

Venlafaksin'in Major Depresyonda Etkinliği ve Emniyeti: Bir Açık Çalışma*

Dr. Servet EBRİNÇ¹, Dr. Mesut ÇETİN², Dr. Ahmet ÖZÇUBUKÇUOĞLU²,
Dr. Cengiz BAŞOĞLU³, Dr. Vedat YILMAZ³, Dr. Suat YİĞİT³, Dr. Beyhan MADEN³

ÖZET

Ülkemiz için yeni bir antidepresan olan venlafaksin'in antidepresan etkinliği ve yan etkilerini belirlemek amacıyla DSM-IV tanı kriterlerine göre major depresif epizod tanısı alan ve 17-maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D)'ne göre 16 puan ve üzerinde değerlendirilen 40 erkek ve 60 kadın hastaya 75-300 mg/gün arasında değişen dozlarda (ortalama:187.5 mg/gün) venlafaksin verildi. Hastalar tedavi öncesi ve sonrasında klinik olarak (sistemik muayene ve vücut ağırlıkları), kan (hemogloblin, hematokrit, lökosit) ve biyokimyasal parametreler (AST, ALT, G-GT açlık kan şekeri, kreatinin) yönlerinden değerlendirildi. Ayrıca ilacın etkinliğini ölçmede 17 maddelik HAM-D, "Klinik Global İzlenim" (KGI) ölçeği ve yan etkilerini saptamada ise Asberg Yan Etki Skalası tedavi öncesinde ve 2.,3.,5.,7. ve 9. haftalarda tekrarlandı. Hastalardan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde: HAM-D ve "KGI-hastalığın şiddeti" puanlarında tedavi öncesi puanlara göre tedavi sonrası anlamlı olarak (P<0.001) düşme olduğu, yani venlafaksin'in major depresif bozukluğun tedavisinde etkili olduğu; yan etki yönünden ise, özellikle tedavinin ilk günlerinde tedaviyi engellemeyecek düzeyde %29 bulantı, %21 somnolans, %20 ağız kuruluğu, % 15 baş dönmesi, % 11 baş ağrısı, % 11 tremor, % 10 uykusuzluk, % 10 huzursuzluk, % 10 kabızlık ve % 10 terleme, % 10 erkeklerde anormal ejakulasyon gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü. Sonuçlar venlafaksin'in major depresyon tedavisinde etkili ve emniyetli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Venlafaksin, Antidepresan Tedavi, Major Depresyon, Serotonin-Noradrenalin Gerilim İnhibitörü.
Kl.Psikofarmakol.Bül.8:2 (109-112), 1998

SUMMARY

THE EFFICACY AND SAFETY OF VENLAFAXINE IN TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION

Venlafaxine, a novel antidepressant drug for Turkish population, there are both norepinephrine and serotonin reuptake inhibitory effects. An open study was performed to evaluate the antidepressant efficacy and safety of venlafaxine. Fourty male and 60 female patients with major depression were assessed in an open trial according to DSM-IV criteria and with a score of 16 or more on 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD). Venlafaxine dosage was 75-300 mg (mean final daily medication dosage was: 187.5 mg), twice daily for the 9 week study period. Assessments were made on weeks: 2., 3., 5., 7 and 9th by the HDRS, the "Clinical Global Impression Scale (CGI)-severity of depression", the Rating Scale for Side-Effects (Asberg) (RSSE), physical examination, blood counting, body weight and some biochemical parameters (fasting blood sugar, BUN, AST, ALT, Gamma-GT).

The comparison of baseline HRSD and CGI-severity of disease scores data and the end of the treatment these data showed a statistically significant decrease (P<0.001). Patients completing 9 weeks of venlafaxine treatment exhibited excellent toleration. The adverse effects of venlafaxine were negligible and transient and were not similar to the adverse effects (nausea 29%, somnolence 21%, dry mouth 20%, dizziness 11%, headache 11%, tremor 10%, insomnia 10%, irritability 10%, constipation 10%, sweating 10% and abnormal ejaculation in men). Results support the efficacy and tolerability of venlafaxine in the treatment of patients with major depression.

