

## Stosowanie wenlafaksyny w dawkach podzielonych – opis kazuistyczny

### Venlafaxine in divided doses – a case report

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

Adres do korespondencji: II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

#### Streszczenie

Wenlafaksyna jest lekiem o co najmniej dwóch istotnych mechanizmach działania przeciwdepresyjnego. Hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) ujawnia się już podczas stosowania niskich dawek, a hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny – dopiero przy dawkach istotnie wyższych. Za punkt odcięcia przyjmuje się na ogół dawkę 225 mg na dobę, choć zmiana z jednego mechanizmu działania na dwa ma najprawdopodobniej charakter spektralny. Możliwe, że w dawkach powyżej 375 mg na dobę lek wykazuje również działanie dopaminergiczne, ale tak duże dawki wenlafaksyny nie są zalecane przez producenta. Stosowanie wyższych dawek przekłada się na większą skuteczność przeciwdepresyjną leku. Należy jednak pamiętać, że zmiana dawki może być związana z ujawnieniem się odmiennego profilu działań niepożądanych (choć zależy to także od indywidualnej wrażliwości pacjenta). Działanie serotoninergiczne bywa odbierane jako uspokajające, sedujące, powodujące nadmierną senność, a nawet zubożenie i apatię. Działanie noradrenergiczne może z kolei wywoływać uczucie nadmiernego pobudzenia i zaburzenia snu. To, czy dane działanie jest odczuwane jako niewpływające na funkcjonowanie, czy też jako trudne do zniesienia, zależy ponadto od pory dnia, w której występuje. Działanie nasenne pacjent uznaje za korzystne wieczorem, natomiast działanie rozbudzające – rano. Wydaje się, że pora podawania wenlafaksyny może wpływać na subiektywną tolerancję leku. W artykule opisano dwie sytuacje ilustrujące ten punkt widzenia. Nie jest do końca jasne, dlaczego pacjenci odczuwają działanie leku najsilniej wkrótce po jego przyjęciu (nie da się wykluczyć swoistego efektu placebo). Mimo to w przypadku wielu chorych subiektywna tolerancja wenlafaksyny bez wątpienia ma związek ze sposobem podawania leku; lekarze powinni brać tę okoliczność pod uwagę.

**Słowa kluczowe:** wenlafaksyna, serotonina, noradrenalina, depresja, tolerancja leku

#### Abstract

Venlafaxine is a drug with at least two significant antidepressant mechanisms of action. Selective serotonin reuptake inhibition (5-HT) is observed even when low doses are used and noradrenalin reuptake inhibition can be seen when doses are higher. The cut-off point is usually a daily dose of 225 mg although a change from one mechanism of action into dual action is usually of spectral nature. It is possible that in daily doses higher than 375 mg, the drug exhibits dopaminergic effects, but such large doses are not recommended by the manufacturer. Using higher doses is associated with greater antidepressant efficacy. One should remember, however, that a change of dosage can be related to a different profile of adverse effects (which also depends on patient's individual sensitivity). The serotoninergic effects are also perceived as sedating, causing excessive drowsiness or even apathy. The noradrenergic effects can, however, evoke the feeling of excessive agitation and sleep disorders. Moreover, the perception of a given action, as indifferent or troublesome to functioning, depends on the time of a day at which it occurs. The sleep-inducing action is perceived as positive by patients in the evening and agitation may be considered positive in the morning. It seems that the time of using venlafaxine may affect the subjective drug tolerance. The article presents two cases that represent this viewpoint. It is not entirely clear why the action of the drug is experienced as the strongest by patients soon after administration (a specific placebo effect cannot be excluded). Despite this, subjective venlafaxine tolerance is undoubtedly associated with the manner of administration. Physicians should take this into consideration.

