DESVENLAFAKSIN

– kratak prikaz antidepresiva iz klase
selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja
serotonina i noradrenalina SNRI

Srdan Milovanović^{1,2}
Milan Latas^{1,2}

- 1 Medicinski fakultet,
Univerzitet u Beogradu,
Beograd, Srbija
- 2 Klinika za psihijatriju,
Klinički centar Srbije,
Beograd, Srbija

UDK: 13.020.30:355.3.921

doi: 10.5937/engrami2001102L

Kratak sadržaj

U radu je prikazan desvenlafaksin, pripadnik grupe dvostrukih inhibitora ponovnog preuzimanja i noradrenalina (NE) i serotonina (5HT), u grupu koju spadaju takođe venlafaksin, duloksetin, milnacipran. Prikazana je farmakokinetika i farmakodinamika, indikacija i specifičnosti primene desvenlafaksina u domenu seksualne disfunkcije, primene u perimenopauzi i menopauzi, bolnim sindromima. Posebno je istaknut komorbiditet i interakcije, potom sigurnost i podnošljivost, kao i predoziranje. Dokazano antidepresivno desvenlafaksina dejstvo sa dvojnomo osnovom delovanja na serotonin i noradrenalin, potencijalno dobro anksiolitičko dejstvo, odlična bezbednost kada se ordinira u odraslom

životnom dobu, te široki prostor za komedikaciju i komorbiditet, kao i jednostavno doziranje čine ovaj antidepresiv dobrim izborom pogotovo kada se radi o umerenim do srednje teškim oblicima depresije.

Ključne reči:

desvenlafaksin, venlafaksin, antidepresiv, SNRI

Pored antipsihotika, antidepresivi (timeretici, timoleptici) predstavljaju drugu veliku grupu pravih psihofarmakoloških sredstava. Period od 1952. do danas karakteriše se porastom interesovanja za otkrićem i sintezom sve specifičnijih antidepresivnih sredstava, ali isto tako i kolebanjem oduševljenja za sredstva iz reda antidepresiva različitog hemijskog porekla^[1].

Robicek (Robitzek) i saradnici dali su prve opise o uticaju ipronijazida na raspoloženje tuberkuloznih bolesnika. Iste godine (1952) Zeler (Zeller) i saradnici došli su do otkrića da ipronijazid inhibuje aktivnost enzima monoaminooksidaze. S obzirom da je primećeno retko ali ozbiljno oštećenje jetre nakon primene ipronijazida, sintetisani su izo-karboksazid, nijalamid i fenelzin, potom tranilcipromin i pargilin. S obzirom na neselektivnost i interakciju sa tiraminom koja bi mogla da dovede do potencijalno opasnih hipertenzivnih kriza, izdvojio se nakon 40 godina reverzibilni

selektivni inhibitormonoaminooksidaze A – moklobemid, sintetisan kao antilipemik ili antibiotik^[2]. S obzirom na mehanizam akcije tj. da primena vodi do porasta nivoa noradrenalina, dopamina i serotonina u neuronima i sinaptičkim vezikulama, da dovodi do porasta ekstracelularnog nivoa monoamina, te nishodne regulacije beta 3 adreneričnih receptora delovalo je da otkriven izuzetno potentan i sveobuhvatan antidepresiv. Ipak početna euforija slična primeni iproniazida je spasla i praktično od 50-tih godina prošlog veka do kraja 80-tih, suverenu primenu u terapiji depresije su zauzimali po hemijskog strukturi triciklični i tetraciklični antidepresivi. Tendeca je bila da se medikamenti širokog spektra dejstva zamene sa psihofarmacima sa selektivnijom akcijom prevashodno na serotonin.

Prvi inhibitor, koji je registrovan iz grupe selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI) je bio zimelidin, a povučen je iste godine kada je i uveden 1982. godine zbog toksičnih efekata. Ovaj događaj je u izvesnoj meri usporio razvoj i registraciju drugih lekova iz ove grupe^[1]. Naredne godine je patentiran i fluvoksamin (1983 god.). Prvi rad koji govori o otkriću fluoksetina se pojavljuje 1974.^[3] dok se prvi rad o kliničkoj efikasnosti objavljuje 1985. godine^[4]. Ova grupa SSRI nije zahtevala nikakve dijetetske restrikcije i bila je kardiološki značajno bezbednija u odnosu na tri- i tetraciklike. Kraj XX veka u tera-

piji depresije ističe potrebu za dualnom akcijom, prevashodno na noradrenalin i serotonin. Inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors -SNRIs) blokiraju presinaptičko preuzimanje serotonina i noradrenalina, što ima za primarni efekat povišene nivoe oba neurotransmitera.

