



Şekil 1. Venlafaksin kimyasal yapısı.

antidepresanlardan daha düşük bulunmuştur (Bolden-Watson ve Richelson 1993, Holliday ve Benfield 1995).

Venlafaksin düşük dozlarında sadece serotonin geri-alım blokajı yapar ve SSRI'lara benzer farmakolojik etkilere sahiptir. Orta ve biraz daha yüksek dozlarda hem serotonin hem de noradrenalin geri-alım inhibisyonu yaparken, yüksek dozlarda serotonin ve noradrenalin ilave olarak belirgin dopamin geri-alım inhibisyonu da yapar (Stahl 1998). Muskarinik kolin-erjik, H1-histaminerjik, α_1 , α_2 ve β -adrenerjik, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A}-serotonerjik, D₂- dopaminerjik ve benzo-diazepin reseptörleri ile etkileşmez (Muth ve ark. 1986, Cusack ve ark. 1994, Owens ve ark. 1997, Roseboom ve Kalin 2000). Venlafaksin 10 mmol/L'ye kadar konsantrasyonlarda, sıçan beyinde, in vitro koşullarda mono-amin oksidaz (MAO) A ve B'yi inhibe etmez (Muth ve ark. 1986). Bundan dolayı özellikle trisiklik antidepresanlarla tedavide karşılaşılan ve klinik kullanımı kısıtlayan problemler venlafaksinle tedavide söz konusu değildir (Lecrubier 1995, Rudolph ve Derivan 1996, Benkert ve ark. 1997, Roseboom ve Kalin 2000).

Venlafaksin klinik kullanımda akut verildiğinde etkili olan ve rahat tolere edilebilen doz aralığı 75-150 mg/gündür. Akut 225-375 mg/gün doz aralığında doza bağımlı bir şekilde giderek şiddetlenen ajitasyon, hipertansiyon ve terleme gibi noradrenerjik yan etki-ler görülmeye başlar. Venlafaksin akut 375 mg/günün üzerinde kullanılmaması gerekir. Uzun süreli kullanımda doz 300 mg/gün civarına kadar artırılabilir (Preskorn 1994).

VENLAFAKSİNİN FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Oral yoldan alınması sonrası venlafaksin gastrointestinal kanaldan iyi absorbe edilir. Sağlıklı gönüllülerde akut veya tekrarlayan 75 mg'lık oral dozun 2 saat sonrasında 0.1 mg/L'lik bir plazma konsantrasyonuna ulaştığı gözlenmiştir (Klamerus ve ark. 1992). Yemekle birlikte alınması biyoyararlanımını etkilemez (Troy ve ark. 1997). Absorpsiyonu izleyerek karaciğerde büyük ölçüde ilk-geçiş metabolizmasına uğrar ve aktif metaboliti olan O-demetilvenlafaksine (ODV) dönüşür (Holliday and Benfield 1995). ODV venlafaksinin major metabolitidir ve venlafaksine eşit düzeyde serotonin ve noradrenalin geri-alım inhibisyonu yapar (Preskorn 1994). Karaciğerde ODV'nin yanısıra N-demetilvenlafaksin ve N,O-didemetilvenlafaksin isimli iki minör ve farmakolojik olarak aktif metabolit daha oluşur. Değişmemiş venlafaksin, ODV ve diğer minör metabolitlerin büyük bir bölümü böbrekler yoluyla, çok az bir kısmı ise (yaklaşık %1.9) feçes yoluyla vücuttan uzaklaştırılır (Holliday ve Benfield 1995).

Venlafaksin plazma proteinlerine yaklaşık %30 oranında bağlanır (Klamerus ve ark. 1992). Kendisinin plazma eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 3-7 saat arasında, aktif metaboliti olan ODV'nin plazma eliminasyon yarılanma ömrü 8-13 saat arasında değişir (Preskorn 1994). 65 yaşın üzerinde yaşlılar venlafaksin iyi tolere ederler ve yaşlılarda da daha genç yaşlarda olanlara verilen dozlarda kullanılabilirliği bildirilmektedir (Rudolph ve Derivan 1996, Khan 1996). Sağlıklı gönüllülere göre renal yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlarda venlafaksin ve major metaboliti olan ODV'nin klerensi yaklaşık %50'ye kadar azalabilir. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda dozun ayarlanması gerekir (Troy ve ark. 1994, Holliday ve Benfield 1995).

