

Adverse effects of venlafaxine therapy and risk factors for their occurrence

Niepożądane działania terapii wenlafaksyną i czynniki ryzyka ich wystąpienia

Justyna Suwała, Marta Oleś, Anna Wiela-Hojeńska

ABSTRACT

Pharmacovigilance is an important aspect of depression treatment, considering that 40–90% of patients experience side effects of antidepressant use. This paper discusses the issues of optimising the use of venlafaxine, including its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, indications, adverse effects and risk factors

for their occurrence, such as co-morbidities or genetic polymorphisms and interactions with other drugs.

STRESZCZENIE

Nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii stanowi istotny aspekt leczenia depresji, zwłaszcza że u 40–90% pacjentów występują niepożądane działania leków przeciwdepresyjnych. Artykuł omawia zagadnienia dotyczące optymalizacji stosowania wenlafaksyny z uwzględnieniem jej właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, wskazań, niepożądanych działań oraz czynników ryzyka ich wystąpienia, takich jak choroby współtowarzyszące, polimorfizmy genetyczne czy interakcje z innymi lekami.



Received 11.12.2018

Accepted 11.12.2018

AFFILIATIONS / AFILIACJE

Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

KEYWORDS

- venlafaxine
- adverse effects
- risk factors

SŁOWA KLUCZOWE

- wenlafaksyna
- niepożądane działania
- czynniki ryzyka

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

mgr farm. Justyna Suwała

Uniwersytet Medyczny

im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

email: justyna.suwala@student.umed.wroc.pl

According to the World Health Organisation data, 350 million of people in the world presently suffer from depression. The process of pharmacological treatment is difficult and often requires supplementation with group or individual therapy. Despite the availability of many medications, as much as 40–50% of patients do not achieve an adequate response to the applied treatment. Moreover, 40–90% patients experience side effects of antidepressant pharmacotherapy, which might have an adverse effect on the quality of life and produce a vicious circle of treatment administration (Pełka-Wysiecka, Samochowiec 2014).

As a prototypical antidepressant from the class of the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs)

and because of its diversified mechanism of action and multiple potential possibilities of use, venlafaxine (VEN) is a particularly notable antidepressant. In the USA and New Zealand, it was registered in 1993; in Canada and most West European countries – in 1994; and in Poland – in 1999 (Rybakowski, Jaracz 2000). In 2017, it was the sixth most frequently prescribed thymoleptic in the USA (Geurra 2017).

Pharmacodynamic properties

The mechanism of action of venlafaxine consists in inhibiting the activity of presynaptic serotonin transporters (SERT) and norepinephrine transporters (NET), which is the reason why some patients may consider the medication to be overly sedative, while others might regard it as overly stimulating. When administered at doses of 75 to 225 mg/day, it has a nearly selective affinity for SERT, while in the range of doses between 225 and 375 mg/day it also inhibits NET, demonstrating both noradrenergic and serotonergic activity. Additionally, in doses which are higher than the maximal register dose, i.e. more than 375 mg/day, VEN inhibits dopamine reuptake by blocking dopamine transporter (Debonnel *et al.* 2007, Owens *et al.* 2008, Spina *et al.* 2012, Święcicki 2015, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). Venlafaxine has a chiral structure. It occurs in a racemic form and its two enantiomers differ in their influence on neurotransmitter reuptake in the synaptic gap, R-(-) blocks the uptake of norepinephrine and serotonin and S-(+) is an inhibitor of serotonin reuptake. No significant affinity of the medication to muscarinic acetylcholine receptors, histamine receptors or α_1 -adrenergic receptors was found. A lot of attention is also paid to the analgesic effect of VEN, whose chemical structure is similar to tramadol. Its analgesic effect is correlated with its influence on opioid receptors (μ , κ_1 , κ_3 and δ) and α_2 -adrenergic receptors. The medication does not inhibit the activity of monoamine oxidase (MAO), which is uncommon among antidepressants, such as e.g. moclobemide. Thanks to that, there is no risk of hypertensive crisis upon the consumption of products containing tyramine (Rybakowski, Jaracz 2000, Schreiber *et al.* 2002, Berrococo, Mico 2009, Vidal *et al.* 2013, Lohoff *et al.* 2013, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). Trials on male mice confirmed the influence of VEN on the expression of P-glycoprotein (P-gp) through down-regulation, which leads to the inhibition of dendritic cells diversification and the synthesis of the IL-1, IL-10 and IL-12 cytokines. A consequence of its use is also prevention of T lymphocyte proliferation. These observations may be significant in relation to the use of VEN in new disorders, which requires, however, a lot of precise observation (Lee *et al.* 2011).

Pharmacokinetic properties

The process of venlafaxine flow through organism is presented in Table 1 (Rybakowski, Jaracz 2000, Lee *et al.* 2011, Godoy *et al.* 2016, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018, Trouvin *et al.* 2017, Schoretsanitis *et al.* 2018, Hiemke *et al.* 2018, Paulzen *et al.* 2018).

Table 1 Pharmacokinetics of venlafaxine

Biological availability	After oral administration: approximately 92% Total biological availability: 45% due to the first pass through the liver
Time of achieving the maximum concentration (T_{max})*	Serum: unmodified release form: 2 h/3 h Extended release (ER) form: 5.5 h/5 h Mother's milk: 1–3 h
Distribution coefficient	4.4 l/kg
Protein binding*	27%/30%
Metabolism	Substrate of isoenzymes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 and cytochrome P450 and P-gp Main active metabolite O-desmethylvenlafaxine (ODV)
Biological half-life ($t_{0.5}$)*	Unmodified release form: 5 h/11 h Extended release form: 11 h/12.5 h
Excretion with urine	90% in 48 h, including approximately 1–10% in unchanged form

* Parent compound/ODV

The property of VEN that is particularly notable is its metabolism, which takes place with the use of cytochrome P450 isozymes with a genetically determined activity, benefiting the diversified individual variability in response to its use. The generation of the pharmacologically active O-desmethylvenlafaxine metabolite catalysed mainly by the isozyme CYP2D6 and to a lesser extent by isozymes CYP2C19 and CYP2C9. Another metabolic pathway, for which isozymes CYP2C19 (CYP3A4, CYP2C9) are responsible, leads to the generation of N-desmethylvenlafaxine (NDV). ODV and NDV are then transformed to N,O-didesmethylvenlafaxine (DDV) by appropriately CYP2C19 (CYP3A4) and CYP2D6 (CYP2C19). The compound goes through biotransformation to N,N,O-tridesmethylvenlafaxine or is excreted in the form of glucuronide (Karlsson *et al.* 2015, Sangkuhl *et al.* 2015, Stingl, Vivani 2015, Jeleń *et al.* 2015, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). The CYP2D6 genotype influences the ratio of rates of concentrations of ODV/VEN, DDV/NDV and DDV/ODV, while CYP2C19 influences the ratio of rates of concentrations of DDV/ODV and DDV/VEN. Both genotypes have an effect on S/R enantiomers of venlafaxine (McAlpine *et al.* 2011, Sicras-Mainar *et al.* 2014, Jeleń *et al.* 2015, Karlsson *et al.* 2015, Sangkuhl *et al.* 2015). A high value of the VEN/ODV coefficient implies a low activity

of isozyme CYP2D6 (Sangkuhl *et al.* 2014, Trouvin *et al.* 2017, Hiemke *et al.* 2018, Pauzlen *et al.* 2018, Schoretsanitis *et al.* 2018). Particular care should be taken when using venlafaxine in patients who are poor metabolisers (PM) of CYP2D6. They are more prone to having higher concentrations of the parent drug (not as much as to active metabolite), which is connected to the risk of adverse effects, such as tachycardia, hypertension, prolongation of the corrected QT interval, nausea, vomiting, diarrhoea or hyponatremia. In a patient who belonged to the group of poor metabolisers, Garcia *et al.* observed palpitations and symptoms of asthenia during a VEN treatment (Garcia *et al.* 2017). Another case of a patient who also belonged to poor metabolisers was described by Haller-Gloor *et al.* The patient, despite her phenotype, required venlafaxine treatment at a dose of 600 mg/day with lithium augmentation. The concentration of venlafaxine in the patient's blood (1024 ng/ml) was above the upper limit of the norm for the sum of concentrations of VEN and ODV (125–400 ng/ml). The patient achieved full remission from depression without experiencing adverse effects. This indicates that the augmentation of a traditional treatment controlled by the concentrations of the drug in the body with a genetically-oriented controlled treatment is effective (Haller-Gloor *et al.* 2004). In extensive metabolisers (EM) there was found a lower concentration of the parent drug and a lower concentration of the active metabolite. In this group, in over 65% of cases there was a treatment response, while 41% of patients experienced a remission (Limon-Sztencel 2007, Nassan *et al.* 2016). The recommendation of Dutch Pharmacogenetics Working Group concerning PM (individuals with two inactive alleles) and intermediate metabolisers (IM) (individuals with one active and one inactive allele or two alleles with reduced activity or one with reduced activity and one inactive) include a change from venlafaxine to citalopram or sertraline, or an adjustment of the dose to a clinical response and control of the O-desmethylvenlafaxine concentration. In ultra-rapid metabolisers (UM) (individuals with over two copies of functioning alleles) whose serum concentration of the parent drug is decreasing and the active metabolite concentration is increasing, it is recommended to increase the dose to 150% of the standard dose or consider choosing another medication (Dean 2015).

Venlafaxine is an inductor and a substrate of P-glycoprotein encoded by the ABCB1 gene (Jeleń *et al.* 2015). The participation of the genetic polymorphism P-gp in the optimisation of its treatment has not been fully explained to date. The most important and most commonly observed mutation connected to the change in the P-gp expression is the conversion of cytosine to thymine in the 3435 position (Jeleń *et al.* 2015, Sangkuhl *et al.* 2014, Stingl *et al.* 2015). In individuals with the genotype 3435TT, there was found a predisposition for akathisia (Ozbey *et al.* 2017).

Disturbances in the function of the liver and kidneys change the way venlafaxine is metabolised in the organism. There was an increase in the biological half-life of the parent drug and its main metabolite in patients with mild (Child-Pugh class A) and moderate (Child-Pugh class B) impairment of liver function in comparison to patients with normal liver function. This indicates that in those patients, a 50% dose reduction needs to be considered although the high variability of drug clearance may require individual dosing regimens. In dialysed patients, the biological half-life of VEN during the elimination phase is also prolonged by about 180%. The value of this parameter for ODV increases by around 142%. The clearance of the parent drug decreases by about 57% and the metabolite by about 56%. Therefore, in patients requiring haemodialysis and with severe renal impairment (GFR < 30 ml/min), the dose should be reduced by 50%. In the case of a glomerular filtration rate of 30 to 70 ml/min, a change in dosage is not necessary, but caution is recommended (Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018).

Indications for use

The indications for using venlafaxine include episodes of major depression, prevention of their recurrence, social anxiety disorders, anxiety disorders in general and panic disorder with or without agoraphobia (Spina *et al.* 2012, Trouvin *et al.* 2017, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018).

The medication is also characterised by analgesic properties, the mechanism of which was discussed earlier. These properties contributed to its off-label use (outside of the indications included in the Characteristics of the medical product) in diabetic neuropathy, chronic neuropathic pain, fibromyalgia and in migraine prophylaxis. The literature includes for example a case of a depression patient hospitalised because of a suicide attempt caused by persistent headache that was resistant to treatment. Upon the inclusion of venlafaxine into the treatment (75 mg/day), the symptoms disappeared after about 3 weeks, with no adverse effects, such as an increase in blood pressure (Patejuk-Mazurek *et al.* 2009). According to an American classification of drugs used in migraine prophylaxis, venlafaxine belongs to the group with the level B strength of recommendation, i.e. with probable efficacy (Silberstein *et al.* 2012). Clinical trials show that it is more effective in relation to placebo and similarly potent when compared to beta-blockers (Salviz *et al.* 2016, Ozyalcin *et al.* 2005). Moreover, the efficacy and safety of this drug in atrial migraine compared to flunarizine and valproic acid was proven (Liu *et al.* 2017). For the treatment of neuropathic pain, the recommended dose of venlafaxine is 150 mg per day. Increasing the dose does not enhance the analgesic effect (Aiyer *et al.* 2017). On

the other hand, in the treatment of diabetic neuropathy VEN was proved to be effective in the doses of 150 to 225 mg per day (Przeklasa-Muszyńska 2015).

