

Łukasz Świącicki

### Stosowanie wenlafaksyny w dawkach większych niż 225 mg na dobę. Bilans ryzyka i korzyści

The use of venlafaxine at doses higher than 225 mg/day. The balance of risks and benefits

II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa  
Correspondence to: II Klinika Psychiatryczna, Oddział Chorób Afektywnych, Instytut Psychiatrii i Neurologii,  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa  
Source of financing: Department own sources

#### Streszczenie

W pracy omówiono wyniki badań dotyczących stosowania wenlafaksyny w dawkach przewyższających 225 mg/dobę. Wydaje się, że stosowanie takich dawek może być celowe zwłaszcza u pacjentów z depresją lekooporną. W dawkach do 225 mg/dobę wenlafaksyna jest lekiem o działaniu głównie serotonergicznym (hamującym wychwyt zwrotny serotoniny). W dawce przewyższającej 225 mg/dobę lek wywiera istotne działanie na hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Nie bez znaczenia jest również fakt, że w przypadku dawek w zakresie 225–300 mg/dobę zwiększa się hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny. Choć efekt ten jest stosunkowo niewielki (oceniany na około 5%), to zdaniem części autorów może być klinicznie znaczący. Cechy te sprawiają, że wenlafaksyna w dużych dawkach jest lekiem skuteczniejszym niż leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oceniane jako cała grupa, a także skuteczniejszym niż fluoksetyna. Pod względem skuteczności wenlafaksyna jest także lekiem najmniej porównywalnym z lekami z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Tolerancja wenlafaksyny nawet w dużych dawkach jest zazwyczaj zadowalająca. Problem mogą stanowić przykre objawy występujące podczas odstawiania wenlafaksyny (zawroty głowy, nudności, wymioty, ogólne złe samopoczucie), nie ma jednak dostatecznych dowodów wskazujących na to, że częstość występowania oraz stopień nasilenia tych objawów mogłyby zależeć od stosowanej dawki leku – jest to raczej reakcja indywidualna.

**Słowa kluczowe:** wenlafaksyna, depresja, depresja lekooporna, działanie noradrenergiczne, działanie serotonergiczne

#### Summary

The paper discusses the results of a study on the use of venlafaxine at doses higher than 225 mg/day. It seems that the use of such doses may be intentional, especially in patients with treatment-resistant depression. When used at doses of up to 225 mg/day, venlafaxine is a serotonergic agent (an agent that inhibits the uptake of serotonin). When used at a dose higher than 225 mg/day, the drug has significant effects on the inhibition of noradrenalin reuptake. The fact that doses ranging between 225 and 300 mg/day increase serotonin reuptake is also significant. Although this effect is relatively small (estimated at about 5%), it may be clinically significant according to some authors. Thus, venlafaxine administered at high doses is more efficacious compared to both fluoxetine and the group of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), when assessed as a whole group. In terms of efficacy, venlafaxine is also the least comparable to the agents from the group of tricyclic antidepressants. Venlafaxine is usually well tolerated even at high doses. Although unpleasant symptoms associated with the withdrawal of venlafaxine (dizziness, nausea, vomiting, general malaise) may be a problem, there is no sufficient evidence indicating that the prevalence and severity of these symptoms may be dose-dependent – this is rather an individual response.

**Key words:** venlafaxine, depression, treatment-resistant depression, noradrenergic effects, serotonergic effects

## WPROWADZENIE

Z pewnością nie ma potrzeby przypominać, jak często występującym i poważnym problemem zdrowotnym jest depresja, czy też bardziej precyzyjnie – różnego rodzaju depresje. Nawet jeśli problem nie dotyczy, jak twierdzi wielu badaczy, kilkunastu procent populacji ogólnej, to z pewnością kilka procent osób jest poważnie zagrożonych, a to w zupełności wystarczy, aby uznać depresję za jeden z podstawowych problemów zdrowotnych współczesnego świata. W odbiorze społecznym depresję często pojmuje się jako pewien specyficzny rodzaj smutku, który po pewnym czasie najczęściej przemija, stąd tendencja do lekceważenia tej choroby. W przypadku wielu stanów depresyjnych może to jednak narazić pacjenta na poważne niebezpieczeństwo. Według różnych szacunków ryzyko popełnienia samobójstwa przez osoby chore wynosi od 10 do nawet 25%! Jest to odsetek porównywalny do tego, którym charakteryzuje się wiele poważnych chorób nowotworowych. Zagrożenie samobójstwem to nie jedyny problem chorych na depresję, choć jest on bardzo ważny, a przy tym niedoceniany.