Stereohemija ili hiralnost molekula leka je od velikog značaja kada je reč o farmakokinetici leka. Mnoga psihoaktivna sredstva postoje u formi racemata – miksture dva izomera (npr. 50 : 50) tj. sastoje se iz dva ili više stereoizomera ili enantiomera koji imaju različite uticaje na biološki supstrat. Iako enantiomeri imaju identične fizičko-hemijske karakteristike, često se prepoznaju kao raznorodne celine od strane biološke osnove i mogu se razlikovati po afinitetu interakcije sa transportnim proteinima, metaboličkim enzimima, mestima farmakološkog dejstva. Kao posledica toga, jedan enantiomer može posedovati značajnu farmakološku efikasnost, dok drugi stereoizomer može biti bez efekata ili pak uzrokovati suprotan efekat. Jedan izomer može modifikovati efekte drugog.

Razvoj lekova koji su pojedinačni izomeri može imati prednosti nad racematskom miksturom. Potencijalne prednosti obuhvataju manje kompleksan ili više selektivan farmakološki profil, što nosi potencijal za poboljšanje terapijskog indeksa, jednostavniji far-

makokinetički profil, smanjeni potencijal za kompleksne interakcije sa drugim lekovima i bolje definisan odnos između koncentracije leka u plazmi i samog efekta tj. efikasnosti. Primeri za racematske miksture koje se nalaze u praksi su npr. metadon, metilfenidat, bupropion, venlafaksin, fluoksetin i citalopram. Skori primeri uspešne primene pojedinačnih izomera su escitalopram i desvenlafaksin.

Venlafaksin i desvenlafaksin

Venlafaksin pripada feniletilaminima (biciklični feniletilamin) a sintetisan je 1981. godine.

Nakon što je utvrđena efikasnost u odnosu na placebo, prvobitna formulacija venlafaksina sa trenutnim oslobađanjem (IR) odobrena je od FDA 1994. za lečenje velikog depresivnog poremećaja. Mikrokapsulirana formulacija sa produženim oslobađanjem (XR) uvedena je 1997. godine, što je omogućilo doziranje jednom dnevno. Formulacija produženog oslobađanja sukcinatne soli O-desmetilvenlafaksina, glavnog aktivnog metabolita venlafaksina, odobrena je od strane FDA za lečenje velikog depresivnog poremećaja početkom 2008. godine (Milovanović & Latas, u štampi)^[5,6]. Danas su dostupne generičke formulacije venlafaksina i desvenlafaksina.

Desvenlafaksin je sukcinatna so i glavni metabolit venlafaksina i postoji kao racemska (R + S) smeša. Desvenlafaksin je označen kao RS-4- [2-dime-

tilamino-1- (1-hidroksicikloheksil) etil] fenol a empirijska formula je $C_{16}H_{25}NO_2$ (slobodna baza) i $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot C_4H_6O_4 \cdot H_2O$ (sukcinat monohidrat). Desvenlafaksin sukcinat monohidrat ima molekulsku masu 399,48. Afinitet desvenlafaksina za serotoninergičke receptore može se prikazati relativno većom inhibicijom 5-HT u poređenju sa noradrenalinom.

Farmakodinamika

Venlafaksin i desvenlafaksin inhibiraju unos 5HT i noradrenalina u neuronu u in vitro uslovima. Pored nedostatka afiniteta prema muskarinskim, histaminskim 1 (H1) i adrenergičkim receptorima, ni matični lek ni metabolit ne utiču na aktivnost natrijumovih kanala. Venlafaksin i desvenlafaksin ne inhibiraju aktivnost monoaminskih oksidaza. Studije in vitro pokazale su da je desvenlafaksin deset puta selektivniji za serotonin nego noradrenalin, što ga čini sličnim duloksetinu. Iznenadjuće, lek iz kojeg potiče desvenlafaksin, venlafaksin, ima veći afinitet prema serotoninu 30 puta veći u odnosu na noradrenalin.

