawy w wyniku działania czynników niespecyficznych (placebo) jest w znacznie mniejsze w grupie chorych, gdzie nasilenie depresji jest równe lub większe od 25 punktów w 17-itemowej skali HAM-D, w porównaniu z depresją o łagodniejszym nasileniu. W celu oceny skuteczności wenlafaksyny u chorych hospitalizowanych z powodu dużej depresji z objawami melancholii przeprowadzono badania, którymi objęto 93 osoby (Guelfi i wsp., 1995). Do badań włączono tych chorych, u których nasilenie depresji oceniane

przy pomocy skali Montgomery-Asberg wynosiło powyżej 24 punktów. Lek podawano w dawce 150–375 mg/dobę (średnio 350 mg/dobę). Istotną różnicę w poprawie stanu psychicznego w grupie chorych leczonych wenlafaksyną w porównaniu z placebo zaobserwowano już w 4 dni leczenia. Po 4 tygodniach badania u 65% chorych, którzy leczeni byli wenlafaksyną stwierdzono poprawę stanu psychicznego (50% redukcja punktów w skali MADRS), natomiast w grupie osób, które otrzymywały placebo odsetek ten wyniósł 28.

Porównywano także skuteczność wenlafaksyny w dawce 200 mg i fluoksetyny w dawce 40 mg u chorych z depresją z objawami melancholii. Fluoksetyna i wenlafaksyna spowodowały istotną poprawę w zakresie redukcji objawów depresji, jednak zarówno w 4 jak i w 6 tygodniu leczenia, efekt terapeutyczny był lepszy w grupie chorych leczonych wenlafaksyną (Clerc i wsp., 1994).

Benkert i wsp. (1996) wykonali badanie, w którym dokonali porównania wenlafaksyny i imipraminy w grupie 167 hospitalizowanych chorych na depresję z cechami melancholii w zakresie skuteczności terapeutycznej szybkiego zwiększania dawki leku w ciągu pierwszych 5 dni leczenia (wenlafaksyna do 375 mg/dobę, imipramina do 200 mg/dobę). Podczas gdy skuteczność ogólna obu leków była podobna, istotna poprawa kliniczna wystąpiła szybciej w grupie chorych otrzymujących wenlafaksynę (średnio po 14 dniach leczenia) niż imipraminę (średnio po 21 dniach leczenia).

Wyniki powyższych badań wskazują, że wenlafaksyna jest skutecznym lekiem u chorych z ciężkimi postaciami depresji, m.in. z depresją z cechami melancholii, nie ustępując pod tym względem skuteczności TLPD. U takich chorych wskazane jest zastosowanie większych dawek leku, do dawki maksymalnej 375 mg/dobę.

Wenlafaksyna w leczeniu depresji lekoopornej

Po zastosowaniu adekwatnego leczenia farmakologicznego u 15–20% chorych w depresją nie uzyskuje się satysfakcjonującej poprawy stanu psychicznego. Lekooporność stanowi istotny problem kliniczny i często powoduje konieczność łącznego stosowania dwóch leków przeciwdepresyjnych lub zastosowania w celu potencjalizacji dodatkowo leku normotymicznego. Opublikowano już szereg danych, które wskazują, że wenlafaksyna może być skuteczna u chorych, u których inne leki przeciwdepresyjne nie spowodowały spodziewanego efektu terapeutycznego. W badaniach Nierenberga i wsp. (1993) jako kryterium lekooporności przyjęto (1) brak odpowiedzi terapeutycznej po zastosowaniu w odpowiedniej dawce, przez odpowiedni okres czasu kolejno trzech leków przeciwdepresyjnych zaliczanych do co najmniej dwóch z czterech grup (TLPD, SSRI, MAOI, leki atypowe) lub (2) leczenie elektrowstrząsowe oraz 2 kuracje lekami przeciwdepresyjnymi, z czego jedna z zastosowaniem TLPD. W wyniku tak zdefiniowanych kryteriów lekooporności do badań włączono

84 chorych, wobec których wyczerpano powszechnie stosowane metody terapii. Jako pełną poprawę uznano nasilenie depresji w skali Depresji Hamiltona ≤ 8 , a w skali MADRS ≤ 12 , natomiast poprawa częściowa określona została przez autorów pracy jako 50% redukcja punktów w obu skalach w porównaniu ze stanem sprzed leczenia.. Wyniki uzyskane po 12 tygodniach leczenia wenlafaksyną w dawce średniej 245 mg wskazują, że u 1/3 chorych uzyskano pełną lub częściową poprawę. U 46% osób poprawa utrzymywała się także w 24 tygodniu leczenia. Wskazuje to, że stosowanie wenlafaksyny może spowodować poprawę stanu psychicznego w grupie chorych z przewlekłą i lekooporną depresją.