ANKSİYETE VE VENLAFAKSİN

Venlafaksin esas olarak major depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Çeşitli plasebo-kontrollü çalışmaların sonuçları onun depresyon tedavisinde etkili bir ilaç olduğunu açık bir şekilde ortaya koymuştur (Khan ve ark. 1991, Schweizer ve ark. 1991, Mendels ve ark. 1993, Guelfi ve ark. 1995, Holliday ve Benfield 1995). Bu makalede venlafaksin depresyon dışında kalan başka psikiyatrik rahatsızlıklarda, özellikle anksiyetede etkinliği üzerinde durulması amaçlanmıştır. Bu nedenle asıl kullanım alanı olan depresyon tedavisindeki yerinden söz edilmeyecektir.

Bu ekin ilk makalesinde anksiyetenin nörobiyoloji geniş olarak incelenmiş ve gerek noradrenerjik

taydı. Çalışmanın sonuçları venlafaksinın çalışmada kullanılan tüm dozlarının doza bağımlı bir şekilde HAM-AS'larında plaseboya göre istatistikçe anlamlı seviyede düşüşler yaptığına ve etkilerin 24. haftada devam ettiğine işaret etmektedir. Bu araştırmada elde edilen ilginç bulgulardan biri de venlafaksinın anksiyete giderici etkinliğin başlama süresinin doza bağımlılık göstermesidir. Venlafaksinın 150 mg/gün'lük dozu ile anlamlı anksiyete giderici etki 1. haftadan itibaren görülürken, bu süre 75 mg/gün'lük dozda 2 veya 3. haftaya, 37.5 mg/günlük dozda ise 4. haftaya kadar uzamaktadır.

Yukarıdaki çalışmaların sonuçları venlafaksinın YAB tedavisinde, ortalama 150 mg/gün doz aralığında, 1-2 haftada başlayan ve 6 aya kadar uzayabilen bir etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir.

Panik bozukluğunda venlafaksin kullanımı

Panik bozukluğu anksiyete semptomlarından birinin veya birkaç tanesinin şiddetli bir şekilde aniden ortaya çıkması ve bu durumun beklenmedik zaman ve mekanlarda yineleyerek devam etmesi ile karakterize bir anksiyete bozukluğudur. Panik bozukluğu anksiyete beklentisine ve panik ataklarla ilişkili olabilecek durum ve yerlerden kaçınmaya (yere ve duruma özgül fobiler) neden olabilir (Ninan 2000, Köroğlu 2001). Paroksetin ve sertralin gibi SSRI'lar, alprazolam gibi benzodiazepinler ve imipramin gibi trisiklik antidep-resanlar panik bozukluğunun tedavisinde kullanılmaktadır (American Psychiatric Association 1998).

Geraciotti (1995) panik bozukluğu olan 4 hastalık bir grupta 50-75 mg/gün venlafaksin tedavisi ile panik atakların tümüyle düzeldiğini rapor etmiştir.

Pollack ve arkadaşları (1996) 8 hafta süreli çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmada venlafaksinın panik bozukluğu üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmada panik bozukluğu olan 25 depresif hastadan 13 tanesine ortalama 156 mg/gün dozunda venlafaksin verilirken, geri kalan 12 hasta plasebo almıştır. İlacın ve plasebonun etkileri HAM-AS ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları venlafaksin alan grupta plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde panik bozukluğu belirtilerinde iyileşme olduğuna işaret etmektedir.

Papp ve arkadaşları (1998) 10'u bayan 13 panik bozukluğu olan hastada ortalama 93 mg/günlük dozda venlafaksinın etkilerini 10 hafta süre ile incelemişlerdir. Çalışma esnasında 2 hasta yan

etki-ler, 2 hasta ise uyunç bozukluğu nedeni ile çalışmadan çıkarılmış ve değerlendirme 9 hasta üzerinden yapılmıştır. Venlafaksin ortalama 47 mg/gün dozunda tüm hastalarda panik atakları tümüyle engellemiştir.