Key Words: Venlafaxine, antidepressant treatment, major depression, serotonin noradrenaline reuptake inhibitor.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (109-112), 1998

Klasik trisiklik ve tetrasiklik antidepresanların sinaptik aralıkta hem serotonin (5-HT) ve hem de norepinefrin (NE) reuptake'ini inhibe ederek, her iki nörotransmitterin sinaptik aralıkta artması sonucu antidepresan etkilerinin oluştuğunun bulunması

depresyonun nörokimyasının anlaşılması konusunda bir devrim olmuştur. Daha sonraları geliştirilen ilaçlar (SSRI'lar gibi) da çoğunlukla 5-HT üzerinden etkili ilaçlardır ve bu yüzden de bazı hastalarda etkili olamamaktadırlar. Trisiklik ve tetrasiklikler ise,

TABLO 1: Çalışmaya Katılım Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olma,
2. Bilinçli muvafakat,
3. DSM-III-R Major Depresyon tanı kriterlerine uymak,
4. Kadınlarda hamile ve emzikli olmamak,
5. Ek psikotrop ilaç, EKT veya psikoterapi uygulanmamak,
6. Bir hafta öncesinden TSA'ları kesmek,
7. İki hafta öncesinden MAOI, Lityum rezerpin, alfa metil dopa kullanmamak,
8. 6 hafta öncesine kadar fluoksetin kullanmamak,
9. Serotonerjik başka ilaç (örneğin; migren için pizotifen, şışmanlık için fenfluramin veya deks fenfluramin) almamak,
10. SSS'a depresan etkili antihistaminik veya antikonvülsan almamak,
11. Epilepsi veya organik beyin hastalığı olmamak,
12. Anamnezinde şizofreni veya psikotik bozukluk olmamak,
13. Anamnezde anoreksiya nervosa, bulimiya nervosa veya pürgatif kötüye kullanımı olmamak,
14. Şiddetli allerji veya multipl advers ilaç reaksiyonu olmamak,
15. Süper vizyonu gerektirir intihar riski olmamak,
16. Anamnezinde son altı ayda alkalizm veya madde kötüye kullanımı olmamak,
17. Çalışmayı etkileyecek veya risk oluşturacak patoloji olmamak,
18. Hastada bilinçli muvafakat vermesini engelleyici veya geçersiz kılıcı veya protokol gereklerine uyum göstermeyi kısıtlayan alkolizm, ilaç bağımlılığı, psikoz, kötü motivasyon, debilite, demans v.b. olmamak,
19. Bir ay önceden bu yana başka deneysel ilaç çalışmasına katılmamış olmak,
20. Çalışma sırasında veya çalışmadan bir ay sonra kan bağışi yapma niyetinde olmamak,
21. Hastada böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu veya çalışmayı engelleyici hastalık olmamak,
22. 17 maddelik HAM-D skoru en az 16 puan ve üzerinde olmak.

çoğu hastada etkin olmalarına karşın, dayanılması güç; özellikle antikolinerjik, kardiyotoksik, kilo aldırıcı ve sedatif yan etkilere sahiptirler. Aynı şekilde SSRI'lerin bulantı, huzursuzluk, baş ağrısı ve seksüel yan etkileri vardır. Ayrıca SSRI'lerin bazı araştırmacılar tarafından ağır depresyonlarda yeterince etkin olamadıkları iddia edilmektedir. Her iki reseptör üzerinden etkili, ancak daha az yan etkili ideal bir molekül geliştirmenin gayretleri ile venlafaksin, mirtazapin, nefazodon ve milnacipran gibi ilaçlar geliştirilmiştir.

