

Венлафаксин – антидепресант от нова генерация

Мария Желязкова-Савова

*Катедра по предклинична и клинична фармакология и токсикология,
Медицински университет – Варна*

В последните 25 години в клиничната практика навлязоха много нови антидепресанти. Създаването им беше продиктувано от токсичността на конвенционалните препарати, с които през втората половина на XX век се провеждаше фармакотерапия на депресията. Инхибиторите на MAO (ИМАО) и трицикличните антидепресанти (ТЦА), макар и ефективни, са свързани с висок риск от остра интоксикация, което в контекста на специфичния контингент на приложение на тези лекарства ги прави не особено атрактивен избор.

Новите антидепресанти наподобяват класическите по механизма на тяхното действие. Те са близки до начина, по който действат ТЦА, които потискат обратния захват на биогенните моноамини серотонин и норадреналин в централната нервна система. Това непосредствено фармакологично действие увеличава наличието на невротрансмитърите в съответните синапси, което се последва във времето от адаптивни промени в плътността и чувствителността на адренергичните и серотонинергични рецептори и се превежда в клиничния антидепресивен ефект. ТЦА като имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, обаче, имат и други действия – върху вегетативната нервна система и хистаминергичната невротрансмисия, което води до множество неприемливи нежелани лекарствени реакции (НЛР) и висок токсичен потенциал. Новите лекарства са лишени от тези ефекти и са предпочитани заради по-добрата им поносимост.

Днес най-голяма популярност имат селективните блокери на серотониновия реуптейк, познати групово като SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors). Те работят избирателно върху серотониновата невротрансмисия. Те са ефикасни антидепресанти и по-добре поносими от ТЦА, което определя и водещото им място в лечението на депресията и други разстройства. Постарите лекарства, обаче, остават предпочитани при тежки случаи на хоспитализирани болни [1, 6, 8]; показват предимство и по способността си да индуцират ремисия [36]. Тези факти сочат, че повлияването на норадренергичната невротрансмисия при ТЦА най-вероятно има значение за тяхната по-висока ефективност.

През 1994 г. антидепресантите получават следващото си попълнение. На сцената излиза първият представител на нова група лекарства – инхибитори на реуптейка на серотонин и норадреналин (SNRIs). Това е венлафаксин. Подобно на ТЦА, този препарат връща обратно в синапса не само серотонина, но и норадреналина. Той обаче не действа върху холинергични, адренергични и хистаминергични рецептори. Очакванията са, че по този начин ще се постигне клиничната ефективност на амитриптилин и имипрамин, но ще се спестят техните неприятни странични ефекти.

Понастоящем венлафаксин е един от широко използваните лекарства в психиатричната практика. Той се нарежда на шесто място по продажби сред антидепресантите в САЩ за 2007 г.





❖ С какво е различен венлафаксин?

◆ Венлафаксин е първият представител на SNRIs

Преди всичко той показва характерните фармакологични особености на групата, чийто прототип е. Блокирането на серотониновия пресинаптичен транспортер е доминиращ механизъм в малки дози (до 75 mg), когато лекарството се държи като SSRI. С увеличаване на дозата се наблюдава инхибиция и на обратния транспорт на норадреналина, а в още по-големи дози съединението действа и като блокер на допаминовия реъптейк. Следователно специфичната си природа венлафаксин проявява предимно в по-високи дози [17, 26], макар

че при здрави доброволци окупиране на норадреналиновия транспортер се установява още при доза 75 mg [42]. Венлафаксин не показва афинитет към адренергични, серотонинергични, допаминергични, холинергични, хистаминергични и други рецептори, както и към натриеви и други йонни канали [50].

Чрез повлияване на серотонинергичната и норадренергичната невротрансмисия се очаква този препарат да потиска доза-зависимо хипотетичните синдроми на техния дефицит в ЦНС, които могат да се разглеждат като проявления на депресията и други психични разстройства (табл. 1).

Таблица 1. Синдроми на серотонинов и норадреналинов дефицит (по Stahl, 2002)

Дефицит на серотонин	Дефицит на норадреналин
Потиснато настроение	Намалено внимание и възможност за концентрация
Тревожност	Намалена работна памет
Раздразнителност	Намалена скорост на преработване на информацията
Панически атаки	Потиснато настроение
Фобии	Психомоторно забавяне
Обсесии и компулсии	Умора
Булимия	Анхедония
	Намалена мотивация
	Липса на интерес

❖ Какво показва клиничната практика?

