

Paweł Mierzejewski

Zakład Farmakologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

Wenlafaksyna XR, zastosowanie kliniczne większych dawek (> 150 mg)

Venlafaxine XR, clinical use of higher doses (> 150 mg)

Abstract

This paper discusses the dual serotonergic-noradrenergic mechanism of action of venlafaxine, its indications for use, and dosage. Special attention was paid to the clinical application of higher doses of the drug, above 150 mg in the treatment of depression and anxiety disorders. Venlafaxine is one of the most effective antidepressants. The maximum recommended dose is 225 mg/day for anxiety disorders and 375 mg/day for major depression. The use of higher doses of the drug allows to take full advantage of its dual mechanism of action and improve its effectiveness.

Psychiatria 2020; 17, 2. 76–79

Key words: *venlafaxine, high doses, anxiety disorders, depression*

Wstęp

Wenlafaksyna jest lekiem obecnym w Polsce od około 20 lat [1]. To jeden z najskuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych na rynku, co potwierdza najnowsza metaanaliza przeprowadzona przez Cipriani i wsp. [2]. Wenlafaksyna, podobnie jak amitryptylina, escitalopram, mirtazapina i wortioksetyna, agomelatyna wykazuje wyższą skuteczność niż pozostałe leki przeciwdepresyjne. Wcześniejsza metaanaliza wskazuje na wyższą skuteczność w porównaniu z duloksetyną, lekiem o podobnym mechanizmie działania [3]. Lek jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: terapia epizodów dużej depresji, zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji, leczenie uogólnionych zaburzeń lękowych, leczenie fobii społecznej, leczenie lęku napadowego z lub bez agorafobii.

Wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu pozwala na przyjmowanie dawki dobowej jednorazowo, najlepiej o stałej porze podczas posiłku. Co bardzo istotne — lek należy połączyć w całości, nie wolno kruszyć, gryźć itp. Pora przyjmowania leku może mieć znaczenie dla części pacjentów, w przypadku silniejszej komponenty sedatywnej lek lepiej przyjmować wieczorem, w przy-

padku silniejszej komponenty aktywizującej, lepszą porą przyjmowania leku są godziny poranne.

Wenlafaksyna i jej metabolit O-demetylowenlafaksyna są inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*). Wenlafaksyna jest również słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy, możliwe że w maksymalnych dawkach może ujawnić się również komponenta dopaminergiczna. Działanie serotoniner-giczne wiąże się z działaniem uspokajającym, zwiększającym senność, zobojętniającym, natomiast działanie noradrenargiczne powoduje przeciwny efekt, tj. pobudzenie, pogorszenie snu, czasami niepokój. Najniższa dostępna dawka leku to 37,5 mg, maksymalna zalecana dawka w leczeniu depresji to 375 mg/dobę, mamy więc dostępny do leczenia bardzo szeroki zakres dawek. Praktyka kliniczna wskazuje, że najczęściej wenlafaksyna stosowana jest w przedziale dawek 150–225 mg. Doświadczenie kliniczne pokazuje, że część pacjentów, często leczonych nie przez psychiatrów, stosuje wenlafaksynę w zbyt małych dawkach, co jest postrzegane jako brak skuteczności i staje się przyczynkiem do zmiany leku. Zwiększenie dawki w takich przypadkach może przynieść istotną poprawę stanu chorego, bez konieczności zmiany leczenia. Skuteczność wenlafaksyny wyraźnie zależy od dawki. Wyniki badań wskazują, że większe dawki wenlafaksyny są skuteczniejsze i pozwalają na szybsze osiągnięcie efektu