Venlafaksin, phenylethylamine kimyasal yapısı ve 1981'de "Wyeth-Ayerst Araştırma" tarafından sentezlendiğinde etki mekanizmasının farklılığı ile diğer antidepresanlardan ayrılan, etkili ve bu grubun tek antidepresanı idi. Aynı zamanda etkisinin daha kısa sürede ortaya çıkması ve özellikle ağır depresyonu olan melankolik hastalarda etkin oluşu da başka bir ayrıcalığını oluşturuyordu. Venlafaksin, son zamanlarda hızla yaygınlaşan serotonin geri alım inhibitör (SRI)'leri denilen gruptan farklı serotonin geri alım inhibitörü etkisinden başka, no-

radrenalin ve az miktarda da dopamin geri alım inhibitörü etkisinin de olması nedeniyle "serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri" denen gruba mensup bir antidepresandır. Venlafaksin muskarinik, nikotinik, histaminerjik veya adrenerjik reseptörler üzerine etkili değildir. ABD'de 1993'de FDA'nın onayını aldıktan sonra kullanılmaya başlanan venlafaksin, ülkemizde 1996'da piyasaya verilmiştir. Venlafaksin gastroentestinal kanaldan emilir ve yarı ömrü 5 saat kadardır. Bu yüzden günde en az 2 kez verilmelidir. Başlıca karaciğer ve böbreklerden atılır. Karaciğerde sitokrom P450 IID6 enzimi üzerinden yıkılır da bu enzimi diğer antidepresanlar (örneğin fluoksetin veya paroksetin, v.b.) kadar etkilemediğinden, bu yoldan metabolize olan diğer ilaçlarla etkileşimi de daha azdır. Bu yönden daha güvenlidir denilebilir. Aktif olan tek metaboliti "O-desmethylvenlafaxine"nin etkisi venlafaksine benzer, ancak yarı ömrü daha uzundur (11 saat) (1-18).

Venlafaksinle ilgili çok sayıdaki araştırma göstermiştir; venlafaksin'in etkisinin plaseboya göre üstün ve trisiklik antidepresanlara eşdeğer olduğu bildirilmiştir (1,2,4,7,8,10,11). Bir çalışmada fluoksetin'den daha etkin bulunduğu belirtilmektedir (12).

Venlafaksin'in ayrıca erişkinlerde görülen dikkat- eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde de etkili olduğu yönünde yayınlar vardır (12,14). Yan etkiler yönünden de bir hayli emniyetli olduğu bildirilen venlafaksin'in bu konuda da trisikliklerden üstün olduğu bildirilmiştir. Ancak hipertansiyonlu hastalarda kan basıncını bir miktar yükselttiği bildirilmişse de, bu yan etki ancak 300 mg/gün gibi yüksek dozlarda görüldüğü rapor edilmiştir (1,2,4,7,8,10,11-18).

Türkiye için yeni bir antidepresan olan venlafaksin'in antidepresan etkinliği ve emniyetini belirlemek amacıyla bu çalışma planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

DSM-IV (19) tanı kriterlerine göre major depresif epizod tanısı alan ve 17-maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği'ne (HAM-D) (20) göre 16 puan ve üzerinde değerlendirilen 40 erkek ve 60 kadın hastaya 75-300 mg/gün arasında değişen dozlarda (ortalama:187.5 mg/gün) venlafaksin verildi. Çalışmaya katılım kriterleri Tablo 1'dedir.

Hastaların yaş ortalaması (31.8/ yıl; SD: ± 22.7/yıl) idi. Hastalık süreleri: [(Kadın grubunun hastalık süresi ortalaması: 3.8/yıl, SD: ± 7.7 / yıl); (Erkek grubunun hastalık süresi ortalaması: 1.6/yıl; SD:±2.1/yıl) idi.]

TABLO 2: Hastaların Tedavi Öncesi (T.Ö.) ile Tedavi Sonrası (T.S.) HAM-D ve "KGİ-Hastalığın Şiddeti Skalası" Puanlarının Karşılaştırılması (n=100)

	T.Ö.		T.S.	
	Kadın n=60	Erkek n=40	Kadın n=60	Erkek n=40
HAM-D				
ortalama	28.5	26.9	5.3*	4.8*
SD	±5.1	±6.6	±8.7	±7.4
KGİ, Hastalığın şiddeti				
ortalama	4.9	4.4	1.0*	1.1*
SD	±5.8	±5.3	±6.5	±6.1

* P<0.001

TABLO 3. Venlafaksin Tedavisinin Özellikle İlk Haftalarında Görülen Yan Etkiler (n=50)