Z leczeniem depresji nie można czekać. Musimy sobie odpowiedzieć na dwa istotne pytania: czy rzeczywiście dysponujemy wystarczająco dobrymi metodami leczenia i czy do końca wykorzystujemy te metody, którymi dysponujemy? W obecnej chwili odpowiedź na oba może być wyłącznie jednoznacznie przecząca – nie dysponujemy optymalnymi metodami, co gorsza, bardzo często nie wykorzystujemy tego, co moglibyśmy wykorzystać. Artykuł jest poświęcony głównie temu drugiemu zagadnieniu – pełnemu wykorzystaniu jednego ze skuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych, jakim jest wenlafaksyna.

### KTÓRE LEKI PRZECIWDEPRESYJNE SĄ NAJSKUTECZNIEJSZE?

Pytanie o skuteczność jest w przypadku leków przeciwdepresyjnych pytaniem zasadniczym. Zarówno codzienne doświadczenie kliniczne, jak i wyniki licznych, poprawnych metodologicznie badań, przeprowadzonych z wykorzystaniem metody podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej placebo, wyraźnie wskazują, że w przypadku pierwszej kuracji lekiem przeciwdepresyjnym można liczyć, przeciętnie, na 60-procentową skuteczność leczenia. Warto zwrócić uwagę, że wspomniane 60% dotyczy wyraźnej pozytywnej reakcji na lek (zazwyczaj określa się ją jako zmniejszenie liczby punktów w skali stosowanej do oceny o co najmniej 50%), a nie remisji objawowej, nie wspominając już o funkcjonalnej – w tych ostatnich aspektach skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest niestety jeszcze mniejsza. Czy dotyczy to w równym stopniu wszystkich leków? Wydaje się, że nie. Bardzo ciekawą metaanalizę dotyczącą tego zagadnienia przeprowadził Anderson<sup>(1)</sup>. Autor uwzględnił 102 randomizowane badania kliniczne, w których udział wzięło łącznie ponad 10 tysięcy pacjentów

z depresją. Celem badania było porównanie skuteczności i tolerancji selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD). Wyniki wykazały, że te dwie grupy leków nie różnią się pod względem skuteczności działania, jeśli bierzemy pod uwagę całą ocenianą populację oraz wszystkie leki z obu grup łącznie. Bardziej szczegółowa analiza ujawnia jednak, że to TLPD są istotnie skuteczniejsze w terapii pacjentów hospitalizowanych z powodu depresji – a więc z bardzo dużym prawdopodobieństwem w populacji osób o większym nasileniu choroby. Także podział na poszczególne leki pozwolił na wykazanie, że amitrypylina (jeden z TLPD) jest istotnie skuteczniejsza od SSRI. Zgodnie z przewidywaniem leki z grupy SSRI były istotnie lepiej tolerowane niż TLPD, niemniej – jak już wspomniałem – wydaje się, że w przypadku leków przeciwdepresyjnych skuteczność jest cechą istotniejszą niż tolerancja.

W opinii autora wspomnianej metaanalizy, ale także zdaniem wielu innych specjalistów, przyczyną większej skuteczności TLPD w porównaniu ze znacznie bardziej selektywnymi lekami, jakimi są SSRI, jest właśnie działanie na większą liczbę układów receptorowych. Wydaje się, że szczególnie istotne może być, oprócz wpływu na przekąźnictwo serotoninergeiczne, działanie na układ noradrenergiczny.