◆ Венлафаксин е ефикасен антидепресант с предимства пред SSRIs

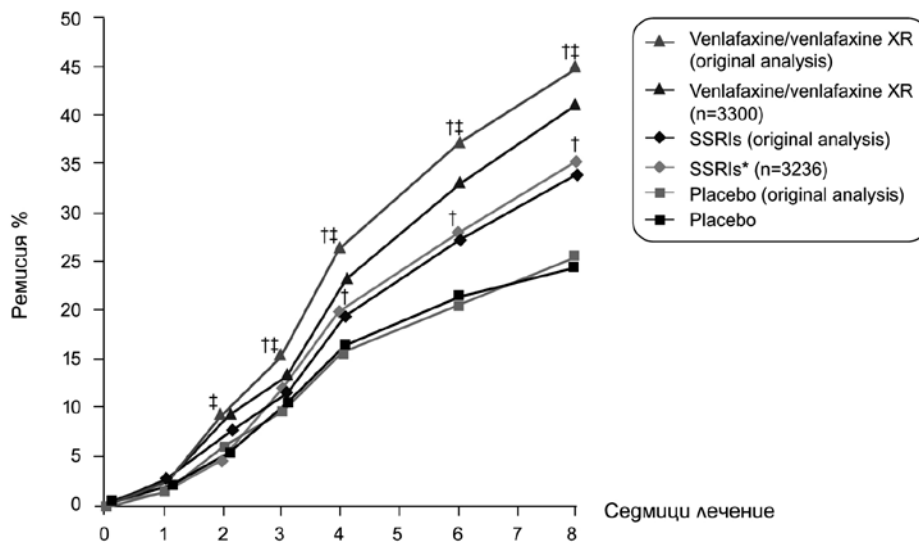
Като първи представител на групата си, венлафаксин е широко изследван. Потвърждения за неговата ефикасност идват от проведените рандомизирани плацебо-контролирани проучвания. Те доказват неговата ефективност при голяма депресия както в краткосрочен [15, 21], така и в дългосрочен план [30, 32]. Особено ефективен се оказва венлафаксин при тежко болни пациенти [31]. Терапевтичните резултати при пациенти в напреднала възраст не се различават от тези при общата популация [2]. В съответствие с особеностите в механизма на действие венлафаксин демонстрира и добър ефект спрямо ажитирани пациенти и такива с психомоторна ретардация [7]. Интерес представляват *сравнителните*

студии, изпитващи венлафаксин срещу различни представители на SSRIs, разглеждани днес като лекарства на първи избор. Резултатите показват подобна или по-висока терапевтична активност на венлафаксин при лечение на депресивен синдром [7, 45, 64, 66] с изключение на есциталопрам [43]. В мета-анализ от 32 проучвания [59] е показано предимството на венлафаксин пред сборна група, включваща флуоксетин, пароксетин, флувоксамин, сертралин, но не и пред амитриптилин, по отношение на стандартизиран размер на ефекта като първичен краен показател. Важни клинични показатели, заложи в много проучвания като крайни точки, са процентът на повлияване и процентът на ремисия. В това отношение резултатите от 8 първоначални проучвания показват честота на ремисия от 45% на 8-ма



седмица от лечението срещу 35% при приложение на SSRIs [64]; при включването на тези данни в обобщен анализ на базата на

32 проучвания този процент (41%) остава все още сигнификантно по-висок в сравнение с SSRIs. [65] (фиг. 1).



*Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram. †p<0.05 drug vs placebo; ‡p<0.05 venlafaxine vs SSRI.

Фиг. 1. Сравнителни данни за постигане на ремисия при използване на венлафаксин и SSRIs (по Thase 2006)

Постигането и поддържането на ремисия се счита понастоящем за най-адекватна цел при лечението на депресия. В задълбочен систематичен обзор на публикуваните дотогава мета-анализи и отделни клинични проучвания, Lam и Kennedy [34] достигат до заключението, че успешната стратегия за постигане на пълна ремисия предполага начално лечение с венлафаксин, който е демонстрирал превъзходството си в това отношение пред SSRIs и ТЦА. Nemeroff, на базата на мета-анализ от 34 рандомизирани контролирани проучвания, прави подобен извод, като намира предимство спрямо SSRIs като група, но само спрямо флуоксетин индивидуално [45]. Венлафаксин се отличава със сравнително **рано настъпващ клиничен ефект**. Тази характеристика е съществена, тъй като е добре известно, че антидепресантите имат латентен период от няколко седмици. Както фармакокинетични (кратък плазмен полуживот), така и фармакодинамични фактори (действие върху норадреналиновия ъптейк) могат да обяснят тази особеност. В много клинични проучвания бързият ефект прави впечатление и е отразен в редица обзори посветени на венлафаксин [7, 31, 50]. В

едно специфично насочено към този проблем изследване се лансира хипотезата, че бързото действие на венлафаксин може да се дължи на преобладаването на енантиомера с по-висока активност по отношение на норадреналиновия транспортер [23]. Венлафаксин във високи дози е удачен вариант за хоспитализирани пациенти с **тежка резистентна депресия**. Няколко малки открити наблюдения показват ефективността му в комбинация най-често с атипични невролептици след незадоволителни резултати от предшестващо лечение с SSRIs или ТЦА [23, 39]. В двойно сляпо сравнително проучване венлафаксин демонстрира терапевтична активност, съпоставима с тази на комбинация от флуоксетин и оланзапин [14], а в друго, след неуспешно лечение с циталопрам, показва благоприятен резултат, равностоеен на този от комбинирането на сертралин с бупропион [55]. Венлафаксин е по-ефективен и при амбулаторни пациенти, които не са се повлияли благоприятно от първоначално лечение с други антидепресанти или не са го понасяли добре [4]. Цялостната оценка след 10-годишно клинично приложение на венлафаксин по

Венлафаксин - антидепресант от нова генерация



отношение на сравнителната му ефикасност е, че той превишава терапевтичните възможности на SSRIs, що се отнася до повлияването на тежки депресивни разстройства и резистентни на лечение случаи, както и до възможността за индуциране на ремисия [24]. Депресивни състояния като следродова депресия [Cohen], перименопаузна депресия [33], депресия след инсулт [16] и такава в много напреднала възраст [3, 53] също отговарят с добър ефект от лечението с венлафаксин.

