

Venlafaksin XR'ın Hafif-Orta Dereceli Depresyondaki Etkinlik ve Güvenilirliğine İlişkin Açık Bir Araştırma

M. Emin CEYLAN*, E. ABAY**, A. AKKÖK*****, S. BİRSÖZ***, A. ÇELİKKOL****, N. DİLBAZ*****, H. ERKMEN*, Y.E. EVLİCE*****, S. KIRLI*****, İ. İÇELLİ*****, M. ÖZMEN*****, R. TÜKEL*****, S. ÜNAL*****

ÖZET

Amaç: Depresyonun ilaçla tedavisindeki ilerlemeler, venlafaksin gibi etki başlangıcı daha hızlı ve etkinliği daha yüksek olan yeni ilaçların geliştirilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Bu araştırmanın amacı, venlafaksin XR'ın hafif-orta dereceli depresyonu olan hastalardaki etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Araştırma popülasyonu, 13 merkezde ayaktan tedavi edilen hafif-orta derece depresif bozukluk kriterlerini karşılayan 18-65 yaşları arasındaki 183 hastayı kapsamaktadır. Hastalara 1-56 gün süreyle günde bir kez 75 mg venlafaksin XR uygulanmıştır. Yirmi beş hastada, ikinci haftadan itibaren doz 150 mg'a çıkarılmıştır. Yanıt, HAM-D total skorunda başlangıca kıyasla en azından % 50 düşüş olarak tanımlanmıştır.

Sonuçlar: Elli altıncı günde başlangıca kıyasla (medyan, 26; sınır değerler, 18-44) belirgin bir düşüş (medyan, 4; sınır değerler, 0-30) saptanmıştır. HAM-D skoru ikinci vizite katılan hastaların yalnızca % 6.6'ında % 50 oranında düşmüş, buna karşılık bu düşüşün oranı beşinci vizitte % 90.8 olmuştur. Düşüşlerin tümü istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.0001). Bulantı, anoreksi, baş ağrısı, terleme ve ağız kuruluğu, tedavi boyunca en sık gözlenen advers olaylardır. Yüz elli iki hasta (% 83) araştırmayı tamamlamıştır.

Değerlendirme: Elde ettiğimiz sonuçlar, venlafaksin XR'ın hafif-orta derece depresyonu olan ayaktan tedavi edilen hastalarda son derece etkili bir antidepresan ilaç olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler:

Düşünen Adam; 2003, 16(4): 196-202

SUMMARY

The advances in drug therapy of depression focused on the development of new drugs like venlafaxine that have a faster onset of action and a higher efficacy. The objective of this study was to assess the efficacy and safety profile of venlafaxine XR in patients with mild to moderate depression. The study population consisted of 183 outpatients aged 18-65 years from 13 centers who met the criteria for mild to moderate depressive disorder. Patients were administered venlafaxine XR 75 mg once daily through days 1-56. The dose was increased to 150 mg from the second week for 25 patients. A response was defined as a decrease in the HAM-D total score of at least 50 % from baseline. There was a marked decrease from baseline (median, 26; range, 18 to 44) to day 56 (median, 4; range, 0-30). HAM-D score of only 6.6% of the patients that attend the second visit reduce 50 % while this ratio increased to 90.3 % in the fifth visit. All reductions were statistically significant (p<0.0001). Nausea, anorexia, headache, sweating and dry mouth were the most frequently observed adverse events during the treatments. 152 patients (83 %) completed the study. Our results indicate that venlafaxine XR seems to be a very efficacious antidepressant drug in mild to moderate depressive outpatients.

