

VENLAFAXIN S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM V AMBULANTNÍ PRAXI

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika, LF a UK, Plzeň

Venlafaxin je duální antidepresivum s dobrou účinností a snášenlivostí u širokého spektra depresivních a úzkostných poruch. Tato látka může být účinná i u jiných diagnóz – somatoformní, premenstruální dysforické a posttraumatické stresové poruchy. Venlafaxin má potenciál k rychlejšímu nástupu antidepresivního působení a vyšší účinnost než SSRI, zejména u specifických skupin pacientů.

Klíčová slova: venlafaxin, depresivní porucha, úzkostné poruchy.

Psychiat. pro Praxi, 2006; 1: 39–42

Charakteristika léku

Venlafaxin je bicyclický phenylethylamin. Objeven byl před cca 20 lety. Jedná se o tzv. duální antidepresivum SNRI (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor). Antidepresivní aktivita byla prokázána na animálních i humánních modelech bez podstatné afinity k anticholinergním nebo muskarinovým receptorům (tabulka 1). Srovnatelná účinnost s tricyclickými antidepresivy, ale lepší snášenlivost, byla ověřena metaanalýzou o 13 let později (7).

Venlafaxin vykazuje velmi rychlou down-regulaci beta-adrenergických receptorů stejně jako O-demethylvenlafaxin, jeho aktivní metabolit. Mírná inhibice zpětného vychytávání dopaminu nemá klinický význam, účinek na zpětné vychytávání noradrenalinu je nižší než na vychytávání serotoninu a závisí na dávce. Při vyšších dávkách se jedná o duální antidepresivum s lineární kinetikou, minimální (30%) vazbou na plazmatický albumin, vykazuje rychlou absorpci (5,5 h u formy ER – s řízeným uvolňováním) a stabilní plazmatické koncentrace dosahuje během 3–4 dní (tabulka 2) (13).

Venlafaxin by měl být podáván nejprve v dávce 75 mg ER denně, dle efektu lze dávku zvyšovat na cca 300 mg denně. Vyšší dávky mohou být účinné tam, kde pacienti na nižší dávky nereagovali (14, 21). Při podstatně snížené funkci jater a ledvin by měla být postupně titrována cca 50% dávka (15).

Indikační spektrum

Venlafaxin: Antidepresivum (s prodlouženým, řízeným uvolňováním – označení ER, XR) indikované k léčbě deprese, včetně deprese provázené úzkostí, k prevenci relapsu depresivní epizody nebo k prevenci recidiv depresivních epizod. Další indikace: Sociální úzkostná porucha a generalizovaná úzkostná porucha, včetně jejich dlouhodobé léčby. Maximální dávka je 400 mg denně (resp. 375 mg ER), průměrná 100 mg (resp. 75 mg ER). Kontraindikacemi (relativními) je přecitlivělost na složky přípravku, současné podávání s inhibitory

monoaminooxidázy, těhotenství, kojení a věk do 18 let (12, zdroj Pharmindex Breviř 2005).

Účinnost v jednotlivých diagnózách Depresivní porucha

Účinnost venlafaxinu v léčbě deprese s úzkostí nebo bez ní byla prokázána množstvím placebem kontrolovaných studií u hospitalizovaných i ambulantních pacientů (21, 25).

Ve srovnání s aktivním komparátorem byl venlafaxin nejméně stejně účinný jako imipramin (27), amitriptylin v léčbě melancholické deprese (2), dothiepin u geriatrických depresivních pacientů (19), klomipramin a trazodon (26, 28). Byl účinnější nebo nejméně stejně účinný než fluoxetin (22, 30), sertralin (20) a paroxetin, a to i v terapii rezistentních depresí (23).

Nejznámější metaanalýza dokazovala vyšší a rychlejší účinnost venlafaxinu oproti SSRI (citalopramu, fluvoxamin paroxetin, sertralinu). Také počty remitérů byly významně vyšší a remise bylo dosahováno rychleji. Tato metaanalýza měla řadu metodických nedostatků, nicméně její závěry nelze jednoduše zavrhnout. Brzká remise (při časném záchytu) znamená výrazně nižší riziko relapsu nebo rekurence. Metaanalýza byla po připomínkách přepracována – výsledky nebyly od původně dosažených příliš odlišné (9, 28, 29).