W ostatniej pracy (Poirer i Boyer, 1999) porównywano skuteczność wenlafaksyny i paroksetyny u chorych, u których dwie poprzednie kuracje lekami przeciwdepresyjnymi nie przyniosły poprawy. Dawkę wenlafaksyny stopniowo zwiększano do 300 mg/dobę (średnia dawka 269 mg/dobę), a paroksetyny do 40 mg/dobę (średnia dawka 36mg/dobę) w zależności od stanu klinicznego chorych. W 28 dniu obserwacji poprawę stanu psychicznego uzyskano u 52% osób leczonych wenlafaksyną oraz u 33% badanych, którzy otrzymywali paroksetynę. Kryterium remisji określone przez autorów jako nasilenie depresji wg Skali Hamiltona poniżej 10 punktów spełniło po 4 tygodniach leczenia 42% osób, którym podawano wenlafaksynę oraz 20% chorych leczonych paroksetyną. Wyniki te wskazują na większą skuteczność wenlafaksyny w porównaniu z paroksetyną u chorych, u których dwie poprzednie kuracje lekami przeciwdepresyjnymi nie zakończyły się powodzeniem.

De Montigny i wsp. (1999) opisują wyniki stosowania wenlafaksyny w depresji lekoopornej uzyskane w ramach wielośrodkowego badania wykonanego w Kanadzie. Badaniem objęto 159 chorych z depresją lekooporną, u których stosowano wenlafaksynę w dawce do 375 mg/dobę (średnio 260 mg/dobę). Po 2 miesiącach leczenia polepszenie stanu psychicznego stwierdzono u 88% chorych, w tym 50% poprawę uzyskano u 58% chorych, a remisję u 28% pacjentów. Tylko u 8% chorych leczenie przerwano z powodu objawów ubocznych.

Dotychczasowe doświadczenia nad stosowaniem wenlafaksyny w tzw. depresji lekoopornej są bardzo zachęcające i wydaje się, że lek ten będzie można rekomendować dla tego rodzaju wskazań leczniczych.

Wenlafaksyna w leczeniu depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej

Poglądy na temat leczenia depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej są podzielone. U pewnego odsetka chorych powikłaniem terapii przy użyciu leku przeciwdepresyjnego może być wystąpienie epizodu maniakalnego. Dlatego często wyrażany jest pogląd o konieczności równoległego stosowania w tej grupie chorych leku normotymicznego. Amsterdam (1998) porównał skuteczność wenlafaksyny u chorych z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu II oraz choroby afektywnej jednobiegunowej.

Poprawa stanu psychicznego w obu badanych grupach była podobna. W trakcie 6-tygodniowej obserwacji nie stwierdzono epizodów maniакаalnych, które wiązać by można ze stosowanym leczeniem.

Choć liczebność badanych grup oraz stosunkowo krótki okres obserwacji nie upoważniają do formułowania ostatecznych wniosków, to zdaniem autora wyniki wstępnych badań wskazywać mogą, że wenlafaksyna jest bezpiecznym i skutecznym lekiem w monoterapii depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu II.