◆ Венлафаксин е ефективен анксиолитик

Днес е общоприето, че при лечението на **тревожните разстройства** антидепресантите, и то предимно тези със серотонинов механизъм на действие, са ефективна алтернатива на бензодиазепините. Последните, макар и класически анксиолитици, поради нежеланите им ефекти и рискът от развитие на зависимост, не се препоръчват за дълготрайно приложение и като цяло са изместени на втори план. В последните години SSRIs се оформиха като лекарства от първа линия [5]. Те имат добра поносимост и успешно контролират състоянието на пациентите при продължително приложение. ТЦА са възможен избор, но само имипрамин е доказано ефективен при генерализирано тревожно разстройство в плацебо-контролирано проучване. Други антидепресанти, като тразодон и нефазодон, също намират такова приложение на базата на клинични доказателства [52]. Венлафаксин, подобно на SSRIs, демонстрира изразена анксиолитична активност. Тя е доказана в много клинични проучвания, където препаратът се оказва ефективен при недепресирани пациенти с **генерализирано тревожно разстройство** при краткосрочно [52] и дългосрочно приложение [22]. Въз основа на това венлафаксин е първият антидепресант, който има официално одобрена индикация за приложение при това заболяване. Подобно на ситуацията със SSRIs, и при венлафаксин е необходимо да се отчита, че е възможна начална фаза на влошаване на симптоми като нервност и възбудимост, които с времето

отзвучават и постепенно, в рамките на 4-6 седмици, състоянието се подобрява. Днес венлафаксин, заедно със SSRIs, е утвърден като лекарство от първи избор при генерализирано тревожно разстройство [5]. Както може да се очаква, венлафаксин е ефективен при **смесени тревожно-депресивни състояния**. Благоприятно повлияване се наблюдава при болни с генерализирано тревожно разстройство и голяма депресия или при такива с дистимия, макар в двата случая ефектът да е с различна времева характеристика [48]. В двойно-сляпо сравнително проучване с флуоксетин венлафаксин показва по-добра ефективност при пациенти, лекувани по повод на депресия с придружаваща тревожност [18]. При **социална фобия** (и особено при **генерализирано** социално тревожно разстройство) венлафаксин също оказва терапевтичен ефект в плацебо-контролирани и сравнителни клинични проучвания при 3-месечно [35] и 6-месечно приложение [61]. Краткосрочният курс на лечение показва резултати, съизмерими с тези на пароксетин. Високата честота на това разстройство, засягането на млади хора и рискът от последващо развитие на депресия диктуват необходимостта от използването на медикаменти, насочени едновременно към депресивната и тревожна симптоматика, какъвто е венлафаксин.

Венлафаксин може да се разглежда и като алтернатива на SSRIs при лечение на **панически атаки**. В плацебо-контролирано двойно-сляпо проучване той намалява честотата на пристъпите, увеличава клиничния отговор и ремисиите при добра поносимост [10]. В сравнение със стандартна терапия с пароксетин не показва разлика по отношение на проследяваните показатели [49].

◆ Венлафаксин потиска невропатичната болка

ТЦА са известни с добрите си възможности да повлияват невропатичната болка, съпътстваща или не депресивната симптоматика, докато SSRIs отстъпват значително в това отношение [37]. Смята се, че серотонинергични и норадренергични пътища от мозъчния ствол са въввлечени в модулацията на болката на спинално ниво.



Тяхното увреждане може да лежи в основата на понижения праг на болката – характерно явление при депресията. От друга страна, общите пато-биохимични основи на двете състояния обясняват защо именно лекарствата с двойно действие върху спомнатите невротрансмитърни системи, са клинично ефективни и при депресия, и при невropатични болки.

Логично е да се очаква, че венлафаксин с неговия механизъм на действие върху серотонинергичната и норадренергичната невротрансмисия ще демонстрира аналгетичен ефект при пациенти с хронична соматична болка със съпътстваща или не депресивна симптоматика. Рандомизирани плацебо-контролирани клинични проучвания, открити наблюдения, ретроспективни

прегледи и описания на отделни клинични случаи потвърждават доброто повлияване на диабетна невропатия, фибромиалгия, постхерпетична невралгия, мигрена и главоболие и много други [11, 17, 62]. В подкрепа на ролята на норадренергичния механизъм за повлияването на невropатичната болка е фактът, че венлафаксин има противоболков ефект в по-високите дози, както и това, че активност спрямо хронична болка се наблюдава и при дулоксетин, по-нов представител на SNRIs [29]. Така групата на SNRIs се оформя като обещаваща алтернатива на ТЦА, които се препоръчват като първи избор при невropатична болка, но са неудобни от гледна точка на профила им на НЛР.

