

VENLAFAKSIN – DOBRODOŠEL MED ANTIDEPRESIVI V SLOVENIJI

Zdenka Čebašek-Travnik, Miloš F. Kobal**

Podatki raziskav kažejo, da je depresija motnja, ki vsaj enkrat v življenju prizadene od 4,4 do 18,0 % prebivalstva. 58 % pacientov, ki so imeli vsaj eno veliko depresivno epizodo, ima tudi anksiozno motnjo. Več kot 50% tistih, ki so depresijo imeli enkrat, bo imelo vsaj še eno depresivno epizodo. Posledice so lahko zelo hude, v primeru uspelega samomora celo smrtne.

Takšne ali podobne podatke uporablja večina farmacevtskih firm, ki na tržišču ponuja antidepresive. Sledi dokazovanje učinkovitosti *določenega* antidepresiva in poročilo o tem, kako malo ima nezaželenih učinkov. Večina firm antidepresive predstavlja in uvaja na podoben način, pa tudi načini za motiviranje zdravnikov, da bi jih predpisovali, so podobni. Velika izbira različnih antidepresivov (dodatno pa še generikov) žal ne pomeni, da je psihiatrov (zdravnikova) odločitev za izbiro »pravega« vedno enostavna in lahka. Poleg subjektivnih dejavnikov (ki jih ne smemo zanemariti), so pri odločanju pomembne predvsem lastnosti zdravila.

Čeprav so primerjave dostikrat nevhvaležno področje, pa so lahko, kadar so povzete iz relevantnih virov, koristno navodilo pri izbiri tistega antidepresiva, ki bo najbolj primeren za določenega pacienta.

Mehanizmi, po katerih učinkujejo antidepresivi, še niso povsem znani. Obstaja nekaj dobrih (hipotetičnih) modelov, ki pa ne morejo pojasniti vseh vprašanj v zvezi z njihovim delovanjem. Večina raziskovalcev poudarja dva vidika, pomembna za razumevanje biokemije depresije: to je količina neurotransmiterja, ki se v določenem trenutku nahaja v sinapsi in občutljivost postsinaptičnih receptorjev za stimulatívno delovanje tega neurotransmiterja. V nadaljnjih raziskavah so pokazali, da za depresijo ne more biti odgovoren le (neučinkovit) serotoninergičen prenos, saj so opazili, da so inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI) enako učinkoviti kot triciklični antidepresivi (TCA) in inhibitorji MAO, čeprav nimajo enakih stranskih učinkov. Drugo uganko so predstavljali depresivni pacienti, ki so bili na dieti z malo triptofana. Medtem, ko so tisti na SSRI recidivirali, pa so oni na TCA ostali brez simptomov. Tako je prišlo do takoimenovane permisivne teorije, ki je nekoliko »prestavila« fokus opazo-

* asist. dr. Zdenka Čebašek Travnik, dr. med. Psihiatrična klinika, Klinični oddelek za mentalno zdravje, Zaloška c. 29, 1000 Ljubljana

* prof. dr. Miloš F. Kobal, dr. med. Psihiatrična Klinika, Klinični oddelek za mentalno zdravje, Zaloška c. 29, 1000 Ljubljana

vanja. Ta teorija pravi, da je razpoloženje nadzorovano z ravnotežjem med aktivnostjo serotonina in noradrenalina (NA) in ne z absolutnimi vrednostmi teh nevrottransmiterjev ali njihovih receptorjev. Prange in sodelavci* so postavili hipotezo, da pride do afektivne motnje takrat, ko pade nivo serotonina pod normalo, kar vodi do izgube serotoninskega nadzora nad razpoloženjem, ki ga ima NA. Če nivo NA pada pod normalo, pacient postane depresiven, če pa je nad normalo, postane maničen. Po tej teoriji naj bi antidepresivi pomagali vzpostaviti ponovni nadzor s tem, da uravnotežijo razmerje med serotoninom in NA.

Sočasno z razvojem omenjenih teorij so farmacevtske firme razvijale in preizkušale svoje antidepresive. Te (zaenkrat še) delimo na triciklične antidepresive, inhibitorje monoamino oksidaze, selektivne inhibitorje privzema serotonina in atipične učinkovine. Čeprav jih je zdaj na razpolago že skoraj nepregledna vrsta, še vedno ugotavljajo, da približno 30% pacientov ne doseže ugodnega terapevtskega odgovora na prvi predpisani antidepresiv. Tako pacienti kot zdravniki bi si želeli antidepresiv z naslednjimi lastnostmi:

- da bi bil učinkovit in bi ga pacienti dobro prenašali,
- da bi bil zamik med začetkom zdravljenja in prepoznavnim učinkom čim krajši,
- da ne bi povzročal navzkrižnih reakcij z drugimi zdravili,
- da bi imel relativno kratek razpolovni čas, da bi bilo čim manj možnosti za prekinitveno krizo ali interakcijo z drugimi zdravili, kadar bi ga želeli ukiniti ali zamenjati.

Nekaj novih rešitev ponuja *venlafaksin (EFFECTIN)*, ki ga izdeluje Wyeth. Po strukturi je novi EFFECTIN antidepresiv, ki ni podoben niti TCA, niti MAO inhibitorjem. Je racemat, ki je v obliki venlafaksin hidroklorida belkasta kristalna snov z rahlim vonjem.