### CZY WENLAFAKSYNA JEST LEKIEM O DZIAŁANIU WYBIÓRCZYM?

Wenlafaksyna jest zaliczana do grupy leków określanych jako środki hamujące wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*, SNRI), co w zasadzie powinno wystarczyć jako odpowiedź na pytanie postawione w tytule. Trzeba jednak pamiętać, że działanie leku wyraźnie zależy od dawki. Debonnel i wsp.<sup>(2)</sup> oceniali wpływ małych (75 mg/dobę) i dużych (do 375 mg/dobę) dawek wenlafaksyny na hamownie wychwyty serotoniny i noradrenaliny w grupie pacjentów z dużą depresją. W badaniu wykorzystano podwójnie ślepią próbę. W ocenie wzięło udział 44 pacjentów, kuracja trwała cztery tygodnie. Autorzy stwierdzili, że obie stosowane dawki wenlafaksyny z podobną siłą hamowały wychwyt zwrotny serotoniny (55% po jednym tygodniu, 75% po czterech tygodniach), jednak tylko wyższe dawki wenlafaksyny istotnie hamowały wychwyt zwrotny noradrenaliny. Zdaniem autorów tego badania dopiero w dawkach od 225 mg/dobę i więcej można określić wenlafaksynę jako SNRI, w dawkach niższych lek zachowuje się raczej jako SSRI. Podobną prawidłowość stwierdzili także Owens i wsp.<sup>(3)</sup> Badając grupę pacjentów leczonych ambulatoryjnie z powodu depresji, autorzy wykazali, że im wyższa jest stosowana dawka wenlafaksyny, tym większe hamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny, choć nawet dla dawki najwyższej (375 mg/dobę) działanie to i tak było istotnie

slabsze (60%) niż hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny (80%). Autorzy zwracają uwagę, że obserwowane przez nich zależne od dawki hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny może mieć znaczenie kliniczne, choć ich zdaniem nie jest to do końca udowodnione.

### **CZY DZIAŁANIE NA WYCHWYT ZWROTNY NORADRENALINY JEST JEDYNĄ PRZYCZYNĄ WIĘKSZEJ SKUTECZNOŚCI DUŻYCH DAWEK WENLAFAKSYNY?**

Prawdopodobnie działanie na wychwyt zwrotny noradrenaliny ma istotny wpływ na skuteczność większych dawek wenlafaksyny, jednak nie jest to jedyne istotne działanie takich dawek. Voineskos i wsp.<sup>(4)</sup> oceniali przy użyciu pozytonowej tomografii emisyjnej stopień aktywności białka transportującego serotoninę (5-HTT) w prądkowiu zdrowych ochotników nieprzyjmujących leków oraz u pacjentów z zaburzeniem depresyjnym nawracającym przyjmujących wenlafaksynę, sertralinę lub citalopram w wysokich dawkach [odpowiednio 450 (!), 200 i 60 mg/dobę]. Autorzy stwierdzili, że minimalna dawka terapeutyczna stosowanych leków wywołuje 80% zablokowanie 5-HTT, zwiększenie dawki do maksymalnej (w tym badaniu w przypadku wenlafaksyny aż do 450 mg/dobę) pozwala na uzyskanie dodatkowych 5%. Wydaje się to niewiele, ale zdaniem autorów różnica ta może być decydująca dla uzyskania reakcji na lek zwłaszcza w przypadku pacjentów lekoopornych. Opinię taką wydają się potwierdzać opisy kazuistyczne, np. dotyczące stosowania citalopramu w dawce do 100 mg/dobę<sup>(5)</sup> czy też wenlafaksyny w dawce 600 mg/dobę<sup>(6)</sup>. Tak więc stosowanie wyższych dawek wenlafaksyny może skutkować nie tylko dodatkowym uruchomieniem mechanizmu noradrenergicznego, ale także większym „wykorzystaniem” mechanizmu serotonergicznego.

### **CZY WENLAFAKSYNA JEST LEPSZA NIŻ LEKI Z GRUPY SSRI?**

Czy na podstawie dotychczas przytoczonych danych można zaryzykować twierdzenie, że wenlafaksyna, zwłaszcza stosowana w dużych dawkach, jest lepsza niż leki z grupy SSRI? Z pewnością istnieją dane wskazujące na większą skuteczność wenlafaksyny. Thase i wsp.<sup>(7)</sup> przeprowadzili metaanalizę ośmiu badań, w których udział wzięło 68 pacjentów leczonych w warunkach szpitalnych i 1977 chorych leczonych ambulatoryjnie przy użyciu wenlafaksyny lub któregoś z leków należących do grupy SSRI. Wyniki wskazują, że leczenie wenlafaksyną prowadzi do remisji u 45% pacjentów, a podawanie któregoś z leków SSRI u 35% chorych. Jest to różnica istotna statystycznie.