Key words:

* Bakırköy Ruh ve Sinir Hastanesi, ** Edirne Tıp Fak., *** Akdeniz Üniv. Tıp Fak., **** Ege Üniv. Tıp Fak., ***** Ankara Numune Hastanesi, ***** Çukurova Üniv. Tıp Fak., ***** Uludağ Üniv. Tıp Fak., ***** Çapa Tıp Fak., ***** İnönü Üniv. Tıp Fak., ***** Celal Bayar Üniv. Tıp Fak., ***** I. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., ***** SSK Erenköy Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalları

GİRİŞ

Depresyon, sosyal fonksiyon ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde geniş kapsamlı etkilere sahip, yaygın, bazen fatal olabilen bir hastalıktır. Depresyona sıklıkla tanı konmaz ve tanı konması durumunda dahi tedavideki güçlük devam edebilir. Tedavi uygulanan hastalar için, ilaç tedavisi rahatsız edici yan etkilerle bağıntılı olabilir ve hastalığın yeterli biçimde tedavi edilmesini engelleyebilir (1). Depresyonun ilaçla tedavisindeki ilerlemeler, potansiyel olarak kanıtlanmış tedavilere (TCA'lar) kıyasla üstün olan yeni ilaçlar ve selektif serotonin (5-HT) geri alım inhibitörleri (SSRI) üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yeni antidepresan ajanlar aynı zamanda daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olmalı ve hastaların daha büyük bir kısmının tedaviye yanıt vermesini sağlamalıdır (2).

Venlafaksin hidroklorür (1-[2-dimetilamino]-1-[(4-metoksifenil) etil] sikloheksanol-HCl) merkezi sinir sisteminde nöronal serotonin (5-HT), noradrenalin (NA) ve daha düşük bir oranda dopamin geri alımını bloke etmektedir. Venlafaksin monoamin oksidaz üzerinde inhibe edici etkiye sahip değildir ve muskarinik, histaminik ya da α 1-adrenerjik reseptörlere affinitesi çok düşüktür ya da hiç affinite göstermez. Venlafaksin aynı zamanda, temel olarak daha sonraki NA geri alım inhibisyonuna bağlı olan hızlı bir etki başlangıcı sağlayabilir (3).

Bunun yanı sıra, venlafaksin CYP2D6 için SSRI'lara kıyasla 17-300 kat daha zayıf bir inhibitör etkiye sahiptir ve CYP3A4, CYP1A2 ya da CYP2C9 için spesifik bir inhibe edici kapasitesi yoktur (4,5). Bu nedenle, taşıdığı ilaç-ilaç etkileşimi riski düşüktür ve bu da çeşitli farklı ilaçlar arasında venlafaksini hastalar için iyi bir seçenek haline getirmektedir.

Venlafaksin XR, bir antidepresan olan venlafaksin (Effexor®) uzun salımlı bir formülasyonudur. Oral uygulamayı takiben, venlafaksin XR, gastrointestinal sistemden hızlı salımlı venlafaksin formülasyonuna kıyasla çok daha yavaş bir şekilde emilir; ancak bu iki formülasyon eğri altında kalan alan plazma düzeyi açısından biyoeşdeğerdir. Venlafaksin plazma yarılanma ömrü yaklaşık olarak 5 saattir; buna karşılık XR formülasyonunun uygulanmasını takiben venlafaksin ile görülen plazma yarı-

lanma ömrü yaklaşık 11 saattir (6). Uzun salımlı formülasyon için karakteristik olan bu farmakokinetik özellikler, venlafaksin günde tek doz halinde uygulanması için bir gerekçe oluşturmaktadır; oysa hızlı salımlı formülasyonun günde iki ya da üç kez uygulanması önerilmektedir (7).

Venlafaksin hem ayaktan, hem de yatarak tedavi edilen hastalardaki majör depresyon tedavisinde etkili olduğu daha önce gösterilmiştir. Fluoksetin, paroksetin, sertralin ve trisiklik antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda, venlafaksin bu ajanlara eşdeğer ya da onlardan daha yüksek bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8-11).

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, venlafaksin kullanımıyla bağıntılı en yaygın advers olayların bulantı, baş ağrısı, somnolans, ağız kuruluğu, sersemlik, uykusuzluk, konstipasyon, sinirlilik, anormal ejakülasyon/orgazm, asteni, terleme ve anoreksi olduğu saptanmıştır. Venlafaksin ile tedavi edilen bazı hastalarda nöbetler ortaya çıktığı bildirilmiştir. Nöbetlerin çoğu 150 mg/gün dozunda venlafaksin uygulanan hastalarda ortaya çıkmaktadır (3,12).