Venlafaksin so preučevali v številnih študijah. Vse Wyethove študije dosledno upoštevajo v medicini veljavna pravila izvedbe in interpretacije farmakoloških študij:

- navedbe rezultatov se skladajo z namenom in orisom (designom) študije (intend-to-treat),
- osnovne statistične karakteristike testiranih skupin pacientov so primerljive, število pacientov je točno navedeno,
- upošteva se zadnji merjeni rezultat pacienta pred izstopom iz študije (last observation carried forward – LOCF analiza),

* Prange AJ Jr, Wilson IC, Lynn CW et al. L-tryptophan in mania: Contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. Arch Gen Psychiatry 1974; 30: 56 – 62.

- merila za doseženo remisijo so: HAM-D manjši ali enak 7, MADRS manjši ali enak 9,
- sistem odmerjanja preiskovanih zdravil je skladen z navodili za uporabo.

Preden bomo predstavili podrobnosti o učinkovanju in uporabi venlafaksina, povzemamo ugotovitve nekaterih novejših študij:

1. **Nemeroff CB, Entsuah AR, Willard L, Demitrack M, Tahse M. Venlafaxine and SSRIs: Pooled remission analysis. *The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 2003; (13), Suppl 4: 254.** Avtorji predstavljajo rezultate raziskav, ki ugotavljajo, da je remisijo doseglo 41 % pacientov, zdravljenih z venlafaksinom, 35 % zdravljenih s SSRI in 24 % pacientov, ki so dobivali placebo. Razlike so statistično pomembne, začno pa se po dveh tednih od začetka študije in trajajo do konca opazovanega obdobja (8 tednov). V študijo je bilo zajetih 7463 pacientov, kar je do sedaj najboljše študija v psihiatriji na sploh.
2. **Katz IR, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Hackett D. Venlafaxine ER as a treatment for generalized anxiety disorder in older adults: pooled analysis of five randomized placebo-controlled clinical trials. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Jan;50(1):18–25.** Študija je zajela 1839 odraslih pacientov z generalizirano anksiozno motnjo, pri zdravljenju katere se je venlafaksin pokazal kot pomembno bolj učinkovit (66%) od placeba (41%) tudi pri pacientih, starejših od 60 let.
3. **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. *Neuropsychobiology.* 2002;46(3):145–9.** Avtorji so naredili klinično študijo, v kateri so z venlafaksinom osem tednov ambulantno zdravili 32 pacientov z generalizirano anksiozno motnjo, 21 z veliko depresijo in 11 z distimijo (po DSM- IV). Njihovo duševno stanje so spremljali z ustreznimi vprašalniki (HAM-D, HAMA, CGI) in z analizo podatkov (regresijska analiza) ugotovili različen potek zdravljenja glede na osnovno motnjo, pri čemer pa se je venlafaksin izkazal kot učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje anksiozno-depresivnih motenj.
4. **Linden M, Ludewig K, Munz T, Dierkes W. Dosage finding and outcome of venlafaxine treatment in psychiatric outpatients and inpatients: results of a drug utilization observation study. *Pharmacopsychiatry.* 2003 Sep; 36(5):197–205.** Delovanje venlafaksina kot inhibitorja ponovnega privzema serotonina in noradrenalina je odvisno od odmerka, kar omogoča individualno odmerjanje glede na potrebe pacientov. Ni pa bilo znano, koliko zdravnikov dejansko uporablja to lastnost zdravila. V študiji, ki je zajela 6706 pacientov, so ugotavljali, v kakšnih situacijah in katerim pacientom so bile predpisani določeni odmerki zdravila. Ugotovili so, da je najbolj pomembno, ali

se pacient zdravi hospitalno ali ambulantno. Odmerki v bolnišnicah so bile višji (od 75 mg/dan navzgor), v ambulantni obravnavi pa nižji. Huje bolnim pacientom so predpisovali višje odmerke, pri tem pa niso opazili povečanja stranskih učinkov. Najboljše učinke so dosegali v primerih, ko je šlo za prvo epizodo velike depresije, ki še ni bila zdravljena z (drugimi) antidepresivi. Za večino pacientov je zadostoval odmerek 75 mg dnevno.

5. **Meh-tonen OP, Sogaard J, Ro-ponen 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.* To je bila 8-tedenska, dvojno slepa, randomizirana študija, s katero so primerjali učinkovitost venlafaksina in sertralina pri pacientih z veliko depresijo. Pri tem se je venlafaksin pokazal kot pomembno bolj učinkovit. Med pacienti, ki so si povečali odmerek, jih je med tistimi, ki so dosegli remisijo, približno dvakrat več jemalo venlafaksin kot sertralin.
6. **All-gulander C. et al.** WCA Recommendations for the Long-Term Treatment of Generalized Anxiety Disorder. CNS Spectrums 2003; (8), Supl 1: 53–61. V preglednem članku avtorji opisujejo zdravljenje generalizirane anksiozne motnje, pri katerem od zdravil priporočajo buspiron, venlafaksin in paroksetin.