Opšte je mišljenje da relativni afiniteti venlafaksina za inhibiciju unosa 5-HT i noradrenalina stoje u osnovi direktne veze doza-odgovor. Konkretno, venlafaksin je u osnovi SSRI u najnižoj terapijskoj dozi (75 mg/dan) a noradrenergički efekti se progresivno povećavaju kako se doza povećava. Venlafaksin, a i desvenlafaksin, u većim dozama, pose-

duju na osnovu in vitro ispitivanja i slabu inhibiciju ponovnog preuzimanja dopamina. Međutim, ovaj efekat verovatno nije klinički značajan u uobičajenim terapijskim dozama. Uobičajeno, nakon primene venlafaksina nivo venlafaksina je oko polovine nivoa desvenlafaksina. Postoji i varijabilnost zavisno da li je pacijent koristi neki drugi medikament koji je CYP2D6 inhibitor, što menja odnos koncentracije u plazmi u korist venlafaksina i na taj način smanjuje relativnu količinu inhibicije noradrenalina. Varijabilnost u nivoima koncentracije venlafaksina i desvenlafaksina u plazmi je moguća i zbog genetskih polimorfizama za CYP2D6 pa tako slabi metabolizeri imaju više venlafaksina a manje aktivnog metabolita desvenlafaksina. Zbog toga je teško predvideti koliko inhibicije noradrenalina postizemo sa određenom dozom venlafaksina, kod konkretnog bolesnika u realnom vremenu, dok je navedeno bolje predvidljivo kod samog desvenlafaksina^[7]. U konkretnom slučaju noradrenergična akcija je bolje definisana kod desvenlafaksina. Kod osoba koje smatraju normalnih metabolizera koje upotrebljavaju venlafaksin oko 70 % aktivne supstance se metaboliše u desvenlafaksin^[8].

Oralno primenjeni venlafaksin i desvenlafaksin dobro se apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta i prolaze kroz obiman metabolizam prvog prolaska u jetri. Tokom terapije venlafaksinom, desvenlafaksin se nakuplja u većim kon-

centracijama (obično oko dvostruko veće) od matičnog leka. Zato se može reći da desvenlafaksin čini većinu terapijske aktivnosti venlafaksina^[2]. Istovremena primena sa hranom smanjuje brzinu, ali ne i stepen apsorpcije IR formulacije i ne menja značajno apsorpciju venlafaksina XR ili desvenlafaksina. Najviša koncentracija u plazmi postiže se u roku od 2 do 3 sata nakon uzimanja IR formulacije venlafaksina. Tokom terapije XR formulacijom, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 5,5 sati za venlafaksin i 9 sati za desvenlafaksin. U poređenju sa početnom formulacijom, terapija venlafaksinom XR rezultira nižim najvišim koncentracijama u plazmi i ravnomernijom krivuljom koncentracije leka u plazmi u poređenju sa IR venlafaksina i uz istovremeno identičnu bioraspoloživost.

Tokom terapije desvenlafaksinom, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od oko 7 do 9 sati. Formulacija desvenlafaksina kao suksinatne soli značajno povećava bioraspoloživost desvenlafaksina u poređenju sa venlafaksinom ER. Venlafaksin i desvenlafaksin imaju linearnu kinetiku u rasponu doza od 75 do 450 mg/dan. Venlafaksin i desvenlafaksin se primarno eliminišu putem bubrega. Poluvreme eliminacije venlafaksina i njegovog metabolita je kratak (4 i 10 sati). Ni venlafaksin ni desvenlafaksin nisu visoko vezani za albumine u plazmi (25 do 30% u terapijskim koncentracijama).

Klirens venlafaksina i desvenlafaksina je smanjen kod pacijenata sa cirozom i teškim bubrežnim oboljenjima, što zahteva upotrebu nižih doza za takve bolesnike. Kako ne postoje podaci iz zvaničnih studija o lečenju pacijenata sa teškom jetrenom ili bubrežnom bolešću, klinički je prihvatljiv pristup „pola doze - pola brzine“. Prilagođavanje doziranja na osnovu starosti uglavnom nisu neophodne. Međutim, za lečenje slabih ili zdravstveno ugroženih starijih pacijenata preporučuje se niska početna doza i usporena titracija.

Terapijske indikacije

Venlafaksin je odobren od FDA za lečenje četiri terapijske kategorije: veliki depresivni poremećaj, generalizovani anksiozni poremećaj, socijalni anksiozni poremećaj, panični poremećaj. Veliki depresivni poremećaj je trenutno jedina indikacija koju je FDA odobrila za desvenlafaksin.