Panik bozukluğunda venlafaksinın etkilerini inceleyen çalışmalardan elde edilen en ilginç bulgu venlafaksinın YAB'ye göre daha düşük dozlarında panik bozukluğa iyi gelmesidir. Bununla beraber venlafaksinın panik bozukluktaki etkisini değerlendiren çalışmalar YAB üzerine etkisini değerlendirenlere göre gerek yöntem gerekse denek sayısı bakımından daha yetersiz görünmektedir ve panik bozukluğunda venlafaksinın etkisini daha iyi değerlendirebilmek için daha fazla sayıda denek içeren ilave plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sosyal fobilerin tedavisinde venlafaksin kullanımı

Sosyal fobi tanımadık insanlarla karşılaşıldığında ya da başkalarının gözünün üzerinde olabileceği, bir ya da birden fazla toplumsal ya da bir eylemi gerçekleştirdiği durumlardan belirgin ve sürekli bir korku duyma ile karakterizedir. Kişi, küçük duruma düşeceği ya da utanç duyacağı bir biçimde davranacağı endişesi içindedir ve bu endişe içinde eylemi yapmaktan kaçınır. Bu şiddetli korku ve kaçınma davranışı aynı zamanda şiddetli bir anksiyete ile birliktedir (Köroğlu 2001). Paroksetin gibi bazı SSRI'lar, klonazepam gibi benzodiazepinler, fenelzin gibi irreversible monoamino oksidaz (MAO) inhibitörleri ve brofaromin gibi reversibl MAO inhibitörleri sosyal fobilerin tedavisinde kullanılabilir (Liebowitz 1999, Ninan 2000).

Venlafaksinın sosyal fobide etkili olabileceğine işaret eden kısıtlı sayıda araştırma yapılmıştır. Kelsey (1995) sosyal fobisi olan ve daha önce SSRI'lar ile tedaviye yanıt vermeyen veya SSRI'lar tolere edemeyen 9 hasta üzerinde gerçekleştirdiği açık uçlu (open-label) bir çalışmada ortalama 146.5 mg/gün dozunda verilen venlafaksinın tedavinin 4. haftasından başlayarak 12 hafta süre ile sosyal fobi belirtilerini istatistikçe anlamlı bir şekilde iyileştirdiğini gözlemlemiştir.

Altamura ve arkadaşları da (1999) yine daha önce SSRI'lara yanıt alınmayan 7'si kadın 12 sosyal fobili hastada venlafaksinın etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada venlafaksin hastalara 112.5 mg/gün ile 187.5 mg/gün arasında değişen dozlarda 15 hafta boyunca verilmiş ve bu sürenin sonunda hastalar Liebowitz Sosyal Anksiyete Ölçeği kullanılarak tedavi öncesi durumlarına göre değerlendirilmiştir.

yapabileceği bazı değişikliklerin de anksiyete giderici etkilerinde rolü olabilir.

Antidepresanların kronik uygulamaları esnasında sıçan beyinde b-adrenerjik reseptörlere bağlı adenilat siklaz (bAR-AS) enzim sistemini duyarısızlaştırdığı ve buna bağlı olarak b-adrenerjik reseptörlerin sayısında azalma yaptığı bilinmektedir (Mobley ve Sulser 1981). Bu etki venlafaksin gibi noradrenalin gerilimini inhibe eden antidepresanlarda SSRI'lara göre daha belirgindir (Roseboom ve Kalin 2000). Bununla beraber, yapılan deneysel çalışmalarda, 10-14 gün süre ile kronik venlafaksin verilmesinin şaşırtıcı bir şekilde bAR-AS enzim sisteminde herhangi bir değişiklik oluşturmazken, p-klorfenilalenin verilerek serotonin deplesyonu yapılan sıçanların beyinlerinde kronik venlafaksin verilmesi ile bAR-AS duyarısızlaşması ve reseptör sayısında azalma gözlenmiştir (Yardley ve ark. 1990, Nalepa ve ark. 1998). b-adrenerjik reseptörlerde uyarılmanın taşikardi, palpitasyonlar ve tremor gibi sempatik semptomlarının ortaya çıkmasında rolü vardır ve propranolol gibi non-selektif b-adrenerjik reseptör blokörleri özellikle durumsal anksiyetede ortaya çıkan sempatik semptomların kont-rol altına alınması için kullanılırlar (Smith 1992). Venlafaksin bAR-AS sisteminde yaptığı duyarısızlaşma ve buna bağlı reseptör sayısındaki azalmanın bazı anksiyete belirtilerinin hafifletilmesine katkısı olabilir. Ancak bu iddia oldukça spekülatif ve nöropsikofarmakolojik araştırmalarla teyid edilmesi gerekir.