Iz gradiva tvrdke WYETH – AYERST Global Pharmaceutical: **Product Monograph**, August 1999, smo o venlafaxine in venlafaxine extended release (EFECTIN in EFECTIN ER) povzeli naslednje ugotovitve:

KLINIČNA UČINKOVITOST EFECTINA

Antidepresivno učinkovitost EFECTIN-a in EFECTIN ER-a so preučevali v dobro kontroliranih študijah, po načelu dvojno slepe raziskave in po slučajnostnem izboru pacientov, pri čemer so venlafaksin primerjali s placebom in referenčnim antidepresivnim sredstvom.

Poglavitne ugotovitve iz navedenih študij o EFECTINU so naslednje:

- ima kratko in dolgoročno antidepresivno učinkovitost,
- olajša depresijo tako pri ambulantnih kot hospitaliziranih pacientih, ne oziraje se na spremljajočo distimijo ali melanholiijo,
- doseže nagel antidepresivni učinek, če pri tem upoštevamo specifičen režim odmerjanja zdravila,
- učinkovit je, če ga uporabljamo z upoštevanjem širšega razpona odmerkov in njihovega režima (odnos odmerok-odgovor),
- v zdravljenju velike depresije je enako ali bolj učinkovit kot so triciklični antidepresivi in tisti iz skupine SSRI (fluoksetin, paroksetin, sertralin),
- učinkovit je v zdravljenju rezistentne ali refraktarne depresije,

- učinkovit ali bolj učinkovit je v primerjavi z zdravili iz skupine SSRI v vzdrževanju remisije in v preprečevanju ponovitve depresije,
- učinkovit je v simptomatskem izboljšanju depresije, ki jo spremlja povišana anksioznost.

EFECTIN ER nudi v svojem kliničnem profilu enako dvojno aktivnost ter klinično uporabnost kot EFECTIN, vendar v enem dnevnem odmerku. Bistvene ugotovitve iz randomiziranih, dvojno slepih študij o EFECTINU ER so naslednje:

- učinkovit je pri pacientih z veliko depresijo in pri pacientih, pri katerih so depresiji pridruženi simptomi anksioznosti,
- učinkovit je pri pacientih z generalizirano anksiozno motnjo (GAM),
- ima potencialno višjo učinkovitost, če ga primerjamo z zdravili iz skupine SSRI (paroksetin in fluoksetin),
- zagotavlja bolj konsistentno koncentracijo venlafaksina ali O-desmetil-venlafaksina (ODV) v plazmi kot navadni EFECTIN,
- ima boljši profil prenosljivosti kot paroksetin,
- zagotavlja manj pogosto pojavljanje navzeje in hitrejšo prilagoditev organizma v tem pogledu kot EFECTIN.

UPORABA EFECTIN ER-ja V ZDRAVLJENJU VELIKE DEPRESIJE

S placebom kontrolirani preizkusi

Paciente, ki so izpolnjevali kriterije za veliko depresijo po Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM III, DSM III – R, DSM IV, so vključevali v dvojno slepe študije, kontrolirane s placebom. Pri vsakem izmed preizkusov so uporabili eno ali več navedenih lestvic za ugotavljanje učinkovitosti:

- Hamiltonovo lestvico za depresijo (HAM-D)
- Montgomery – Asbergovo lestvico za depresijo (MADRS)
- Lestvico kliničnega splošnega vtisa (CGI)

Kot odgovor na zdravljenje so definirali s 50 ali več % znižanjem od izhodišča (baseline) na HAM – D ali na MADRS oziroma na CGI lestvici kot 1 (izrazi to izboljšanje) ali 2 (dobro izboljšanje). Ocenjevanje so opravili v okviru »namenja za zdravljenje« (intent -to- treat), upošteva zadnje opravljeno opazovanje posameznega pacienta (last observation carried forward = LOCF), ki je bil vključen v študijo.

EFECTIN ER proti placebo

Vključili so 191 pacientov, ki so v prvih štirinajstih dneh prejeli ali EFECTIN ER po 75 mg enkrat zjutraj ali pa placebo. Med 29 in 56 dnevom pa je

odmerki znašal v povprečju od 172 do 177 mg. V sklepni ugotovitvi je mogoče reči, da je bil tudi v tej študiji EFECTIN ER učinkovit in dobro prenosljiv pri odmerkih od 75 do 225 mg. EFECTIN ER je bil značilno učinkovitejši ($P < 0.05$) v primerjavi s placebom v tednu 4 na HAM-D in MADRS, že v tednu 2 na CGI in v tednu 3 na HAM – D, kjer se na lestvici posebej opredeljuje depresivno razpoloženje. To učinkovitost so ugotavljali do konca študije.

Študije z aktivnimi substancami, kontrolirane s placebom

EFECTIN ER proti paroksetinu

V 8-tedenski, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji so primerjali pri 323 ambulantnih pacientih paroksetin z obema učinkovinama kot sta EFECTIN in EFECTIN ER. EFECTIN ER 75 mg enkrat dnevno je bil značilno ($P < 0.05$) bolj učinkovit kot paroksetin 20 mg enkrat dnevno na HAM-D in MADRS od tedna 1 naprej, CGI pa od tedna 2 naprej.

EFECTIN ER 150 mg enkrat dnevno je bil značilno ($P < 0.05$) bolj učinkovit kot paroksetin na HAM – D v tednih 4,6 in 8, na MADRS, CGI pa v tednu 4 in 6. Ugotovitve statistično prikazujejo prednost enega odmerka EFECTIN ER-ja dnevno proti, na enak način apliciranemu, paroksetinu..