Skuteczność wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom depresji

Wysokie ryzyko wystąpienia kolejnych epizodów depresji u chorych z chorobą afektywną jednobiegunową powoduje konieczność przewlekłego stosowania leków przeciwdepresyjnych w celu profilaktyki nawrotów. W celu oceny przydatności wenlafaksyny w zapobieganiu nawrotom depresji przeprowadzono metaanalizę 4 randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych przy użyciu placebo. Analizie poddano dane dotyczące 185 chorych, którym podawano wenlafaksynę oraz 119 chorych, którzy otrzymywali placebo. Skumulowane ryzyko nawrotów w okresie 12-miesięcznej obserwacji, w grupie osób leczonych wenlafaksyną wynosiło 20% i było istotnie niższe w porównaniu z grupą, w której zastosowano placebo (34%). Obserwacje te wskazują, że podobnie jak inne, wcześniej badane leki przeciwdepresyjne, wenlafaksyna wykazuje działanie profilaktyczne w chorobie afektywnej jednobiegunowej. (Entsuaah i wsp., 1996) Wyniki 12-miesięcznej obserwacji chorych leczonych ambulatoryjnie z powodu depresji wenlafaksyną i imipraminą wskazują, że w 2, 6 oraz 12 miesiącu skuteczność terapeutyczna oceniana przy pomocy skali poprawy klinicznej (CGI) była wyższa w grupie osób leczonych wenlafaksyną (Shrivastava i wsp., 1994).

Montgomery (1995) dokonał analizy wyników trzech badań klinicznych, których celem było porównanie skuteczności wenlafaksyny, trazodonu, imipraminy oraz placebo w zapobieganiu nawrotom depresji. Skumulowane ryzyko nawrotu depresji w 12 miesiącu obserwacji u osób, które zażywały wenlafaksynę wynosiło 20% i było niższe w porównaniu z grupą chorych leczonych trazodonem (31%) i imipraminą (29%), a w porównaniu z placebo (35%) różnica była istotna statystycznie.

Objawy uboczne w przebiegu kuracji wenlafaksyną

Metaanaliza sześciu badań klinicznych kontrolowanych z użyciem placebo wykazała, że wenlafaksyna stosowana przez 6 tygodni jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych na depresję. Do najczęstszych działań niepożądanych należały nudności (42% badanych), senność (25%), zawroty głowy (23%),

suchość w ustach (22%) oraz bezsenność (19%) (Entsuaah i wsp., 1995). Porównanie częstości objawów ubocznych w grupach chorych leczonych różnymi dawkami wenlafaksyny wskazuje, że wyższe dawki powodowały częstsze występowanie takich działań niepożądanych jak suchość w ustach, senność oraz pocenie. W badanej grupie chorych najczęstszym działaniem niepożądanym w pierwszym tygodniu leczenia były nudności, ale ich nasilenie zmniejszało się w następnych tygodniach podawania leku. Analiza danych z 22 badań klinicznych wenlafaksyny przeprowadzona przez Rudolpha i Derivana (1996) objęła 2897 chorych leczonych z powodu depresji. Zgromadzone informacje potwierdziły opisany powyżej profil działań niepożądanych wenlafaksyny. Objawy uboczne występowały głównie w pierwszym okresie leczenia, natomiast w późniejszych okresach terapii tolerancja leku była coraz lepsza.

W porównaniu z fluoksetyną, wenlafaksyna powodowała częściej nudności, ale różnica ta występowała jedynie w pierwszym tygodniu leczenia. Częstsze w grupie osób leczonych wenlafaksyną, w porównaniu z fluoksetyną, były także objawy cholinolityczne (suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia akomodacji) natomiast bóle głowy, bezsenność, drżenie kończyn występowały częściej w trakcie leczenia fluoksetyną. Nie obserwowano także istotnych klinicznie zmian tętna oraz ciśnienia tętniczego w obu badanych grupach (Dierick i wsp., 1995). Porównywano także bezpieczeństwo oraz stopień akceptacji przez pacjentów leczenia wenlafaksyną i imipraminą w czasie rocznej obserwacji u 290 chorych z rozpoznaniem dużej depresji. U chorych leczonych wenlafaksyną najczęściej występującym działaniem niepożądanym w pierwszych tygodniach leczenia były nudności (21%). W 4 tygodniu obserwacji częstość występowania tego objawu zmniejszyła się do 9% podczas gdy w grupie osób leczonych imipraminą nudności występowały u 7% badanych. Imipramina powodowała najczęściej suchość w ustach (59% badanych), a w ciągu kolejnych miesięcy obserwacji odsetek ten uległ jedynie niewielkiemu zmniejszeniu. Objawy antycholinergiczne były znacznie rzadsze w grupie osób leczonych wenlafaksyną. W obu porównywanych grupach chorych obserwowano przyspieszenie czynności serca, jednak u chorych leczonych wenlafaksyną czynność serca zwiększała się średnio o 1,7–5,2 uderzeń na minutę podczas gdy imipramina powodowała zwiększenie tętna o 5,4–10,1 uderzeń na minutę. Analiza zapisu ekg wykazała, że w trakcie leczenia imipraminą dochodziło do wydłużenia czasu QTc, którego wartości były istotnie dłuższe w porównaniu z osobami leczonymi wenlafaksyną. Subiektywne nasilenie działań niepożądanych oceniane przez chorych zażywających lek przez okres roku wskazuje, że wenlafaksyna w porównaniu z imipraminą powoduje znacznie mniej działań niepożądanych, a ich nasilenie jest istotnie mniejsze (Shrivastava i wsp., 1994).