Каква е фармакокинетиката на венлафаксин?

Венлафаксин се предлага в орални лекарствени форми. Резорбцията му е бърза и пълна, но бионаличността му е ниска поради значителен предсистемен метаболизъм. Основният продукт на неговата биотрансформация е активният О-дезметил-венлафаксин (О-ДМВ). Получава се в резултат на деметилиране под влияние на цитохром (CYP)2D6. Той е равностоеен на венлафаксина като инхибитор на серотониновия и норадреналиновия транспортер. Активният метаболит създава концентрации 3-5 пъти по-високи от изходното съединение и допринася в значителна степен за клиничната му ефективност. От началото на 2008 г. съществува като самостоятелен препарат [56]. Друг метаболит на венлафаксин, N-дезметил-венлафаксин, е продукт на CYP3A4 с минимална активност и ниски концентрации. Плазменият полуживот на венлафаксин е около 5 часа, а този на О-ДМВ – около 11 часа. Лекарството се екскретира с урината, където се открива 87% в рамките на 48 часа под формата на метаболити и 5% в непроменен вид [46]. При тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност е необходимо редуциране на дозите наполовина.

Краткият плазмен полуживот на венлафаксин е една от отличителните му особености. Той изисква сравнително малки

дозови интервали при използване на обикновени таблетки с незабавно освобождаване. Това е предпоставка за лош комплайънс, предполага значителни флукуации на лекарствените нива при хронично приложение с нестабилен клиничен отговор и повишен риск от нежелани реакции. За избягване на тези неудобства са въведени лекарствени форми с контролирано освобождаване.

Лекарствените форми с удължено освобождаване вече не са рядкост в съвременната медицинска практика. От технологична гледна точка обаче, приготвянето им от лекарства с висока разтворимост, какъвто е венлафаксин хидрохлорид, се оказва нелека задача. В конкретния случай изборът на подходяща ER форма при създаването на оригиналния продукт е бил предшестван от редица неуспешни опити да се създаде таблетна форма със забавено освобождаване по конвенционално възприетата хидрогелна технология. Компресираните таблетки са били или физически нестабилни, или твърде бързо са се разтваряли в тестовите за разпадаемост. Тези проблеми са били преодоляни чрез изготвяне на пелетна форма, където подходящо обработеното лекарствено вещество във вид на обвити микросфери е поставено в твърди желатинови капсули [58].



Пелетната форма постига постепенно освобождаване на съдържанието с бавно нарастване на плазмените нива без резки амплитуди, като не се променя наличното в организма количество лекарство. Осигурява се поддържането на платовидна концентрация в кръвта при еднократно приложение за 24 часа. Освен удобството за пациента, важно предимство на пелетите е намалената честота на нежеланите реакции, без да се засяга терапевтичният ефект. Цитираните по-горе клинични проучвания в голямото си болшинство са проведени с тези лекарствени форми, които бързо придобиват широка употреба и изместват обикновените таблетки с непосредствено освобождаване. Клиничното превъзходство на ретардните форми пред тези с бързо освобождаване е многократно изследвано [15, 46, 47] и се демонстрира с благоприятно отношение полза-риск [21].

Фармакогенетика на венлафаксин

Ензимът CYP2D6 е генетично полиморфен. Това означава, че при отделните индивиди активността му е различна – съществуват два основни фенотипа в човешката популация, бавен и бърз, в зависимост от скоростта на метаболизиране на субстратите му. Лекарствата субстрати на CYP2D6 имат различна плазмена концентрация на изходното вещество при бързите (ниска) и бавни (висока) метаболизатори и това рефлектира върху клиничния ефект и нежеланите реакции. Смята се, че при

В момента на нашия фармацевтичен пазар се предлагат както бързо-действащи лекарствени форми на венлафаксин (Deprexor таблетки – Sopharma), така и капсули с удължено освобождаване (Venlagamma – Generosan GmbH и Hameln rds a.s., Venlafaxine-XR –Generosan GmbH и Hameln rds a.s., Deprexor-ER – Pharmaten S.A., Laroxin SR – Actavis, Velaxin – Egis Pharmaceuticals PLC).

Последният продукт, **Velaxin**, е отличен с Големия приз за иновация от Унгарската фондация за иновации [28]. Наградата е присъдена за разработване на собствен патент за продукцията на активния ингредиент с подобрена чистота, както и за производството на ретардната пелетна форма, съдържаща фиксирано съотношение на бързо и бавно освобождаващи частици, с което се гарантира бързонастъпваща и пролонгирана стабилна концентрация.

венлафаксина фенотипната природа на пациента има ограничено значение, тъй като сборът от изходната субстанция и активния метаболит остава относително константна величина и в двата случая. Въпреки това, в изследване, целящо да провери дали CYP2D6 полиморфизмът е свързан с вариабилност в клиничния отговор към венлафаксин, е установено, че наличието на НЛР може да е индикация за бавен метаболизъм и при такива съмнения е показано генотипизиране на пациентите [41].