EFECTIN ER proti fluoksetinu

V 8-tedensko študijo, upošteva običajna načela, so vključili 301 ambulantnega pacienta, ki so prejeli EFECTIN ER 75 mg dnevno, fluoksetin pa 20 mg dnevno. Obe učinkovini so titrirali v dvotedenskih intervalih: EFECTIN ER do 225 mg, fluoksetin pa do 60 mg/dnevno. Pacientov, ki so v tej študiji prejeli placebo, je bilo 97. Proti placebo je bil EFECTIN ER signifikantno bolj učinkovit. Fluoksetin je sicer izkazoval tendenco k učinkovitosti v zdravljenju depresije, vendar razlika med to in skupino s placebom ni bila statistično značilna. Upošteva globalno izboljšanje CGI ob koncu (end point) je bilo ocenjeno 71% pacientov, ki so prejeli EFECTIN ER, za klinične responderje proti 62% pacientov, ki so bili zdravljeni s fluoksetinom. Razlika med rezultati aktivnega zdravljenja je spet statistično značilna ($P < 0.05$)

Posebne podskupine

Starejši pacienti

Starost ni vplivala na učinkovitost EFECTIN-a. V 6-tedenski študiji z 92 pacienti, starimi 64 let in več so primerjali EFECTIN z dothiepinom. V tednu 6 je bil na MADRS nakazan boljši klinični odgovor bolnikov z EFECTIN-om v primerjavi z dothiepinom. Suicidalne ideacije na MADRS so se značilno znižale, bolj v skupini z EFECTIN-om kot pa v dothiepinski, od tedna 4 naprej.

Pri 116 ambulantnih starejših pacientih so v odprtem preizkusu od tedna 2 dalje aplicirali EFECTIN v odmerku 102 do 108 mg/dnevno. Terapijo so nadaljevali 6 mesecev za 73% in 12 mesecev za 66% bolnikov. Po rezultatih CGI je v 12. mesecu 71% pacientov doseglo signifikantno izboljšanje.

Pacienti s psihomotorno agitacijo/retardacijo

S pomočjo metaanalize so v petih, s placebom kontroliranih, dvojno slepih študijah preverjali učinkovitost EFECTIN-a pri pacientih s simptomi psihomotorne agitacije ali retardacije. V tednu 3 in 4 so ugotovili signifikantno izboljšanje na HAM – D faktorju za retardacijo pri pacientih z EFECTIN-om v primerjavi s placebom in imipraminom. Podobno so ugotovili pri pacientih, ki so bili v izhodišču (baseline) agitirani, da je prišlo v tednih 1 in 2 do značilnega izboljšanja pri tistih z EFECTIN-om na HAM – D faktorju za agitacijo, spet v primerjavi s placebom in imipraminom.

Zdravljenje pacientov z rezistentno ali refraktarno depresijo

EFECTIN je bil učinkovit pri pacientih z depresijo, refraktarno na druge oblike terapije. Preučevali so ga v odprtem preizkusu s 84 hospitaliziranimi ali ambulantnimi pacienti, ki so ostali refraktarni po poskusu s tremi antidepresivi (različnih razredov) ali z dvema poskusoma zdravljenje z antidepresivi plus elektrokonvulzivno terapijo ali poskusom zviševanja odmerka. Srednji odmerek EFECTIN-a je bil 245 mg. Okoli tretjine pacientov je bilo mogoče oceniti kot popolnih ali vsaj delnih responderjev po 12 tednu zdravljenja. Po 24 tednu je 46 % teh responderjev obdržalo primerno raven uspešnega zdravljenja.

Razpolagamo tudi z odprto študijo pri 158 pacientih, ki so bili zdravljeni zaradi rezistentne depresije. Izbrani pacienti se niso popravili niti po 8 tednih z ustreznimi odmerki antidepresiva. V povprečju so pri tem uporabili vsaj tri različne antidepresive. Po zdravljenju z EFECTIN-om je bilo mogoče ugotovi-

ti izboljšanje na CGI pri 99% pacientov: 61,6% pacientov je doseglo na MADRS več kot 50% izboljšanje v primerjavi z izhodiščem (baseline).

Drugi klinični učinki

Preučevali so učinke zdravila na spanje in sicer pri 24 hospitaliziranih depresivnih pacientih. V zaključku ugotavljajo, da je imel EFECTIN pomemben nevrofiziološki učinek: v preprečevanju zgodnjega pojavljanja REM skupaj s podaljšano latenco do prve REM faze. Pri tem pa niso zabeležili kakšnega sedativnega ali prekomerno aktivirajočega učinka.

Zgodnji nastop učinkovanja EFECTIN-a

V nasprotju z drugimi antidepresivi ugotavljajo pri EFECTIN-u zgodnejši nastop terapevtskega učinkovanja, kar povezujejo z naslednjimi podatki:

Zmanjšanje beta-adrenergične občutljivosti v možganih naj bi bilo ključni faktor v antidepresivni aktivnosti. Druga antidepresivna sredstva modificirajo beta-adrenergično občutljivost šele po daljšem zdravljenju, predklinične študije pa kažejo, da EFECTIN povzroči podaljšano desenzitacijo noradrenergičnega sistema že po eni sami aplikaciji.