Doświadczenia zgromadzone w trakcie badań klinicznych wykonanych u chorych na depresję wskazują, że wenlafaksyna jest lekiem dobrze tolerowanym. Wzmaganie przez wenlafaksynę przekazywania serotoniny jest związane z występowaniem nudności, które są najczęstszym działaniem niepożądanym. W przypadkach kiedy działanie to jest silnie wyrażone zaleca się

stosowanie małych dawek cisapridu. W trakcie terapii wenlafaksyną obserwuje się jednak stopniowe zmniejszanie się nasilenia nudności oraz innych objawów ubocznych. Wenlafaksyna nie wywiera działania kardiotoksycznego, ani nie wpływa w istotny klinicznie sposób na tętno oraz ciśnienie tętnicze.

Stosowanie wenlafaksyny w połączeniu z innymi lekami

Bezwzględnie przeciwwskazane jest stosowanie łączne wenlafaksyny oraz nie-selektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO) i dlatego zaleca się, aby po leczeniu IMAO nie rozpoczynać podawania wenlafaksyny w okresie krótszym niż 2 tygodnie. Powikłaniem wynikającym z interakcji wenlafaksyny i IMAO może być wystąpienie zespołu serotoninowego (ZS), w którego mechanizmie może odgrywać rolę jednoczesne blokowanie przez wenlafaksynę wychwytu zwrotnego serotoniny oraz zahamowanie metabolizmu 5-HT przez lek z grupy IMAO. W wyniku tego dochodzi do nadmiernej stymulacji receptorów 5-HT_{1A} w pniu mózgu oraz w rdzeniu przedłużonym, co powoduje wystąpienie objawów zespołu serotoninowego. Opisano przypadki dwóch chorych, przewlekłe leczonych tranilcyprominą, u których po podaniu pojedynczej dawki wenlafaksyny wystąpił ZS. (Hodgman i wsp., 1997) Ryzyko wystąpienia ZS zwiększa się także podczas stosowania selektywnych IMAO-B, o czym świadczy wystąpienie tego powikłania u osoby, u której 16 dni po zażyciu ostatniej dawki selegiliny podano jedną dawkę (37,5 mg) wenlafaksyny (Gitlin, 1997). Zaleca się także, aby nie stosować wenlafaksyny łącznie z moklobemidem, selektywnym i odwracalnym IMAO-A (RIMA). Producent sugeruje, aby po przerwaniu podawania moklobemidu kurację wenlafaksyną rozpocząć nie wcześniej niż po 14 dniach. Natomiast po zakończeniu podawania wenlafaksyny zaleca się 7-dniową przerwę przed podaniem moklobemidu.

Łączne stosowanie leków przeciwdepresyjnych oraz leków normotymicznych, głównie litu oraz karbamazepiny, należy do częstych sposobów postępowania u chorych z zaburzeniami afektywnymi. Niekorzystne interakcje leku przeciwdepresyjnego i leków normotymicznych stanowić mogą przeszkodę w postępowaniu profilaktycznym w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, uniemożliwiają także potencjalizację działania leku przeciwdepresyjnego w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej. Badania Troya i wsp. (1996) wykazały, że jednorazowa dawka 600 mg litu podana w trakcie leczenia wenlafaksyną wywołuje nieznaczne zmiany w zakresie farmakokinetyki obu leków, które jednak nie mają istotnego znaczenia klinicznego. Wskazuje to na możliwość bezpiecznego, łącznego stosowania tych leków. Opublikowano jednak doniesienie opisujące przypadek 50-letniej kobiety, u której po zastosowaniu wenlafaksyny i litu wystąpił zespół serotoninowy mimo, iż poziomy obu leków w surowicy mieściły się w przedziale terapeutycznym. Zastosowane wcześniej citalopram oraz fluwoksamina wywołały u chorej bezsenność i nadpobudliwość, co spowodowało konieczność odstawienia leków