Venlafaxine is also used to treat fibromyalgia, a condition characterised by chronic musculoskeletal pain and co-occurring cognitive disorders. However, it is not possible to provide clear guidelines for this indication as a significant part of the VEN efficacy studies included small groups of patients, different dosage regimens and were open-label in nature (an open clinical trial in which patients and researchers know what product they are taking). Therefore, there is undoubtedly a need to conduct double-blinded randomised clinical trials (Vander-Weide *et al.* 2015).

VEN can also be used to alleviate menopausal ailments in women, especially in case of contraindications for oestrogen therapy. Both 17-beta-estradiol and venlafaxine were found to be effective in the treatment of vasomotor symptoms of menopause in women. In addition, during menopause and in the post-menopause period, women suffer from lowered mood, which can potentially lead to depression. In some patients, it is necessary to use combined therapy consisting in combining a hormone replacement therapy and an antidepressant treatment, such as venlafaxine (Sobstyl *et al.* 2011, Joffe *et al.* 2014).

In psychiatry, venlafaxine is used off-label in the treatment of obsessive-compulsive disorders resistant to SSRIs as well as in short-term therapy of ADHD in children and adolescents (Hollander *et al.* 2003, Ghanizadeh *et al.* 2013, Narayanaswamy *et al.* 2014). In both of these indications, however, there is a need to conduct randomised clinical trials involving a larger study group.

Adverse effects and risk factors for their occurrence

Despite its many advantages and oftentimes an invaluable therapeutic effect, each application of pharmacotherapy creates a risk of the occurrence of adverse effects. Many such symptoms are listed in the Characteristics of venlafaxine medical products. Dizziness and headaches, nausea, dry mouth, sweating (including night sweats) are classified as very common ($\geq 1/10$). In randomised placebo-controlled clinical trials of venlafaxine, the most common adverse effects (i.e. occurrence of the event at least twice as frequent as compared to the control group) observed in the active arm were asthma, sweating, nausea, constipation, sitophobia, vomiting, drowsiness, dry mouth, dizziness, irritability, anxiety, trembling and blurred vision as well as ejaculation/orgasm dysfunction and impotence in men. Table 2 summarises the frequency of adverse events requiring medical intervention that occurred during randomised clinical trials of venlafaxine as compared to placebo (Medication Guide Effexor FDA 2012).

Depression is often accompanied by insomnia and its normalisation is necessary to achieve remission. In the case of a short-term treatment, many stimulating antidepressants, including venlafaxine, can interfere with sleep. In some cases, this results in the need of concurrent use of sleep-inducing medication at the beginning of the treatment. Unfortunately, up to 30–40% of patients also suffer from insomnia during sustained use of VEN and require their continued administration (Wichniak *et al.* 2012, Wichniak *et al.* 2017, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). During venlafaxine treatment, periodic limb movement disorder may also occur (PLMD) (Rottach *et al.* 2008). In addition, restless legs syndrome (RLS) may appear or an existing RLS may exacerbate, probably as a consequence of increased serotonergic transmission and decreased dopamine activity. This is usually observed in the first few days of pharmacotherapy (Rottach *et al.* 2008, Selvaraj *et al.* 2015, Michopoulos *et al.* 2014, Kolla *et al.* 2018). Therefore, particular attention should be paid to the concurrent use of VEN and drugs inhibiting dopamine neurotransmission. A case of RLS in a patient taking both venlafaxine and quetiapine was reported (Michopoulos *et al.* 2014).

A common adverse effect of VEN, depending on its dose, is increased blood pressure. Venlafaxine may cause an increase in systolic and diastolic pressure measured at rest and diastolic pressure measured in the standing position as well as increased cardiac function. A relationship was found between the listed symptoms and norepinephrine reuptake inhibition. Moreover, it was found that patients treated with VEN are at a higher risk of orthostatic hypotension (Diaper *et al.* 2013).

A very rare, dose-dependent, adverse effect is galactorrhoea hyperprolactinemia and galactorrhoea with normal prolactin, which are probably correlated with the effect of VEN on the noradrenergic and serotonergic pathways in the body. After complete withdrawal or reduction of the drug dose, clinical improvement with simultaneous normalisation of prolactin concentration was achieved (Sternbach 2003, Ashton, Longdon 2007, Wichman, Cunningham 2008, Yang *et al.* 2009, Tesia *et al.* 2012, Camkurt *et al.* 2017, Demir *et al.* 2014).

Usual interstitial pneumonia is a dose-dependent complication brought about by the active metabolite of venlafaxine. Although the toxic effect of an antidepressant, which influences the lung function, is rarely documented in the literature, there are several reports of such cases. One of them is a case of a 52-year-old man with a history of episodes of obstructive sleep apnoea, who took desvenlafaxine – a synthetic main metabolite of VEN. A comprehensive assessment of the patient's occupational and environmental exposures and a review of the list of medications used by the patient showed a relationship between the occurrence of symptoms of interstitial pneumonia and the change in the dose

Table 2 Incidence of adverse effects in 4–8 week randomised placebo-controlled clinical trials (Medication Guide Effexor FDA 2012)

Disorder classification	Adverse effects of venlafaxine	Incidence in the venlafaxine group (n = 1033)	Incidence in the placebo group (n = 609)	
General/unspecified	Headaches	25%	24%	
	Asthenia	12%	6%	
	Infection	6%	5%	
	Chills	3%	–	
	Chest pain	2%	1%	
	Injuries	2%	1%	
Cardiovascular	Vasodilation	4%	3%	
	Increased blood pressure/ Hypertension	2%	–	
	Tachycardia	2%	–	
	Orthostatic hypotension	1%	–	
Dermatological	Sweating	12%	3%	
	Rash	3%	2%	
	Itching	1%	–	
Gastrointestinal	Nausea	37%	11%	
	Constipation	15%	7%	
	Anorexia	11%	2%	
	Diarrhoea	8%	7%	
	Vomiting	6%	2%	
	Dyspepsia	5%	4%	
	Bloating	3%	2%	
Metabolic	Weight loss	1%	–	
Neurological	Drowsiness	23%	9%	
	Dry mouth	22%	11%	
	Dizziness	19%	7%	
	Insomnia	18%	10%	
	Irritability	13%	6%	
	Anxiety	6%	3%	
	Trembling	5%	1%	
	Bizarre dreams	4%	3%	
	Hypertonia	3%	2%	
	Paraesthesia	3%	2%	
	Lowered libido	2%	–	
	Excitement	2%	–	
	Amentia	2%	1%	
	Depersonalisation	1%	–	
	Depression	1%	–	
	Anuria	1%	–	
	Clonic seizures	1%	–	
	Respiratory	Yawning	3%	–
	Sensory disorders	Sight disorders	6%	2%
		Taste disorders	2%	–
Tinnitus		2%	–	
Mydriasis		2%	–	
Genitourinary	Ejaculation/orgasm dysfunction ¹	12%	–	
	Impotence ¹	6%	–	
	Pollakisuria	3%	2%	
	Problems urinating	2%	–	
	Anorgasmia ²	2%	–	

– incidence lower than 1% ¹ Applies to men only; ² Applies to women only

of desvenlafaxine from 50 to 100 mg/day (Flora, Pipoly 2018).

Particular attention should be paid to the use of VEN in glaucoma patients as the medication may cause increased intraocular pressure (Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). In New Zealand, a case of a patient with wellcontrolled open-angle glaucoma was described. After three months of antidepressant use, his intraocular pressure increased in both of his eyes (from 14 to 50 mm Hg in the right eye and from 14 to 30 mm Hg in the left eye). In order to normalise the pressure, venlafaxine was withdrawn and intraocular pressure lowering therapy was initiated. Idiosyncratic drug reaction was determined to be the cause (Botha *et al.* 2016).

Epidemiological studies to date indicate a link between the use of certain antidepressants, including venlafaxine and the possibility of the development of cataract. VEN may increase the risk of its occurrence and the need for surgical treatment (Etminan *et al.* 2010, Erie *et al.* 2014, Chou *et al.* 2017, Fu *et al.* 2018). The mechanism of cataract induction has not been fully explained. The presence of serotonin receptors in the lens of the eye and the role of serotonin in its proper function have been proven in studies on animal models. Increased serotonin concentration in rats caused clouding of the lens. Analogously, patients with cataracts had elevated levels of 5-hydroxytryptamine in aqueous humour. In addition, norepinephrine has a cataractogenic effect. However, it needs to be noted that patients with depression are more likely to develop some diseases, e.g. type 2 diabetes, which may predispose them to cataract development regardless of the use of thymoleptics (Erie *et al.* 2014, Yana *et al.* 2018). Nevertheless, patients who use VEN should go through a thorough ophthalmological examination, especially in the case of patients with additional risk factors such as old age, type 2 diabetes or systemic glucocorticoid therapy.

In men with mild prostate hypertrophy (even if it is asymptomatic) who use venlafaxine, there were found symptoms such as difficulties in urinating, restriction of the urinary flow and the feeling of incomplete bladder emptying. After changing the medication to another one, these adverse effects disappeared. These symptoms were associated with excessive stimulation of the α_1 -adrenergic receptor, which resulted from an increased norepinephrine serum concentration. Moreover, increased activation of α_1 -adrenergic receptors results in the inhibition of acetylcholine secretion, which also inhibits micturition. In men with urological problems, during the use of antidepressants with noradrenergic activity, diagnostic tests for hypertrophy should be carried out (Permoda-Osip *et al.* 2004, Gundogmus *et al.* 2017). Another rare complication observed during VEN treatment, especially in women, is urinary incontinence. The cause and effect relationship between incontinence and venlafaxine was confirmed by the

disappearance of symptoms after discontinuation of the drug. Cholinergic transmission within the detrusor muscle of the urinary bladder is likely to intensify as a result of serotonin interaction with the 5-HT₄ receptor (Cavanaugh *et al.* 1997, Votolato *et al.* 2000, Hansen 2004, Polimeni *et al.* 2005, Selvaraj *et al.* 2015). It is also possible that norepinephrine is involved in the induction of urinary incontinence by VEN, which is implied by a case report of a patient who ceased to show symptoms and experienced no recurrence thereof after changing her medication from venlafaxine to sertraline (Polimeni *et al.* 2005).

Undesirable effects of VEN of unknown frequency include prolonged QT interval on the ECG, which may result in life-threatening episodes of multiform ventricular tachycardia of the *torsade de pointes* type (Zaleski *et al.* 2013, Snitker *et al.* 2017). Their risk factors also include high doses of the drug, female gender, older age, bradycardia, cardiovascular diseases, metabolic diseases such as diabetes, hypomagnesemia and hypokalaemia (Wenzel-Seifert *et al.* 2011, Waring 2012, Jasiak, Bostwick 2014, Smoker *et al.* 2015, Heranval *et al.* 2016). VEN concentration in blood correlates with the prolongation of the QT interval, especially in patients over 65 years of age, which may justify the use of therapy controlled by the concentrations of VEN (Hefner *et al.* 2018). There was described a case of a 60-year-old woman who experienced an increase in QTc to 582 ms during the use of venlafaxine at a dose of 150 mg/day. A few days after withdrawing the medication and initiating a treatment with atenolol and amlodipine, the ECG results returned to normal. Prolongation of the QT interval from 384 to 492 ms due to an increase in the dose of venlafaxine from 75 to 300 mg/day was also observed in a 40-year-old female patient suffering from depression. ECG was normalised after withdrawing the treatment with venlafaxine and initiating a treatment with bisoprolol (Bavle 2015). The risk is additionally increased if the patient concurrently takes other medications with similar complication profiles, e.g. ketoconazole, erythromycin, ciprofloxacin, metronidazole, quinine, haloperidol, lithium carbonate, bepridil or methadone. The use of antidepressants other than venlafaxine, e.g. escitalopram, citalopram, fluoxetine and tricyclic antidepressants also constitutes a risk (Waring 2012, Smoker *et al.* 2015). In case of using medications from the SNRI group, including venlafaxine, there is a higher risk of cardiovascular incidents compared to the use of selective serotonin reuptake inhibitors. There is a statistically significantly higher number of non-fatal strokes in patients treated with SNRI, especially in the case of patients with co-morbidities of the cardiovascular system, when compared to the group taking SSRI (Leong *et al.* 2017).

Post-admission reports of adverse effects indicate a risk of hepatic toxicity of venlafaxine. Cases of increased concentrations of γ -glutamyltranspeptidase and

hepatic damage, necrosis and steatosis were reported (Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018, Medication Guide Effexor FDA 2012).

Like other antidepressants, venlafaxine can also cause a significant decrease in blood sodium levels and/or the occurrence of an abnormal secretion of the antidiuretic hormone. The risk factors of the occurrence of these symptoms include: female gender, older age, dehydration, reduced circulating blood volume, low body weight, taking diuretics and previous history of this complication (Chojnacka, Swiecicki 2011, Grover *et al.* 2013, Sangkuhl *et al.* 2014, Leth-Moller *et al.* 2016, Viramontes *et al.* 2016, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018, Farmand *et al.* 2018).