V kontrolnih študijah doseže hitra titracija k višjim odmerkom EFECTINA statistično značilen antidepresivni učinek. V prvih dveh tednih zdravljenja z EFECTIN-om je antidepresivni učinek statistično in klinično značilen, če so ga primerjali s placebom.

Parametri, ki se popravijo zgodaj – MADRS v celoti, HAMD – D faktor depresije in HAMD – faktor kognitivne motenosti – označujejo zgodnje izboljšanje osnovnih simptomov pri veliki depresiji.

V tem pogledu so opravili več študij po znanih načelih. Rezultati ene od njih potrjujejo, da je nagla titracija EFECTIN-a do višjih odmerkov značilno ugodna za paciente, pri katerih je nagel odgovor v terapiji posebnega kliničnega pomena.

Rezultati EFECTIN-a v doseganju remisije in preprečevanju ponovitve bolezni

Po znani razdelitvi zdravljenja depresije v tri faze je pričakovati, da bo treba približno 70- 80 odstotkov pacientov iz akutne faze zdraviti v podaljšani, drugi fazi zdravljenja. Pacienti, ki doživijo drugo bolezensko epizodo, močno tvegajo, da bodo doživeli tudi tretjo, pač v okviru svoje rekurentne depresije. Pri tem pa ne smemo hkrati z bolezenskim poslabšanjem pozabiti na visoko tveganje za samomor.

V primerjalni študiji so preučevali mešano populacijo 147 ambulantnih in hospitaliziranih pacientov, ki so prejeli EFECTIN ali sertralin. Pacienti so prejeli EFECTIN 75 mg /dnevno in sertralin 50 mg / dnevno, v prvih dveh tednih. Odmerke so v naslednjih 6-ih tednih po potrebi povečevali. Remisijo v tednu 8 je doseglo 67% pacientov z EFECTIN-om v primerjavi s 36% pacientov, ki so prejeli sertralin. Razlike med skupinama so bile najbolj očitne pri tistih pacientih, pri katerih so povišali odmerek po drugem tednu zdravljenja.

Meta analizo rezultatov v doseganju remisije so opravili tudi v primerjavi EFECTIN-a ali EFECTIN ER-ja (75 do 375 mg) z zdravili iz skupine SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin). Remisijo so definirali kot rezultat HAMD < 7. V osmih študijah z antidepresivi iz skupine SSRI je doseglo remisijo 33% pacientov, pri EFECTIN-u pa 43% pacientov.

UPORABA EFECTIN ER V ZDRAVLJENJU GENERALIZIRANE ANKSIOZNE MOTNJE (GAM)

Simptomatika GAM je dobro poznana. Prevalenca glede na celotno življenje je za katerokoli anksiozno motnjo 24,9%, za GAM pa okoli 5,1%. Zaradi zahtevne simptomatike, velike življenjske obremenitve (saj ima 13 % teh pacientov za seboj suicidalni poskus), je treba iskati načine zdravljenja, ki bi olajšali simptomatiko GAM s kar najmanj stranskimi učinki zdravila.

Pri 349 pacientih z GAM, ki so prejeli EFECTIN ER (75, 150 ali 225 mg/dnevno) ali pa placebo, je bilo doseženo značilno izboljšanje v primerjavi učinkovine s placebom. Ugoden odziv je bil dosežen že v prvem tednu zdravljenja. Posebej izražen učinek v 8-tednov trajajoči študiji je bil dosežen z odmerkom 225 mg. EFECTIN ER ima posebno ugoden učinek na psihično komponento anksioznosti.

S placebom kontrolirane študije z uporabo aktivnih substanc

EFECTIN ER proti buspironu

V 8-tedenski študiji po običajnih načelih so preučevali pri 365 ambulantnih pacientih z GAM učinek EFECTIN ER 75 mg, EFECTIN ER 150 mg/dnevno, buspirona 30 mg/dnevno in placeba. Izključili so paciente po kriterijih velike depresivne motnje. Superiornost učinkovin nad placebom je bila nedvomna. Vendar je bil EFECTIN ER signifikantno bolj učinkovit kot placebo na raznih

faktorjih: HAM- A faktor psihične anksioznosti, HAM -A faktor anksioznega razpoloženja, HAM – A faktor napetosti, HAM-D faktor anksioznosti ter na lestvici CGI. Čeprav je bil bupiron bolj učinkovit kot placebo, pa ni pokazal nobene signifikantne prednosti na omenjenih lestvicah v primerjavi z njim.

Dolgotrajne študije GAM (6 mesecev)

V eni izmed 6- mesečnih študij so pri 334 pacientih uporabili tri dnevne odmerke EFECTIN ER (37,5 mg, 75 mg, ali 150 mg), ali placebo. V tednu 8 so bile signifikantne razlike proti placebo za odmerka 75 mg in 150 mg, po 6 mesecih pa so bili proti placebo vsi trije odmerki statistično signifikantni. Oba višja odmerka sta bila učinkovita tudi pri merjenju socialne prilagoditve na Social Adjustment Rating Scale (SARS). Podobno študijo z enakimi ugotovitvami so izvedli tudi pri 251 pacientih z GAM.