W innym badaniu Thase'a i wsp.<sup>(8)</sup> porównywano skuteczność dwóch różnych dawek wenlafaksyny – „standardowej” (średnio 148 mg/dobę) i „podwyższonej” (średnio 309 mg/dobę). Autorzy stwierdzili, że większa dawka jest

skuteczniejsza i pozwala na szybsze osiągnięcie efektu terapeutycznego, nie jest jednak równie dobrze tolerowana. Zdaniem autorów artykułu tolerancję wyższych dawek można poprawić przez wydłużenie czasu dochodzenia do dawki zaplanowanej. Również z opracowania Davidsona i wsp.<sup>(9)</sup> wynika wyraźnie (zob. tabelę 1 w tymże artykule), że większe dawki wenlafaksyny są istotnie skuteczniejsze nie tylko od mniejszych dawek tego leku, ale także od fluoksetyny (przedstawiciela SSRI). Autorzy tej pracy uważają, że główną przyczyną tej różnicy jest silniejsze przeciwłękowe działanie wenlafaksyny.

Porównanie skuteczności wenlafaksyny i SSRI przeprowadzili również Nemeroff i wsp.<sup>(10)</sup> W opublikowanej przez nich metaanalizie uwzględniono 34 badania randomizowane, w których wzięło udział 4191 pacjentów leczonych wenlafaksyną i 3621 chorych leczonych którymś z leków SSRI; 932 osoby otrzymywały placebo. Badanie wykazało, że wenlafaksyna jest istotnie skuteczniejsza od wszystkich SSRI analizowanych razem, jednak rozbić grupy na poszczególne leki wskazuje, że istotnie większa skuteczność wenlafaksyny dotyczy jedynie fluoksetyny, w porównaniu z pozostałymi lekami z tej grupy wenlafaksyna była co prawda skuteczniejsza, ale różnice między lekami nie były istotne statystycznie.

Na tej podstawie oraz na podstawie doświadczenia klinicznego można powiedzieć, że wenlafaksyna, zwłaszcza stosowana w dużych dawkach, jest lekiem skuteczniejszym niż SSRI jako cała grupa oraz niż fluoksetyna, nie jest to jednak jednoznaczne ze stwierdzeniem, że wenlafaksyna jest lekiem lepszym. W powszechnie cytowanej dużej metaanalizie Ciprianiego i wsp.<sup>(11)</sup> przeprowadzono ocenę skuteczności i tolerancji dwunastu leków przeciwdepresyjnych określonych ogólnie jako środki „nowej generacji”. W badaniu wykorzystano niestosowaną dotąd metodę analizy statystycznej pozwalającą na przeprowadzanie pośrednich porównań między lekami, które nie były ze sobą porównywane bezpośrednio. Wyniki metaanalizy wskazują, że wenlafaksyna należy (wraz z mirtazapiną, escitalopramem i sertralina) do grupy leków najskuteczniejszych. W rankingu tolerancji wenlafaksyna jest jednak dopiero na ósmym miejscu (wyprzedzają ją m.in. citalopram, fluoksetyna czy sertralina). Jak już wspomniano, wydaje się, że w kategoriach ogólnych skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest ważniejsza niż ich tolerancja, ponieważ jest ich „słabszą stroną” (są to, ogólnie biorąc, leki łagodniejsze niż skuteczniejsze), choć sytuacja zmienia się, jeśli odniesiemy się indywidualnie do konkretnych pacjentów. Jeśli dla kogoś działania niepożądane leku są niemożliwe lub bardzo trudne do wytrzymania, to nawet dobra skuteczność nie zapobiegnie przerwaniu kuracji przez tę osobę – w przypadku wenlafaksyny sytuacja taka jest bardziej prawdopodobna niż w przypadku leków z grupy SSRI. Można więc stwierdzić, że wenlafaksyna jest skuteczniejsza niż leki z grupy SSRI, choć nie można na tej podstawie twierdzić, że jest to lek „lepszy”.