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski
Zakład Farmakologii
Instytut Psychiatrii i Neurologii
ul. Sobieskiego 9, 02–957 Warszawa
e-mail: mierzeje@ipin.edu.pl

terapeutycznego, należy się jednak liczyć z możliwością wystąpienia większej liczby działań niepożądanych [4]. Zasadniczo wenlafaksyna jest lekiem relatywnie dobrze tolerowanym u większości pacjentów, w praktyce klinicznej najczęściej występują zawroty i ból głowy, nudności, suchość w jamie ustnej i nocne poty. Często obserwuje się również, szczególnie na początku terapii oraz w przypadku stosowania dużych dawek dobowych, wzrosty ciśnienia. Zaleca się pacjentom, u których lek jest wdrażany, lub w przypadku zwiększenia dawki, monitorowanie ciśnienia krwi. Wyniki badań wskazują, że klinicznie istotne wzrosty ciśnienia szczególnie dotyczą dużych dawek leku powyżej 300 mg/dobę [5]. Wymieniane w literaturze inne działania niepożądane to między innymi: szum w uszach, kołatanie serca, zaburzenia snu, wymioty, biegunka/zaparcia, zmniejszenie łaknienia, nerwowość [6]. U niektórych pacjentów w trakcie zwiększania dawki może wystąpić akatyzja. W takim przypadku należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub zmianę leczenia. Tak jak w przypadku wszystkich inhibitorów transportera serotoniny w trakcie leczenia może wystąpić zespół serotoninowy, ryzyko się zwiększa w przypadku łączenia z innymi lekami o działaniu serotonergicznym, a także między innymi w przypadku jednoczesowego stosowania litu czy tramadolu. Bardzo istotne jest, żeby pamiętać i uczulić pacjenta na to, że nie można leku odstawić nagle, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres co najmniej 1–2 tygodni. W przypadku nagłego odstawienia leku mogą wystąpić objawy odstawiennne, takie jak: zawroty głowy, zaburzenia czucia, zaburzenia snu, pobudzenie, lęk, nudności, wymioty, drżenia, bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodny charakter. Wydaje się, że nasilenie objawów odstawiennych jest zmienne międzypersonalnie i niezwiązane ze stosowaną dawką leku.

Wenlafaksyna jest metabolizowana w wątrobie przez CYP2D6 do aktywnego metabolitu i za pomocą CYP3A4 do nieaktywnego metabolitu, a wydalana głównie przez nerki. Dobierając dawkę leku należy mieć na uwadze choroby towarzyszące. U pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki o 50%, nie jest to jednak regułą ze względu na dużą zmienność międzypersonalną, dawkę leku w takich przypadkach należy dobierać indywidualnie. W przypadku ciężkiej niewydolności nerek (GFR [*glomerular filtration rate*] < 30 ml/min) zaleca się 50-procentową redukcję dawki. Podobnie jak w przypadku niewydolności wątroby, występuje duża zmienność międzypersonalna i konieczny jest indywidualny dobór dawki leku [7].

Zastosowanie kliniczne większych dawek

W leczeniu epizodu dużej depresji zalecana dawka początkowa to 75 mg raz na dobę. Zaleca się stoso-

wanie najmniejszej skutecznej dawki, jednak dosyć często odpowiedź kliniczna jest widoczna dopiero po większych dawkach leku (> 150 mg/d.). Dawkę leku należy zwiększać stopniowo w odstępach około dwutygodniowych lub dłuższych, jedynie w uzasadnionych przypadkach, wynikających z ciężkości objawów, można odstępy skrócić minimalnie do 4 dni. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, dawkę trzeba dostosować indywidualnie do każdego pacjenta. Leczenie ostrego epizodu powinno trwać wystarczająco długo, zazwyczaj kilka miesięcy. W przypadku zapobiegania nawrotom depresji, w większości przypadków dawka zalecana jest taka sama jak w przypadku leczenia epizodu depresji. Ze względu na podwójny mechanizm działania lek jest zalecany w umiarkowanych i ciężkich depresjach z zahamowaniem psychoruchowym, poczuciem zmęczenia i brakiem energii [8].