Bu araştırmanın amacı, venlafaksin XR'in hafif-orta derece depresyonu olan hastalardaki etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu, Türkiye'de ayaktan tedavi yapılan 13 psikiyatri kliniğinde yürütülen açık, karşılaştırmaz ve çok merkezli bir araştırmadır. Araştırma protokolü için uygun etik komite onayları alınmış ve araştırma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri, yerel düzenlemeler ve İyi Klinik Uygulamaları'na (GCP) uygun olarak yapılmıştır. Araştırmaya kaydedilmeden önce, tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onay alınmıştır.

Hasta seçimi

Araştırma popülasyonu, hafif-orta derece depresif bozukluk için DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterlerini karşılayan 18-65 yaşları arasındaki ayaktan tedavi edilen hastaları kapsamaktadır. Depresif bozukluk tanısı, hasta ile yapılan klinik görüşmeye dayanarak konmuştur.

Tablo 1. Her bir merkezde takip edilen hastaların sayısı ve yüzdesi.

Merkez	Hasta sayısı	%
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	8	4.4
Ankara Numune Hastanesi	20	10.9
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	14	7.7
Celal Bayar Üniversitesi	18	9.8
Çukurova Üniversitesi	19	10.4
Ege Üniversitesi	17	9.3
Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi	20	10.9
İstanbul Üniversitesi	12	6.6
İnönü Üniversitesi	19	10.4
Trakya Üniversitesi	14	7.7
Uludağ Üniversitesi	19	10.4
Tanımlanmamış	3	1.6
Toplam	183	100.0

Tablo 3. HAM-D skorunda zaman içinde görülen eğilim.

HAM-D ölçüğü total skoru	Sayı	Medyan değer	Sınır değerler	İstatistiksel analiz*
Birinci ziyaret	183	26	18-44	$z=-9.933$, $p<0.0001^a$
İkinci ziyaret	182	22	4-42	$z=-10.402$, $p<0.0001^b$
Üçüncü ziyaret	169	15	0-33	$z=-10.190$, $p<0.0001^c$
Dördüncü ziyaret	160	8	0-32	$z=-9.33$, $p<0.0001^d$
Beşinci ziyaret	152	4	0-30	$z=-10.692$, $p<0.0001^e$

*Wilcoxon signed rank test

a. birinci ve ikinci ziyaret; b. ikinci ve üçüncü ziyaret; c. üçüncü ve dördüncü ziyaret, d. dördüncü ve beşinci ziyaret; e. birinci ve beşinci ziyaret

Buna ek olarak, hastalar 21 maddelik Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HAM-D) en az 18 puanlık başlangıç skoruna sahip olmalı (13), tarama ve başlangıç ziyaretleri arasında % 20'den fazla azalma olmamalı ve depresyon semptomları çalışmaya dahil edilmeden önce en az 14 gün süre ile devam ediyor olmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda, gebelik için yapılan idrar testinin negatif olması ve araştırma boyunca tıbbi açıdan kabul edilebilir bir doğum kontrol yöntemi uygulamaları koşulu aranmıştır. Venlafaksine karşı bilinen duyarlılığı olan ve klinik olarak anlamlı herhangi bir karaciğer ya da böbrek hastalığı öyküsü veya tarama muayenesinde saptanan klinik olarak anlamlı bir anomalisi olan hastalar araştırma dışı bırakılmıştır. Aynı zamanda, akut intihar eğilimi bulunan, depresyonla bağıntılı olmayan önceden geçirilmiş ya da mevcut herhangi bir psikotik bozukluğu olan veya son bir yıl içinde ilaç ya da alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalar da

Tablo 2. Venlafaksin XR tedavisi ile birlikte uygulanan ilaç tedavileri.