Venlafaxine inhibits serotonin reuptake and disrupts platelet function, which is associated with the possibility of haemorrhagic complications in the skin and mucous membranes, including upper gastrointestinal bleeding. The risk of bleeding is higher during VEN treatment when compared to treatment with SSRIs. Therefore, venlafaxine should be used with great caution in patients with coagulopathies and those who take non-steroidal antiinflammatory drugs, anticoagulants, antiplatelet drugs as well as in patients addicted to alcohol or cigarettes. An independent risk factor for haemorrhagic complications is old age of the patient (de Abajo *et al.* 2008, Coupland *et al.* 2011, Ghio *et al.* 2012, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018).

In osteoblasts, osteoclasts and periosteal fibroblasts, there are serotonin receptors and osteoblasts have an internal 5-hydroxytryptamine uptake system, which can explain the negative effect of the administration of serotonin reuptake inhibitors on bone metabolism (Robinson 2009). Both preclinical and clinical trials confirm the occurrence of the loss of bone mass during the use of venlafaxine. Venlafaxine is responsible for increasing the concentration of cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) and decreasing the concentration of N-terminal propeptide of type 1 procollagen (PINP). In addition, patients with a low expression 5-HT_{1B} receptor genotype and high expression of serotonin transporter are at a higher risk of low PINP concentrations during VEN treatment (Garfield *et al.* 2014, Rawson *et al.* 2017). Risk factors for osteoporosis and bone fractures associated with the use of VEN also include treatment with hyperprolactinemia-inducing neuroleptics, a diet low in calcium and vitamin D, smoking and old age (Robinson 2009).

Treatment with venlafaxine is correlated with the occurrence of suicidal thoughts and behaviours in both adults and minors (Cooper *et al.* 2014, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018). A UK cohort study found that suicide, suicide attempts and self-harm rates in depressed individuals increased significantly during treatments with antidepressants such as mirtazapine, venlafaxine and trazodone.

However, it needs to be emphasised that, due to a low number of such cases, caution should be taken when interpreting the results concerning suicide. The incidence of evaluated events was higher during the first 28 days of treatment and for less than a month after withdrawing the treatment. This implies the need for careful and accurate monitoring of patients' health, especially during these periods (Coupland *et al.* 2015).

Another important issue is the induction of phase change in the course of bipolar disorder (BPD) as a result of antidepressant use. Venlafaxine may cause a change of phase to manic or hypomanic. In studies which compare VEN with sertraline and bupropion, venlafaxine was responsible for the largest number of cases where mania or hypomania was induced in BPD patients. Therefore, when starting treatment with this drug, one should remember to conduct a detailed psychiatric interview, including family history of suicide attempts, BPD and depression. Phase changes in the course of bipolar disorder are more common in women and young people with previous history of violent mood changes and manic symptoms of at least moderate severity, with concurrent anxiety attacks, who abuse amphetamine and in rapid cycling BPD patients. In the treatment of BPD, venlafaxine should be treated as a second-line medication, considering that it is not registered for this indication (Jagadheesan *et al.* 2001, Gupta 2001, Leverich *et al.* 2006, Post *et al.* 2006, Medication Guide Effexor FDA 2012, Świącicki 2014, Patel *et al.* 2015, Niitsu *et al.* 2015, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018).

Obesity may also change the pharmacokinetic parameters of VEN. The increase in the volume of adipose tissue causes an increase in the volume of distribution of particularly the parent drug, which is five times more lipophilic than ODV. Due to the relatively higher distribution of adipose tissue in women in comparison to men, women have lower volumes of ODV distribution. Renal clearance in men is higher than in women, which leads to faster excretion of this metabolite. Central obesity, more common in men, is accompanied by renal hyperfiltration, which may be responsible for increased ODV excretion and lower serum drug concentrations. Moreover, in obese patients, impaired liver and kidney function affects the drug clearance (Smoker *et al.* 2015).

The relationship between the blood concentration of venlafaxine and its effectiveness has not been sufficiently explained. The range of therapeutic concentrations of the sum of VEN and ODV ranges from 125 to 400 µg/l (Sangkuhl *et al.* 2014). Hansen *et al.*, having observed more than 1,000 patients, found that in women more often than in men, the values of blood concentration of venlafaxine used in the dose of 225 mg/day were outside of the therapeutic range. In patients older than 65, in both genders, there is an increased risk of toxic concentrations in comparison to younger persons. Based on the data obtained, it was suggested that caution should

be taken when initiating venlafaxine therapy in the elderly. The dose should be the lowest possible and slowly increased if necessary, on the basis of the determined blood concentration values (Hansen *et al.* 2017).

According to the FDA classification on the risk of harmful effects of medications on the foetus, in terms of their use in pregnant women, venlafaxine belongs to category C, which means that the medication may only be taken if the benefits of its use outweigh the risk of adverse effects in the foetus. The use of serotonin reuptake inhibitors in the third trimester may lead to the development of persistent pulmonary hypertension of a new-born (PPHN); however, there is still little data on venlafaxine as a cause of PPHN. In new-borns, whose mothers were treated with VEN in the third trimester of pregnancy, there were observed complications requiring prolonged hospitalisation, assisted ventilation and tube feeding. They included respiratory failure, cyanosis, apnoea, convulsions, feeding difficulties, vomiting, hypoglycaemia, hypotonia, hypertension, hyperreflexia, trembling, irritability and continuous crying. These adverse effects may result from direct toxic effects of venlafaxine or constitute symptoms of withdrawal syndrome (Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018, Medication Guide Effexor FDA 2012, Bérard *et al.* 2017). Results of epidemiological studies indicate that exposure to the drug in the first trimester of pregnancy does not cause serious birth defects (Lassen *et al.* 2016). However, there is a risk of miscarriage when using VEN in the prenatal period (Kjaersgaard *et al.* 2013). The drug and its metabolite O-desmethylvenlafaxine penetrate into breast milk. In breastfed babies whose mothers took VEN during lactation, cases of sleep problems, irritation and crying as well as symptoms of withdrawal syndrome were reported. Breastfeeding patients should therefore decide whether to stop breastfeeding or stop withdraw the drug (Medication Guide Effexor FDA 2012, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018).

Adverse interactions

Polypharmacotherapy is a risk factor for side effects of venlafaxine. Table 3 shows the adverse interactions of VEN (Rybakowski, Jaracz 2000, Schelleman *et al.* 2011, Spina *et al.* 2012, Magalhães *et al.* 2015, Bleakley 2016, Fernandez-Ferreiro *et al.* 2016, Characteristics of the medical products Venlectine and Lafactin 2017, 2018, Paulzen *et al.* 2018). Among the consequences of the interaction, special attention should be paid to the serotonin syndrome, which may manifest itself as a change in mental state (e.g. agitation, hallucinations, coma), instability of the autonomic system (e.g. tachycardia, labile blood pressure, hyperthermia), incoordination or gastrointestinal symptoms (e.g. nausea, vomiting, diarrhoea). Its severe

form may resemble neuroleptic malignant syndrome. The cause is the stimulation of the postsynaptic 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors by different drugs taken concurrently with venlafaxine. An interesting example of such interaction between venlafaxine and rizatriptan under the influence of opioid intake was described by Milano *et al.* A 70-year-old patient took VEN at a dose of 225 mg/day (150 mg in the morning and 75 mg in the afternoon), diazepam 5 mg/three times a day, but without the doctor's knowledge she took rizatriptan ad-hoc at a dose of 10 mg. Additionally, she took codeine. After about 30–36 hours, she became nervous, irritable, agitated and manic symptoms, disorientation, trembling, hyperhidrosis and nausea occurred. The patient's condition determined the need for hospitalisation. Codeine and venlafaxine were discontinued, which caused the disappearance of the aforementioned symptoms and after a few days, the patient left the hospital (Milano *et al.* 2017).

Table 3 Venlafaxine interactions

Medication	Effects
Atazanavir, erythromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, clarithromycin, quetiapine, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, sacnavinavir, telithromycin, voriconazole	Increase in the concentration of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine. Potentiation and increased toxicity due to metabolic inhibition (CYP3A4, CYP2D6). It is recommended to monitor the patient's condition and modify the dose if necessary
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)	Risk of serotonin syndrome. Do not combine medications with regard to which administration of MAOI can be started after at least 7 days following the end of treatment with venlafaxine. Do not start administration of venlafaxine within 2 weeks after treatment with MAOI
Serotonin reuptake inhibitors, norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors, lithium, sibutramine, tramadol, triptans, St John's wort	Risk of serotonin syndrome. It is recommended to observe the patient carefully, especially at the beginning of the treatment and when increasing the dose. Concurrent use with tryptophan supplements is contraindicated
Psychotropic drugs	Risk of neuroleptic malignant syndrome
Sympathomimetic drugs	Risk of increased blood pressure and cardiac arrhythmia
Non-steroidal anti-inflammatory drugs, warfarin	Risk of haemorrhage from respiratory passages

An important problem in psychiatric pharmacotherapy is the interaction with herbal medicines and dietary supplements, which patients often take without any consultation with doctor or pharmacist. The combination of ginseng (*Panax ginseng*) and milk thistle (*Silybum marianum*) preparations with antidepressants were shown to lead to complications of varying severity in 25.5% and

11.8% cases respectively. In the course of taking venlafaxine with ginseng preparations, itching of the skin and hyperhidrosis were observed. Combining venlafaxine with milk thistle extract used for hepatoprotection should be avoided. Flavonoglycans contained in the preparations, while inhibiting the activity of CYP2D6 and CYP3A4 isozymes that are responsible for the metabolism of an antidepressant, may even intensify the hepatic toxicity (Woroń, Siwek 2018). The safety of VEN in combination with weight loss products has not been established; however, it is not recommended to combine them (Characteristics of the medical product Lafactim 2018). Ferreira *et al.* observed symptoms of pneumonia and acute cardiomyopathy in the case of 35-year-old woman treated with venlafaxine who also used preparations containing Asiatic pennywort (*Centella asiatica*) and bladder wrack (*Fucus vesiculosus*) to lose weight. They were the cause of inhibition of CYP2D6 isozyme activity and as a result

of symptoms of toxic effects of VEN, which disappeared after withdrawing the herbal preparations. On the other hand, Khalid *et al.* found the occurrence of disturbance of consciousness and speech disorders lasting 24 hours in a case of a 52-year-old patient suffering from depression controlled with VEN (75 mg/day), who also took St. John's wort preparation (600 mg/day) without medical complications. Those disturbances of consciousness and speech disorders were caused by taking a dietary supplement containing celeriac extract (1000 mg/day) to alleviate the symptoms of menopause. Its components impaired VEN metabolism – they inhibited the CYP2D6 isozyme activity, which resulted in its therapeutic concentration being exceeded (Khalid *et al.* 2016).

To conclude, only multidirectional monitoring of venlafaxine treatment including all risk factors of its medical complications can optimise the application of this drug. ■

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia 350 milionów ludzi na świecie choruje obecnie na depresję. Proces leczenia farmakologicznego jest trudny, często wymaga łączenia z grupową lub indywidualną psychoterapią. Pomimo dostępu do wielu leków, aż 40–50% chorych nie doświadcza wystarczającej odpowiedzi na stosowaną terapię. Ponadto, u 40–90% pacjentów występują powikłania farmakoterapii przeciwdepresyjnej, które mogą niekorzystnie wpływać na komfort ich życia oraz powodować błędne koło ordynacji lekowej (Pełka-Wysiecka, Samochowiec 2014).

Jako prototypowy lek przeciwdepresyjny z klasy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI) na szczególną uwagę, ze względu na zróżnicowany mechanizm działania i wielokierunkowe potencjalne możliwości zastosowania, zasługuje wenlafaksyna (*venlafaxine*, VEN). Została ona zarejestrowana w USA i Nowej Zelandii w 1993 roku, w Kanadzie i większości krajów Europy Zachodniej w 1994 roku, a w Polsce w 1999 roku (Rybakowski, Jaracz 2000). W 2017 roku była szóstym najczęściej przepisywanym tymoleptykiem w USA (Geurra 2017).