W zaburzeniach lękowych (lęk uogólniony, fobia społeczna, lęk napadowy) zaleca się zwiększanie dawki do maksymalnie 225 mg/dobę. Podobnie jak w przypadku depresji rekomenduje się stosowanie minimalnej skutecznej dawki, jednak praktyka kliniczna wskazuje, że często skuteczne są dawki duże — powyżej 150 mg/dobę.

Różnice w dawce maksymalnej w zaburzeniach depresyjnych i lękowych wynikają z mechanizmu działania leku. Wenlafaksyna w dawkach do 225 mg/dobę jest w praktyce selektywnym inhibitorem transportu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), natomiast w niewielkim, nieistotnym klinicznie stopniu blokowany jest transporter dla noradrenaliny. W zakresie dawek do 225 mg/dobę mamy więc w praktyce do czynienia z kolejnym lekiem z grupy SSRI. W przypadku zaburzeń lękowych komponenta noradrenergiczna może zasilać niepokój i lek, stąd zalecana maksymalna dawka leku w zaburzeniach lękowych to 225 mg/dobę.

W przypadku pacjentów depresyjnych korzystne może być „uruchomienie” drugiego mechanizmu działania leku — wzrostu transmisji noradrenergicznej. Efekt taki uzyskuje się, stosując dawki z przedziału 225–375 mg [9, 10]. Należy jednak mieć na uwadze, że u niektórych osób działanie noradrenergiczne może ujawniać się w przypadku zastosowania mniejszych dawek, decydują tu zarówno czynniki farmakodynamiczne i farmakokinetyczne.

W większych dawkach dochodzi dodatkowo do nasilenia mechanizmu serotonergicznego, co — jak pokazuje praktyka — może mieć znaczenie kliniczne [11]. Dodatkowy efekt serotonergiczny i noradrenergiczny powodują, że wenlafaksyna w dużych dawkach jest silnym lekiem przeciwdepresyjnym, często skuteczniejszym niż leki z grupy SSRI, porównywalnym z lekami trójpierścieniowymi, ale o dużo bezpieczniejszym profilu działania.

Wenlafaksyna w dawkach 300–375 mg/dobę wykazuje podobną skuteczność jak imipramina w leczeniu epizodu dużej depresji [12]. Badanie przeprowadzono w grupie 85 pacjentów, którzy byli w sposób losowy leczeni wenlafaksyną lub imipraminą. Skuteczność oceniano po 7 tygodniach, nie obserwowano różnic pomiędzy dwiema grupami, redukcja ponad 50% w skali *Hamilton Depression Rating Scale* (HMA-D) była obserwowana u 39,5% pacjentów leczonych imipraminą i u 50% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Remisję (HAM-D < 8) obserwowano u 23,3% leczonych imipraminą i u 35,7% leczonych wenlafaksyną.

Stosowanie dużych dawek leku pozwala na uzyskanie dodatkowych korzyści wynikających po pierwsze z dołączenia mechanizmu noradrenergicznego, po drugie z nasilenia mechanizmu serotonergicznego. Synergia tych dwóch efektów może pozwolić uzyskać istotną dodatkową korzyść w leczeniu. Oczywiście zawsze decyzję należy podejmować indywidualnie na podstawie bilansu korzyści i zagrożeń. Należy jednak mieć świadomość, że w przypadku wenlafaksyny jest przestrzeń do nasilenia działania leku, poprzez zwiększenie dawki.

Zwiększenie dawki leku może być korzystne w przypadku wyraźnego, nieakceptowanego przez pacjenta, sedatywnego działania leku. Działanie to wiąże się przede wszystkim z komponentą serotonergiczną leku. Zwiększenie dawki i dołączenie mechanizmu noradrenergicznego może zmniejszyć sedację. Co bardzo istotne — nie ma potrzeby redukcji dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku [13].