İlaç	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Sedatif hipnotik	6	3.3	4	2.4	1	0.6	1	0.7
Anksiyolitik	11	6.0	14	8.3	10	6.3	5	3.3
Antidepresan	1	0.5	4	2.4	2	1.3	-	-
Antibiyotik	2	1.1	2	1.2	3	1.9	5	3.3
Analjezik	3	1.6	-	-	2	1.3	1	0.7
Antianjinal	-	-	-	-	1	0.6	-	-
Antihipertansif	1	0.5	1	0.6	-	-	-	-
Antidiyabetik	1	0.5	1	0.6	1	0.6	5	3.3
Antiromatizmal	1	0.5	1	0.6	-	-	1	0.7
Antihistaminik	3	1.6	2	1.2	-	-	-	-
Anti tiroid	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Antianemik	1	0.5	1	0.6	-	-	-	-
Antiülser	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Hormon	3	1.6	2	1.2	2	1.3	2	1.3

Tablo 4. HAM-D skorunda % 50 azalma görülen hastaların sayısı.

HAM-D skorunda % 50 azalma	Sayı	%
İkinci ziyaret	12	6.6
Üçüncü ziyaret	66	39.1
Dördüncü ziyaret	123	76.9
Beşinci ziyaret	138	90.8

araştırmaya dahil edilmemiştir. Herhangi bir araştırma ilacı, antipsikotik ilaç, lityum ya da venlafaksin dışındaki bir antidepresan ilaç kullanmaları durumunda hastalar araştırmaya kabul edilmemiştir. Hastanın araştırmadan önce en az bir ay süreyle stabil dozda alıyor olması halinde psikofarmakolojik olmayan ilaçların kullanımına izin verilmiştir.

Araştırma prosedürü

Başlangıçtan sonraki 7 gün içinde yapılan bir tarama ziyaretinde, araştırma için uygun olduğu kabul edilen hastalar, HAM-D ölçüğü, fizik muayene ve çocuk doğurma çağındaki kadınlar için gebelik testi uygulanarak tıbbi ve psikiyatrik öyküyü içeren bir araştırma öncesi değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Seçim kriterlerini karşılayan hastalara 1-56 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda venlafaksin XR uygulanmıştır. Yirmi beş hastada, iki haftalık tedaviden sonra doz 150 mg'a çıkarılmıştır. Hastalar,

Tablo 5. Venlafaksin XR'in etkinliği üzerinde cinsiyetin etkisi.

Cinsiyet	HAM-D skorunda % 50 azalma				Toplam	
	-		+		Sayı	%
	Sayı	%	Sayı	%		
Kadın	6	5.0	6	5.0	6	5.0
Erkek	8	24.2	8	24.2	8	24.2
Toplam	14	9.2	14	9.2	14	9.2

Ki-kare testi; $X^2=11.3899$, $p<0.001$

ilaçlarını sabah ya da akşam olmak üzere günde tek doz halinde almıştır. Çalışma ilacı dozunun azaltılması öncesindeki toplam tedavi süresi 8 hafta idi.

Araştırma değerlendirmeleri

Hastaların beş ziyaret sırasında değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmaya dahil edilme sırasında fizik muayene yapılmış ve 21 maddelik HAM-D ölçeği uygulanmıştır. HAM-D ölçeği, hasta ve hekimin ilacın etkinlik ve güvenilirliğine ilişkin değerlendirmelerini elde etmek üzere tedavinin 7, 14, 28 ve 56. günlerinde yapılması planlanmış olan her bir ziyarette de doldurulmuştur. Tüm hastalar, ilaç uygulamasıyla ilgili herhangi bir sorun gözlenmesi halinde tedavilerini yürüten hekimle iletişim kurmaları konusunda uyarılmıştır.