**Key words:** venlafaxine, serotonin, noradrenaline, depression, drug tolerance

## WPROWADZENIE

**W**enlafaksyna jest silnym lekiem przeciwdepresyjnym o zróżnicowanym mechanizmie działania. W zakresie dawek 75–225 mg na dobę ujawnia głównie działanie serotonergiczne (hamuje wychwyt zwrotny serotoniny), choć u niektórych osób już przy takich dawkach może wystąpić działanie noradrenergiczne (Stahl, 2008). W zakresie dawek 225–375 mg na dobę u większości pacjentów ujawnia się zarówno działanie noradrenergiczne, jak i serotonergiczne. Stosowanie dawek większych niż 375 mg na dobę nie jest zalecane przez producenta, choć publikowano wyniki badań klinicznych, w których chorym podawano jeszcze większe dawki. Wiadomo, że w tym przypadku mechanizm działania leku może być nawet potrójny – dochodzi hamowanie wychwyty zwrotnego dopaminy (Fenli *et al.*, 2013; Muneoka *et al.*, 2009).

Zależność mechanizmu działania od dawki ma istotne implikacje kliniczne, także w odniesieniu do ewentualnych działań niepożądanych. Leki o działaniu serotonergicznym są stosunkowo często odbierane przez pacjentów jako „uspokajające”, czasem chorzy mówią nawet o nadmiernej sedacji i „zamuleniu” – zwłaszcza w początkowym okresie kuracji. Z kolei leki o działaniu noradrenergicznym są niekiedy odbierane jako nadmiernie pobudzające, wywołujące niepokój psychiczny lub psychoruchowy (Grover i Valparla, 2014), zaburzające sen, powodujące zbyt szybkie bicie serca, co także ujawnia się najczęściej na początku leczenia (Gründer *et al.*, 1996; Thase, 1998). Jak nietrudno zauważyć, działania te pacjenci mogą odbierać jako przeciwstawne. Innymi słowy: część chorych przyjmujących wenlafaksynę będzie postrzegać lek jako usypiający i działający wyraźnie sedatywnie, a inna grupa pacjentów przyjmująca ten sam lek (i w tej samej dawce!) będzie mieć problemy z zasypianiem i poczucie nadmiernego rozbudzenia. Efektem tym można przeciwdziałać przez odpowiednie dawkowanie leku – zwiększenie dawki porannej lub wieczornej. Przedstawione poniżej opisy kazuistyczne stanowią ilustrację tego zagadnienia.

### PRZYPADEK 1.

Sześćdziesięcioletnia pacjentka z rozpoznaniem ciężkiej depresji w przebiegu zaburzenia depresyjnego nawracającego, w przeszłości dwukrotnie hospitalizowana z powodu ciężkiej depresji, przez ostatnie 2 lata w pełnej remisji objawowej i funkcjonalnej. Jako lek podtrzymujący przyjmowała sertralinę w dawce 100 mg na dobę. Pacjentka leczona z powodu nadciśnienia tętniczego, bez innych obciążeń somatycznych.

Dwa miesiące przed ostatnią wizytą w ambulatorium nastąpił ostry nawrót depresji. Z dnia na dzień chora stała się smutna, spowolniała, przestała samodzielnie wychodzić z domu. Ambulatoryjnie zmieniono kurację na paroksetynę w dawce początkowo 20, a potem 40 mg

na dobę, nie uzyskano jednak istotnej poprawy. W rezultacie pacjentka została skierowana do Oddziału Chorób Afektywnych.

W dniu przyjęcia była w znacznie obniżonym nastroju, spowolniała, skarżyła się na uczucie zniechęcenia, całkowitej utraty apetytu i zainteresowań, zaburzenia snu. Miała przekonanie, że jej choroba jest nieuleczalna – i choć w przeszłości dochodziła do zdrowia, to tym razem „z pewnością nie uda się jej pomóc”. Narzekała także na trudności w zasypianiu i sypienie snu nocnego. Zaprzeczała myślom samobójczym, potwierdzała jednak zniechęcenie do życia.

Podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia wenlafaksyną – od dawki 75 mg o przedłużonym uwalnianiu podanej w godzinach porannych. Po przyjęciu pierwszej dawki leku pacjentka była bardzo senna, miała trudności ze wstaniem z łóżka, mówiła niewyraźnie, zasypiała podczas rozmowy. Działanie to oceniła jako niemożliwe do zaakceptowania i poprosiła o zmianę leczenia. Zaproponowano podanie tego samego leku, ale w dawce wieczornej. Chora zgodziła się na taką modyfikację. Dawkowanie wieczorne spowodowało poprawę snu nocnego – możliwe stało się odstawienie hydroksyzyny, stosowanej wcześniej jako lek nasenny. W ciągu dnia senność była niewielka i nie stanowiła dla pacjentki istotnego problemu. Po tygodniu dawkę leku zwiększono do 150 mg na noc. Tolerancja okazała się dobra, jednak efekt nasenny wyraźnie osłabił i konieczne stało się ponowne podawanie hydroksyzyny w celu ułatwienia zasypiania. Po kolejnym tygodniu zwiększono dawkę wenlafaksyny o następne 75 mg. Tym razem lek podawano w dwóch porcjach: 75 mg rano i 150 mg wieczorem. Po dawce porannej nie obserwowano zwiększenia senności. Stan psychiczny pacjentki wyraźnie się poprawił, zwłaszcza w zakresie nastroju, ale utrzymywał się obniżony napęd. Z tego względu po kolejnym tygodniu zwiększono dawkę dobową do 300 mg: 150 mg rano i 150 mg na noc. Nie obserwowano senności, wręcz przeciwnie – napęd pacjentki istotnie się poprawił, a po upływie kolejnych dwóch tygodni niemal całkowicie ustąpiły objawy choroby.

### Omówienie przypadku

U opisywanej pacjentki wenlafaksyna w dawce 75 mg na dobę miała silne działanie sedatywne, więc podawanie leku w godzinach porannych powodowało zdecydowanie złą tolerancję. W godzinach wieczornych ten sam efekt był jednak działaniem pożądanym, a nawet umożliwił na pewien czas odstawienie dodatkowego leku nasennego. Większe dawki wenlafaksyny nie wywoływały wyraźnej sedacji częściowo dlatego, że pacjentka przyzwyczaiła się do tego działania, a częściowo ze względu na włączenie dodatkowego mechanizmu działania leku. Dawka 300 mg na dobę była bardzo dobrze tolerowana i skuteczna. Chora została wypisana z zaleceniem przyjmowania wenlafaksyny o przedłużonym uwalnianiu w dawce 300 mg na dobę.

## PRZYPADEK 2.

Trzydziestoletni pacjent z rozpoznaniem ciężkiej depresji w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej typu drugiego, w przeszłości dwukrotnie hospitalizowany z powodu depresji, nigdy niehospitalizowany z powodu manii (w przeszłości obserwowano dwa epizody nieznacznie podwyższonego nastroju i napędu, niezakłócające w większym stopniu funkcjonowania chorego). Pacjent od 2 lat regularnie przyjmuje węglan litu (poziom litu w surowicy w zakresie 0,5–0,8 mmol/l). Jest zdrowy somatycznie, nie nadużywa substancji psychoaktywnych. W obrazie klinicznym obecnego epizodu depresji, trwającego od około 4 miesięcy, dominują zniechęcenie, apatia, spowolnienie, nadmierna senność.

W trybie ambulatoryjnym dołączono do kuracji litem lamotryginę w dawce 200 mg na dobę (zwiększanej stopniowo od 250 mg na dobę) – bez wyraźnego efektu. Próba dołączenia citalopramu zakończyła się niepowodzeniem: chory relacjonował wręcz zwiększenie apatii i zniechęcenia. Pacjent został skierowany do szpitala.

Przy przyjęciu spowolniały, w obniżonym nastroju, skarżył się na znaczne zniechęcenie, utratę zainteresowań, duże zaburzenia koncentracji, uniemożliwiające jakąkolwiek pracę. Zaprzeczał myślom samobójczym.