Dejansko so to bili prvi, s placebom kontrolirani preizkusi katere koli psihotropne substance, s katerimi so dokazovali dolgotrajen ugoden anksiolitični vpliv pri nedepresivnih pacientih z GAM. Dopustiti je mogoče ugotovitev, da EFECTIN ER v dnevnem odmerku naglo deluje, tako kratko kot dolgoročno v zdravljenju GAM. Pomeni koristno alternativo anksiolitikom, ki so sedaj na razpolago.

UPORABA EFECTIN/EFECTIN ER PRI DEPRESIJI S SPREMLJAJOČIMI SIMPTOMI ANKSIOZNOSTI

Klinično določljivi simptomi anksioznosti spremljajo dve tretjini pacientov z depresijo.

V tem pogledu je bilo opravljenih nekaj študij s placebom in aktivnimi substancami.

S placebom kontrolirani preizkusi

Študije po načelu »odmerek – odgovor«

V eni izmed študij so preučevali 384 pacientov z veliko depresijo, ki jo je spremljala anksioznost. Pacienti so prejeli EFECTIN v treh različnih odmerkih (75, 150 ali 200 mg/dnevno) ali pa placebo. S pomočjo HAM – D faktor psihična anksioznost je bilo mogoče ugotoviti, da so vsi trije odmerki EFECTIN-a bolj učinkoviti kot placebo v tednih 6, 8, in 12. Trend je očitneje nakazan že v 1. tednu, obstaja pa tudi signifikantna razlika med obema višjima odmerkoma in placebom, v korist učinkovitosti obeh.

EFECTIN, EFECTIN ER proti placebo

278 pacientov z veliko depresijo in simptomi anksioznosti so spremljali 12 tednov, da bi ugotovili učinkovitost EFECTIN-a 37,5 mg dvakrat dnevno oziroma EFECTIN ER 75 mg enkrat dnevno proti placebo. Oba odmerka sta se izkazala v zmanjševanju izhodiščne (baseline) anksioznosti v primerjavi s placebo. Dodatno: v tednu 12 je večje število pacientov z EFECTIN ER (74%) in EFECTIN (67%) doseglo zmanjšanje simptomov anksioznosti v primerjavi s placebo (39%). Tudi na MADRS lestvici so bili rezultati podobni.

S placebo kontrolirane študije z uporabo aktivne substance

EFECTIN ER proti fluoksetinu

368 pacientov s spremljajočo anksioznostjo je prejelo EFECTIN ER (75 – 225 mg/dnevno) ali pa fluoksetin (20 – 60 mg/dnevno). V tednu 12 sta bili obe učinkovini signifikantno učinkovitejši kot placebo, vendar je bil EFECTIN ER na HAM – A signifikantno izrazitejši v tednih 3, 8, 12 kot pa fluoksetin, oba v primerjavi s placebo.

Ob tednu 12 je pri EFECTIN ER zadovoljiv odgovor doseglo 65% od 122 pacientov, pri fluoksetinu 51 % od 119 pacientov, pri placebo pa 39% od 119 pacientov.

ŠTUDIJE O VARNOSTI ZDRAVILA

Nezaželene stranske učinke so preučevali na skupini 2181 pacientov. Ugotovili so, da so najpogostejši navzeja in občutek vrtoglavice – posebno v prvem tednu jemanja zdravila. Ta dva učinka sta bolj izražena pri višjih odmerkih, a postopoma izzvenita. Omenimo še ostale stranske učinke, ki se pojavljajo ob uporabi venlafaksina bolj pogosto kot pri uporabi placeba: zaspanost, suha usta, znojenje, zaprtje, pomanjkanje apetita, nemir, nespečnost in spolna disfunkcija. Pogostnost stranskih učinkov, kot so poskus samomora ali samomor, konvulzivni napadi, hipomanija ali manija, je relativno nizka in primerljiva z drugimi antidepresivi.

Učinki na srčno-žilni sistem

Venlafaksin je povzročil povečanje krvnega pritiska pri 3% opazovanih pacientov, ortostatsko hipotenzijo pa pri 21%, kar je primerljivo s placebo. V EKG niso opazili pomembnih sprememb.

Učinki na telesno težo

Tako kratkotrajno kot dolgotrajno jemanje venlafaksina je le redko povezano s spremembo telesne teže; bistveno povečanje ali zmanjšanje so opazili pri manj kot 1% pacientov.

Varnost pri starejših pacientih

Venlafaksin je mogoče uporabiti kot zelo varno zdravilo tudi pri starejših pacientih. Stranski učinki so bili podobni kot pri ostalih (navzeja, glavobol, suha usta, zaprtje). Spremembe krvnega pritiska in EKG so opazili v enakem deležu kot pri splošni populaciji.

Varnost pri predoziranju

V materialih firme Wyeth najdemo podatek, da je 14 pacientov poskušalo narediti samomor z venlafaksinom, vendar so se vsi ti poskusi zanje končali brez škodljivih posledic. V takih primerih so opazovali somnolenco in blago sinusno tahikardijo. V postmarketinških študijah so poročali tudi o smrtnih primerih, pretežno takrat, ko je prišlo do kombinacije z alkoholom in/ali drugimi drogami.