Güvenilirlik değerlendirmesi, bildirilen çalışma vakalarına dayanarak yapılmıştır. Çalışma vakası, hastanın araştırma sırasında herhangi bir zamanda araştırmacıya bildirdiği venlafaksin XR kullanımıyla ilgili herhangi bir olumsuz klinik deneyim olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar, her bir şikayeti, istenmeyen olayları kendi klinik deneyimlerine göre hafif, orta dereceli ve ciddi olarak sınıflandıran özel bir form kullanarak bildirmiştir. Ciddi istenmeyen olaylar 24 saat içinde araştırmacı ve sponsora bildirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, her bir klinikten elde edilen toplu verilere dayanarak yapılmıştır. Hasta grubu başlangıçtaki demografik veriler, önemli tıbbi öykü ve fizik muayeneye dayanarak tanımlanmıştır. Araştırmanın primer etkinlik değişkeni 21 maddelik HAM-D ölçeği üzerinde puanlanmıştır. Yanıt, HAM-D to-

Tablo 6. Araştırmacılara göre hastaların verdiği klinik yanıtın oranı.

Klinik yanıt	Sayı	%
Çok iyi	90	59.2
İyi	45	29.6
Orta	7	4.6
Yetersiz	5	3.3
Tanımlanmamış	5	3.3
Toplam	152	100.0

tal skorunda başlangıca göre en az % 50 oranında düşüş olarak tanımlanmıştır. Remisyon, <8 HAM-D skoru olarak tanımlanmıştır. Kalıcı yanıt, gözlemlenmesinde araştırmanın sonuna kadar sabit kalan ve en az 2 hafta boyunca devam eden bir yanıttır. Araştırmanın tamamlanmasından önce ayrılan hastaların etkinlik değerlendirmeleri, araştırma ilacının kullanıldığı son gün yapılmıştır.

HAM-D skorlarında başlangıca göre görülen azalma, Friedman testi ve Wilcoxon signed rank testi kullanılarak analiz edilmiştir. Hastaların kan basıncı ve kalp atım hızı değerleri de Friedman testi ile değerlendirilmiştir. Oranlardaki farklılıkların anlamlılık düzeyini değerlendirmek için X^2 testi kullanılmıştır.

Advers olaylar, şiddeti, araştırma ilacıyla ilişkisi ve ortaya çıkışının başlangıcına ilişkin bilgileri kapsayacak şekilde sıralanmıştır.

Tüm hipotez testleri çift yönlü olarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerin sonuçları, p değeri ≤ 0.05 olduğunda anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SAS (İstatistiksel Analiz Sistemi-Statistical Analysis System) ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Bu araştırmaya, 13 merkezde görev yapan araştırmacılar tarafından toplam 183 hasta kaydedilmiştir (Tablo 1). Değerlendirilen hasta sayısının 2, 3, 4 ve 5. ziyaretlerde sırasıyla 182, 169, 160 ve 152 olduğu saptanmıştır.

Tüm hastaların demografik verileri alınmıştır. Kadınların sayısı (% 78.7) erkeklere (% 21.3) kıyasla daha fazladır ve yaşları 18-65 arasında değişmekte-

Tablo 7. Zamana göre hastaların remisyon oranları.

Vizit	HAM-D skoru <8		HAM-D skoru >8		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
2	4	2.2	178	97.8	182	100.0
3	22	13.0	147	87.0	169	100.0
4	81	50.6	79	49.4	160	100.0
5	122	80.3	30	19.7	152	100.0

Tablo 8. Araştırma boyunca gözlenen advers olaylar.