Ензимна инхибиция

Антидепресантите от SSRIs са известни с потенциала си да взаимодействат с други лекарства на ниво метаболизъм. Те, както и техните метаболити, са мощни инхибитори не само на CYP2D6, чийто субстрати са, но също така и на други изоформи на цитохром P450 – CYP1A2, 2C9/19, 3A4, които метаболизират много лекарства. Сред субстратите на тези ензими са редица психоактивни лекарства, като ТЦА, невротетици, MAO-инхибитори, както и други лекарства, особено такива с малка терапевтична ширина и риск от токсичност

при предозиране –кумаринови антикоагуланти, орални антидиабетични средства и др. Флуоксетин, пароксетин, флувоксамин могат да потенцират много от тези лекарства.

За разлика от тях венлафаксин показва слаба инхибиторна активност по отношение както на CYP2D6, така и на други изоформи на цитохрома [51, 60]. Това го прави много по-независим при необходимост от комбинирано лечение било с психофармака, било с други медикаменти.



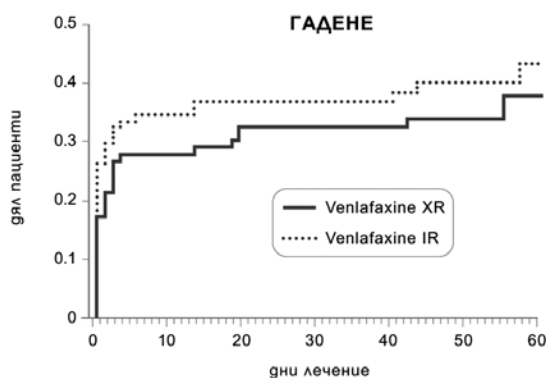
❖ Какъв е профилът на безопасност на венлафаксин?

Клиничната употреба на едно лекарство се определя не само от неговата ефикасност, но и от нежеланите му ефекти. Като цяло преобладават впечатленията за добра поносимост на венлафаксин, съпоставима с тази на SSRIs [62] с честота на сериозните НЛР от порядъка на 5% [12]. Подобни са и страничните ефекти в тяхната природа и генеза. Най-често наблюдаваните НЛР са *гадене*, замаяване, безсъние или сънливост, нервност, главоболие, сухост в устата, изпотвяване, полови смущения. Много от тях намаляват значително

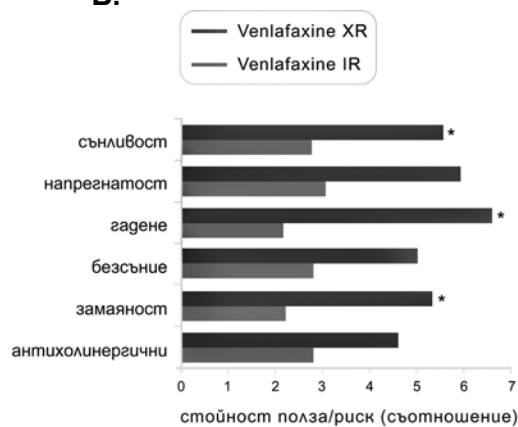
с времето по степен и честота [7], особено гаденето [15].

Въвеждането на форми със забавено освобождаване значително подобрява поносимостта на венлафаксин. Намалява броят на отпадналите в клиничните проучвания пациенти поради нежелани ефекти [46]. Редуцират се НЛР, особено тези, показващи най-висока корелация с дозата, на първо място – гаденето [19, 21, 47], а също така сънливостта и замаяността, нервността и безсънието (фиг. 2) [21].

А.



Б.



Фиг. 2. Нежелани лекарствени реакции (НЛР) при приложение на венлафаксин в обикновени таблетки (IR) и форми със забавено освобождаване (XR). А. Честота на гаденето; Б. Съотношение полза/риск по отношение на най-често срещаните НЛР (по Entsuah, 1997)

Специфичен за венлафаксина нежелан ефект е доза-зависимото *покачване на кръвното налягане*, което е малко по размер, но статистически достоверно при високи дози [63]. То се свързва с потенциране на адренергичната активност в периферията. При ранни изследвания с бързо-освобождаваща таблетна форма е установена честота на хипертонията от 3 до 7% в дози до 300 мг и 13% над 300 мг. В някои клинични проучвания не се установяват разлики между болните, третирани с активна форма (бързо-освобождаваща или ретардна) и плацебо [15], но в други, открити наблюдения се регистрира повишаване на кръвното налягане [25, 40]. Рискът от артериална хипертония изисква болните да се следят с оглед на възможните последици. Необходимо е специално внимание

при пациенти с предшестваща хипертония предвид евентуалната необходимост от корекция на антихипертензивната терапия. Антидепресантите не са адиктивни лекарства, но при повечето е описан *синдром на прекъсване* при рязко преустановяване на лечението (често наричан неправилно *синдром на отнемане*, което поражда асоциация с лекарствена зависимост). По принцип този феномен е похарактерен за лекарства с кратък плазмен полуживот [57], какъвто е венлафаксин. Прояви като ажитираност, тревожност, объркване, гадене, главоболие и сензорни нарушения са симптомите, наблюдавани при много пациенти в рамките на 24 ч от пропуснатата доза [12]. Необходимо е пациентите и техните близки да са информирани за възможността от възникване



на такъв синдром с оглед превенция. При необходимост от спиране на лечението

това трябва да става чрез постепенно понижаване на дозата.