Właściwości farmakodynamiczne

Mechanizm działania wenlafaksyny polega na zależnym od dawki hamowaniu czynności transporterów presynaptycznych dla serotoniny (*serotonin transporter*, SERT) i norepinefryny (*norepinephrine transporter*, NET), co sprawia, że niektórzy pacjenci mogą uważać ten lek za sedatywny, inni będą go postrzegali jako nadmiernie pobudzający. Przy stosowaniu w dawkach od 75 do

225 mg/dobę wykazuje on niemal wybiórcze powinowactwo do SERT, natomiast w zakresie dawek 225–375 mg/dobę hamuje również NET, ujawniając zarówno działanie noradrenergiczne, jak i serotoninergiczne. Dodatkowo, w dawkach większych niż maksymalna zarejestrowana, tj. powyżej 375 mg/dobę VEN hamuje wychwyt zwrotny dopaminy poprzez blokowanie transportera dopaminy (*dopamine transporter*, DAT) (Debonnel i wsp. 2007, Owens i wsp. 2008, Spina i wsp. 2012, Święcicki 2015, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). Wenlafaksyna charakteryzuje się strukturą chiralną – występuje w postaci racemicznej, a jej dwa enancjomery różnią się wpływem na wychwyt zwrotny neuroprzebiegów w szczelinie synaptycznej – R(-) blokuje wchłanianie noradrenaliny i serotoniny, a S(+) jest inhibitorem wychwyty zwrotnego tylko serotoniny. Nie stwierdzono istotnego powinowactwa leku zarówno do cholinergicznym receptorów muskarynowych, histaminowych, jak i α_1 -adrenergicznych. Wiele uwagi poświęca się działaniu przeciwbólowemu VEN, której budowa chemiczna cząsteczki jest zbliżona do tramadolu. Wykazano związek jej działania analgetycznego z wpływem na receptory opioidowe (μ , κ_1 , κ_3 oraz δ) i α_2 -adrenergiczne. Lek nie hamuje aktywności monoaminooksydazy (MAO), co wyróżnia go spośród leków przeciwdepresyjnych, takich jak m.in. moklobemid. Dzięki temu nie istnieje ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego przy spożyciu pokarmów zawierających tyraminę (Rybakowski, Jaracz 2000, Schreiber i wsp. 2002, Berrocso, Mico 2009, Vidal i wsp. 2013, Lohoff i wsp. 2013, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). Badania przeprowadzone na samcach myszy dowiodły wpływu VEN na ekspresję P-glikoproteiny (P-gp) na

zasadzie *down-regulation*, co prowadzi do hamowania różnicowania komórek dendrytycznych oraz syntezy niektórych cytokin: IL-1, IL-10 i IL-12. Następstwem jest również powstrzymanie proliferacji limfocytów T. Obserwacje te mogą okazać się istotne w odniesieniu do stosowania VEN w nowych jednostkach chorobowych, co wymaga jednak przeprowadzenia wielu dokładnych obserwacji (Lee i wsp. 2011).

Właściwości farmakokinetyczne

Charakterystyka losów wenlafaksyny w organizmie została przedstawiona w tabeli 1 (Rybakowski, Jaracz 2000, Lee i wsp. 2011, Godoy i wsp. 2016, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018, Trouvin i wsp. 2017, Schoretsanitis i wsp. 2018, Hiemke i wsp. 2018, Paulzen i wsp. 2018).

Tabela 1 Farmakokinetyka wenlafaksyny

Dostępność biologiczna	Po doustnym podaniu: ok. 92% Całkowita biodostępność: 45%, spowodowana efektem pierwszego przejścia przez wątrobę
Czas osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max})*	Osocze: postać o niemodyfikowanym uwalnianiu: 2 h/3 h Postać o przedłużonym uwalnianiu (<i>extended release</i> , ER): 5,5 h/5 h Mleko matki: 1–3 h
Współczynnik dystrybucji	4,4 l/kg
Wiązanie z białkami*	27%/30%
Metabolizm	Substrat izoenzymów CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 cytochromu P450 oraz P-gp Główny aktywny metabolit O-demetylowenlafaksyna (ODV)
Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$)*	Postać o niemodyfikowanym uwalnianiu: 5 h/11 h Postać o przedłużonym uwalnianiu ER: 11 h/12,5 h
Wydalanie z moczem	90% w ciągu 48 h, w tym w postaci niezmienionej ok. 1–10%

*Związek macierzysty/ODV

Uwagę zwraca zwłaszcza metabolizm VEN, w którym uczestniczą izoenzymy cytochromu P450 o genetycznie uwarunkowanej aktywności, sprzyjający różnicowanej osobniczej zmienności w odpowiedzi na jej stosowanie. Powstanie głównego, aktywnego farmakologicznie metabolitu O-demetylowenlafaksyny (ODV) katalizowane jest przede wszystkim przez izoenzym CYP2D6, a w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2C9. Inny szlak metaboliczny prowadzi do powstania nieaktywnej N-demetylowenlafaksyny (NDV), za który odpowiadają izoenzymy CYP2C19 (CYP3A4, CYP2C9). ODV i NDV są następnie przekształcane do N,O-didemetylowenlafaksyny

(DDV), odpowiednio przez CYP2C19 (CYP3A4) i CYP2D6 (CYP2C19). Związek ten ulega biotransformacji do N,N,O-tridemetylowenlafaksyny lub jest wydalany w postaci glukuronidu (Karlsson i wsp. 2015, Sangkuhl i wsp. 2015, Stingl, Vivani 2015, Jeleń i wsp. 2015, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). Genotyp CYP2D6 wpływa na stosunek wartości stężeń ODV/VEN, DDV/NDV i DDV/ODV, a CYP2C19 na stosunek DDV/ODV i DDV/VEN. Oba genotypy oddziałują na stosunek enancjomerów S/R wenlafaksyny (McAlpine i wsp. 2011, Sicras-Mainar i wsp. 2014, Jeleń i wsp. 2015, Karlsson i wsp. 2015, Sangkuhl i wsp. 2015). Duża wartość współczynnika VEN/ODV jest wskaźnikiem małej aktywności izoenzymu CYP2D6 (Sangkuhl i wsp. 2014, Trouvin i wsp. 2017, Hiemke i wsp. 2018, Paulzen i wsp. 2018, Schoretsanitis i wsp. 2018). Szczególną ostrożność podczas terapii wenlafaksyną należy zatem zachować u pacjentów należących do grupy wolnych metabolizerów (*poor metabolizer*, PM) CYP2D6. Są oni bardziej narażeni na większe stężenia leku macierzystego (mniejsze aktywnego metabolitu), co – jak stwierdzono – wiąże się z ryzykiem występowania niepożądanych działań, takich jak: tachykardia, nadciśnienie, wydłużenie odcinka QTc, nudności, wymioty, biegunka, hyponatremia. Garcia i wsp. obserwowali u pacjentki należącej do wolnych metabolizerów CYP2D6 i pośrednich CYP2C19 kołatania serca i objawy astenii podczas terapii VEN (Garcia i wsp. 2017). Odmienne przypadki chorej, będącej również wolnym metabolizerem, został opisany przez Haller-Gloor i wsp. Kobieta, pomimo swojego fenotypu wymagała terapii wenlafaksyną w dawce aż 600 mg/dobę w połączeniu z litem. Oznaczone we krwi jej stężenie (1024 ng/ml) znajdowało się powyżej górnej granicy wartości prawidłowej dla sumy stężeń VEN i ODV (125–400 ng/ml). U pacjentki osiągnięto pełną remisję depresji, bez doświadczenia niepożądanych działań. Wskazuje to na zasadność włączenia do tradycyjnej terapii monitorowanej stężeniami leku w organizmie genetycznie ukierunkowanej terapii monitorowanej (Haller-Gloor i wsp. 2004). U szybkich metabolizerów (*extensive metabolizer*, EM) wykazano mniejsze stężenia leku macierzystego, a większe aktywnego metabolitu. W tej populacji uzyskano w ponad 65% odpowiedź na leczenie i 41% remisję (Limon-Sztencel 2007, Nassan i wsp. 2016). Rekomendacje Dutch Pharmacogenetics Working Group dotyczące PM (nosieli dwóch nieaktywnych alleli) i pośrednich metabolizerów (*intermediate metabolizer*, IM) (nosieli jednego aktywnego i jednego nieaktywnego allela lub dwóch alleli o zmniejszonej aktywności lub jednego o zmniejszonej aktywności, a drugiego nieaktywnego) obejmują zmianę wenlafaksyny na citalopram lub sertralinę, względnie dostosowanie dawki do odpowiedzi klinicznej i monitorowanie stężenia O-demetylowenlafaksyny. U ultraszybkich metabolizerów (*ultrarapid metabolizer*, UM) (nosieli więcej niż dwóch kopii funkcjonalnych alleli), u których zmniejszeniu ulega stężenie

leku macierzystego, a zwiększa się stężenie aktywnego metabolitu, zaleca się zwiększanie dawki do 150% dawki standardowej lub rozpatrzenie wyboru innego leku (Dean 2015).

Wenlafaksyna jest substratem dla P-glikoproteiny, kodowanej przez gen ABCB1, jak również jej induktorem (Jeleń i wsp. 2015). Udział polimorfizmu genetycznego P-gp w optymalizacji jej terapii nie został dotąd w pełni wyjaśniony. Najbardziej istotną i najczęściej obserwowaną mutacją związaną ze zmianą ekspresji P-gp jest zamiana w pozycji 3435 cytozyny na tyminę (Jeleń i wsp. 2015, Sangkuhl i wsp. 2014, Stingl i wsp. 2015). U osób z genotypem 3435TT wykazano predyspozycję do występowania akatyzy (Ozbej i wsp. 2017).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek zmieniają losy wenlafaksyny w organizmie. Obserwowano zwiększenie wartości biologicznego okresu półtrwania leku macierzystego i jego głównego metabolitu u osób z łagodnym (klasa A w skali Child-Pugh) i umiarkowanym (klasa B w skali Child-Pugh) upośledzeniem czynności wątroby w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością tego narządu. Wskazuje to na konieczność rozważenia u nich zmniejszenia dawki o 50%, choć duża zmienność wartości klirensu leku może wymagać indywidualnego ustalania schematów dawkowania. Wydłużeniu o ok. 180% ulega również biologiczny okres półtrwania VEN w fazie eliminacji u pacjentów dializowanych. Wartość tego parametru dla ODV zwiększa się o ok. 142%. Klirens leku macierzystego zmniejsza się o ok. 57%, a metabolitu o ok. 56%. Należy zatem u chorych wymagających hemodializ oraz z ciężkimi zaburzeniami wydolności nerek (GFR < 30 ml/min) zmniejszyć dawkę o 50%. W przypadku wartości współczynnika filtracji kłębuszkowej w granicach od 30 do 70 ml/min zmiana dawkowania nie jest konieczna ale zaleca się zachowanie ostrożności (Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018).

Wskazania do stosowania

Wskazania do stosowania wenlafaksyny obejmują epizody dużej depresji, zapobieganie ich nawrotom, zaburzenia lękowe o charakterze fobii społecznej, uogólnione zaburzenia lękowe, lęk napadowy z lub bez towarzyszącej agorafobii (Spina i wsp. 2012, Trouvin i wsp. 2017, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018).

Lek charakteryzuje się również właściwościami analgetycznymi, których mechanizm został wcześniej omówiony, co przyczyniło się do jego stosowania *off-label* (poza wskazaniami umieszczonymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego) w neuropatii cukrzycowej, przewlekłym bólu neuropatycznym, fibromialgii, czy w profilaktyce migreny. Opisano m.in. przypadek kobiety chorującej na depresję, która była hospitalizowana z powodu próby samobójczej spowodowanej uporczywym

bólem głowy niepoddającym się leczeniu. Po włączeniu do terapii wenlafaksyny (75 mg/dobę) dolegliwości ustąpiły po ok. 3 tygodniach bez wystąpienia niepożądanych działań, w tym wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (Patejuk-Mazurek i wsp. 2009). Według amerykańskiej klasyfikacji leków wykorzystywanych w profilaktyce migreny, wenlafaksyna znajduje się w grupie o sile zaleceń B, czyli o prawdopodobnej skuteczności (Silberstein i wsp. 2012). W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano większą jej efektywność w stosunku do placebo oraz zbliżoną w porównaniu do beta-blokerów (Salviz i wsp. 2016, Ozyalcin i wsp. 2005). Ponadto, dowiedziono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tego leku w migrenie przedsionkowej w porównaniu z flunaryzyną oraz kwasem walproinowym (Liu i wsp. 2017). W leczeniu bólu neuropatycznego zalecana dawka wenlafaksyny to 150 mg na dobę. Wzrost dawki nie powoduje zwiększenia efektu przeciwbólowego (Aiyer i wsp. 2017). Z kolei w terapii neuropatii cukrzycowej wykazano skuteczność VEN w przedziale dawkowania od 150 do 225 mg na dobę (Przeklasa-Muszyńska 2015).