Depresija. Preporučena početna doza obe forme venlafaksina je 75 mg dnevno, i to je minimalna efikasna doza za lečenje depresije. Treba ga davati uz obroke, dva ili tri puta na dan u IR formi. Forma XR je dostupna u kapsulama od 37,5mg, 75mg i 150 mg. Terapijska doza desvenlafaksina za razliku od venlafaksina je 50 mg / dan i dostupna je u tabletama od 50 i 100 mg. Venlafaksin XR i desvenlafaksin mogu se uzimati ujutro ili uveče, sa ili bez hrane. U placebo kontrolisanim kliničkim ispitiva-

njima desvenlafaksina, doze u rasponu od 50 mg dnevno do 400 mg dnevno su pokazale efikasnost, ali nema dokaza o većoj efikasnosti u višim dozama.

SPECIFIČNOSTI PRIMENE DESVENLAFAKSINA

Seksualna disfunkcija

Seksualna disfunkcija je često povezana sa depresijom, anksioznim poremećajima i drugim nepsihotičnim poremećajima. S druge strane, seksualna disfunkcija se često sreće kao neželjeni efekat kod pacijenata koji su tretirani antidepresivima iz grupe lekova koja potencira serotoninisku transmisiju – SSRI i SNRI antidepresivi. Zbog toga se događa da pacijenti koji su uspešno tretirani ovim lekovima prevremeno prekidaju uzimanje adekvatne terapije zbog pojave ovog neželjenog efekta. Problem je još veći zato što većina pacijenata gotovo nikada spontano ne iznosi ovu teškoću svojim lekarima a na direktna pitanja često znaju da minimiziraju problem. Sve ovo je posledica doživljaja lične sramote pa pacijenti prekidaju uzimanje lekova da bi izbegli ovaj neželjeni efekat.

Većina problema iz spektra seksualne disfunkcije koja se javlja kao posledica primene antidepresiva je u domenu smanjenja ili gubitka seksualne želje, smanjenja ili odlaganja doživljaja orgazma ili smanjenja ili gubitka seksualnog uzbuđenja. Svi ovi problemi su prisutni kod 15 do 30% pacijenata koji se leče an-

tidepresivima. To znači da je moguće da će svaki treći pacijent koji se leči antidepresivima imati problem seksualne disfunkcije. Zbog toga se nametnulo pitanje učestalosti pojave seksualne disfunkcije kod pacijenata koji se leče desvenlafaksinom.

Prvi i preliminarni rezultati koje je objavila Klejton (Clayton) sa saradnicima 2009. godine ukazuju da je desvenlafaksin manje povezan sa seksualnom disfunkcijom kao posledicom primene ovoga leka u odnosu na ostale SSRI i SNRI lekove [9]. Međutim, ovi prikazi nisu bili specifično dizajnirani za procenu seksualne funkcije kod pacijenata te su usledile nove studije koje su ispitivali ovaj fenomen kod pacijenata tretiranih desvenlafaksinom. Prva studija koja je to ispitivala bila je studija koju je takodje publikovala Klejton sa svojim saradnicima 2013. godine i koja je analizirala seksualnu funkciju kod pacijenata tretiranih desvenlafaksinom i kod onih koji su primali placebo a sve uz pomoć *Arizona sexual experience scale*^[10]. Rezultati ove studije su pokazali da se pojavljuje slična incidenca odloženog orgazma kod pacijenata koji su tretirani desvenlafaksinom i onih koje su tretirani placebom a da nije došlo u promene seksualne želje i seksualnog uzbuđenja ni u jednoj ispitivanoj grupi. Naredna studija koja je ispitivala seksualnu disfunkciju kod pacijenata tretiranih velafaksinom bila je od iste grupe autora 2015. godine i rezultati te studije su ukazali da je veća doza

leka povezana sa višom incidencom seksualnih disfunkcija odnosno da pacijenti koji uzimaju 100 mg desvenlafaksina imaju veći intenzitet seksualnih disfunkcija u odnosu na pacijente koji uzimaju 50 mg desvenlafaksina^[11].

Nakon toga, studija koja je ispitivala problem seksualne disfunkcije kod pacijenata lečenih desvenlafaksinom je objavljena 2019. godine od grupe španskih autora (Montejo, 2019). Oni su poredili incidencu seksualnih disfunkcija kod

- 1) pacijenata lečenih od depresije koji prvi put uzimaju desvenlafaksin i kod
- 2) pacijenata koji su primali neki drugi antidepresiv ali su prestali da ga uzimaju zbog pojave seksualne disfunkcije.