Deprese a úzkost

Zejména u obtížněji léčitelných pacientů s komorbidní depresí a úzkostí byl venlafaxin shledán účinnější než placebo a SSRI (množství remisí: 20×6×16%). Studie byla potvrzena také nedávnou metaanalýzou (9, 10).

Bipolární porucha (BD)

V dvojité slepém srovnání s paroxetinem vykazoval venlafaxin v kombinaci léčbě se stabilizátorem více respondérů (48×43%), ale také více přesmyků do manických epizod (13×3%) (31). Srovnatelné účinnosti a snášenlivosti bylo dosaženo ve srovnání s bupropionem a sertralinem (24).

Panická porucha (PD)

Venlafaxin byl opakovaně účinný v léčbě panické poruchy již v dávkách nižších než 75 mg denně stejně jako v prevenci relapsu (3). Dobrý defekt lze potvrdit klinickou zkušeností.

Generalizovaná úzkostná porucha (GAD)

Účinnost venlafaxinu byla opakovaně potvrzena i v léčbě generalizované úzkostné poruchy bez deprese ve srovnání s placebem a nejméně stejná ve srovnání s buspironem (6). Efekt je zaznamenán relativně

Tabulka 1. Receptorová charakteristika vybraných antidepresiv (upraveno dle 13)

Lék	schopnost IC ₅₀ (nmol/L)			receptorová afinita K _i (nmol/L)			
	5-HT reuptake	NA reuptake	DA reuptake	α ₁	α ₂	H ₁	Musk
Venlafaxin	39	213	2800	>10000	>10000	>10000	>5000
Nefazodon	68	110	470	42	1200	370	>10000
Mirtazapin	None	>10000	None	NA	NA	NA	NA
Reboxetin	1070	8	>10000	>10000	>10000	1400	3900
Fluoxetin	25	500	5000	5900	>10000	1000	1300
Sertralin	7	1400	48	300	5000	>10000	500
Paroxetin	1	350	5100	>10000	>10000	1000	89
Citalopram	3	3900	>10000	4500	>10000	470	2900

NA = data nejsou k dispozici, 5-HT = 5-hydroxytryptamin (serotonin), NA = noradrenalin, DA = dopamin, H₁ = histamin, Musk = muskarinový

Tabulka 2. Farmakokinetický profil vybraných antidepresiv (upraveno dle 13)

lék	Poločas (h)	Metabolická aktivita (%původní)	Poločas metabolismu (h)	Čas do steady state	Vztah dávky a koncentrace
Venlafaxin	-5	stejná	-11	<5	lineární
Nefazodon	2–4	mnoho aktivních	1,5–18		nelineární
Mirtazapin	20–40	10	20–24	cca 7	lineární
Citalopram	cca 35	nejsou	-	cca 7	lineární
Fluoxetin	48–72	stejná	168–216	28–42	nelineární
Sertralin	cca 24	20–30	48–96	7–14	lineární
Paroxetin	cca 24	nejsou	-	cca 7	nelineární

Tabulka 3. Relativní inhibice cytochromu P450 (upraveno dle 13)

lék	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Venlafaxin	0	0	0	0	0
Nefazodon	+	0	0	+	++++
Mirtazapin	0	NA	NA	+	0
Reboxetin	0	0	0	+	+
Fluoxetin	+	++	++	++++	+
Sertralin	++	+	++	++	+
Paroxetin	++	++	++	++++	++
Fluvoxamin	++++	++	+++	++	+++

NA=data nejsou k dispozici, 0 není, + slabá, ++ mírná, +++ střední, ++++ silná

Tabulka 4. Přehled nežádoucích účinků v léčbě deprese, srovnání venlafaxin XR s SSRI a placebem, <5 % u kterékolik skupiny (4, 9, data on file Wyeth)

Symptom / Léčba	Venlafaxin XR (%)	SSRI (%)	Placebo (%)
nauzea	24	18	16
závrť	13	7	9
nespavost	1	10	11
sucho v ústech	12	8	10
ospalost	5	7	5
zácpa	9	4	9
pocení	10	8	5
nervozita	5	5	4
třes	4	11	1
faryngitis	5	5	10

brzy, a to u velkého množství pacientů (66% responderů, 43% remitérů po 8 týdnech léčby (26)).