Wenlafaksyna stosowana jest również w leczeniu fibromialgii, schorzenia charakteryzującego się przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym wraz ze współistniejącymi zaburzeniami funkcji kognitywnych. Nie można jednak sformułować jednoznacznych wytycznych dotyczących tego wskazania, gdyż znaczna część badań oceniających skuteczność VEN obejmowała małe grupy pacjentów, zróżnicowane schematy dawkowania, ponadto miały one charakter *open-label* (otwartego badania klinicznego, w którym pacjenci i badacze wiedzą, jaki produkt jest przyjmowany). Niewątpliwie istnieje zatem potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych z randomizacją i zastosowaniem podwójnej ślepej próby (VanderWeide i wsp. 2015).

Można także stosować VEN u kobiet w celu złagodzenia dolegliwości związanych z menopauzą, zwłaszcza przy występowaniu przeciwwskazań do terapii estrogenowej. Stwierdzono, iż zarówno 17-beta-estradiol, jak i wenlafaksyna są skuteczne w leczeniu objawów naczynioruchowych okresu przekwitania u kobiet. Ponadto, podczas menopauzy i w okresie pomenopauzalnym kobiety cierpią na obniżenie nastroju, co potencjalnie może prowadzić do wystąpienia depresji. U niektórych pacjentek konieczne jest stosowanie terapii skojarzonej, poprzez połączenie hormonalnej terapii zastępczej oraz leku przeciwdepresyjnego, którym może być wenlafaksyna (Sobstyl i wsp. 2011, Joffe i wsp. 2014).

W psychiatrii wenlafaksyna stosowana jest *off-label* w leczeniu zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych opornych na SSRI, a także w krótkotrwałej terapii ADHD u dzieci i młodzieży (Hollander i wsp. 2003, Ghanizadeh i wsp. 2013, Narayanaswamy i wsp. 2014). W obydwu wskazaniach istnieje jednak potrzeba przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych obejmujących większą grupę badaną.

Niepożądane działania i czynniki ryzyka ich wystąpienia

Mimo wielu zalet i często nieocenionego efektu terapeutycznego każdorazowe podjęcie farmakoterapii niesie ze sobą ryzyko wystąpienia jej niepożądanych działań. W Charakterystykach Produktów Leczniczych wenlafaksyny wymienia się ich różne objawy. Do bardzo częstych ($\geq 1/10$) zaliczono zawroty i bóle głowy, nudności, suchość w jamie ustnej, pocenie się (w tym poty nocne). W randomizowanych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych preparatu oryginalnego wenlafaksyny najczęstszymi niepożądanymi działaniami obserwowanymi w aktywnym ramieniu terapeutycznym (tj. występowanie zdarzenia minimum dwa razy częściej w porównaniu z grupą kontrolną) były astenia, pocenie się, nudności, zaparcia, jądłowstręt, wymioty, senność, suchość w jamie ustnej, zawroty głowy, nerwowość, lęk, drżenie i niewyraźne widzenie, a także zaburzenia wytrysku/orgazmu i impotencja u mężczyzn. W tabeli 2 zestawiono częstość zdarzeń niepożądanych wymagających interwencji medycznej, które wystąpiły w trakcie randomizowanych badań klinicznych wenlafaksyny w porównaniu z placebo (Medication Guide Effexor FDA 2012).

Bezsenność nierzadko towarzyszy depresji, a jej normalizacja jest konieczna dla uzyskania remisji choroby. Przy krótkotrwałej terapii wiele substancji przeciwdepresyjnych posiadających działanie aktywujące, w tym wenlafaksyna, może zakłócać sen, co w niektórych przypadkach wymaga równoczesnego stosowania leków nasennych na początku leczenia. Niestety, nawet 30–40% pacjentów również w trakcie podtrzymującego stosowania VEN stale cierpi na bezsenność i wymaga kontynuowania ich przyjmowania (Wichniak i wsp. 2012, Wichniak i wsp. 2017, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). Podczas terapii wenlafaksyną mogą również wystąpić okresowe ruchy kończyn podczas snu (*periodic limb movement disorder*, PLMD) (Rottach i wsp. 2008). Ponadto, może pojawić się, bądź zaostrzyć istniejący już zespół niespokojnych nóg (*restless legs syndrom*, RLS), którego przyczyną jest prawdopodobnie nasilenie przekąźnictwa serotonergicznego i zmniejszenie aktywności dopaminergicznej. Zwykle jest on obserwowany w pierwszych kilku dniach farmakoterapii (Rottach i wsp. 2008, Selvaraj i wsp. 2015, Michopoulos i wsp. 2014, Kolla i wsp. 2018). Szczególnie należy zatem uważać na jednoczesne przyjmowanie przez pacjenta VEN i leków hamujących neuroprzekąźnictwo dopaminergiczne. Opisano przypadek RLS u chorego zażywającego jednocześnie wenlafaksynę i kwetiapinę (Michopoulos i wsp. 2014).

Częstym niepożądanym działaniem VEN jest zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi zależne od jej dawki. Może ona powodować wzrost spoczynkowego ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz ciśnienia rozkurczowego mierzonego w pozycji stojącej, a także zwiększoną

czynność akcji serca. Stwierdzono związek między wymienionymi objawami a hamowaniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Ponadto wykazano, iż pacjenci leczeni VEN są bardziej narażeni na ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego (Diaper i wsp. 2013).

Bardzo rzadkim, zależnym od dawki niepożądanym działaniem jest mlekotok hiper-, jak i normoprolaktynowy, korelujący prawdopodobnie z wpływem VEN na szlaki noradrenergiczne oraz serotonergiczne organizmu. Po całkowitym odstawieniu bądź zmniejszeniu dawki leku uzyskiwano poprawę kliniczną przy jednoczesnej normalizacji stężenia prolaktyny (Sternbach 2003, Ashton, Longdon 2007, Wichman, Cunningham 2008, Yang i wsp. 2009, Tesia i wsp. 2012, Camkurt i wsp. 2017, Demir i wsp. 2014).

Śródmiąższowe zapalenie płuc stanowi zależne od dawki powikłanie, za które odpowiada aktywny metabolit wenlafaksyny. Pomimo że toksyczny wpływ leku przeciwdepresyjnego na prawidłową czynność płuc dokumentowany jest w piśmiennictwie niezwykle rzadko, to istnieje kilka opisanych przypadków takiego zdarzenia. Między innymi historia 52-letniego mężczyzny, obciążonego w wywiadzie wcześniejszymi epizodami obturacyjnego bezdechu sennego, przyjmującego deswenlafaksynę – syntetyczny, główny metabolit VEN. Kompleksowa ocena ekspozycji zawodowych i środowiskowych pacjenta oraz przegląd listy stosowanych przez niego leków wykazały zależność między pojawieniem się objawów śródmiąższowego zapalenia płuc a zmianą dawki deswenlafaksyny z 50 do 100 mg/dobę (Flora, Pipoly 2018).

Ze szczególną uwagą należy podchodzić do terapii VEN u chorych na jaskrę, gdyż może ona odpowiadać za wzrost ciśnienia śródgałkowego (Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). W Nowej Zelandii opisano przypadek pacjenta z dobrze kontrolowaną jaskrą z otwartym kątem przesączania, u którego po trzech miesiącach stosowania leku przeciwdepresyjnego nastąpił obustronny wzrost ciśnienia śródgałkowego (z 14 do 50 mm Hg w prawym oku, natomiast w oku lewym z 14 do 30 mm Hg). W celu unormowania ciśnienia, odstawiono wenlafaksynę oraz rozpoczęto terapię obniżającą ciśnienie śródgałkowe. Za przyczynę uznano reakcję idiosynkrazji (Botha i wsp. 2016).

Wyniki dotychczasowych badań epidemiologicznych wskazują na związek pomiędzy stosowaniem niektórych leków przeciwdepresyjnych, w tym również wenlafaksyny, a możliwością rozwoju zaćmy. VEN może zwiększyć ryzyko zarówno jej wystąpienia, jak również konieczność operacyjnego leczenia (Etminan i wsp. 2010, Erie i wsp. 2014, Chou i wsp. 2017, Fu i wsp. 2018). Mechanizm indukcji katarakty nie został w pełni wyjaśniony. W badaniach na modelach zwierzęcych dowiedziono występowania receptorów serotoninowych w soczewce oka oraz roli serotoniny w prawidłowym jej funkcjonowaniu. Zwiększone stężenie serotoniny u szczurów powodowało

Tabela 2 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w 4-8 tygodniowych randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo (Medication Guide Effexor FDA 2012)

Klasyfikacja zaburzeń	Niepożądane działania wenlafaksyny	Częstość występowania w grupie wenlafaksyny (n = 1033)	Częstość występowania w grupie placebo (n = 609)
Ogólne/niespecyficzne	Bóle głowy	25%	24%
	Astenia	12%	6%
	Infekcja	6%	5%
	Dreszcze	3%	–
	Ból w klatce piersiowej	2%	1%
	Urazy	2%	1%
	Rozszerzenie naczyń krwionośnych	4%	3%
Sercowo-naczyniowe	Wzrost ciśnienia krwi/ nadciśnienie	2%	–
	Tachykardia	2%	–
	Hipotonia ortostatyczna	1%	–
Dermatologiczne	Pocenie się	12%	3%
	Wysypka	3%	2%
	Świąd	1%	–
Żołądkowo-jelitowe	Nudności	37%	11%
	Zaparcia	15%	7%
	Anoreksja	11%	2%
	Biegunka	8%	7%
	Wymioty	6%	2%
	Dyspepsja	5%	4%
Metaboliczne	Wzdęcia	3%	2%
	Utrata masy ciała	1%	–
Neurologiczne	Senność	23%	9%
	Suchość w ustach	22%	11%
	Zawroty głowy	19%	7%
	Bezsenna	18%	10%
	Nerwowość	13%	6%
	Niepokój	6%	3%
	Drżenie	5%	1%
	Niezwykłe sny	4%	3%
	Hipertonia	3%	2%
	Parestezje	3%	2%
	Obniżenie libido	2%	–
Podniecenie	2%	–	
Oddechowe	Splątanie	2%	1%
	Depersonalizacja	1%	–
	Depresja	1%	–
	Zatrzymanie moczu	1%	–
	Drgawki kloniczne mięśni	1%	–
	Ziewanie	3%	–
	Zaburzenia widzenia	6%	2%
Zaburzenia zmysłów	Zaburzenia smaku	2%	–
	Szumy uszne	2%	–
	Rozszerzenie źrenic	2%	–
Moczowo-płciowe	Zaburzenia ejakulacji/orgazmu ¹	12%	–
	Impotencja ¹	6%	–
	Częstomocz	3%	2%
	Problem z oddawaniem moczu	2%	–
	Brak orgazmu ²	2%	–

--- częstość mniejsza niż 1% ¹ Dotyczy mężczyzn; ² Dotyczy kobiet

zmętnienie soczewki. Analogicznie, u pacjentów chorujących na zaćmę odnotowano podwyższone stężenie 5-hydroksytryptaminy w cieczy wodnistej. Ponadto, norepinefryna wykazuje działanie kataraktogenne. Nie należy jednak zapominać, że pacjenci z depresją są bardziej narażeni na pojawienie się u nich niektórych chorób, np. cukrzyca typu 2, które mogą predysponować do rozwinięcia się zaćmy niezależnie od stosowania tymoleptyków (Erie i wsp. 2014, Yana i wsp. 2018). Niemniej, u pacjentów przyjmujących VEN należy przeprowadzać dokładne kontrolne badania okulistyczne, szczególnie obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka jak podeszły wiek, cukrzyca typu 2 czy terapia glikokortykosteroidami systemowymi.

U mężczyzn z towarzyszącym łagodnym przerostem prostaty (nawet o bezobjawowym przebiegu) stosujących wenlafaksynę stwierdzano trudności w oddawaniu moczu, zwężenie jego strumienia i uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza. Po zmianie leku na inny niepożądane działania ustępowały. Objawy te związane były z nadmierną stymulacją receptora α 1-adrenergicznego wynikającą ze zwiększonego stężenia noradrenaliny. Ponadto, zwiększona aktywacja receptorów α 1-adrenergicznych powoduje zahamowanie wydzielania acetylocholino, co dodatkowo utrudnia mikcję. U mężczyzn, u których wystąpiły problemy urologiczne podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych o aktywności noradrenergicznej należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku przerostu stercza (Permoda-Osip i wsp. 2004, Gundogmus i wsp. 2017). Innym rzadkim powikłaniem obserwowanym podczas terapii VEN, dotyczącym przede wszystkim kobiet, jest nietrzymanie moczu. Potwierdzeniem związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy inkontynencją a wenlafaksyną jest ustąpienie objawów po zaprzestaniu stosowania leku. Prawdopodobnie dochodzi do nasilenia przekąźnictwa cholinergicznego w obrębie mięśnia wypieracza pęcherza moczowego w wyniku oddziaływania serotoniny na receptor 5-HT₄ (Cavanaugh i wsp. 1997, Votolato i wsp. 2000, Hansen 2004, Polimeni i wsp. 2005, Selvaraj i wsp. 2015). Możliwy jest również udział noradrenaliny w indukcji nietrzymania moczu przez VEN, co sugeruje opis przypadku kobiety, u której po zastąpieniu wenlafaksyny sertralina objawy ustąpiły oraz nie obserwowano ich nawrotu (Polimeni i wsp. 2005).