Rezultati ove studije su pokazali je 60% pacijenata koji nikada ranije nisu lečeni antidepresivima imalo problem seksualnog funkcionisanja pre započinjanja tretmana a da je nakon završetka tretmana ta učestalost pala na 44%. Što se tiče grupe pacijenata koja je prethodno bila lečena nekim drugim antidepresivom rezultati su ukazali da je njih 93% imalo problem seksualnog funkcionisanja pre započinjanja tretmana desvenlafaksinom a da je taj procenat po završetku tretmana opao na 75%. Ovakve rezultate autori su objasnili činjenicom da desvenlafaksin ima relativno manji potencijal za preuzimanje serotonina i noradrenalina u odnosu na venlafaksin i druge antidepresive koji potenciraju se-

rotoninergički aktivnost.

U zaključku svih ovih istraživanja autori su izneli svoje mišljenje da je desvenlafaksin bio povezan sa umanjnjem seksualne disfunkcije kod pacijenata koji su bili tretirani nekim drugim antidepresivom ali i kod pacijenata koji nisu bili tretirani nijednim antidepresivom. Sve ovo upućuje na mogućnost da desvenlafaksin bude lek izbora za pacijente kod kojih se javlja seksualna disfunkcija kao posledica depresije ili kao posledica lečenja nekim antidepresivom koji potencira serotonergičku funkciju.

Primena u perimenopauzi i menopauzi

Mnoge žene tokom perimenopauze osećaju talase vrućine i druge vazomotorne simptome, uključujući noćno znojenje, nesanicu ili čak simptome depresije a sve kao posledicu specifičnog hormonskog statusa. Postoji pretpostavka da se lečenjem selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina može ublažiti pojava vazomotornih simptoma, te se venlafaksin u tom smislu primenjuje. Među novijom istraživanjima bila su i ispitivanja desfenlafaksina u tretmanu vazomotornih simptoma.

Klinička efikasnost desfenlafaksina u umanjnjem vazomotornih simptoma kod žena u peri- i postmenopauzi je ispitivana u nekoliko kratkoročnih i dugoročnih randomizovanih, placebo kontrolisanih studija. U jednoj od tih studija, a

na uzorku od 620 žena u postmenopauzi koje su imale više od 50 valunga nedeljno ispitivana je efikasnosti desfenlafaksina u dozama od 50, 100, 150 i 200 mg tokom godinu dana^[12]. Rezultati ove studije su pokazali efikasnost doze desfenlafaksina od 100 mg na dan u značajnom umanjenju prosečnog broja valunga tokom nedelju dana u poređenju sa placebo, dok se doza od 50 mg nije pokazala kao efikasna u tretmanu ovog problema. Slični rezultati su dobijeni i u studiji na uzorku od 484 žena koje su bile u postmenopauzi^[13]. Rezultati ove studije su pokazali da desfenlafaksin u dozi od 100 i 150 mg tokom šest meseci u značajnoj meri umanjuje učestalost i intenzitet valunga u poređenju sa placebo. Slični rezultati o efikasnosti doze desfenlafaksina od 100 mg su dobijeni i u ostalim randomizovanim placebo kontrolisanim studijama^[14-16].

Pored umanjenje učestalosti i intenziteta valunga desfenlafaksin se pokazao i kao efikasan lek za rešavanje problema noćnog buđenja koji se povezuje sa pojavom valunga u postmenopauzi. Nekoliko, već navedenih, studija je pokazalo da desfenlafaksin u dozi od 100 mg u značajnoj meri poboljšava spavanje u poređenju sa placebo. Na kraju, a ne manje važno efekat desfenlafaksina je ispitivan i na raspoloženje žena u navedenim studijama. Rezultati su, očekivano, pokazali da je desfenlafaksin bio povezan sa pojavom boljeg raspoloženja i pojavom umanjenja subkliničkih simptoma depresije.

Na osnovu svih ovih pokazatelja nameće se zaključak da primena antidepresiva koji selektivno inhibiraju preuzimanje serotonina i noradrenalina, među kojima je i desfenlafaksin, može da bude razumna alternativa hormonskoj terapiji. Rezultati više studija su pokazali da desfenlafaksin u dozi od 100 i 150 mg u značajnoj meri umanjuje jačinu i učestalost pojave vazomotornih simptoma u postmenopauzi a isto tako umanjuje i pridružene simptomi depresije koji mogu da se jave. Pored toga primena desfenlafaksina u ovim dozama nije bila povezana sa pojavom specifičnih neželjenih efekta, kao što su vaginalna atrofija, bolovi u zglobovima i ili umanjenje gustine kostiju.