❖ Суицидален риск

През 2004 г. регулаторните органи в САЩ и Европа предупредиха за повишен риск от самоубийство при млади и подрастващи депресивно болни, лекувани със SSRIs. Този риск не беше потвърден впоследствие за възрастни пациенти. През 2007 г. е публикувано голямо ретроспективно проучване, проследяващо в сравнителен аспект връзката между използването на венлафаксин, циталопрам, флуоксетин и дотиепин и регистрираните опити или

ефективни самоубийства за десетгодишен период (1995-2005 г.). Резултатите показват повишен риск при употреба на венлафаксин. Авторите, обаче, правят важната уговорка, че пациентите, лекувани с този препарат, са имали по-висок *изходен* суицидален риск (тежки случаи, резистентни болни, множествена терапия, съпътстваща патология), поради което установената връзка, според тях, не бива да се приема като причинно-следствена [54].

❖ Опасен ли е венлафаксин при отравяне?

По острата си токсичност венлафаксин отстъпва на ТЦА. В сравнение с останалите по-нови антидепресанти, обаче, мненията се различават – някои го намират по-токсичен от SSRIs при предозиране [67], други го определят като ниско токсичен [51].

Сърдечно-съдовият риск се доминира от опасността от хипертонична криза; възможно е и разширяване на QT интервала с резултираща в редки случаи камерна екстрасистолия. Клинично наблюдение върху пациенти с остра интоксикация показва наличие на аритмия при трима от 235 болни [27]. Симпатомиметичната активност на венлафаксин не бива да се подценява.

Интоксикация с венлафаксин може да се прояви и с **проконвулсивно действие**, както и със **серотонинов синдром** [24, 67]. При проспективно проучване в Австралия за периода 1994-2000 г. са установени 51 суицидални опити с венлафаксин без смъртен изход, от които гърчове са наблюдавани при 7 души, всички приели доза над 900 мг; серотонинова токсичност е била наблюдавана при 15 пациенти. Коматозните случаи (1 болен) и необходимостта от прием в спешно отделение обаче са били по-малко отколкото при интоксикантите с ТЦА.

❖ Лекарствени взаимодействия

За разлика от SSRIs венлафаксин има много по-малък потенциал за взаимодействия с други лекарства на фармакокинетична основа. Това е свързано с отсъствието на съществена инхибиция на цитохромните изоформи, участващи в лекарствения метаболизъм [51]. Потискането или индукцията [13] на биотрансформацията (CYP2D6) на самия венлафаксин от други медикаменти също не променя особено клиничния ефект поради наличието на активен метаболит и запазването на общата сума от изходно лекарство и неговия активен продукт.

Фармакодинамичните взаимодействия на венлафаксин наподобяват тези на SSRIs. Те се отнасят главно до опасността от серотонинов синдром, рискът от който е най-голям в комбинация с MAO-инхибитори. Поради потенциално фаталните последици, венлафаксин трябва да се прилага след изчакване от поне 4 денонощия след спирането на моклобемид. Избягването на други лекарства със серотонинов механизъм на действие също е препоръчително, като антимигренозните триптани и ерготамин, антибактериалния линезолид, опиоидните аналгетици меперидин, метадон и др. [9, 24].



Фармакоикономически аспекти

Съвременните антидепресанти са скъпи лекарства. Известно е обаче, че цената на лечението не се определя само от директните разходи за заплащане на медикамента. Сравняването на ефективността на лечението, овладяването на НЛР или на резистентни болни и вложените за това средства, както и индиректните разходи, свързани с намалената трудоспособност, влошеното качество на живот и други показатели, може да определи икономическите аспекти от използването на един или друг препарат.

Изключително висока е цената, която не само здравната система, но и обществото като цяло плаща за лечението на депресивни болните. За 2000 година в САЩ са изразходвани 44 милиарда долара, което се доближава до сумата, отделяна за лечение на сърдечно-съдовите заболявания. Според СЗО през 2020 г. депресията ще бъде глобален здравен проблем на второ място

след кардио-васкуларната патология. На този фон е важно да имаме сравнителна информация за баланса между полза и цена, която да насочва рационалния избор на антидепресанти.

Като всяко ново лекарство венлафаксин има относително висока цена, но тя не се различава съществено от тази на останалите съвременни антидепресанти. Публикувани са множество фармакоикономически анализи, според които високата цена се компенсира от потенциалните ползи като по-чести ремисии, по-малка вероятност от рецидив, загуба на по-малко пациенти поради неефективност, флексибилно дозиране позволяващо титриране до оптимален отговор, по-ниски разходи за ден без депресия [44]. Индексът цена-ефективност е благоприятен не само при начално лечение, но също така и при вторична терапия на неповлияни преди това пациенти с други антидепресанти [38].