Do niepożądanych działań VEN o nieznanym częstości występowania należy wydłużenie odstępu QT w EKG, czego następstwem mogą być zagrażające życiu epizody wielokształtnego częstoskurczu komorowego typu *torsade de pointes* (Zaleski i wsp. 2013, Snitker i wsp. 2017). Ich czynniki ryzyka obejmują także duże dawki leku, płeć żeńską, starszy wiek, bradykardię, choroby sercowo-naczyniowe, metaboliczne np. cukrzycę, hipomagnezemię oraz hipokaliemię (Wenzel-Seifert i wsp. 2011, Waring 2012, Jasiak, Bostwick 2014, Palacz i wsp. 2015, Heranval i wsp. 2016). Stężenie VEN we krwi koreluje

z przedłużeniem odstępu QT, zwłaszcza u osób w wieku powyżej 65 lat, co może uzasadniać u nich stosowanie terapii monitorowanej jej stężeniami (Hefner i wsp. 2018). Opisano przypadek 60-letniej kobiety, u której podczas stosowania wenlafaksyny w dawce 150 mg/dobę odnotowano zwiększenie wartości QTc do 582 ms. Po kilku dniach od odstawienia leku i włączeniu atenololu i amlodypiny zapis EKG powrócił do normy. Wydłużenie odstępu QT z 384 do 492 ms obserwowano też u 40-letniej pacjentki cierpiącej na depresję pod wpływem zwiększania dawki wenlafaksyny z 75 do 300 mg/dobę. Uzyskano normalizację zapisu EKG po przerwaniu terapii i zastosowaniu bisoprololu (Bavle 2015). Niebezpieczeństwo dodatkowo wzrasta, jeśli pacjent zażywa jednocześnie inne leki o podobnym profilu powikłań, m.in. ketokonazol, erytromycynę i cyprofloksacynę, metronidazol, chininę, haloperydol, węglan litu, beprydyl lub metadon. Zagrożenie występuje również przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych innych niż wenlafaksyna, np. escitalopramu, citalopramu, fluoksetyny oraz trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (Waring 2012, Palacz i wsp. 2015). Leki z grupy SNRI, w tym wenlafaksyna, obarczone są większym ryzykiem wywoływania incydentów sercowo-naczyniowych niż selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Dowiedzono statystycznie znacząco większą liczbę udarów bez skutku śmiertelnego u osób leczonych SNRI, zwłaszcza ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia, w porównaniu z grupą zażywającą SSRI (Leong i wsp. 2017).

Porejestrycyjne zgłoszenia niepożądanych działań wskazują na ryzyko hepatotoksyczności wenlafaksyny. Odnotowano przypadki zwiększonego stężenia γ -glutamylotranspeptydazy, uszkodzenia, martwicy oraz stłuszczenia wątroby (Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018, Medication Guide Effexor FDA 2012).

Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, także wenlafaksyna może powodować istotne zmniejszenie stężenia sodu w organizmie i/lub wystąpienie zespołu nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego. Do ich czynników ryzyka należą: płeć żeńska, starszy wiek, odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej, mała masa ciała, przyjmowanie diuretyków oraz uprzednia historia tego powikłania (Chojnacka, Swiecicki 2011, Grover i wsp. 2013, Sangkuhl i wsp. 2014, Leth-Moller i wsp. 2016, Viramontes i wsp. 2016, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018, Farmand i wsp. 2018).

Wenlafaksyna hamując wychwyt zwrotny serotoniny zaburza czynność płytek krwi, co wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym również krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Ryzyko krwawienia jest większe podczas terapii VEN niż SSRI. Należy zatem z dużą ostrożnością stosować wenlafaksynę u osób z koagulopatiami, przyjmujących niesteroidowe

leki przeciwzapalne, leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne oraz uzależnionych od alkoholu czy papierosów. Niezależnym czynnikiem ryzyka powikłań krwotocznych jest podeszły wiek pacjenta (de Abajo i wsp. 2008, Coupland i wsp. 2011, Ghio i wsp. 2012, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018).

W osteoblastach, osteoklastach i fibroblastach okostnej znajdują się receptory serotoniny, a osteoblasty posiadają wewnętrzny system wychwytu 5-hydroksytryptaminy, co tłumaczy negatywny wpływ leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny na metabolizm kości (Robinson 2009). Zarówno badania przedkliniczne, jak i kliniczne potwierdzają utratę masy tkanki kostnej podczas stosowania wenlafaksyny. Odpowiada ona za zwiększenie stężenia C-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (CTX) oraz zmniejszenie stężenia N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP). Dodatkowo, pacjenci o genotypie małej ekspresji receptora 5-HT_{1B} oraz wysokiej transportera serotoniny są bardziej narażeni na małe stężenia PINP podczas terapii VEN (Garfield i wsp. 2014, Rawson i wsp. 2017). Do czynników ryzyka wystąpienia osteoporozy i złamań kości związanych ze stosowaniem VEN należą także: leczenie neuroleptykami powodującymi hiperprolaktynemię, dieta uboga w wapń i witaminę D, palenie papierosów oraz wiek podeszły (Robinson 2009).

Leczenie wenlafaksyną sprzyja występowaniu myśli i zachowań samobójczych zarówno u dorosłych, jak i u nieletnich (Cooper i wsp. 2014, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018). Wyniki przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii badania kohortowego wskazują, że wskaźnik samobójstw, prób samobójczych oraz samookaleczenia u osób z depresją znacznie wzrósł w okresach terapii z użyciem takich leków przeciwdepresyjnych jak mirtazapina, wenlafaksyna oraz trazodon. Należy jednak podkreślić, że ze względu na małą liczbę samobójstw wyniki dotyczące przypadków odebrania sobie życia należy interpretować z ostrożnością. Częstość występowania ocenianych zdarzeń była zwiększona podczas pierwszych 28 dni terapii oraz przez niecały miesiąc po jej zakończeniu. Ukazuje to konieczność uważnego i dokładnego monitorowania stanu zdrowia pacjentów, zwłaszcza w tych okresach (Coupland i wsp. 2015).

Istotnym zagadnieniem jest indukcja zmiany fazy w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) pod wpływem leków przeciwdepresyjnych. Wenlafaksyna może powodować zmianę fazy na hipomaniakalną lub maniakalną. W badaniach porównujących VEN z sertralina i bupropionem to wenlafaksyna odpowiadała za najwięcej przypadków indukcji manii bądź hipomanii u pacjentów z ChAD, dlatego rozpoczynając terapię tym lekiem należy pamiętać o przeprowadzeniu szczegółowego wywiadu psychiatrycznego, również rodzinnego, dotyczącego historii prób samobójczych, ChAD, depresji.

Większe prawdopodobieństwo zmiany fazy w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych istnieje u kobiet oraz u osób w młodym wieku, z uprzednimi gwałtownymi zmianami nastroju i objawami maniakalnymi o co najmniej średnim nasileniu, ze współistniejącymi napadami lękowymi, nadużywających amfetaminy, a także u pacjentów z ChAD z szybką zmianą faz (*rapid cycling*). Wenlafaksynę należy traktować jako lek drugiego rzutu w leczeniu ChAD, mając również na uwadze brak jej rejestracji w tym wskazaniu (Jagadheesan i wsp. 2001, Gupta 2001, Leverich i wsp. 2006, Post i wsp. 2006, Medication Guide Effexor FDA 2012, Świącicki 2014, Patel i wsp. 2015, Niitsu i wsp. 2015, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018).

Otyłość może również zmieniać wartość parametrów farmakokinetycznych VEN. Zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej w organizmie powoduje wzrost wartości objętości dystrybucji zwłaszcza leku macierzystego, który jest pięć razy bardziej lipofilny niż ODV. Ze względu na relatywnie większą zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet w porównaniu z mężczyznami stwierdza się u nich mniejsze wartości objętości dystrybucji ODV. Klirens nerkowy u mężczyzn jest większy niż u kobiet, co prowadzi do szybszego wydalania tego metabolitu. Otyłości centralnej, bardziej powszechnej u mężczyzn, towarzyszy hiperfiltracja nerkowa, która może odpowiadać za zwiększone wydalanie ODV i mniejsze stężenia leku w osoczu. Ponadto u otyłych pacjentów zaburzona czynność wątroby i nerek wpływa na zmianę klirensu leku (Palacz i wsp. 2015).

Nadal niedostatecznie wyjaśniona pozostaje zależność między stężeniem wenlafaksyny a jej skutecznością. Zakres stężeń terapeutycznych sumy VEN i ODV waha się od 125 do 400 µg/l (Sangkuhl i wsp. 2014). Hansen i wsp. obserwując ponad 1000 osób wykazali, iż u kobiet częściej niż u mężczyzn wartości stężeń wenlafaksyny stosowanej w dawce 225 mg/dobę były poza zakresem terapeutycznym. Po 65. roku życia u obu płci stwierdzono wzrost ryzyka występowania stężeń toksycznych w porównaniu z osobami młodszymi. Opierając się na uzyskanych danych zasugerowano, aby terapię wenlafaksyną u osób starszych rozpoczynać ostrożnie, przy możliwie najmniejszej dawce i powoli w razie potrzeby ją zwiększać, zgodnie z oznaczonymi wartościami stężeń (Hansen i wsp. 2017).

Zgodnie z klasyfikacją FDA dotyczącą ryzyka szkodliwego działania leków na płód – w aspekcie ich stosowania u kobiet w ciąży, wenlafaksyna należy do kategorii C. Lek może być przyjmowany tylko w przypadkach, gdy korzyść wynikająca ze stosowania u matki przewyższa ryzyko niepożądanego działania u płodu. Stosowanie w trzecim trymestrze leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny może doprowadzić do rozwoju zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN), chociaż wciąż istnieje niewiele danych dotyczących wywoływania PPHN przez wenlafaksynę. U noworodków,

których matki w trzecim trymestrze ciąży były leczone VEN, obserwowano powikłania wymagające przedłużenia hospitalizacji, wspomagania oddychania i karmienia przez zgłębnik, takie jak: niewydolność oddechowa, sini-ca, bezdech, drgawki, trudności w karmieniu, wymioty, hipoglikemia, hipotonia, nadciśnienie, hiperrefleksja, drżenia, drażliwość i nieustanny płacz. Objawy te mogą być zarówno wynikiem bezpośredniego toksycznego działania wenlafaksyny, jak i symptomami zespołu odstawiennego (Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018, Medication Guide Effexor FDA 2012, Bérard i wsp. 2017). Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że narażenie na lek w pierwszym trymestrze ciąży nie powoduje poważnych wad wrodzonych płodu (Lassen i wsp. 2016). Istnieje jednak ryzyko poronienia przy stosowaniu VEN w okresie prenatalnym (Kjaersgaard i wsp. 2013). Lek i jego metabolit O-demetylowenlafaksyna przenikają do mleka kobiecego. U dzieci karmionych piersią, których matki przyjmowały VEN w czasie laktacji raportowano przypadki problemów ze snem, podrażnienia i płaczu, a także objawy zespołu odstawiennego. U pacjentek karmiących piersią należy zatem podjąć decyzję, czy przerwać karmienie, czy zaprzestać stosowania leku (Medication Guide Effexor FDA 2012, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018).

Niepożądane interakcje

Czynnikiem ryzyka wystąpienia niepożądanych działań wenlafaksyny jest polifarmakoterapia. W tabeli 3 przedstawiono niepożądane interakcje VEN (Rybakowski, Jarac 2000, Schelleman i wsp. 2011, Spina i wsp. 2012, Magalhães i wsp. 2015, Bleakley 2016, Fernandez-Ferreiro i wsp. 2016, Charakterystyki Produktów Leczniczych Venlectine i Lafactin 2017, 2018, Paulzen i wsp. 2018).