Advers olay	2. vizit		3. vizit		4. vizit		5. vizit	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Bulantı	38	20.9	11	6.5	2	1.3	-	-
Anoreksi	16	8.8	6	3.6	2	1.3	-	-
İştah artışı	-	-	-	-	1	0.6	-	-
Güçsüzlük	15	8.2	3	1.8	1	0.6	-	-
İnsomnia	9	4.9	1	0.6	2	1.3	-	-
Başağrısı	15	8.2	6	3.6	1	0.6	-	-
Sersemlik	9	4.9	1	0.6	-	-	-	-
Tremor	3	1.6	1	0.6	-	-	-	-
Palpitasyon	5	2.7	-	-	-	-	-	-
Terleme	6	3.3	7	4.1	1	0.6	2	1.3
Konstipasyon	5	2.7	7	4.1	2	1.3	2	1.3
Diyare	2	1.1	-	-	-	-	-	-
Kilo kaybı	-	-	1	0.6	-	-	1	0.7
Kilo alma	-	-	-	-	1	0.6	-	-
Ağız kuruluğu	10	5.5	8	4.7	2	1.3	1	0.7
Ürinyasyon	1	0.5	-	-	-	-	-	-
sırasında ağrı	-	-	-	-	-	-	-	-
Seksüel disfonksiyon	3	1.6	6	3.6	5	3.1	6	3.9
Senkop	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Kas sertliği	-	-	-	-	-	-	1	0.7
Hipertansiyon	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Anksiyete	8	4.3	-	-	-	-	-	-
Dispne	1	0.5	-	-	-	-	-	-
Bulanık görme	3	1.6	3	1.8	2	1.3	1	0.7
Gastrik iritasyon	2	1.1	1	0.6	1	0.6	-	-
Tanımlanmamış	6	3.3	3	1.8	-	-	-	-

dir. Araştırma boyunca, venlafaksin XR tedavisinin yanı sıra en sık birlikte kullanılan ilaç grubunun anksiyolitikler olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Hastalar arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve kalp atım hızları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Hastaların başlangıçtaki HAM-D skorlarında medyan değer 26, sınır değerler 18-44 olmuştur. HAM-D skorunda zaman içinde görülen eğilim ve HAM-D skorunda % 50 azalma görülen hastaların sayısı sırasıyla Tablo 3 ve Tablo 4'de sunulmuştur.

Elli altıncı günde (medyan, 4; sınır değerler, 0-30),

Tablo 9. Şiddetine göre sınıflandırılan advers olaylar.

Şiddet	2. vizit		3. vizit		4. vizit		5. vizit	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hafif	37	48.1	26	68.4	10	58.8	10	71.4
Orta dereceli	31	40.3	10	26.3	7	41.2	4	28.6
Ciddi	9	11.7	2	5.3	-	-	-	-
Toplam	77	100.0	38	100.0	17	100.0	14	100.0

başlangıca (medyan, 26; sınır değerler, 18-44) göre belirgin bir düşüş mevcuttur. HAM-D skoru ikinci vizite katılan hastaların yalnızca % 6.6'sında % 50 oranında düşmüş, buna karşılık bu düşüşün oranı beşinci vizitte % 90.8 olmuştur. Düşüşlerin tümü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$). HAM-D skorunda % 50 düşüş gösteren hasta oranı kadınlar için % 95, erkekler için ise % 75.8 olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 5).

Araştırmacılara göre hastaların verdiği klinik yanıtların oranı Tablo 6'da gösterilmiştir. Araştırmacıların % 59.2'si ilacı "çok iyi olarak değerlendirmiş, buna karşılık % 3'ü yanıtın "yetersiz" olduğunu saptamıştır.

HAM-D skoru <8 olan hastaların oranı, 2., 3., 4. ve 5. vizitlerde sırasıyla % 2.2, % 13.0, % 50.6 ve % 80.3 olarak saptanmıştır.

Bulantı, anoreksi, başağrısı, terleme ve ağız kuruluğu, en sık gözlenen advers olaylardır (Tablo 8).

Hafif advers olayların, orta dereceli ve ciddi advers olaylara kıyasla anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır (Tablo 9).

Advers olayların % 49.9'u 2. vizitte de devam etmiştir (Tablo 10).

Hastaların % 75.7'si ilacın güvenilirliğini "çok iyi" olarak değerlendirmiştir (Tablo 11).

Tedaviyi 152 hasta tamamlamıştır (Tablo 12). Araştırmayı bırakma nedenleri şunlardan oluşmaktadır. Bir hastada hipotansiyon, bir hastada hipertansiyon ve takip sırasında kayıp, yetersiz yanıt, hastanın talebi ve protokolün ihlali.

Tablo 10. Advers olayların sonuçları.