Yan Etki	Hasta Sayısı (n)	Hasta Yüzdesi (n)
Bulantı	15	30
Somnolans	10	20
Ağız Kuruluğu	9	18
Baş Dönmesi	8	16
Baş Ağrısı	6	12
Tremor	5	10
Uykusuzluk	5	10
Huzursuzluk	5	10
Kabızlık	5	10
Terleme	5	10

Hastalar tedavisi öncesi ve sonrasında klinik olarak (sistemik muayene ve vücut ağırlıkları), kan (hemoglobin, hematokrit, lökosit) ve biyokimyasal parametreler (AST, ALT, Gamma-GT, açlık kan şekeri, kreatinin) yönlerinden değerlendirildi. Ayrıca, ilacın etkinliğini değerlendirmek amacıyla tedavi öncesi ile 2., 3., 5., 7 ve 9. haftalarda 17 maddelik HAM-D ve Klinik Global İzlenim-hastalığın şiddeti (21) ölçekleri uygulandı ve bu skalalarla birlikte yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla da Asberg Yan Etki Skalası kullanılarak, yan etkilerin değerlendirilmesi yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme: Hastalardan tedavi öncesi ve tedavi boyunca 2., 3., 5., 7 ve 9. haftalarda elde edilen HAM-D, KGİ-hastalığın şiddeti puanları student t testi ile karşılaştırıldı.

SONUÇLAR

Hastaların tedavi öncesi, tedavi haftaları boyunca ve tedavi sonunda aldıkları HAM-D (20) ve KGİ-HASTALIĞIN ŞİDDETİ (19) ölçeği puanlarının karşılaştırılmasında, tedavi sonrası tedavi öncesine göre depresyon skorlarında anlamlı bir azalma (P<0.001) olduğu, yani venlafaksin'in major depre-

sif bozukluğun tedavisinde etkili olduğu görüldü (Tablo 2).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları, kan ve biyokimyasal parametrelerinde anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Yan etki yönünden ise, özellikle tedavinin ilk günlerinde tedaviyi engellemeyecek düzeyde %29 bulantı, %21 somnolans, %20 ağız kuruluğu, %15 baş dönmesi, %11 baş ağrısı, %11 tremor, %10 uykusuzluk, %10 huzursuzluk, %10 kabızlık ve %10 terleme %10 erkeklerde anormal ejakulasyon gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü (Tablo-III).

TARTIŞMA

Venlafaksin antidepresan etkisi ile ilgili plasebo kontrollü çalışmalarda plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (1,2). Ayrıca trisiklik antidepresanlardan imipramine eşdeğer olduğu bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamız açık ve kontrolsüz bir çalışma idi. Venlafaksin'in antidepresan etkinliği HAM-D ve KGİ-hastalık şiddeti ölçeği ile test edildi ve bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görüldü (1,2,3,4,6,7,8,10-13,17).

Venlafaksin'in genelde emniyetli bir ilaç olduğu da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da yan etkiler yönünden ise, özellikle tedavinin ilk günlerinde tedaviyi engellemeyecek düzeyde %29 bulantı, %21 somnolans, %20 ağız kuruluğu, %15 baş dönmesi, %11 baş ağrısı, %11 tremor, %10 uykusuzluk, %10 huzursuzluk, %10 kabızlık ve %10 terleme, %10 erkeklerde anormal ejakulasyon gibi yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü.

Bulantı en sık karşılaşılan yan etki olduğundan daha tedavinin başında hastalar bu konuda uyarılıp, bunun geçici olduğu belirtilip; ayrıca ilaçlarını yemek arasında almaları önerilerek bu yan etkiyi daha iyi tolere etmeleri sağlandı. Diğer yan etkiler de genellikle ilk haftalardan itibaren giderek hafiflediler. Sadece özellikle yaşlılarda tek sebat eden yan