## CZY WENLAFAKSYNA JEST SKUTECZNIEJSZA NIŻ TLPD?

Na początku tego opracowania wspomniałem, że TLPD są nie bez racji uważane za najskuteczniejsze leki przeciwdepresyjne, zwłaszcza w grupie osób z najcięższą depresją – wskazuje na to wyraźnie metaanaliza Andersena<sup>(1)</sup>. Jednak w czasie, kiedy powstawała metaanaliza Andersena, wenlafaksyna dopiero wchodziła powszechnie na rynek. Zasadne jest więc pytanie o porównanie wenlafaksyny (leku działającego na więcej niż jeden układ neuroprzekaznictwa) z TLPD, których działanie również nie jest wybiórcze. Van den Broek i wsp.<sup>(12)</sup> przeprowadzili odpowiednią metaanalizę badań porównujących skuteczność wenlafaksyny i pięciu najpopularniejszych przedstawicieli TLPD (imipraminy, amitryptyliny, klomipraminy, dezypraminy i nortryptyliny). Wyniki porównania wskazują na brak istotnych różnic w skuteczności pomiędzy TLPD a wenlafaksyną. Należy jednak zwrócić uwagę, że średnia stosowana w porównaniach dawka wenlafaksyny wynosiła zaledwie 103,5 mg/dobę, a więc była według wszelkiego prawdopodobieństwa o wiele za mała. W badaniu Vermeiden i wsp.<sup>(13)</sup>, w którym wzięło udział 85 chorych z depresją leczonych w warunkach szpitalnych, stosowano imipraminę w dawce pozwalającej na uzyskanie poziomu leku we krwi w zakresie 200–300 ng/ml oraz wenlafaksynę w dawce 300–375 mg/dobę. Dobrą reakcję na leczenie wenlafaksyną stwierdzono u 50% leczonych w porównaniu z 39,5% przyjmujących imipraminę, remisję obserwowano odpowiednio u 35,7% w porównaniu z 23,3% leczonych imipraminą. Różnice – choć wydają się wyraźne – nie są jednak znamienne statystycznie. Dokładniejsza analiza danych wykazała, że w podgrupie pacjentów z depresją bez objawów psychotycznych wenlafaksyna była jednak lekiem istotnie skuteczniejszym od imipraminy. Ciekawe, że wniosek ten pokrywa się w jakimś stopniu z wnioskiem płynącym z badania Andersena – TLPD wydają się szczególnie skuteczne u osób z ciężką depresją. Także wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez Bauera i wsp.<sup>(14)</sup> wskazują na to, że wenlafaksyna jest lekiem co najmniej tak samo skutecznym jak TLPD i lepiej od nich tolerowanym. Na podstawie przytoczonych badań można powiedzieć, że wenlafaksyna jest co najmniej równie skuteczna jak TLPD, a w niektórych podgrupach pacjentów stosowana w dużych dawkach może być nawet skuteczniejsza. To bardzo istotne stwierdzenie, jeśli weźmie się pod uwagę, jak trudnym „przeciwnikiem” są leki z grupy TLPD.

## CZY WENLAFAKSYNA JEST LEKIEM BEZPIECZNYM?

Od czasu pierwszych badań wiadomo, że wenlafaksyna może podwyższać ciśnienie tętnicze krwi. Doniesienia na ten temat nie są jednak jednoznaczne. Thase<sup>(15)</sup> na podstawie metaanalizy badań, w których wzięło udział 3744 pacjentów z dużą depresją leczonych wenlafaksyną, imipraminą lub przyjmujących placebo, doszedł do wniosku,

że hipertensyjne działanie wenlafaksyny dotyczy wyłącznie dużych dawek i jest klinicznie znaczące dopiero dla dawek większych od 300 mg/dobę. Podobnego zdania są Grunder i wsp.<sup>(16)</sup>, którzy uważają, że istotny klinicznie wpływ na układ krążenia ujawnia się jedynie u pojedynczych pacjentów leczonych wenlafaksyną. Innego zdania są Diaper i wsp.<sup>(17)</sup>, którzy sądzą, że zjawisko podwyższania ciśnienia tętniczego krwi przez wenlafaksynę może być znacznie częstsze i dotyczyć nawet tak niewielkich dawek jak 112 mg/dobę. Jest to o tyle dziwne, że autorzy tłumaczą wpływ wenlafaksyny na układ krążenia jej działaniem noradrenergicznym, a w tym zakresie dawek lek nie powinien wywoływać takiego działania. Nie bez znaczenia może być fakt, iż badanie Diapera i wsp. zostało przeprowadzone w grupie zdrowych ochotników – osoby zdrowe często reagują na leki psychotropowe inaczej niż osoby chore. Z doświadczeń autora tego opracowania wynika, że zjawisko istotnej klinicznie wyżki ciśnienia tętniczego krwi u pacjentów z depresją leczonych wenlafaksyną jest rzadkie i nie stanowi istotnej przeszkody w prowadzeniu terapii, można się jednak spodziewać, że większe dawki leku mogą stanowić nieco większe zagrożenie.