i wskazywało na jej nadwrażliwość na leki z grupy SSRI (Mekler i Woggon, 1997). W badaniu wykonanym przez Wiklandera i wsp. (1995) na zdrowych ochotnikach wykazano, że dodanie karbamazepiny do kuracji wenlafaksyną nie zmienia farmakokinetyki tego leku i nie wymaga korekcji w zakresie dawkowania.

Istnieją doniesienia dotyczące możliwości interakcji wenlafaksyny z najczęściej stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym z grupy SSRI – fluoksetyną. Dodanie wenlafaksyny do kuracji fluoksetyną może spowodować wystąpienie zespołu serotoninowego (Bhatara i wsp., 1998) lub objawów antycholinergicznym (Benazzi, 1999). Amchin i wsp. (1999) wykazali, że wenlafaksyna nie powoduje istotnych zmian farmakokinetyki nowego leku neuroleptycznego – risperidonu. Nie stwierdzono również istotnych klinicznie interakcji między wenlafaksyną a diazepamem (Troy i wsp., 1995). Ostatnio wykazano również, że wenlafaksyna nie nasila zaburzeń psychomotorycznych spowodowanych spożyciem alkoholu (Troy i wsp., 1997).

Łączne stosowanie wenlafaksyny z cymetydyną, która w sposób nieselektywny hamuje izoenzymy cytochromu P450 doprowadza do osłabienia metabolizmu wenlafaksyny, natomiast nie wywiera wpływu na farmakokinetykę ODV, co w efekcie jedynie w niewielkim stopniu zwiększa biologiczną aktywność obu substancji (Ereshefsky, 1996).

Wenlafaksyna jest lekiem stosunkowo nowym i informacje na temat interakcji z innymi lekami opierają się na nielicznych badaniach oraz opisach pojedynczych przypadków. Dlatego jej łączne stosowanie z innymi lekami, w tym także psychotropowymi, wymaga szczególnej ostrożności.

Polskie badania nad wenlafaksyną

W międzynarodowych, wieloośrodkowych, otwartych badaniach bezpieczeństwa wenlafaksyny w depresjach o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim (600A-GAP-ECE) wzięło udział także 5 ośrodków z Polski. Okres obserwacji klinicznych stosowania wenlafaksyny wynosił 8 tygodni. Do badań włączono 192 pacjentów z depresją, z czego 176 ukończyło badanie. Większość chorych (86,9%) było leczonych wcześniej innymi lekami przeciwdepresyjnymi. W ośrodkach polskich do badania zakwalifikowano 49 chorych, z których 45 ukończyło badanie. Pacjenci hospitalizowani stanowili 51,7%, a pacjenci ambulatoryjni 48,3% ogółu badanych. W trakcie leczenia u 142 chorych (80,7%) uzyskano $\geq 50\%$ redukcję nasilenia depresji w skali HAM-D i MADRS. Stan remisji, którego kryterium stanowiło zmniejszenie nasilenia depresji do 8 lub mniej punktów w skali Hamiltona uzyskało po 8 tygodniach leczenia 64% leczonych pacjentów. W grupie chorych, u których nastąpiła poprawa stanu klinicznego, średnia dawka wenlafaksyny w 56 dniu obserwacji wynosiła 248 mg. W trakcie badania nie zaobserwowano znamienych statystycznie zmian w pomiarach ciśnienia tętniczego, tętna i masy ciała chorych.

Nie stwierdzono także znamionego statystycznie wydłużenia odcinków PR, QRS i QTc w badaniach EKG. Spośród objawów cholinolitycznych najczęstszym działaniem niepożądanym była suchość w ustach, natomiast zaparcia oraz zaburzenia widzenia występowały rzadziej.