Sociální fobie (SF)

Terapeutický efekt v této diagnóze byl potvrzen na základě srovnání s placebem a paroxetinem (18). Zdá se, že by opět mohl být venlafaxin účinný i u rezistentních pacientů na SSRI (1).

Obsedantně kompulzivní porucha (OCD)

Venlafaxin byl nejméně stejně účinný jako aktivní komparátor (klomipramin, paroxetin) v léčbě OCD, opět je potenciál terapeutického efektu i u rezistentních pacientů na SSRI (11).

Posttraumatická stresová porucha (PTSD)

Také v léčbě PTSD byl venlafaxin ve srovnání s placebem významně účinnější než placebo. Ve

skupině pacientů léčených venlafaxinem bylo více remitérů, navíc doba potřebná k dosažení remise byla kratší než u placebem léčené skupiny (5).

Specifické subpopulace

Metaanalýza srovnávající data z 31 studií zaměřená na vliv věku a pohlaví prokázala vyšší účinnost venlafaxinu oproti SSRI a samozřejmě placebu napříč těmito charakteristikami, které podstatně ovlivňují účinnost léčby. Bylo dosaženo 41×34×20% remisí na venlafaxinu, SSRI a placebo, a to u mužů i žen. Remitérů bylo více při všech podávaných léčbách mezi mladšími ženami. Jen venlafaxin dosáhl identického počtu remisí u starších žen jako u mladších (na rozdíl od SSRI). Venlafaxin také prokázal významně vyšší účinnost (oproti SSRI a placebo) u pacientů s kratší dobou trvání depresivních symptomů (<52 týdnů, na rozdíl od skupiny s delším trváním

nemoci) a byl zaznamenán trend k větším rozdílům v delším čase sledování (= po 4–6 týdnech podávání) mezi sledovanými skupinami léčby (4, 13).

Ve studii srovnávající 150 žen užívajících během těhotenství venlafaxin, 150 SSRI, 150 neteratogenní medikaci nebyla zjištěna odlišná rizika při užívání venlafaxinu (8). Venlafaxin přestupuje do mateřského mléka, avšak nebyly popsány významné nežádoucí účinky na novorozence.

Snášenlivost

Rizikovou může být kombinace s inhibitory monoaminoxidázy. Vliv na jednotlivé cytochromy P450 ukazuje tabulka 3 (13).

Venlafaxin je velmi dobře snášen a nežádoucí účinky jsou relativně řídké. Přehled a frekvence nežádoucích účinků je prezentována v tabulce 4 (13, 18, data on file Wyeth).

Použití v ambulantní praxi

Venlafaxin s prodlouženým uvolňováním je vhodným lékem první volby v léčbě depresivních a dalších výše uvedených poruch. Zvláště vhodný je pak pro léčbu somatických symptomů deprese, jako je například bolest, dále těžkých a refrakterních depresí (9, 16). Účinnost venlafaxinu se s dávkou zvyšuje. Stejně tak není třeba preferovat venlafaxin pro léčbu specifických populací, protože je účinný v celém věkovém spektru u obou pohlaví. Toto použití bylo i v ČR ověřeno bohatou klinickou zkušeností. Venlafaxin byl již v české literatuře popsán v minulosti (Kolibáš – Psychiatrie pro praxi, Praško – Remedia). Výhodou je jednoduché dávkování, vysoká účinnost a dobrá snášenlivost.

Jisté výhody lze mít při použití u pacientů agitovaných, pacientů s nespavostí a/nebo se sexuálními dysfunkcemi. Nicméně i zde zhruba odpovídá zastoupení těchto nežádoucích účinků míře typické pro SSRI.

Venlafaxin může být i účinný u řady dalších diagnóz (somatoformní poruchy, premenstruální dysforická porucha, posttraumatická a hypochondrická porucha), jak dokládá hojnost publikovaných kazuistik. Šance na potenciál rychlejšího účinku je nadějí pro pacienty s riziky z prodloužení terapeutického efektu. V průběhu času může efekt venlafaxinu narůstat. Bylo by chybou odkládat použití venlafaxinu u pacientů, kde pro neúčinnost nebo intoleranci selhala předchozí léčba. Rychlá a úplná remise je základním kamenem dlouhodobé antidepresivní léčby.

MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK,
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň
janu@fnplzen.cz

Literatura

1. Altamura AC, Pioli R, Vitto M, Mannu P: Venlafaxine in social phobia: a study in selective serotonin reuptake inhibitor non-responders. *Int Clin Psychopharmacol.* 1999 Jul;14(4):239–45.
2. Benedictis E: Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychopharmacol.* 2000 Mar;14(1):61–6.
3. Bradwejn 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. *Br J Psychiatry.* 2005 Oct;187:352–9.
4. Cohen L, Kornstein S, Entsuah R, Ortega-Leon W, Meng MS, Roy-Byrne, Tummala R.: Age and gender difference in antidepressant treatment: A comparative analysis of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2004
5. Davidson J, Baldwin D, Stein DJ, Kuper E, Benattia I, Ahmed S, Yan B, Pedersen R, Musgung J: Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine XR: A 6-month randomized, controlled trial. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2004
6. Derivan A, Entsuah AR, Kikta D: Venlafaxine: measuring the onset of antidepressant action. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(2):439–47.
7. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ: Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 1999 Feb;21(2):296–308.
8. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, Lavigne SV, Brochu J, Chambers C, Mastroiacovo P, Addis A, Matsui D, Schuler L, Einarson TR, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct;158(10):1728–30.
9. Entsuah R, et al: Venlafaxine vs SSRI: Pooled remission analysis (Megaanalysis of 31 studies of more than 7000 patients). Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2002
10. Fava M, Entsuah R, Tummala R.: Comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of patients with anxious depression. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2004
11. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM: Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003 May;64(5):546–50.
12. Kašparová L., Novotná H.: *Pharmindex Breviř 2005*, MediMedia Information spol. s r.o., Praha 2005.
13. Kent JM: SNRIs, NaSSAs, and NRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet.* 2000 Mar 11;355(9207):911–8. Review. Erratum in: *Lancet* 2000 Jun 3;355(9219):2000.
14. Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM: The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. Venlafaxine Investigator Study Group. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Feb;18(1):19–25.
15. Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, Derivan AT, Chiang ST: Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy.* 1996 Sep-Oct;16(5):915–23.
16. Kroenke K, Benattia I, Musgnung J, Graepel J, Stahl S: Short-term treatment of depressed and anxious primary care patients with multiple, unexplained somatic symptoms: A pilot study. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2004
17. Liebowitz MR, Mangano RM, Bradwejn J, Asnis G; SAD Study Group: A randomized controlled trial of venlafaxine extended release in generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2005 Feb;66(2):238–47.
18. Liebowitz MR, Gelenberg AJ, Munjack: Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Feb;62(2):190–8.
19. Mahapatra SN, Hackett D: A randomised, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and dothiepin in geriatric patients with major depression. *Int J Clin Pract.* 1997 Jun;51(4):209–13.
20. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, Behnke K: Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry.* 2000 Feb;61(2):95–100.
21. Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenberger R: Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull.* 1993;29(2):169–74.
22. De Nayer A, Geerts S, Ruelens L, Schittecatte M, De Bleeker E, Van Eeckhoutte I, Evrard JL, Linkowski P, Fossion P, Leyman S, Mignon A: Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002 Jun;5(2):115–20.
23. Poirier MF, Boyer P: Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry.* 1999 Jul;175:12–6.
24. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA: Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord.* 2001 Oct;3(5):259–65.
25. Rudolph RL, Entsuah R, Chitra R: A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Apr;18(2):136–44.
26. 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 Mar;55(3):104–8.
27. Schmitt R, Gazalle FK, Lima MS, Cunha A, Souza J, Kapczinski F: The efficacy of antidepressants for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005 Mar;27(1):18–24. Epub 2005 Apr 18.
28. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph R: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry.* 2001 Mar;178:234–41.
29. Thase ME, Entsuah R, Ahmed S, Sloan DM, Nemeroff ChB: Meta- and funnel plot analysis of studies comparing venlafaxine and SSRI: The evidence revisited. Poster presented at the American College of Neuropsychopharmacology, San Juan, Puerto Rico, 2004
30. Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I, Zissis NP, Smeraldi E, Rizzo F: Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol.* 2000 Jan;15(1):29–34.
31. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M: A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry.* 2002 Jun;63(6):508–12.