Kronik venlafaksin uygulaması sıçan beyinde Ca²⁺-kalmodulene bağımlı protein kinaz II aktivitesini artırır (Popoli ve ark. 1995). Bu ikinci ulak ve enzim sisteminin aktivasyonu presinaptik 5-HT otoresptörlerin duyarısızlaşması vasıtasıyla presinaptik sinir uçlarından serotonin salıverilmesini artırır. SSRI'lar da benzer etkilere sahiptir (Roseboom ve Kalin 2000). Bu ekin 2. makalesinde de belirtildiği gibi, serotonin beyin bazı spesifik bölgelerinde anksiyolitik etkinliğe sahiptir ve bu bölgelerde oluşan bir defisit serotonin etkinliğinde azalmaya bağlı olarak anksiyete semptomlarına neden olabilir (Nutt 2001). Venlafaksin Ca²⁺-kalmodulene bağımlı protein kinaz II üzerinden serotonerjik etkinliği artırmasının anksiyolitik etkilerinde rolü olabilir.

Kortikotropin salıverici faktör (KSF) 41 aminoasid içeren bir peptiddir ve strese karşı organizmada oluşan endokrin, otonomik ve davranışsal yanıtlar sırasında ortaya çıkar. Deney hayvanlarında beyine

KSF verilmesi anksiyete ve depresyonun somatik belirtilerinin görülmesine neden olur. Venlafaksin beyin KSF sisteminin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir ve bunun ilacın anksiyolitik etkinliğine katkısı olabilir (Roseboom ve Kalin 2000).

Yukarıda üzerinde durulan etki düzenekleri ayrı ayrı veya birlikte venlafaksin anksiyetede tedavi edici etkilerine katkı sağlayabilir. Ancak venlafaksin anksiyolitik etki düzeneginin net bir şekilde ortaya konabilmesi için ilave nöropsikofarmakolojik çalışmalara gereksinim vardır.

VENLAFAKSİNİN KLİNİKTE KULLANIM GÜVEN-LİĞİ Güvenlik aralığı ve aşırı doz

Venlafaksin tedavi edici dozu ile toksik dozu arasındaki aralık (güvenlik aralığı) trisiklik antidepresanlara göre oldukça yüksektir ve venlafaksin doz aşımı bakımından trisiklik antidepresanlara göre daha güvenli bir ilaç olarak kabul edilmektedir (Khan 1996, Benkert ve ark. 1997). Litaratürde venlafaksin tedavisi için kabul edilen dozlarından daha fazlasını alan 14 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların büyük çoğunluğu tedavi edici dozun biraz üzerinde venlafaksin almışlar ve sedasyon dışında ciddi bir problem yaşamamışlardır (Rudolph ve Derivan 1996).

Henüz venlafaksin ile doz aşımına bağlı ölüm vakası bildirilmemiştir. Venlafaksin 50 mg'lık tabletinden 26 adet (1.3 g) alan 40 yaşında bir bayan hastada sadece epileptik nöbet oluşmuş ve hasta daha başka klinik belirti göstermeden ve durumu daha da kötüleşmeden düzelmiştir (White ve ark. 1997). Naproksen ve levotiroksin ile birlikte bir defada 2.75 g venlafaksin alan başka bir olguda da epileptik nöbet ve EKG'de QT intervalinde 500 mili saniyeye kadar uzama gözlenmiştir. Bu hastada solunum desteğine gereksinim duyulmuş ve zaman içinde hayatı tehdit eden daha belirgin semptomlar oluşmadan düzelmiştir (Rudolph ve Derivan 1996). Bir seferde oldukça yüksek doz venlafaksin alan bir başka olgu da Fantasky ve Burkhart (1995) tarafından rapor edilmiştir. 41 yaşındaki bayan hasta 500 mg difenhidramin ve 50 mg tiyotiksin ile birlikte 4.5 g venlafaksin almıştır. Bu hastada ciddi santral depresyon gelişmiş ve entübe edilmiştir. Ayrıca sistolik ve diastolik kan basıncında artış ve sinüs taşikardisi gelişmiştir. Hastaya gastrik lavaj ve aktif kömür tedavisi uygulanmıştır. İlacın alımını izleyen bir kaç saat sonra hastanın bilinci açılmış ve 9 saat sonra ekstübe edilmiştir.