Sytuacja kliniczna

Pacjentka, 55 lat, od miesiąca ma obniżony nastrój, brak energii, problemy z koncentracją, nie radzi sobie w pracy, odczuwa silny lęk. Podczas wizyty u lekarza rodzinnego zlecono podstawowe badania laboratoryjne, TSH, EKG serca. Wyniki badań były prawidłowe, lekarz zalecił wenlafaksynę w dawce 75 mg/dobę. Po miesiącu — brak poprawy, nasilenie objawów lękowych, pacjentka została skierowana do psychiatry. Podczas pierwszej wizyty zwiększono dawkę wenlafaksyny do 150 mg, zalecono monitorowanie ciśnienia tętniczego. Nadal nie było poprawy, pacjentka skarżyła się na nudności i zawroty głowy, obserwowano niewielkie (10–15 mm Hg) wzrosty ciśnienia, po kilku dniach ciśnienie się unormowało. Podczas kolejnej wizyty omówiono z pacjentką wszystkie zaobserwowane działania niepożądane leku, uznano, że są łagodne i nie stanowią podstawy do zmiany leczenia, zwiększono dawkę leku do 225 mg/dobę. Po zwiększeniu dawki pacjentka zauważyła obniżenie lęku, poprawę snu, nadal obniżony nastrój, brak ener-

gii, problemy z koncentracją, objawy niepożądane nie uległy nasileniu. Podczas kolejnej wizyty postanowiono zwiększyć dawkę leku do 300 mg/dobę. Po 2 tygodniach nastąpiła istotna poprawa nastroju, pacjentka dobrze tolerowała leczenie. Po miesiącu pacjentka wróciła do pracy, zalecono kontynuację leczenia w dawce 300 mg/dobę przez okres 6 miesięcy. Po tym czasie stopniowo odstawiono lek, pacjentka od roku czuje się dobrze, nie wymaga leczenia.

Komentarz: opisana sytuacja obrazuje podstawową zasadę oceny skuteczności leczenia, to znaczy terapia powinna być prowadzona odpowiednią dawką leku przez odpowiednio długi czas (4 tygodnie), żeby można było uznać, że lek jest nieskuteczny. W przypadku omawianej pacjentki podkreślić należy, że mimo początkowego braku skuteczności leczenia i wystąpienia działań niepożądanych nie podjęto przedwczesnej decyzji o zmianie leku. Objawy niepożądane były o niewielkim nasileniu, zgodne z profilem działania leku i nie stanowiły podstawy do jego odstawienia. Obserwowany efekt leczenia był wyraźnie zależny od dawki, a pacjentka wymagała dużych dawek leku, żeby zaobserwować korzystne działanie. Dopiero po zwiększeniu dawki leku do 225 mg/dobę zaobserwowano poprawę stanu pacjentki: redukcję lęku, poprawę snu. W tym zakresie dawek wenlafaksyna praktycznie w maksymalnym stopniu blokuje transporter dla serotoniny, nie ma jeszcze natomiast wyraźnie widocznego działania noradrenergicznego. Działanie to zaczyna się ujawniać po dalszym zwiększeniu dawki leku do 300 mg/dobę. Po dojściu do optymalnej dawki terapeutycznej ustąpiły objawy choroby, nastrój uległ poprawie i stabilizacji, pacjentka wróciła do pracy. Ponieważ był to pierwszy epizod depresji terapię kontynuowano przez okres 6 miesięcy tą samą dawką, która była skuteczna w leczeniu ostrego epizodu, po czym lek został stopniowo odstawiony. Stan pacjentki pozostaje stabilny i nie wymaga leczenia podtrzymującego.

Podsumowanie

Wenlafaksyna jest lekiem o podwójnym mechanizmie działania, zależnym od dawki, w przypadku mniejszych — do 225 mg/dobę dominuje efekt serotonergiczny, odczuwany jako działanie uspokajające, w większych dawkach powyżej 225 mg/dobę dołącza się efekt noradrenergiczny odczuwany jako pobudzenie. W większości przypadków klinicznych optymalna dawka to 150–225 mg/dobę, w przypadku braku skuteczności warto rozważyć zastosowanie dawek wyższych, co pozwala na wykorzystanie w pełni podwójnego mechanizmu działania leku.