Podjęto decyzję o dołączeniu wenlafaksyny do kuracji węglanem litu i lamotryginą. Początkowa dawka 75 mg w godzinach porannych – bez większego efektu, tolerancja leku dobra. Po zwiększeniu dawki do 150 mg, po 75 mg rano i wieczorem, pacjent zaczął się skarżyć na znaczne zaburzenia zasypiania, przerywany sen nocny, poczucie nieprzyjemnego pobudzenia w godzinach wieczornych. Dawkowanie zmieniono na 150 mg w godzinach porannych. Zaburzenia snu ustąpiły bez potrzeby stosowania leków nasennych. Stan chorego dość szybko się poprawił. Tolerancja leku była dobra, pacjent nie zgłaszał skarg na nadmierne pobudzenie. Nie obserwowano objawów zmiany fazy na hipomaniakalną. Chory został wypisany z zaleceniem przyjmowania węglanu litu, lamotryginy i wenlafaksyny. Stan pełnej poprawy utrzymywał się po wypisie. W ciągu 2 miesięcy stopniowo odstawił wenlafaksynę, pacjent przyjmował jedynie lit i lamotryginę. Utrzymywała się remisja objawowa i funkcjonalna.

### Omówienie przypadku

Zasadniczo nie zaleca się podawania leków przeciwdepresyjnych pacjentom z chorobą afektywną dwubiegunową, zwykle zresztą nie mają one takiej rejestracji. W praktyce jednak jest to postępowanie bardzo częste, zwłaszcza w przypadku osób z chorobą afektywną dwubiegunową typu drugiego. Dzieje się tak dlatego, że depresje w przebiegu ChAD są bardzo często lekooporne, a leki normotymiczne – zazwyczaj za mało skuteczne w takich przypadkach. Podaje się więc lek przeciwdepresyjny, przy czym zaleca się, by kuracja trwała możliwie najkrócej.

U opisywanego pacjenta dawka 150 mg na dobę miała wyraźne działanie pobudzające. Pobudzenie w godzinach wieczornych było odbierane jako nieprzyjemne, a dodatkowo powodowało zaburzenia snu. W godzinach porannych ten sam efekt był działaniem jak najbardziej pożądanym, pozytywnie odbieranym przez pacjenta. Ponieważ stan chorego szybko się poprawił, a wenlafaksyna ujawniała działanie noradrenergiczne już w dawce 150 mg na dobę, nie było potrzeby stosowania większej dawki (zwłaszcza wobec obawy, że mogłoby to wpłynąć na zmianę fazy). Gdy stan pacjenta w pełni się poprawił, odstawił wenlafaksynę, co zmniejsza ryzyko indukcji zmiany fazy czy niekorzystnego wpływu na przebieg choroby (skrócenie czasu trwania remisji, wystąpienie faz mieszanych itp.).

### PODSUMOWANIE

Wenlafaksynę o przedłużonym uwalnianiu można stosować w jednej dawce dobowej. W zasadzie nie powinno być różnicy, czy lek podaje się rano, czy też wieczorem, ponieważ długi czas biologicznego półtrwania sprawia, że po jednorazowym podaniu terapeutyczny poziom w surowicy krwi utrzymuje się przez całą dobę. Z praktyki wynika jednak, iż u większości chorych czas podania leku ma istotne znaczenie: pacjenci najsilniej odczuwają działanie wenlafaksyny wkrótce po jej podaniu. Opisane zjawisko – niezależnie od tego, czy ma dobre uzasadnienie teoretyczne – jest często obserwowane w codziennej praktyce.

Wenlafaksyna to lek o co najmniej podwójnym mechanizmie działania (Davidson, 2002; Debonnel *et al.*, 2007; Owens *et al.*, 2008). W dawkach niższych działa głównie serotonergicznie (Voineskos *et al.*, 2007), w wyższych – serotonergicznie i noradrenergicznie. Zmiana mechanizmu działania z pojedynczego na podwójny nie ma jednak charakteru skokowego, lecz spektralny: w miarę zwiększania dawki stopniowo wzrasta działanie noradrenergiczne. Dla większości pacjentów (prawdopodobnie) działanie noradrenergiczne zaczyna być odczuwalne w przypadku dawki przekraczającej 225 mg na dobę. Są jednak osoby znacznie czulsze na takie oddziaływanie i wyczuwające je przy dawkach istotnie mniejszych. Działanie serotonergiczne jest często odbierane jako uspokajające, a noradrenergiczne – jako pobudzające. W związku z tym część chorych może lepiej reagować na podawanie wenlafaksyny w godzinach wieczornych (działanie serotonergiczne), a część – na podanie w godzinach porannych (działanie noradrenergiczne). W codziennej praktyce klinicznej rzeczywiście obserwuje się takie różnice preferencji. Zjawisko to zwykle dotyczy początkowego okresu przyjmowania leku i stopniowo zanika podczas dłuższej kuracji.