Advers olayların sonuçları	2. vizit		3. vizit		4. vizit		5. vizit	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Ortadan kalkan advers olaylar	24	31.2	6	15.8	-	-	1	7.1
Devam eden advers olaylar	38	49.4	23	60.5	16	94.1	11	78.6
Takip edilen hastalar	2	2.6	2	5.3	1	5.9	-	-
Tanımlanmamış	13	16.9	7	18.4	-	-	2	14.3
Toplam	77	100.0	38	100.0	17	100.0	14	100.0

Tablo 11. Hastaların ilacın güvenilirlik değerlendirmesine göre dağılımı.

Güvenilirlik	Sayı	%
Çok iyi	115	75.7
İyi	27	17.8
Orta	2	1.3
Yetersiz	4	0.7
Tanımlanmamış	7	4.6
Toplam	152	100.0

Tablo 12. Araştırma boyunca kaydedilen ayrılma oranları.

Araştırmayı tamamlayan hastalar	Sayı	%
+	152	83.1
-	31	16.9
Toplam	183	100.0

TARTIŞMA

Ayaktan tedavi edilen hastalarla yapılan bu büyük ölçekli klinik çalışmada, venlafaksin XR'ın son derece etkili bir antidepresan ilaç olduğu gözlenmiştir. Zaman içinde ortalama HAM-D skorlarında belirgin bir düşüş sağlanmıştır (başlangıç skoru 26 olmasına karşın, 56 günlük tedaviden sonraki skor 4). Ortalama azalmanın, zaman içindeki tüm ara noktalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

Bu açık ve karşılaştırmaz çalışmada, araştırmacılar hastalardan gelen tüm şikayetleri ve olayın şiddetini kendi klinik kriterlerine dayanarak bildirmiştir. Otuz bir hasta araştırmadan erken dönemde ayrılmıştır. Herhangi bir fatal ya da ciddi advers olay bildirilmemiştir.

Ayaktan tedavi edilen depresif hastalarla yapılan çeşitli plasebo kontrollü çalışmalarda, venlafaksinin olağan etkili dozunun 75 mg/gün olduğu kanıtlanmıştır (12,14,15). Tüm araştırmalar, venlafaksin en azından bir etkinlik ölçütü açısından plaseboya kıyasla üstün olduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra, fluoksetin, paroksetin, sertralin ve trisiklik antidepresanlarla yapılan karşılaştırmalı araştırmalarda, venlafaksin bu ajanlara eşdeğer ya da onlardan daha yüksek bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (8-11).

Günde bir kez uygulanan venlafaksin XR'ın anti-depresan etkisi, daha önce iki plasebo kontrollü çalışmada ortaya konmuştur (16,17). Bu çalışmalardan birinde, venlafaksin etkinliği ve tolerabilitesi ayrıca hızlı salımlı venlafaksin formülasyonu ile karşılaştırılmıştır ve sonuçlar, venlafaksin XR'ın hızlı salımlı venlafaksin formülasyonuna kıyasla daha iyi bir tolerabiliteye sahip olabileceğini düşündürmektedir (17). Bir başka araştırmada, venlafaksin bir SSRI olan fluoksetin ile karşılaştırılmış ve iki ajanın tolerabilitelerinin eşdeğer olduğu saptanmıştır; buna karşılık venlafaksin etkinlik açısından fluoksetine kıyasla bazı avantajlara sahiptir. Genel tolerabilite için bir gösterge olarak göz önüne alınabilen advers olaylar nedeniyle araştırmadan ayrılma benzer biçimde her iki grupta da düşük sıklıkta ortaya çıkmıştır; venlafaksin XR ve fluoksetin için sırasıyla % 6 ve % 9'dir (7).