NEKAJ DOMAČIH KLINIČNIH IZKUŠENJ Z UPORABO VENLAFAKSINA

Pacient M.K., rojen 1928, upokojenec iz Ljubljane, se zdravi pri svojem psihiatra že od l. 1977 zaradi ponavljajočih se epizod velike depresije. V intervalih, ki so različni po svoji dolžini, je prejemal eno izmed antidepresivnih zdravil. Dolge, tudi večletne remisije, je dosegel zlasti po zdravljenju s paroksetinom in klomipraminom (Anafranil). Vsako izmed uporabljenih zdravil je po nekem obdobju začelo popuščati. Remisijo smo poskušali znova doseči z zvišanjem odmerka ali zdravilom drugačne farmakološke učinkovitosti.

Pacientove depresivne epizode so po svoji simptomatiki zelo tipične. Najbolj ga prizadene pomanjkanje volje in iniciativnosti, ali njuna popolna odsotnost. V takšnem stanju je bil zadnjega pol leta v letu 2002, ko je obupal nad sabo s trditvijo, da mu zaradi starosti ni več mogoče pomagati. Videl se je že hudo depresivnega – kot enega izmed sorodnikov, ki je bil v domu za starejše prebivalstvo. Terapevt ga je spodbujal, da se ne bosta vdala in glede na lastnosti venlafaksina pacientu predlagal uvedbo EFECTIN ER 75 mg enkrat na dan. Zdravljenje s tem zdravilom je pacient pričel dne 27.01.2003. Po 14 dnevih zdravljenja je

poročal o dobri prenosljivosti zdravila brez stranskih učinkov, še posebej o zelo dobrem učinku na spremljajočo tesnobo. O tej je namreč potožil pri vseh dosedanjih načinih zdravljenja, zlasti pa v zadnjem obdobju, ko se mu je zdravlje postopoma poslabševalo. Po mesecu zdravljenja je bilo mogoče ugotoviti popoln umik depresivne simptomatike. Potrditev uspešnosti zdravljenja vidimo še posebej v dejstvu, da je spet pričel voziti avtomobil.

Pacient je imel zvišan krvni pritisk, ki pa ga je uspešno obvladal z antihipertoni-
kom (Olivin 2 x 1 tb). Krvni pritisk si je redno meril, ali pa je to opravila njegova
žena, upokojena višja medicinska sestra. V noči od 25. na 26. maj 2003 ga je zade-
la možganska kap po desni strani. Govor je prizadet, dizartičen, vendar razumljiv.
Rehabilitacijo, začeto v Inštitutu za rehabilitacijo v Ljubljani, nadaljuje doma.
Nevrolog je poklical pacientovega psihiatra zaradi nadaljevanja antidepresivne
terapije. Ta je odsvetoval nadaljevanje z venlafaksinom spričo vaskularnega
incidenta in priporočil amitriptilin (Amyzol) 3 x 25 mg.

Ob nedavnem obisku pacienta na domu je bil ta primerno razpoložen, dobro
motiviran za svojo rehabilitacijo. S terapevtom sta obžalovala, da je bilo treba
prekiniti z venlafaksinom, saj se pacient še sedaj pohvali z njegovim dobrim
zdravilnim učinkom.

Pacientka I. D., rojena 1948, stanujoča v okolici Ljubljane, je v psihiatrični tera-
piji od leta 1986. Njeno osnovno motnjo je mogoče opisati kot distimijo, ki pa se
je na čase poglobila do depresivne epizode. Za pacientko pa je bolj moteča spreml-
ljajoča ali pa samostojno nastopajoča anksioznost (kot generalizirana anksiozna
motnja), ki jo posebej obremenjuje kot anticipirajoča tesnoba. Tudi manjše
nevšečnosti pretvori v hudo stisko, občasno celo paniko, v kateri ji anksiolitik ne
pomaga. Občasno je posegla celo po alkoholu in v takšnem ekscesu poskušala
zadušiti naraščajočo tesnobo, seveda s telesnimi, zlasti pa moralnimi posledicami.

Psihiater zdravi svojo pacientko skupaj z njenim možem, po načelih dinamične
terapije parov. Zaradi stalno znižanega razpoloženja in anticipirajoče tesnobno-
sti se je pri pacientki odločil za bazično antidepresivno zdravilo (po nekaj
poskusih prenosljivosti, za amitriptilin 2 – 3 x 25 mg). Zaradi nespečnosti je
dodal še zolpidem (Sanval) 10 mg 1 tbl. zvečer. Kljub dobremu vplivu psihote-
rapevtskega zdravljenja v paru in opisani antidepresivni ter anksiolitični terapi-
ji pa skozi daljše obdobje ni bilo mogoče doseči popolne eutimičnosti in zmanj-
šanja tesnobnosti, zlasti njene anticipirajoče komponente. Približno na leto dni
smo doživeli pri pacientki alkoholni eksces. Vmes so onkologi pri njej izvedli
obojestransko mastektomijo.

Po proučitvi posebnih farmakoloških lastnosti venlafaksina je psihiater pacientki predlagal zdravljenje z EFECTIN ER- jem 75 mg 1 tbl. na dan. Z zdravljenjem je pričela dne 04.02.2003. Zdravilo še vedno jemlje. Po štirinajstih dneh od začetka zdravljenja je poročala o dobri prenosljivosti zdravila brez stranskih učinkov (nekaj prejšnjih anidepresivov je bilo prav zaradi njih treba zamenjati!). Z zdravilom smo odločilno vplivali na njeno anksioznost. Ni bilo več potrebe po občasnem anksiolitiku, niti ni bilo, do sedaj, alkoholnega ekscesa. Pacientka poroča tudi o povečanju svoje življenjske aktivnosti. Če ji čas kot ženi in babici dopušča, se spet vrača k slikanju, pri katerem pokaže zanimive amaterske sposobnosti. V paru z možem dobro napredujeta.