Wśród następstw interakcji, szczególną uwagę trzeba zwrócić na zespół serotoninowy, który może manifestować się zmianą stanu psychicznego (np. pobudzeniem, omamami, śpiączką), niestabilnością układu autonomicznego (m.in. tachykardią, labilnym ciśnieniem krwi, hipertermią), czy zaburzeniami koordynacji ruchów, objawami żołądkowo-jelitowymi (np. nudnościami, wymiotami, biegunką). Ciężka jego postać może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny. Przyczyną jest stymulacja postsynaptycznych receptorów 5-HT_{1A} oraz 5-HT_{2A} przez różne leki równocześnie zastosowane z wenlafaksyną. Interesujący przykład takiej interakcji między wenlafaksyną a ryzatryptanem pod wpływem zażycia opioidu opisali Milano i wsp. 70-letnia pacjentka stosowała VEN w dawce 225 mg/dobę (150 mg rano i 75 mg po południu), diazepam 5 mg/trzy razy dziennie, ale bez wiedzy lekarza doraźnie przyjmowała ryzatryptan w dawce 10 mg. Dodatkowo zażyła kodeinę. Po około 30–36 h stała się nerwowa, drażliwa, pobudzona, wystąpiły objawy manii,

dezorientacja, drżenia, obfite pocenie się i mdłości. Stan pacjentki zdecydował o potrzebie hospitalizacji. Odstawiono kodeinę i wenlafaksynę, co spowodowało ustąpienie wyżej wymienionych objawów, a po kilku dniach pacjentka opuściła szpital (Milano i wsp. 2017).

Tabela 3 Interakcje wenlafaksyny

Lek	Następstwa
Atazanawir, erytromycyna, indynawir, itrakonazol, ketokonazol, klarytromycyna, kwetiapina, nelfinawir, posakonazol, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, worykonazol	Zwiększenie stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny, nasilenie działania oraz toksyczności w wyniku hamowania metabolizmu (CYP3A4, CYP2D6); zaleca się monitorowanie stanu pacjenta, ewentualną modyfikację dawki
Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)	Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie łączyć leków, podawanie IMAO można rozpocząć po upływie co najmniej 7 dni od zakończenia leczenia wenlafaksyną, po leczeniu IMAO nie rozpoczynać podawania wenlafaksyny w okresie krótszym niż 2 tygodnie
Inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny, lit, sybutramina, tramadol, tryptany, ziele dziurawca	Ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego; zaleca się uważne obserwowanie pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i przy zwiększaniu dawki, niewskazane łączenie z suplementami tryptofanu
Leki psychotropowe	Ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego
Leki sympatykomimetyczne	Ryzyko zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi i zaburzeń rytmu serca
Niesteroidowe leki przeciwzapalne, warfaryna	Ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego

Istotny problem w farmakoterapii psychiatrycznej stanowią interakcje z lekami pochodzenia roślinnego oraz suplementami diety, które pacjenci często stosują bez jakiegokolwiek konsultacji z lekarzem czy farmaceutą. Jak wykazano, łączenie z lekami przeciwdepresyjnymi preparatów żeń-szenia (*Panax ginseng*) i ostropestu plamistego (*Silybum marianum*) prowadzi do wystąpienia powikłań o różnym nasileniu odpowiednio w 25,5% i 11,8% przypadków. Podczas przyjmowania wenlafaksyny z preparatami żeń-szenia obserwowano świąd skóry i nadmierną potliwość. Należy unikać jej kojarzenia z wyciągiem z ostropestu plamistego, używanego w celu hepatoprotekcyjnym. Flawonoglikany zawarte w surowcu, hamując aktywność izoenzymów CYP2D6 i CYP3A4 odpowiedzialnych za metabolizm leku przeciwdepresyjnego, mogą wręcz nasilać hepatotoksyczność (Woroń, Siwek 2018). Bezpieczeństwo stosowania VEN w skojarzeniu z produktami zmniejszającymi masę ciała nie zostało ustalone. Nie zaleca się

jednak ich łączenia (Charakterystyka Produktu Leczniczego Lafactin 2018). Ferreira i wsp. obserwowali objawy zapalenia płuc i ostrej kardiomiopatii u 35-letniej kobiety leczonej wenlafaksyną, stosującej preparaty zawierające wąkrotę azjatycką (*Centella asiatica*) i morszczyn pęcherzykowaty (*Fucus vesiculosus*) dla zmniejszenia masy ciała. Były one przyczyną zahamowania aktywności izoenzymu CYP2D6, a w następstwie objawów toksycznego działania VEN, które ustąpiły po odstawieniu preparatów roślinnych (Ferreira i wsp. 2014). Z kolei Khalid i wsp. stwierdzili u 52-letniej kobiety chorującej na depresję dobrze kontrolowaną VEN (75 mg/dzień), stosującej również preparat dziurawca

(600 mg/dzień), bez powikłań, wystąpienie zaburzeń świadomości i mowy trwających 24 h. Były one spowodowane przyjmowanym jednocześnie suplementem zawierającym ekstrakt z selera (1000 mg/dzień) w celu złagodzenia objawów menopauzy. Jego składniki upośledziły metabolizm VEN – wpłynęły hamująco na aktywność izoenzymu CYP2D6, co spowodowało przekroczenie jej stężenia terapeutycznego (Khalid i wsp. 2016).

Podsumowując należy stwierdzić, że tylko wielokierunkowe monitorowanie terapii wenlafaksyną uwzględniające czynniki ryzyka wystąpienia jej powikłań może zapewnić optymalizację stosowania tego leku. ■

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: JS – core contribution to the concept and design of the paper, writing of the paper, preparation of the sources / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, napisanie artykułu, zebranie piśmiennictwa; MO – writing of the paper, preparation of the sources / napisanie artykułu, zebranie piśmiennictwa; AWH – core contribution to the concept and design of the paper, critical review of the intellectual value, acceptance of the final version of the paper to be published / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, krytyczne recenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej, akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania.

References / Piśmiennictwo

1. Aiyer R, Barkin RL, Bhatia A. Treatment of Neuropathic Pain with Venlafaxine: A Systematic Review. *Pain Med.* 2017; v18(10): 1999–2012.
2. Ashton AK, Longdon MC. Hyperprolactinemia and galactorrhea induced by serotonin and norepinephrine reuptake inhibiting antidepressants. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1121–1122.
3. Bavlle A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose. *Asian J Psychiatr* 2015; 16: 63–64.
4. Bérard A, Sheehy O, Zhao JP, Vinet É, Bernatsky S, Abrahamowicz M. SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83(5): 1126–1133.
5. Bleakley S. Antidepressant drug interactions: evidence and clinical significance. *Prog Neurol Psychiatry* 2016; doi: org/10.1002/pnp.429 (accessed 15 December 2017).
6. Botha VE, Bhikoo R, Merriman M. Venlafaxine-induced intraocular pressure rise in a patient with open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: 734–735.
7. Camkurt MA, Gülpamuk G, Findikli E, Elve R. Dose dependent course of hyperprolactinemic and normoprolactinemic galactorrhea induced by venlafaxine. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 181–183.
8. Cavanaugh GL, Martin RE, Stenson MA, Robinson DD. Venlafaxine and urinary incontinence: possible association. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 372.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Lafactin, Internet: <http://leki.urpl.gov.pl/> (accessed: 5 May 2018).
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego, Venlectine, Internet: <http://leki.urpl.gov.pl/> (accessed 15 December 2017).
11. Chojnacka M, Swiecicki Ł. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the course of treatment with venlafaxine-case report. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 933–939.
12. Chou PH, Chu CS, Chen YH, Hsu MY, Huang MW, Lan TH, Lin CH. Antidepressants and risk of cataract development: A population-based, nested case-control study. *J Affect Disord* 2017; 215: 237–244.
13. Cooper WO, Callahan ST, Shintani A, Fuchs DC, Shelton RC, Dudley JA et al. Antidepressants and suicide attempts in children. *Pediatrics* 2014; 133: 204–210.
14. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: 1–15.
15. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore MO, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *BMJ* 2015; 517: doi:10.1136/bmj.h517 (accessed 8 March 2018).
16. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(7): 795–803.
17. Dean L. Venlafaxine therapy and CYP2D6 genotype. W: *Medical genetics summaries.* V. Pratt, H. McLeod, L. Dean (red.), National Center for Biotechnology Information (US),

- Bethesda, 2015, Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305561> (accessed 27 April 2018).
18. Debonnel G, Saint-André E, Hébert C, de Montigny C, Lavoie N, Blier P. Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 51–61.
 19. Demir EY, Gözlükaya Ö, Yazar HO. Hyperprolactinemia connected with venlafaxine: a case report. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2014; 15(Supplement 1): S10-S14doi: 10.5455/apd.46121 (last accessed on 14.11.2018).
 20. Diaper A, Rich AS, Wilson SJ, Craig K, Dourish CT, Dawson GR *et al.* 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 Clin Exp* 2013; 28: 562–575.
 21. Erie JC, Brue SM, Chamberlain AM, Hodge DO. Selective serotonin reuptake inhibitor use and increased risk of cataract surgery: a population-based, case-control study. *Am J Ophthalmol.* 2014; 158(1): 192–197.
 22. Etminan M, Mikelberg FS, Brophy JM. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cataracts: a nested case-control study. *Ophthalmology.* 2010; 117(6): 1251–1255.
 23. Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D *et al.* Differences in associations of antidepressants and hospitalization due to hyponatremia. *Am J Med* 2018; 131: 56–63.
 24. Ferreira PG, Costa S, Dias N, Ferreira AJ, Franco F. Simultaneous interstitial pneumonitis and cardiomyopathy induced by venlafaxine. *J Bras Pneumol* 2014; 40: 313–318.
 25. Fernández-Ferreiro A, Pose-Reino A, Martínez-Bahamonde F, Paris M, Guemas E, González-Barcia M *et al.* Serotonin syndrome, rhabdomyolysis and convulsion associated with drug interaction between venlafaxine and amoxicillin/clavulanic acid. *Actas Esp Psiquiatr* 2016; 44:193–202.
 26. Flora A, Pipoly D. Desvenlafaxine-induced interstitial pneumonitis: a case report. *Drug Saf Case Rep* 2018; 5: doi:10.1007/s40800-017-0070-z (accessed 24 February 2018).
 27. Fu Y, Dai Q, Zhu, L, Wu S. Antidepressants use and risk of cataract development: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2018; 18: 31.
 28. Garcia S, Schuh M, Cheema A, Atwal H, Atwal PS. Palpitations and asthenia associated with venlafaxine in a CYP2D6 poor metabolizer and CYP2C19 intermediate metabolizer. *Case Rep Genet* 2017, doi.org/10.1155/2017/6236714 (accessed 27 February 2018).
 29. Garfield LD, Müller DJ, Kennedy JL, Mulsant BH, Reynolds CF, Teitelbaum SL, *et al.* Genetic variation in the serotonin transporter and HTR1B receptor predicts reduced bone formation during serotonin reuptake inhibitor treatment in older adults. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15(5): 404–410.
 30. Ghanizadeh A, Freeman RD, Berk M. Efficacy and adverse effects of venlafaxine in children and adolescents with ADHD: a systematic review of non-controlled and controlled trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2013; 8(1): 2–8.
 31. Ghio L, Puppo S, Presta A. Venlafaxine and risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly depression. *Curr Drug Saf* 2012; 7(5): 389–390.
 32. Guerra T. The Top 200 Drugs of 2017?; <https://www.pharmactimes.com/contributor/tony-guerra-pharmd/2017/03/the-top-200-drugs-of-2017> (last accessed on 13.11.2018).
 33. Godoy ALPC, Rocha A, Souza C, Lanchote VL. Pharmacokinetics of venlafaxine enantiomers and their metabolites in psoriasis patients. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 567–575.
 34. Grover S, Somaiya M, Ghormode D. Venlafaxine-associated hyponatremia presenting with catatonia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013; 25: E11–E12.
 35. Gundogmus I, Ispir M, Bakkal O, Karagoz A, Maden O, Algul A *et al.* Venlafaxine-induced prostatism: a case report. *Psychiatr Clin Psychopharmacol* 2017; 27: 197–198.
 36. Gupta N. Venlafaxine-induced hypomanic switch in bipolar depression. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 760–761.
 37. Haller-Gloor F, Eap CB, Turgeon J, Baumann P. High-dose venlafaxine treatment in a depressed patient with a genetic CYP2D6 deficiency. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004; 8(3): 191–195.
 38. Hansen LK. Venlafaxine-induced increase in urinary frequency in 3 women. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 877–878.
 39. Hansen MR, Kuhlmann IB, Pottegård A, Damkier P. Therapeutic drug monitoring of venlafaxine in an everyday clinical setting: analysis of age, sex and dose concentration relationships. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2017; 121: 298–302.
 40. Hefner G, Hahn M, Hohner M, Roll SC, Klimke A, Hiemke C. QTc time correlates with amitriptyline and venlafaxine serum levels in elderly psychiatric inpatients. *Pharmacopsychiatry* 2018; doi: 10.1055/s-0044-102009 (accessed 27 August 2018).
 41. Heranval A, Lefaucheur R, Fetter D, Rouillé A, Le Goff F, Maltête D. Drugs with potential cardiac adverse effects: Retrospective study in a large cohort of parkinsonian patients. *Rev Neurol* 2016; 172: 318–323.
 42. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K *et al.* Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51: 9–62.
 43. Hollander E, Friedberg J, Wasserman S, Allen A, Birnbaum M, Koran LM. Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(5): 546–550.
 44. Jagadheesan K, Sandil R, Ram D. Venlafaxine-induced mania. *Indian J Psychiatry* 2001; 43(4): 357–359.
 45. Jasiak NM, Bostwick JR. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother* 2014; 48:1620–1628.
 46. Jeleń A, Sałagacka A, Balcerzak E. Charakterystyka wybranych mechanizmów molekularnych wpływających na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków przeciwdepresyjnych. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2015; 69: 753–762.
 47. Jeleń AM, Sałagacka A, Żebrowska MK, Mirowski M, Talarowska M, Gałecki P *et al.* The influence of C3435T polymorphism of the ABCB1 gene on genetic susceptibility to depression and treatment response in polish population – preliminary report. *Int. J. Med. Sci* 2015; 12: 974–979.
 48. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE *et al.*: Randomized controlled trial of low-dose estradiol and the SNRI venlafaxine for vasomotor symptoms. *JAMA Internal. Medicine* 2014; 174: 1058–1066.
 49. Karlsson L, Zackrisson AL, Josefsson M, Carlsson B, Green H, Kugelberg FC. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 165–171.
 50. Khalid Z, Osuagwu FC, Shah B, Roy N, Dillon JE, Bradley R. Celery root extract as an inducer of mania induction in a patient on venlafaxine and St John's Wort. *Postgrad Med* 2016; 128: 682–683.
 51. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, Olsen J, Christensen J *et al.* Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion – a population-based