Iako ovakvi rezultati bude ohrabrenje za rešavanje vazomotornih simptoma koji su povezani sa postmenopauzom potrebno je još kliničkih studija koje će utvrditi efikasnost desfenlafaksina u tretmanu ovog problema a u poređenju sa standardnom hormonskom ili nehoronskom terapijom.

Primena kod bolnih sindroma

Bol kao posledica dijabetične periferne neuropatije se javlja kod oko četvrtine pacijenata sa dijabetes melitusom i povezan je sa značajnom disfunkcijom. Studije su ispitivale efikasnost desvenlafaksina kod pacijenata sa dijabetičnom polineuropatijom i rezultati tih studija su pokazali da je desvenlafaksin bio efikasan lek u umanjenju bola koji je pove-

zan sa dijabetičnom polineuropatijom u višm dnevnim dozama, i to od 200 i 400 mg ali i da su manje doze bile povezane sa značajnim umanjnjem pridruženih simptoma i umanjnjem disfunkcije kod pacijenata^[17].

Tako može da se zaključi da iako postoje u vrlo ograničeni dokazi da je desvenlafaksin efikasan u terapiji neuropatskog bola, ovaj lek ipak može da nađe svoje mesto u terapiji pacijenata sa izraženim ovim sindromom. Naime, kako desvenlafaksin ima specifične farmakokinetičke karakteristike, kao što su to da nije supstrat ili da ne deluje na glikoproteine i to da ima metabolizam koji praktično ne zavisi sistema citohrom P450 enzima, to značajno smanjuje rizik od farmakokinetički interakcija sa drugim lekovima. Na taj način se značajno smanjuju potencijalni problemi sa podnošljivošću terapije kada se istovremeno daje više lekova koji su umereni ili snažni inhibitori CYP2D6 enzima. Ove karakteristike čine desvenlafaksin specifičnim i različitim od drugih antidepresiva a njegovo mesto može da bude kod pacijenata koji imaju hroničan bol uz postojanje psihijatrijskog komorbiditeta a primaju neke lekove koji su supstrat za CYP2D6 enzim ili imaju ozbiljno oštećenje jetrine funkcije^[18].

Komorbiditet i interakcije

Komorbiditet akutnih i hroničnih somatskih bolesti i depresije je veoma čest. Zbog toga je važno uzeti u obzir moguće

ineterakcije lekova pri odabiru opcija za lečenje kod pacijenata sa više komorbidnih bolesti, uključujući i depresiju. Ovo je ključno za postizanje optimalnog terapijskog ishoda kod pacijenata. Većina SSRI antidepresiva prolazi kroz obimni oksidativni metabolizam jetre posredovan izoenzimima CYP450. Kao takvi, mogu da uzrokuju veliki broj interakcija sa drugim lekovima, uglavnom zbog inhibicije ovih enzima. S druge strane, desvenlafaksin je lek koji je već metabolisan pa tako ne ulazi u interakcije s većinom drugih lekova. Tako, na primer, ispitivanja su pokazala je malo verovatno da desvenlafaksin utiče na promenu metabolizma tamoksifena te se može smatrati jednim od lekova izbora kod osoba koji se leče od raka dojke a imaju komorbidnu depresiju.

Slično tome, za antidepresive koji su snažni inhibitori CYP2D6, npr. paroksetin, fluoksetin, duloksetin i bupropion, otkriveno je da uzrokuju bradikardiju prilikom primene propranolola i metoprolola. Ostali antihipertenzivi, poput blokatora kalcijumovih kanala su supstrati enzima CYP3A4 i kada se oni primenjuju istovremeno sa nekim drugim inhibitorima CYP3A4 postoji rizik od hipotenzije i bradikardije. Većina antiaritmičkih lekova, takođe, se metaboliše putem CYP enzima i podložna je interakciji sa CYP inhibitorima. Prednost desvenlafaksina je u tome što izbegava većinu farmakokinetičkih interakcija sa ovim lekovima tako što se ne metaboli-

še, u značajnoj meri, preko sistema CYP enzima.