Streszczenie

W pracy omówiono podwójny — serotonergiczno-noradrenergiczny mechanizm działania wenlafaksyny, wskazania do stosowania oraz dawkowanie. Szczególną uwagę zwrócono na zastosowanie kliniczne większych dawek leku, powyżej 150 mg w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych. Wenlafaksyna jest jednym z najskuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych. Dopuszczalna dawka maksymalna to 225 mg/dobę w zaburzeniach lękowych i 375 mg/dobę w przypadku epizodu depresji. Zastosowanie dużych dawek leku pozwala na pełne wykorzystanie jej podwójnego mechanizmu działania i poprawienie skuteczności.

Psychiatria 2020; 17, 2, 76–79

Słowa kluczowe: wenlafaksyna, duże dawki, zaburzenia lękowe, depresja

Piśmiennictwo:

- Grostowicz A, Siwek M. Wenlafaksyna- właściwości farmakologiczne oraz zastosowanie w praktyce klinicznej. *Medycyna Faktów*. 2180; 11(3): 1–3.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018; 391((10128)): 1357–1366.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373(9665): 746–758, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5), indexed in Pubmed: [19185342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19185342/).
- Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended release after SSRI nonresponse or intolerance: a randomized comparison of standard- and higher-dosing strategies. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(3): 250–258, doi: [10.1097/01.jcp.0000219922.19305.08](https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000219922.19305.08), indexed in Pubmed: [16702889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16702889/).
- Kivrak Y, Güvenç TS, Akbulut N, et al. Accelerated hypertension after venlafaxine usage. *Case Rep Psychiatry*. 2014; 2014: 659715, doi: [10.1155/2014/659715](https://doi.org/10.1155/2014/659715), indexed in Pubmed: [25328745](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328745/).
- Ballenger JC. Clinical evaluation of venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 1996; 16(3 Suppl 2): 29S–35S; discussion 35S, doi: [10.1097/00004714-199606002-00007](https://doi.org/10.1097/00004714-199606002-00007), indexed in Pubmed: [8784646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8784646/).
- Ellingrod VL, Perry PJ. Venlafaxine: a heterocyclic antidepressant. *Am J Hosp Pharm*. 1994; 51(24): 3033–3046, indexed in Pubmed: [7856622](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7856622/).
- Jarema M. Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. *Via Medica*, Gdańsk 2015.
- Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, et al. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10(1): 51–61, doi: [10.1017/S1461145705006413](https://doi.org/10.1017/S1461145705006413), indexed in Pubmed: [16690006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16690006/).
- Owens MJ, Krulewicz S, Simon JS, et al. Estimates of serotonin and norepinephrine transporter inhibition in depressed patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33(13): 3201–3212, doi: [10.1038/npp.2008.47](https://doi.org/10.1038/npp.2008.47), indexed in Pubmed: [18418363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18418363/).
- Święcicki L. Stosowanie wenlafaksyny w dawkach większych niż 225 mg na dobę. Bilans ryzyka i korzyści. *Psychiatr Psychol Klin*. 2015; 15 (1): 41–44.
- Vermeiden M, Mulder PG, van den Broek WW, et al. A double-blind randomized study comparing plasma level-targeted dose imipramine and high-dose venlafaxine in depressed inpatients. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(10): 1337–1342, doi: [10.1016/j.jpsychires.2013.05.029](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.029), indexed in Pubmed: [23800419](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23800419/).
- Klamerus KJ, Parker VD, Rudolph RL, et al. Effects of age and gender on venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine pharmacokinetics. *Pharmacotherapy*. 1996; 16(5): 915–923, indexed in Pubmed: [8888087](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8888087/).