Pacientka O. N. je stara 40 let in dela v družinskem podjetju. Po rojstvu drugega otroka je prebolevala dolgotrajno depresivno epizodo, ki pa ni bila prepoznana, niti zdravljena. K psihiatru je prišla po pomoč nekaj let kasneje zaradi brezvoljnosti, a hkratne razdražljivosti in agresivnosti, kar je postalo moteče za celo družino. V intenzivni psihoterapevtski obravnavi je sicer uvidevala potrebo po spremembah, ki pa jih ni zmogla udejaniti. Predlagano terapijo z antidepresivi je sprejela in približno dve leti jemala moklobemid, po katerem dobro funkcionirala.

Po dveh letih pa je prišlo do poslabšanja, ki ga je pacientka opisala, kot da ima občutek, da ji zdravilo »več ne prime«. Pri zamenjavi z venlafaksinom je prišlo do hitrega izboljšanja depresivnega razpoloženja, pacientki je uspelo realizirati kar nekaj načrtovanih sprememb. Poročala je o dobrem počutju in o obilici energije, žal pa tudi o povečanju želje po hrani. Ker je v času jemanja venlafaksina pridobila več kot 10 kilogramov, je prosila, da bi zamenjala antidepresiv. Ob drugem antidepresivu (escitalopram) ji teža ne narašča več, z učinkom zdravila je zadovoljna.

Pacientka M. N., stara 50 let, je bila invalidsko upokojena zaradi ponavljajočih se anksiozno-depresivnih epizod, ki se kljub intenzivnemu zdravljenju z antidepresivi in anksiolitiki niso umirile. Sčasoma je postala še odvisna od anksiolitikov. Tudi po upokojitvi je iskala strokovno pomoč pri različnih psihiatrah in psihoterapevtih, saj so jo napadi anksioznosti in depresivne epizode občasno povsem onemogočili tudi pri vsakdanjih opravilih.

V letu 1999 se je po posvetu s tedanjo psihiatrinjo odločila, da bi poskušala opustiti čim več psihotropnih zdravil, pri tem pa je bila usmerjena v specialistično

ambulanto. V treh mesecih je postopoma opustila vse anksiolitike (urin je bil negativen), v ospredje pa so ponovno začele prihajati družinske težave. Z vedenjsko in sistemsko terapijo je dosegla večjo stopnjo avtonomnosti znotraj družine, s tem pa sprožila napetosti pri drugih članih, posebno pri možu. Ta je nekajkrat prišel na pogovor. Ko pa je postalo jasno, da se tudi od njega pričakuje nekaj sprememb, je »odstopil«. Pacientkine napetosti so se začele kazati v obliki telesnih težav, tudi kot alergije in hormonske motnje. Zaradi slednjih je dobila hormonsko terapijo. Občasno je imela napade hitrega bitja srca, ki so jih diagnosticirali kot supraventrikulatno tahikardijo.

Ko je možu predlagala razvezo zakona, je ta »znorel«, zato je predlog začasno umaknila. Posledično se je pri pacientki spet pokazala izrazita depresivnost z anksioznimi atakami. Predpisani antidepresiv (citalopram) je slabo prenašala, bilo ji je slabo. Sledil je recidiv z benzodiazepini. Predpisan ji je bil drugi antidepresiv (sertralin), ki ga je bolje prenašala, simptomatika je začela izzvenevati. Nekaj tednov kasneje je poročala, da se tega zdravila ne more navaditi, da ima občutek, da jo blokira in zmanjšuje njeno pripravljenost, da bi kaj naredila. Tudi tretjega predpisanega antidepresiva (tianeptina) se ni mogla navaditi. Občasno, ob hujših stresih, je vzela benzodiazepin. Pogosteje je telesno zbolevala. Ob nespremenjeni domači situaciji je sprejela predlog psihiatrinje za uvedbo venlafaksina. Glede na prejšnje izkušnje z antidepresivi, je psihiatrinja predlagala »polovične« doze. Ker je venlafaksin v Sloveniji registriran le v 75 mg kapsuli, se je pacientka naučila sama zmanjšati vsebnost kapsule. Venlafaksin dobro prenaša, odkar ga jemlje, nima potrebe po anksiolitiku. Depresivnost je izzvenela, pacientka pa jemlje zdravilo na opisan način že več kot pol leta.

SKLEPNA MISEL

Tako terapevti izpred obdobja, ko se je šele zastavila znanstvena psihofarmakoterapija kot tisti, ki so vstopili v stroko sredi njenega polnega zagona, se vesele napredka na kateremkoli segmentu psihiatrične terapije. Pacienti ob naših psihoterapevtskih, socioterapevtskih in rehabilitacijskih prizadevanjih najdejo medikament, ki postane njihov za dolgo obdobje, ali celo doživljensko. Predstavili smo venlafaksin (EFFECTIN ER), za katerega imamo v Sloveniji že precej izkušenj. S temi poudarjamo ustrezno pomembnost novega zdravila. Smo pa tudi skrbni nad njegovimi zdravilnimi ter stranskimi učinki.