- Benkert O, Gründer G, Wetzel H (1997) Is there an advantage to venlafaxine in comparison with other antidepressants. *Human Psychopharmacol*, 12:53-64.
- Bolden-Watson C, Richelson E (1993) Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci*, 52:1023-1029.
- Cusack B, Nelson A, Richelson E (1994) Binding of antidepressants to human brain receptors: Focus on newer generation compounds. *Psychopharmacology*, 114:559-565.
- Danjou P, Hackett D (1995) Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 2):15-20.
- Davidson JRT, DuPont RL, Hedges D ve ark. (1999) Efficacy, safety and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 60:528-535.
- Davidson JRT (2001) Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11):46-50.
- Diamond S (1995) Efficacy and safety profile of venlafaxine in chronic headache. *Headache Quart*, 6:212-214.
- Ereshesky L (1996) Drug-drug interactions involving antidepressants: Focus on venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2):37-49.
- Fantaskey A, Burkhart KK (1995) A case report of venlafaxine toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*, 33:359-361.
- Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: Focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 56:574-579.
- Ferguson J, Khan A, Kucharik R ve ark. (1994) A placebo-controlled comparative study of the effects of blood pressure and antidepressant efficacy of venlafaxine and imipramine (abstract). *Neuropsychopharmacology*, 10:117.
- Findling RL, Swartz MA, Flannery DJ ve ark. (1996) Venlafaxine in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: An open clinical trial. *J Clin Psychiatry*, 57:184-189.
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL ve ark. (2000) Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*, 283:3082-3088.
- Geraciotti TD (1995) Venlafaxine treatment for panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry*, 56:408-410.
- Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA ve ark. (1995) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 52:53-60.
- Guelfi JD, White C, Hackett D ve ark. (1995) Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry*, 56:450-458.
- Hackett D (2000) Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand*, (Suppl 406):30-35.
- Hascoet M, Bourin M, Colombel MC ve ark. (2000) Anxiolytic-like effects of antidepressants after acute administration in a four-plate test in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 65:339-344.
- Hedges D, Reimherr FW, Rogers A ve ark. (1995) An open trial of venlafaxine in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacol Bull*, 31:779-783.
- Holliday SM, Benfield P (1995) Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs*, 49:280-294.
- Kelsey JE (1995) Venlafaxine in social phobia. *Psychopharmacol Bull*, 31:767-771.
- Kelsey JE (2000) Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 12(Suppl 1):81-84.
- Khan A, Fabre LF, Rudolph R (1991) Venlafaxine in depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull*, 27:141-144.
- Khan A (1996) Overall safety profile of venlafaxine: commentary. *J Clin Psychopharmacol*, 16(Suppl 2):59-61.
- Klamerus KJ, Maloney K, Rudolph RL ve ark. (1992) Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol*, 32:716-724.
- Köroğlu E (2001) Amerikan Psikiyatri Birliği: Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması Elkitabı, Yeniden Gözden Geçirilmiş, 4. Baskı (DSM-IV-TR), Amerikan Psikiyatri Birliği, Washington DC, 2000'den çeviri. Ankara, Hekimler Yayın Birliği.
- Leclubier Y (1995) Clinical utility of venlafaxine in comparison with other antidepressants. *Int J Clin Psychopharmacol*, 10(Suppl 2):29-35.
- Liebowitz MR (1999) Update on the diagnosis and treatment of social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 60:22-26.
- Mendels J, Johnston R, Mattes J ve ark. (1993) Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxine in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull*, 29:169-174, 1993.
- Mobley PL, Sulser F (1981) Down-regulation of the central noradrenergic receptor system by antidepressant therapies: Biochemical and clinical aspects. *Antidepressants: Neurochemical, Behavioral, and Clinical Perspectives*. Enna SJ, JB Malick, E Richelson (Ed), New York, Raven Press, s.31-51.
- Muth EA, Haskins JT, Moyer JA ve ark. (1986) Antidepressant biochemical profile of the novel bicyclic compound Wy-45,030, an ethyl cyclohexanol derivative. *Biochem Pharmacol*, 35:4493-4497.
- Nalepa I, Manier DH, Gillespie DD ve ark. (1998) Lack of beta adrenoceptor desensitization in brain following the dual noradrenaline and serotonin reuptake inhibitor venlafaxine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 8:227-232.
- Ninan PT, Knight B, Kirk L ve ark. (1998) A controlled trial of venlafaxine in trichotillomania: Interim phase I results. *Psychopharmacol Bull*, 34:221-224.
- Ninan PT (2000) Use of venlafaxine in other psychiatric disorders. *Depress Anxiety*, 12(Suppl 1):90-94.
- Nutt D (2001) Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 62(Suppl 11):22-27.
- Owens MJ, Morgan WN, Plott SJ ve ark. (1997) Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther*, 283:1305-1322.