Istotnym problemem u osób leczonych wenlafaksyną może być występowanie objawów odstawiennych podczas obniżania dawki leku. Do najczęstszych objawów należą silne zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, uczucie ogólnego rozbicia. Wydaje się jednak, że występowanie objawów odstawiennych nie ma związku ze stosowaną dawką leku i że jest cechą indywidualną. U osób podatnych problemem może być już odstawienie 75 mg, podczas gdy osoby odporne na takie działanie znoszą bez problemu nawet szybkie odstawienie 300 mg leku.

## PODSUMOWANIE

Można śmiało stwierdzić, że obecnie nie dysponujemy wystarczająco skutecznymi metodami leczenia depresji. Trzeba jednak zwrócić uwagę na to, że metody, którymi dysponujemy, nie zawsze są w pełni wykorzystywane. Dowodem na prawdziwość tego twierdzenia jest praktyka stosowania leków przeciwdepresyjnych w zbyt niskich dawkach. W przypadku wenlafaksyny najczęściej stosuje się dawkę 150 mg/dobę do 225 mg/dobę. Tymczasem wyniki badań wskazują, że przynajmniej w grupie osób opornych na leczenie celowe może być stosowanie dawek do 300, a nawet 375 mg/dobę. Stosowanie tak dużych dawek pozwala na pełne wykorzystanie serotonergicznego działania leku, ale także na ujawnienie działania noradrenergicznego, które w przypadku wenlafaksyny występuje dopiero w dawkach przekraczających 225 mg/dobę. Wyniki badań porównawczych wskazują, że w dawkach powyżej 225 mg/dobę wenlafaksyna może być skuteczniejsza od leków z grupy SSRI i równie skuteczna, a w pewnych podgrupach nawet skuteczniejsza, jak leki z grupy TLPD. Tolerancja dużych dawek jest na ogół dobra, choć konieczne jest dokładne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi. Zaleca się także powolne zwiększanie dawki leku.

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

1. Anderson I.M.: Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J. Affect. Disord.* 2000; 58: 19–36.
2. Debonnel G., Saint-André E., Hébert C. i wsp.: Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007; 10: 51–61.
3. Owens M.J., Krulwicz S., Simon J.S. i wsp.: Estimates of serotonin and norepinephrine transporter inhibition in depressed patients treated with paroxetine or venlafaxine. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3201–3212.
4. Voineskos A.N., Wilson A.A., Boovariwala A. i wsp.: 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.
5. Świącicki Ł.: Skuteczność citalopramu w dawce przewyższającej zalecaną maksymalną w leczeniu depresji opornej na leki. Opis kazuistyczny. *Psychiatr. Pol.* 2003; 37: 839–844.
6. Haller-Gloor F., Eap C.B., Turgeon J., Baumann P.: High-dose venlafaxine treatment in a depressed patient with a genetic CYP2D6 deficiency. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2004; 8: 191–195.
7. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L.: Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Psychiatry* 2001; 178: 234–241.
8. Thase M.E., Shelton R.C., 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: 250–258.
9. Davidson J.R., Meoni P., Haudiquet V. i wsp.: Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress. Anxiety* 2002; 16: 4–13.
10. Nemeroff C.B., Entsuah R., Benattia I. i wsp.: Comprehensive analysis of remission (COMPARE) with venlafaxine versus SSRIs. *Biol. Psychiatry* 2008; 63: 424–434.
11. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. i wsp.: Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–758.
12. van den Broek W.W., Mulder P.G., van Os E. i wsp.: Efficacy of venlafaxine compared with tricyclic antidepressants in depressive disorder: a meta-analysis. *J. Psychopharmacol.* 2009; 23: 708–713.
13. Vermeiden M., Mulder P.G., van den Broek W.W. i wsp.: A double-blind randomized study comparing plasma level-targeted dose imipramine and high-dose venlafaxine in depressed inpatients. *J. Psychiatry Res.* 2013; 47: 1337–1342.
14. Bauer M., Tharmanathan P., Volz H.P. i wsp.: The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 259: 172–185.
15. Thase M.E.: Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59: 502–508.
16. Grunder G., Wetzel H., Schlosser R. i wsp.: 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.
17. Diaper A., Rich A.S., Wilson S.J. i wsp.: Changes in cardiovascular function after venlafaxine but not pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study of orthostatic challenge, blood pressure and heart rate. *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28: 562–575.