etki tremor idi. Bizim olgularımızdan yalnızca üç bayan hasta aşırı huzursuz olması sonucu tedaviyi kesmek istemiş, bu hastalara ilk hafta lorazepam 2 mg/gün verildiğinde, bu belirti kaybolarak tedaviyi rahat bir şekilde bitirebilmişlerdir. İlk haftalarda sınırlı bu yan etkiler literatürle uyumludur (1,2,7,8,10,11). Venlafaksin hastalarımızın vücut ağırlığında belirgin bir değişiklik yapmamıştır. Bu bulgu da literatürle uyumludur (1,2,7,8,10,11). Hastalarımızın kardiyovasküler parametrelerden nabız, arteriyel kan basınçlarının fazla etkilenmemesi, venlafaksin'in kardiyovasküler yan etkilerinin plasebodan farklı olmadığına ilişkin literatür verileri ile uyumludur (1,2,7,8,10,11).

Karaciğer fonksiyon testlerinden AST ve ALT'in sadece bazı hastalarda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında normal sınırlarda ve istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde ($P>0.05$) hafif yükselmiş olduğu gözlenmiştir (2,7,10,11).

Bu bulguların ışığında, Türk toplumu için yeni bir antidepresan olan venlafaksin'in antidepresan yönden etkin ve yan etkiler yönünden emniyetli olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Cantu TG, Korek JS, Romanoski AJ: Focus on venlafaxine: A new option for the treatment of depression. *Hosp Formul* 29: 25. 1995.
2. Cunningham LA, Borison RL, Carman JS, Chouinard G, Crowder JE, Diamond BI, Fischer DE, Hearst E: A Comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression. *J Clinical Psychopharmacol* 1994; 14: 99.
3. Cusack B, Nelson A, Richelson E: Binding of antidepressants to human brain receptors: Focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, 1994; 114: 559.
4. Goldberg HL, Finnerty R: An open-label, variable-dose study of WY-45.030 (venlafaxine) in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 1988;24:198.
5. Howell SR, Husbands GEM, Scatina JA, Sisenwine SF: Metabolic disposition of carbon - 14 venlafaxine in mouse, rat, dog, rhesus monkey and man. *Xenobiotica*, 1993; 23: 349.
6. McEvoy GK, editor: AHFS Drug Information. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda, MD, 1995.
7. Mendels J, Johnson R, Matters J, Riesenber R: Efficacy and safety of bid doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull*, 1993; 29: 169.
8. Montgomery SA (chairperson): Venlafaxine: A new dimension in antidepressant pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54: 119.
9. Saletu B, Grunberger J, Anderer P, Linzmayer L, Semlitsch HV, Magni G: Pharmacodynamics of venlafaxine evaluated by EEG brain mapping. *Psychometry*, and psychophysiology. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:589.
10. Schweizer E, Feighner J, Mandos LA, Rickels K: Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry*, 1994;55:104.
11. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K: Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1991; 11: 233.
12. Kaplan, H.I., Sadock B.J.: Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 8th edition. Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1998.
13. Feighner JP: Cardiovascular safety in depressed patients: Focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56: 574.
14. Findling RL, Schwartz MA- Flannery DJ, Manos MJ: Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An clinical trial. *J Clin Psychiatry* 57: 184, 1996.
15. Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A, Watson P, Long A, Mason J: Selective serotonin reuptake inhibitors: Meta-analysis of efficacy and acceptability. *Br J Med*, 1993; 306: 683.
16. Russell JL: Relatively low doses of cisapride in the treatment of nausea in patients with venlafaxine for treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1996; 16: 35.
17. Schweizer E, Weise C, Clary C, Fox I, Rickels K: Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol*, 1991;11:233.
18. Scott MA, Shelton PS, Gattis W: Therapeutic options for treating major depression, and the role of venlafaxine. *Pharmacotherapy*, 1996; 16: 352.
19. DSM-IV Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. Amerikan Psikiyatri Birliđi, Washington DC, 1992. Türkçe çevirisi, Körođlu, E., Medikommat, Ankara, 1995.
20. Hamilton M.: A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat*. 1960; 23: 56-62.
21. Guy W (ed): ECDEU Assessment Manual For Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Rockville, Md, US Department of Health, education, and Welfare, 1976.