Uważna obserwacja pacjenta na początku leczenia pozwala na dopasowanie dawek do preferencji, a tym samym znacznie zmniejsza ryzyko niestosowania się do zaleceń, które w przypadku wenlafaksyny bywa oceniane jako większe niż w przypadku selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (de Silva i Hanwella, 2012).

### Konflikt interesów

Autor nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

### PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V *et al.*: Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002; 16: 4–13.  
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: 51–61.  
Fenli S, Feng W, Ronghua Z *et al.*: Biochemical mechanism studies of venlafaxine by metabonomic method in rat model of depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 41–48.  
Grover S, Valaparla VL: Venlafaxine induced akathisia: a case report. *Indian J Pharmacol* 2014; 46: 660–661.  
Gründer G, Wetzel H, Schlösser R *et al.*: Subchronic antidepressant treatment with venlafaxine or imipramine and effects on blood

pressure and heart rate: assessment by automatic 24-hour monitoring. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 72–78.  
Muneoka K, Shirayama Y, Takigawa M *et al.*: Brain region-specific effects of short-term treatment with duloxetine, venlafaxine, milnacipran and sertraline on monoamine metabolism in rats. *Neurochem Res* 2009; 34: 542–555.  
Owens MJ, Krulwicz S, Simon JS *et al.*: Estimates of serotonin and norepinephrine transporter inhibition in depressed patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3201–3212.  
de Silva VA, Hanwella R: Efficacy and tolerability of venlafaxine versus specific serotonin reuptake inhibitors in treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of published studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 8–16.  
Stahl SM: Podstawy psychofarmakologii. Via Medica, Gdańsk 2008.  
Thase ME: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 502–508.  
Voineskos AN, Wilson AA, Boovariwala A *et al.*: Serotonin transporter occupancy of high-dose selective serotonin reuptake inhibitors during major depressive disorder measured with [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193: 539–545.

Klinika Psychiatrii Młodzieżowej I Katedry Psychiatrii  
Zakład Rehabilitacji Psychospołecznej  
Zakład Socjologii  
Zakład Prawa Medycznego  
Zakład Psychologii Lekarskiej  
UNIwersytetu Medycznego w Łodzi  
POLSKIE TOWARZYSTWO SUICYDOLOGICZNE  
ZAKŁAD PSYCHOLOGII STOSOWANEJ UM W LUBLINIE  
SEKCJA NAUKOWA SUICYDOLOGII POLSKIEJ PTP

zapraszają na

OGÓLNOPOLSKĄ KONFERENCJĘ SUICYDOLOGICZNĄ  
„Problematyka samobójstw w II dekadzie XXI wieku”

która odbędzie się w dniach 20–21 listopada w UM w Łodzi

pod patronatem honorowym:

Marszałka Województwa Łódzkiego Witolda Stępnia  
JM Rektora UM w Łodzi prof. Pawła Górskiego  
JM Rektora UM w Lublinie prof. Andrzeja Dropa  
Prof. Danuty Wasserman – Dyrektorki WHO Collaborating Centre for Research

Patronat Medialny „Medycyna Praktyczna – Psychiatria”  
Partner Regionalne Centrum Polityki Społecznej w Łodzi  
Szczegóły na stronie internetowej: [www.konferencjasuicydologiczna.umed.pl](http://www.konferencjasuicydologiczna.umed.pl)

Przewodnicząca Komitetu Naukowego:  
Prof. Agnieszka Gmitrowicz

**Kontakt:** Klinika Psychiatrii Młodzieżowej UM w Łodzi  
tel., faks 42 675 77 16, e-mail: [klinikam@csk.umed.lodz.pl](mailto:klinikam@csk.umed.lodz.pl)