Podsumowanie

Wenlafaksyna jest pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, którego mechanizm farmakologiczny polega na selektywnym hamowaniu wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI). Wysoka skuteczność wenlafaksyny w leczeniu depresji została potwierdzona w oparciu o liczne badania kliniczne z użyciem placebo oraz leków referencyjnych. Wenlafaksyna jest efektywna w leczeniu depresji o różnym nasileniu, w tym także depresji ciężkiej. Okazała się również przydatna w depresji lekoopornej, kiedy inne leki i metody leczenia nie przyniosły zadowalającego efektu klinicznego. Szybkie zwiększenie dawki przyspiesza początek działania klinicznego wenlafaksyny. Lek może też być stosowany w terapii depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz dla zapobiegania nawrotom depresji. Wenlafaksyna jest lekiem dobrze tolerowanym przez chorych z depresją. Lek wykazuje tylko niewielki wpływ na enzymy cytochromu P-450. Ryzyko interakcji wenlafaksyny z innymi lekami dotyczy głównie inhibitorów monoaminoooksydazy.

Piśmiennictwo

- Amchin J., Zarycranski W., Taylor K.P., Albano D., Klockowski P.M.: Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. *J. Clin. Pharmacol.* 1999, 39, 297–309.
- Amsterdam J.: Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, 414–417.
- Ball S., Ahern D., Kao J., Acatina J.: Venlafaxine (VF): effects on CYP2D6 dependent imipramine (IMP) and desipramine (DMP) 2-hydroxylation; comparative studies with fluoxetine (FLU) and effects on CYP1A2, CYP3A4 and CYP2 C09. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 59, 170.
- Benazzi F.: Venlafaxine-fluoxetine interaction. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19, 96–98.
- Benkert O., Grunder G., Wetzel H., Hackett D.: A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J. Psychiatr. Res.* 1996, 30, 441–451.
- Bhatara V.S., Magnus R.D., Paul K.L., Preskorn S.H.: Serotonin syndrome induced by venlafaxine and fluoxetine: a case study in polypharmacy and potential pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms. *Ann. Pharmacother.* 1998, 32, 432–436.
- Clerc G.E., Ruimy P., Verdeau-Pailles J.: A double blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 9, 139–143.
- DeMontigny C., Silverstone P.H., Debonnel G., Blier P., Bakish D.: Venlafaxine in treatment-resistant major depression: a Canadian multicenter, open-label trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1999, 19, 401–406.