Заключение

Венлафаксин е ново поколение антидепресант, действащ като двоен инхибитор на невротрансмитърния реуптейк – за серотонин и норадреналин. Това осигурява на лекарството клинична ефективност при депресии, съпоставима с тази на ТЦА на фона на подобрена поносимост. С особено предимство се откроява венлафаксин при проблемни болни. Важна отличителна черта е по-бързо настъпващият му клиничен отговор. Препаратът успешно повлиява и тревожни разстройства. Налице са добри резултати при пациенти с невропатична болка. Лекарствената форма с контролира-

но освобождаване има доминиращо приложение поради по-добрия комплайънс и намалените странични ефекти, особено по отношение на гаденето. Нежеланите реакции не се различават съществено от тези на SSRIs, с изключение на умереното повишаване на кръвното налягане. Венлафаксин не участва във фармакокинетични лекарствени взаимодействия. Фармакоикономическите му характеристики са благоприятни. Показателите за ефикасност, безопасност, цена и удобство му отреждат роля на антидепресант от първа линия.

Библиография

1. Anderson IM. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress Anxiety*. 1998;7 Suppl 1: 11-7.
2. Ayuso JL, Giner J, Ballus C, Carrasco JL, Moreno A. Venlafaxine in elderly depressed patients. A multicenter study. *European Psychiatry* 1998; 13, Supplement 4: 268s
3. Baca E, Roca M, Garcia-Calvo C, Prieto R. Venlafaxine extended-release in patients older than 80 years with depressive syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 337–343.
4. Baldomero EB, Ubago JG, Cerco CL, Ruiloba JV, Calvo CG, Lopez PR. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure. *Depress Anxiety* 2005; 22: 68–76
5. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2005; 19(6): 567-596



6. Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2004; 37(3): 93-7.
7. Benkert O, Grunder G, Wetzel H. Is There an Advantage to Venlafaxine in Comparison with Other Antidepressants? *Hum Psychopharmacol*, 1997; 12: 53-64
8. Boyce P, Judd F. The place for the tricyclic antidepressants in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 1999 Jun;33(3): 323-7.
9. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *NEJM* 2005; 352: 1112-1120
10. Bradvejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder. Flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Psychiat* 2005; 187, 352-359
11. Briley M. Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: S21-S25.
12. Campagne DM. Venlafaxine and Serious Withdrawal Symptoms: Warning to Drivers. *MedGenMed*. 2005; 7(3): 22.
13. Ciusani E, Zullino DF, Eap CB, Brawand-Amey M, Brocard M, Baumann P. Combination therapy with venlafaxine and carbamazepine in depressive patients not responding to venlafaxine: pharmacokinetic and clinical aspects. *J Psychopharmacol* 2004; 18(4): 559-566
14. Corya SA, Williamson D, Sanger TM., Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 364-372
15. Cunningham LA. Once-Daily Venlafaxine Extended Release (XR) and Venlafaxine Immediate Release (IR) in Outpatients with Major Depression. *Annals of Clinical Psychiatry* 1997; 9(3): 157-164
16. Dahmen N, Marx J, Hopf HC, Tettenborn B, Roder R. Therapy of Early Poststroke Depression With Venlafaxine: Safety, Tolerability, and Efficacy as Determined in an Open, Uncontrolled Clinical Trial. *Stroke* 1999; 30: 691-692
17. Debonnel G, Saint-Andre E, He'bert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10, 51-61.
18. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(2): 115-120
19. DeVane CL. Immediate-Release Versus Controlled-Release Formulations: Pharmacokinetics of Newer Antidepressants in Relation to Nausea. *J Clin Psychiatry* 2003; 64[suppl 18]: 14-19
20. Devarajan S, Dursun SM. Olanzapine plus venlafaxine in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2005; 19(4): 434-435
21. Entsuah R, Chitra R. A benefit-risk analysis of once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release in outpatients with major depression. *Psychopharmacology Bulletin*; 1997; 33(4): 671-76
22. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, et al. Efficacy of Venlafaxine Extended-Release Capsules: A 6-Month Randomized Controlled Trial in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder. *JAMA*. 2000; 283(23): 3082-3088
23. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP, Rudaz S, Veuthey JL, Bertschy G. Time course of clinical response to venlafaxine: relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 883-891
24. Gutierrez MA, Stimme GL, Aiso JY. Venlafaxine: A 2003 update. *Clinical Therapeutics* 2003; 25(8): 2138-2154
25. Harrison CL, Ferrier N, Young AH. Tolerability of high-dose venlafaxine in depressed patients. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2): 200-204
26. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the Dual Mechanisms of Action of Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 503-509
27. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 2 192-197
28. Hungarian Innovation Grand Prix application – Egis Pharmaceuticals Plc. VELAXIN® RETARD 37,5 mg, 75 mg, 150 mg capsules
29. Jann MW. Antidepressant Agents for the Treatment of Chronic Pain and Depression. *Pharmacotherapy*. 2007; 27(11): 1571-1587
30. Keller M, Yan B, Dunner D, et al. Two-year maintenance treatment study assessing recurrence prevention with venlafaxine XR in patients with recurrent unipolar major depression. *European Neuropsychopharmacology* 2006, 16, Suppl 4: S322-S323
31. Kienke AS, Rosenbaum JF. Efficacy of venlafaxine in the treatment of severe depression. *Depress Anxiety* 2000; 12, Suppl 1: 50-54
32. Kocsis JH, Kornstein SG, Ahmed S, T. et al. Two years of maintenance treatment with venlafaxine xr 75-225 mg/d: Efficacy in patients with recurrent unipolar major depression. *European Psychiatry* 2007, 22 Suppl 1: S239-S240
33. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005; 22: 94-97
34. Lam RW, Kennedy SH. Evidence-Based Strategies for Achieving and Sustaining Full Remission in Depression: Focus on Metaanalyses. *Can J Psychiatry* 2004; 49[Suppl 1]: 17S-26S
35. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack D. Venlafaxine Extended Release vs Placebo and Paroxetine in Social Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62: 190-198



36. Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(9): 1825-37.
37. Maizels M, Mccarberg B. Antidepressants and Antiepileptic Drugs for Chronic Non-Cancer Pain. *American Family Physician* 2005; 71(3): 483-490
38. Malone DC. A Budget-Impact and Cost-Effectiveness Mode for Second-Line Treatment of Major Depression. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13(6)(suppl S-a): S8-S18
39. Mbaya P. Safety and Efficacy of high dose of venlafaxine XL in treatment resistant major depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 335-339.
40. Mbaya P, Alam F, Ashim S, Bennett D. Cardiovascular effects of high dose venlafaxine XL in patients with major depressive disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2007; 22(3): 129-33
41. McAlpine D, O'Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 Genotype Variation and Venlafaxine Dosage. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(9): 1065-1068
42. Melichar JK, Haida A, Rhodes C, Reynolds AH, Nutt DJ, Malizia AL. Venlafaxine occupation at the noradrenaline reuptake site: in-vivo determination in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 2001; 15(1): 9-12
43. Montgomery SA, Andersen HF. Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006; 21(5): 297-309.
44. Morrow TJ. The Pharmacoeconomics of Venlafaxine in Depression. *Am J Managed Care* 2001; 7(11) Suppl: S386-392
45. Nemeroff CB; Entsuah R; Benattia I; Demitrack M; Sloan DM; Thase ME. Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry* 2008; 63(4): 424-34.
46. Norman TR, Olver JS. New Formulations of Existing Antidepressants. Advantages in the Management of Depression. *CNS Drugs* 2004; 18 (8): 505-520
47. Olver JS, Burrows GD, Norman TR. The treatment of depression with different formulations of venlafaxine: a comparative analysis. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 9-16
48. Perugi G, Frare F, Toni C, Ruffolo G, Torti C. Open-label evaluation of venlafaxine sustained release in outpatients with generalized anxiety disorder with comorbid major depression or dysthymia: Effectiveness, tolerability and predictors of response. *Neuropsychobiol* 2002; 46, 3: 145-149
49. Pollack MH, Lepola U, Koponen H, et al. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007; 24: 1-14
50. Preskorn S. Pharmacotherapeutic profile of venlafaxine. *European Psychiatry* 1997; 12(S4): 285s-294s
51. Richelson E. Pharmacology of Antidepressants. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 511-527
52. Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of Extended-Release Venlafaxine in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 968-974
53. Roose SP, Miyazaki M, Devanand D, Stuart S, Fitzsimmons L, Turret N, Sackeim H. An open trial of venlafaxine for the treatment of late-life atypical depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 989-994.
54. Rubino A, Roskell N, Tennis P, Mines D, Weich S, Andrews E. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*, doi: 10.1136/bmj.39041.445104.BE
55. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. *NEJM* 2006; 354(12): 1231-42
56. Schulz L. Desvenlafaxine for the Treatment of Major Depressive Disorder. *JPSW* 2009: 57-63
57. Shelton RC. The nature of the discontinuation syndrome associated with antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry.* 2006; 67 Suppl 4: 3-7.
58. Sherman et al. Extended release formulation of venlafaxine hydrochloride. United States Patent 6274171
59. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. *Br J Psychiat* 2002; 180: 396-404
60. Stahl SM. *Essential psychopharmacology* 2002, Cambridge University Press.
61. Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2005; 177: 280-288
62. Sussman N. SNRIs Versus SSRIs: Mechanisms of Action in Treating Depression and Painful Physical Symptoms. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5[suppl 7]: 19-26
63. Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59(10): 502-8.
64. Thase M, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rate during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiat* 2001, 178: 234-241
65. Thase M. Towards remission in depression: are dual-action drugs superior to SSRIs? *CME. NV Organon* 2006: 2-6
66. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs.* 2001; 15(8): 643-69.
67. Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. *Q J Med* 2003; 96: 369-374