Isto tako, moguće interakcije se javljaju kod primene antidementnih lekova - donepezila i galantamina (koji se metabolišu putem CYP2D6 i CYP3A4) i većine antidepressiva koji su inhibitori tih enzima. S druge strane, lekovi koji se ne metabolišu putem ovih enzima, kao što je desvenlafaksin, mogu da budu terapija izbora za lečenje depresije kod pacijenata koji boluju od demencije i moraju da uzimaju donepezil ili galantamin. Na suprot tome, memantin se ne metaboliše putem ovih enzima već se izlučuje nepromenjen u urin, ali može da ima smanjen klirens ako se primenjuje zajedno sa lekovima koji ometaju tubularnu sekreciju te je potreban oprez pri istovremenoj primeni sa desvenlafaksinom.

Primena antidepressiva, u slučaju istovremenog lečenja depresije kod postojanja komorbidnog hroničnog bola, pokazala je ozbiljan potencijal za interakcije sa opioidima. Kako su fentanil, metadon i oksikodon glavni supstrati CYP3A4, inhibitori ovog izoenzima (a to je većina antidepressiva) mogu izazvati povećane (željene i neželjene) efekte opioda. Pored toga, potrebno je skrenuti pažnju na moguću interakciju sa inhibitorima CYP2D6 (npr. paroksetin), pošto postoji nekoliko opioda koji su glavni supstrati CYP2D6 (morfijum i kodein). Sve ovo znači da primena većine antidepressiva kod pacijenata koji

uzimaju opioidne analgetike može da poveća koncentraciju ovih lekova u krvi i uslovi pojavu neželjenih efekata. S obzirom da desvenlafaksin, za razliku od drugih antidepressiva, ne ometa metabolizam opioda, tako što nije supstrat za CYP enzime, time je i smanjen rizik od moguće farmakokinetičke interakcije sa ovom grupom lekova.

Na kraju, klinička praksa i istraživanja supkazala da ne sme da se zanemari postojanje farmakodinamičkih interakcija desvenlafaksina sa drugim lekovima. Među njima su povišeni krvni pritisak, povećano krvarenje i serotoninski sindrom. Zbog toga je neophodna pažnja i pomno nadgledanje mogućih interakcija u kliničkoj praksi za dobit i očuvanje zdravlja pacijenata. Ipak, jednostavan metabolički put desvenlafaksina u poređenju s drugim antidepressivima može ga učiniti povoljnim za kombinovanje sa lekovima mnogih terapijskih klasa jer, najčešće, izbegava farmakokinetičke interakcije jer u tom smislu može da bude lek izbora za lečenje komorbidne depresije kod pacijenata koji imaju značajne somatske bolesti.

Desvenlafaksin i hipertenzija

Depresije *per se* je povezana sa povećanim rizikom za nastanak hipertenzije, s druge strane veće stope depresije se nalaze kod osoba sa hipertenzijom^[19]. Stoga se može očekivati uticaj antidepressiva na već postojeći terapijski protokol sa antihipertenzivima ali i inte-

rakcija antihipertenziva na već postojeći antidepresivni tretman^[20]. Kao jedan od prepoznatih neželjenih efekata primene venlafaksina je povišenje krvnog pritiska^[20]. Za desvenlafaksin se nalazi malo objavljenih podataka, tako jedno originator nalazi kod 1,3 % ispitanika - hipertenziju koja se održavala tokom tri merenja u supinaciji (definisana kao di-jostolni pritisak preko ili 90 mmHg i 10 mmHg iznad osnovnog merenja, tokom tri merenja za redom, kod osoba na terapiji sa 50mg desvenlafaksina)^[21].

Desvenlafaksin i predoziranje

Klinička iskustva sa predoziranjem desvenlafaksina su skromna. Premarketinška iskustva nalaze neželjene efekte poput glavobolje povraćanja, agitacije, nestabilnosti i muke na uzorku od pet pacijenata, a dozni raspon desvenlafaksina je bio između 600-5200mg. Nije zabeležen letalni ishod a svi pacijenti su se uspešno oporavili. Značajano duža (6 godina) i veća po ispitivanom uzorku observaciona retrospektivna studija predoziranja sa venlafaksinom kao monoterapijom ili uz drugi medikament ili alkohol nalazi na uzorku od 182 ispitanika efekte poput blage hipertenzije i tahikardije, dok je rizik za ispoljavanje epi pražnjenja ili serotoniniski sindrom nizak^[22].