- study. *PLoS One* 2013; 8(8):e72095. doi: 10.1371/journal.pone.0072095 (last accessed 13.11.2018).
52. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2018; 38: 131-140.
53. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118(1): 32-36.
54. Lee JS, Jung ID, Lee CM, Park JW, Son KH, Heo DR *et al*. Venlafaxine inhibits the development and differentiation of dendritic cells through the regulation of P-glycoproteine. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1348-1357.
55. Leong C, Alessi-Severini S, Enns MW, Nie Y, Sareen J, Bolton J *et al*. Cerebrovascular, cardiovascular, and mortality events in new users of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A propensity score-matched population-based study. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 332-340.
56. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislason G *et al*. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open* 2016; 6: e011200. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011200 (accessed 27 August 2018).
57. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr *i wsp* Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(2): 232-239.
58. Limon-Sztencel A. Znaczenie czynników genetycznych w odpowiedzi na leki u chorych z depresją lub otepieniem. *Psychogeriatr Pol* 2007; 4: 27-34.
59. Liu F, Ma T, Che X, Wang Q, Yu S: The efficacy of venlafaxine, flunarizine, and valproic acid in the prophylaxis of vestibular migraine. *Frontiers in Neurology* 2017, doi.org./10.3389/fneur.2017.00.524 (accessed 28 February 2018).
60. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, Multani PK, Etemad B, Rick K: Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *The Pharmacogenomics Journal* 2013; 13: 21-26.
61. Magalhães P, Alves G, Lerena A, Falcão A. Clinical drug-drug interactions: focus on venlafaxine. *Drug Metab Pers Ther* 2015; 30: 3-17.
62. McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, O'Kane D, Stevens SR, Langman LJ *et al*. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 14-20.
63. Medication Guide Effexor FDA 2012 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020151s031s055s058s0601bl.pdf#page=34 (last accessed 14.11.2018).
64. Michopoulos I, Ferentinos P, Oulis P, Gournellis R. Restless legs syndrome associated with the combined use of quetiapine and venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34(1): 159-61
65. Milano G, Natta WM, Bello A, Martelli A, Mattioli F. Codeine precipitating serotonin syndrome in a patient in therapy with antidepressant and triptan. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017; 15: 292-295.
66. Narayanaswamy JC, Viswanath B, Cherian AV, Math SB, Reddy YC. Venlafaxine in treatment resistant obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2014; 26(3): 44-45.
67. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Vitek CRR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic pharmacogenetic prescribing guidelines for antidepressants: A template for psychiatric precision medicine. *Mayo Clin Proc* 2016; 91: 897-907.
68. Niitsu T, Fabbri C, Serretti A. Predictors of switch from depression to mania in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2015; 66-67: 45-53.
69. Owens MJ, Krulewicz S, Simon JS, Sheehan DV, Thase ME, Carpenter DJ *et al*. Estimates of serotonin and norepinephrine transporter inhibition in depressed patients treated with paroxetine or venlafaxin. *Neuropsychopharmacol* 2008; 33: 3201-3312.
70. Ozbey G, Celikel FC, Cumurcu BE, Kan D, Yucel B, Hasbek E. *et al*. Influence of ABCB1 polymorphisms and serum concentrations on venlafaxine response in patients with major depressive disorder. *Nordic J. Psychiatr* 2017; 71: 230-237.
71. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005; v45(2): 144-152.
72. Palacz J, Milejski P, Hurkacz M, Wiela-Bojeńska A. Czynniki ryzyka wystąpienia powikłań farmakoterapii depresji. *Farmacja Współcz* 2015; 8: 1-12.
73. Patejuk-Mazurek I, Kwaśna J, Łoza B, Polikowska M, Pawełczak P. Wenlafaksyna – nasila czy leczy przewlekłe bóle głowy? *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2009; 1(2): 29-31.
74. Patel R, Reiss P, Shetty H, Broadbent M, Stewart R, McGuire P *et al*. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open* 2015;5(12):e008341. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008341 (last accessed 14.11.2018).
75. Paulzen M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Augustin M. Reduced clearance of venlafaxine in a combined treatment with quetiapine. *Prog Neuro-Psych* 2018; 85: 116-121.
76. Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. Depresja – czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia? *Psychiatria* 2014; 11: 141-147.
77. Permoda-Osip A, Jaracz J, Rybakowski J. Wystąpienie ostrych objawów przerostu gruczołu krokowego w przebiegu leczenia wenlafaksyną. *Farmakoter Psychiatr Neuro* 2004; 3: 377-381.
78. Polimeni G, Salvo F, Cutroneo P, Nati G, Russo A, Giustini ES, Spina E. Venlafaxine-induced urinary incontinence resolved after switching to sertraline. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28(5): 247-248.
79. Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW *et al*. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry*. 2006; 189: 124-131.
80. Przekłasa-Muszyńska A.: Koanalgetyki w leczeniu bólu przewlekłego. *mppł Ból*, 2015. Internet: <https://www.mp.pl/bol/wytyczne/126694> (accessed 9 April 2018).
81. Rawson KS, Dixon D, Civitelli R, Peterson TR, Mulsant BH, Reynolds CF, *et al*. Bone Turnover with Venlafaxine Treatment in Older Adults with Depression. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65(9): 2057-2063.
82. Robinson DS. Zwiększone ryzyko złamań podczas stosowania leków psychotropowych. *Psychiatr Dypł* 2009; 6 (2): 79-83.
83. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, Messer T. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res*. 2008; 43(1): 70-75.

84. Rybakowski J, Jaracz J. Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2000; 1: 83–96.
85. Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin RM: Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope* 2016; 126: 169–174.
86. Sangkuhl K, Stinl JC, Turpeinen M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: venlafaxine pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2014; 24: 62–72.
87. Schelleman H, Brensinger CM, Bilker WB, Hennessy S. Antidepressant-warfarin interaction and associated gastrointestinal bleeding risk in a case-control study. *PLoS ONE* 2011; 10: e21447, doi.org/10.1371/journal.pone.0121926 (accessed 26 February 2018).
88. Schoretsanitis G, Haen E, Hiemke C, Fay B, Unholzer S, Correll CU *et al.* Sex and body weight are major determinants of venlafaxine pharmacokinetics. *Int Clin Psychopharmacol* 2018; DOI: 10.1097/YIC.000000000000234 (accessed 10 September 2018).
89. Schreiber S, Bleich A, Pick CG. Venlafaxine and mirtazapine: different mechanisms of antidepressant action, common opioid-mediated antinociceptive effects – a possible opioid involvement in severe depression? *J Mol Neurosci.* 2002; 18 (1–2): 143–149.
90. Selvaraj V, Gunasekar P, Kumar S, Alsakaf I. Urinary Incontinence due to Overactive Detrusor Muscle: A Rare Side Effect of Venlafaxine. *Case Rep Urol.* 2015;2015:690931. doi: 10.1155/2015/690931. Epub 2015 Sep 27 (last accessed 14.11.2018).
91. Sicras-Mainar A, Guijarro P, Armada B, Blanca-Tamayo M, Navarro-Artieda R. Influence of the CYP2D6 isoenzyme in patients treated with venlafaxine for major depressive disorder: clinical and economic consequences. *PLoS ONE* 2014; 9: 1–8.
92. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012; 78: 1337–1345.
93. Snitker S, Doerfler RM, Soliman EZ, Deo R, St Peter WL, Kramlik S *et al.*; for CRIC Study Investigators. Association of QT-prolonging medication use in CKD with electrocardiographic manifestations. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; Aug 9. pii: CJN.12991216. doi: 10.2215/CJN.12991216 (accessed 25 March 2018).
94. Sobstyl M, Bednarek W, Tkaczuk-Włach J, Sobstyl J, Jakiel G. Objawy naczynioruchowe w menopauzie – diagnostyka i leczenie. *Przegl Menopauzalny* 2011; 3: 254–259.
95. Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CND Drugs* 2012; 26: 39–67.
96. Sternbach H. Venlafaxine-induced galactorrhea. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 109–110.
97. Stingl J, Vivani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J. Intern. Med* 2015; 277: 167–177.
98. Święcicki Ł. Stosowanie wenlafaksyny w dawkach podzielonych – opis kazuistyczny. *Psychiatr Psychol Klin* 2015; 15: 41–44.
99. Święcicki Ł. Farmakoterapia depresji u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. *Psychiatria* 2014; 11(2): 71–80.
100. Tesia SS, Tesia P, Gowda MR, Preeti S. Escitalopram induced euprolactinemic galactorrhea. *JMOOD* 2012; 2: 15–16.
101. Trouvin AP, Perrot S, Lloret-Linares C. Efficacy of venlafaxine in neuropathic pain: a narrative review of optimized treatment. *Clin Therap* 2017; 39: 1104–1122.
102. VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE. A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther.* 2015; 40(1): 1–6.
103. Vidal R, Diaz A, Pazos A, Castro E. Region-specific regulation of 5-HT1B receptors in the rat brain by chronic venlafaxine treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2013; 229(1): 177–185.
104. Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-induced hyponatremia in older adults. *Consult Pharm* 2016; 31:139–150.
105. Votolato NA, Stern S, Caputo RM. Serotonergic antidepressants and urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 386–388.
106. Waring WS. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug Health Patient Saf* 2012; 4: 93–101.
107. Wenzel-Seifert K, Markus Wittmann M, Haen E. QTc Prolongation by psychotropic drugs and the risk of torsade de pointes. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 687–693.
108. Wichman CL, Cunningham JL. A case of venlafaxine-induced galactorrhea? *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 580–581.
109. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5802–5817.
110. Wichniak A, Wierzbicka A, Wierzbicka M, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 63, doi.10.1007/s11920-017-0816-4 (accessed 24 February 2018).
111. Woron J, Siwek M. Niepożądane efekty interakcji leków psychotropowych z produktami leczniczymi i suplementami diety zawierającymi wyciągi roślinne. *Psychiatr Pol* 2018; 92: 1–15.
112. Yang MS, Cheng WJ, Huang MC. Dose-related hyperprolactinemia induced by venlafaxine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009; 15;33(4): 733–734.
113. Zaleski K, Kołodziej M, Majewska M, Górńska A, Danielewicz P, Krajewska A *et al.* Przemijające i trwałe uszkodzenia serca w przebiegu ostrych zatruc. *Przegl Lek* 2013; 70: 617–622.