- Dierick M., Ravizza L., Realini R., Martin A.: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiatry* 1996, 20, 57–71.
- Entsuah A.R., Rudolph R.L., Chitra R.: Effectiveness of venlafaxine treatment in a broad spectrum of depressed patients: A meta-analysis. *Psychopharmacol. Bull.* 1995, 31, 759–766.
- Entsuah A.R., Rudolph R.L., Hackett D., Miska S.: Efficacy of venlafaxine and placebo during long-term treatment of depression: pooled analysis of relapse rates. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 11, 137–145.
- Ereshesky L.: Drug-drug interactions involving antidepressants: focus on venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16 (Suppl.3) (37S–53S).
- Ferguson J., Khan A., Kucharik R., Leventer S., Cicci C.: A placebo-controlled comparative study of the effects on blood pressure and antidepressant efficacy of venlafaxine and imipramine. *Neuropsychopharmacol.* 1994, 10 (suppl), 165S.
- Gitlin M.J.: Venlafaxine, monoamine oxidase inhibitors and the serotonin syndrome. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1997, 54, 176–177.
- Guelfi J.D., White C., Hackett D., Guichoux J.Y., Magni G.: Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J. Clin. Psychiatry* 1995, 56, 450–458.
- Healy D.: The origin of antidepressants. W: H. Freeman (red.): *Century of psychiatry*. Hartcourt Publishers, London, 1999, 169–172.
- Hellerstein D.J., Batchelder S.T., Little S.A., Fedak M.J., Kreditor D., Rosenthal J.: Venlafaxine in the treatment of dysthymia: an open-label study. *J. Clin. Psychiatry* 1999, 60, 845–849.
- Hodgman M.J., Martin T.G., Krenzelok E.P.: Serotonin syndrome due to venlafaxine and maintenance tranylcypromine therapy. *Hum. Exp. Toxicol.* 1997, 16, 14–17.
- Kahn A., Fabre L.F., Rudolph R.: Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol. Bull.* 1991, 27, 141–144.
- Klamerus K.J., Maloney K., Rudolph R.L.: Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethylmetabolite. *J. Clin. Pharmacol.* 1992, 32, 716–724.
- Lapin I., Oxenkrug G.: Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969, 1, 132–136.
- Lecrubier Y., Moon C.A.L., Schifano F.: Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr. Scand.* 1997, 95, 485–493.
- Massana J.: Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, (suppl. 14), 8–10.
- Mekler G., Woggon B.: A case of serotonin syndrome caused by venlafaxine and lithium. *Pharmacopsychiat.* 1997, 30, 272–273.
- Mendels J., Johnston R., Mattes J., Riesenber R.: Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol. Bull.* 1993, 29, 169–174.
- Montgomery S.A.: Rapid onset of action of venlafaxine. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, (suppl 2) 21–27.
- Moyer J.A., Muth E.A., Haskins J.T., Lappe R.W., Sigg E.B.: In vivo antidepressant profiles of the novel bicyclic compounds Wy-45,030 and Wy-45, 881. *Society for Neuroscience Abstracts* 1984, 10, 261.
- Muth E.A., Haskins J.T., Moyer J.A., Husbands G.E., Nilsen S.T., Sigg E.B.: Antidepressant biochemical profile of novel bicyclic compound Wy-45030 an ethyl cyclohexanol derivate. *Biochem. Pharmacol.* 1986, 35, 4493–4479
- Muth E. A., Moyer J.A., Haskins J.T., Andree T.H., Husbands GEM.: Biochemical, neuro-psychological and behavioral effects of Wy-45–233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. *Drug Devel. Res.* 1991, 23, 191–199.
- Nierenberg A.A., Feigner J.P., Rudolph R., Cole J.O., Sullivan J.: Venlafaxine for treatment-resistant unipolar depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14, 419–423.

- Otton S.V., Ball S.E., Cheung S.W., Inaba T., Rudolph R.L., Sellers E.M.: Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1996, 41, 149–156.
- Poirier M.-F., Boyer P.: Venlafaxine and paroxetine in treatment resistant depression. *Br. J. Psychiatry* 1999, 175, 12–16.
- Roy M.S., Parker V.D., Hicks D.R., Boudino F.D., Chiang S.T.: Pharmacokinetic interaction between multiple dose venlafaxine and single dose lithium. *J. Clin. Pharmacol.* 1996, 36, 175–181.
- Rudolph R.L., Derivan A.T.: The safety and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1996, 16 (Suppl. 2), 54S–59S.
- Schildkraut J.: Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am. J. Psychiatry* 1965, 122, 509–522.
- Schweizer E., Feighner J., Mandos L.A., Rickels K.: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J. Clin. Psychiatry* 1994, 55, 104–108.
- Schweizer E., Welse C., Clary C., Fox I., Rickels K.: Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1991, 11, 233–236
- Shrivastava R.K., Cohn C., Crowder J., Davidson J., Dunner D., Feighner J., Kiev A., Patric R.: Long term safety and clinical acceptability of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14, 322–329.
- Troy S.M., Lucki I., Peirgias A.A., Parker V.D., Klockowski P.M., Chiang S.T.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and diazepam. *J. Clin. Pharmacol.* 1995, 35, 409–410.
- Troy S.M., Parker V.D., Hicks D.R., Boudino F.D., Chiang S.T.: Pharmacokinetic interaction between multiple-dose venlafaxine and single dose lithium. *J. Clin. Pharmacol.* 1996, 36, 175–181.
- Troy S.M., Turner M.B., Unruh M., Parker V.D., Chiang S.T.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *J. Clin. Pharmacol.* 1997, 37, 1073–1081.
- Vetulani J., Sulser F.: Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975, 257, 495–496.
- Wiklander B., Danjou P., Rolan P., Tamin S.K., Toon S.: Evaluation of the potential interaction of venlafaxine and carbamazepine. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1995, 5, 310–311.