CURRENT TOPICS

DESVENLAFAXINE – short review of selective antidepressant of class of selective inhibitors of reuptake of serotonin and noradraniline - SNRI

**Srdjan Milovanovic^{1,2}
Milan Latas^{1,2}**

- 1 Faculty of Medecine,
University of Belgrade,
Belgrade, Serbia
- 2 Psychiatric Clinic,
Clinical center of Serbia,
Belgrade, Serbia

UDK: 13.020.30:355.3.921
doi: 10.5937/engrami2001102L

Summary

The paper presents desvenlafaxine, a member of the group of dual reuptake inhibitors norepinephrine (NE) and serotonin (5HT). The presented drug is a member of a group which also includes venlafaxine, duloxetine, milnacipran. The pharmacokinetics and pharmacodynamics, indications and specifics of desvenlafaxine use in the domain of sexual dysfunction, perimenopause, menopause and pain syndromes are presented. Particular emphasis was placed on comorbidity and interactions, followed by safety and tolerability, as well as overdose. Proven antidepressant desvenlafaxine action with dual basis of action on serotonin and norepinephrine, potentially good anxiolytic action, excellent safety when administered in adulthood, and a wide range of comedication and comorbidity, as well as simple dosing make this antidepressant a good choice especially in treatment of moderate to moderately severe forms of depression.

Key words:

desvenlafaxine, venlafaxine, antidepressant, SNRI

LITERATURA / LITERATURE

1. Milovanović S. Istorijat razvoja psihofarmakoterapije. U: Farmakoterapija u psihijatriji (ur. Latas, Ivković, Janjić), CEDUP, Beograd, 2018
2. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 1999. 20 (3): 226–247.
3. Wong, D. T., Horng, J. S., Bymaster, F. P., Hauser, K. L. & Molloy, B. B. A selective inhibitor of serotonin uptake: Lilly 110140, 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *Life Sci.* 1974, 15, 471–479.
4. Stark, P. & Hardison, C. D. A review of multicenter controlled studies of fluoxetine vs imipramine and placebo in outpatients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 46, 53–58.
5. Milovanović S. & Latas M. Desvenlafaksin u štampi
6. Milovanović D., Milovanović S. Klinička psihofarmakoterapija, V izdanje, BAREX. Beograd. 2005
7. Stahl S. Stahlovi temelji psihofarmakologije. Naklada Slap, Zagreb, 2017
8. Lemke T, Williams D. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2012, p. 609.
9. Clayton, AH, Kornstein, SG, Rosas G, Guico-Pabia, C. & Tourian, KA. An Integrated Analysis of the Safety and Tolerability of Desvenlafaxine Compared with Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Spectrums*, 2009. 14(04), 183–195.
10. Clayton AH, Reddy S, Focht K, Musgnung

- J, Fayyad R.J An evaluation of sexual functioning in employed outpatients with major depressive disorder treated with desvenlafaxine 50 mg or placebo. *Sex Med.* 2013 Mar;10(3):768-76
11. Clayton AH, Hwang E, Kornstein SG, Tourian KA, Cheng RF, Abraham L, Mele L, Effects of 50 and 100 mg desvenlafaxine versus placebo on sexual function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis. Boucher M. *Int Clin. Psychopharmacol.* 2015 Nov;30(6):307-15.
12. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):77-87
13. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, et al. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebocontrolled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200(3):238.
14. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, et al. Randomized placebo- and activecontrolled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric* 2012;15(1):12-20.
15. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, et al. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause* 2013;20(1):28-37.
16. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, et al. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20(1):38-46
17. Allen R, Sharma U, Barlas S. Clinical experience with desvenlafaxine in treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *J Pain Res.* 2014;7:339351
18. Alcantara-Montero A. Desvenlafaxine and neuropathic pain: additional clinical benefits of a second generation serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor. *Rev Neurol.* 2017;64(5):219226.
19. Maatouk I, Herzog W, Bohlen F, et al. Association of hypertension with depression and generalized anxiety symptoms in a large population-based sample of older adults. *J Hypertens.* 2016;34:1711-1720
20. Augustin M, Schoretsanitis G, Gründer G, Haen E, Paulzen M. How to Treat Hypertension in Venlafaxine-Medicated Patients—Pharmacokinetic Considerations in Prescribing Amlodipine and Ramipril. *J Clin Psychopharmacol.* 2018 Oct;38(5):498-501.
21. Yang PHL, Plosker GI. Desvenlafaxine Extender Release. *CNS Drugs* 2008; 22(12) 1061-1069
22. Cooper JM, Brown JA, Cairns R, Isbister GK. Desvenlafaxine overdose and the occurrence of serotonin toxicity, seizures and cardiovascular effects. *Clin Toxicol (Phila)* 2017. Jan;55(1):18-24