Venlafaksin XR'ın, depresyon tedavisi için tercih edilen ilk seçenek olarak yaygın biçimde kullanılan diğer SSRI'lara kıyasla daha büyük bir etkinliğe sahip olmasının nedenine ilişkin bazı açıklamalar bulunmaktadır (18). İlk açıklama, venlafaksin hem 5-HT, hem de NA geri alımını inhibe etmesidir. Stahl, ilgili olan iki ya da daha fazla etki mekanizmasına sahip antidepresanların, tek etki mekanizması yoluyla işlev yapan antidepresanlara kıyasla daha yüksek bir etkinlik gösterebileceği varsayımını ileri

sürmüştür (19). çift etkili bir antidepresan olan klo-
mipraminin SSRI'lara kıyasla daha yüksek remis-
yon oranları sağladığını göstererek bu hipotezi des-
tekleyen yayınlanmış klinik çalışma bildirimleri mev-
cuttur (20,21). Venlafaksin diğer SSRI'lara kıyasla
daha hızlı başlayan bir antidepresan etkiye sahip ol-
ması, venlafaksin tedavisini takiben elde edilen da-
ha yüksek remisyon oranları için bir başka açıklama
olabilir (7).

Yukarıda belirtilen avantajların tümü göz önünde
bulundurulduğunda, depresyon tedavisinde venla-
faksin trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lara yararlı
bir alternatif olabilir.

DEĞERLENDİRME

8 hafta süreli bu açık ve kontrolsüz çalışmada, ven-
lafaksin etkili ve iyi tolere edilen bir antidepresan
olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, et al: Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 12:19-30, 1997.
2. Montgomery SA: New developments in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 60(Suppl 14):10-15, 1999.
3. Ruelas EG, Martinez AD, Ruiz RN, et al: An open assesment of the acceptability, efficacy and tolerance of venlafaxine in usual care settings. *Curr Ther Res* 58(9):609-630, 1997.
4. Otton SV, Ball SE, Cheung SW, et al: Venlafaxine oxidation in vitro is catalysed by CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 41:149-156, 1996.
5. Ball SE, Ahern D, Kao J, et al: Venlafaxine effects on CYP2D6 dependent imipramine and desipramine 2-hydroxylation; comparative studies with fluoxetine and effects on CYP1A2, CYP3A4 and CYP2C9 (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 59:170, 1996.
6. Troy SM, Dilea C, Martin PT, et al: Bioavailability of once-

daily extended release (XR) venlafaxine compared with the im-
mediate release formulation in healthy adult volunteers. *Curr Ther Res* 8:492-503, 1997.

7. Rudolph LR, Feiger AD: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Aff Disorders* 5:171-181, 1999.
8. Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P, et al: Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 61(2):95-100, 2000.
9. Clerc GE, Ruimy P: A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 9:139-143, 1994.
10. Poirier MF, Boyer P: Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression: double-blind, randomized comparison. *Br J Psychiatry* 175:12-16, 1999.
11. Smeraldi E, Rizzo F: Double-blind, randomized study of venlafaxine, clomipramine and trazodone in geriatric patients with major depression. *Prim Care Psychiatry* 4:189-195, 1998.
12. Burnett FE, Dinan TG: Venlafaxine. Pharmacology and Therapeutic potential in the treatment of depression. *Human Psychopharmacology* 13:153-162, 1998.
13. Hamilton M: Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 6:278-296, 1967.
14. Mendels J, Johnston R, Mattes J, et al: Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose response study. *Psychopharmacology Bulletin* 29:169-174, 1993.
15. Shrivastava R, Cohn C, Crowder J, et al: Long term safety and clinical acceptibility of venlafaxine and imipramine in outpatients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 14:322-329, 1994.
16. Thase ME: Efficacy and tolerability of once daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 58:393-398, 1997.
17. Cunningham LA: Once daily venlafaxine extended, release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 9:157-164, 1997.
18. Olsson M, Marcus SC, Pincus HA, et al: Antidepressant prescribing practises of outpatient psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 55:310-316, 1998.
19. Stahl SM: Are two antidepressant mechanisms better than one? *J Clin Psychiatry* 58:339-340.
20. Danish University Antidepressant Group: Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology* 90:131-138, 1986.
21. Danish University Antidepressant Group: Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 18:289-299, 1990.