

SZWEDKOWICZ, Agata, MISZUDA, Sławomir, TROJAN, Sara, FUSSEK-STYGA, Urszula, BŁASZCZYK, Agnieszka, KWIECIŃSKI, Jakub, BASIAGA, Bartosz, BEDNARZ, Krzysztof, LEŚNIAK, Marek & HELUSZKA, Jakub. Treatment of depression with a combination of mirtazapine and venlafaxine - a literature review. Quality in Sport. 2023;13(1):41-53. eISSN 2450-3118. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/QS.2023.13.01.004> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/43660>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przepisane dyscypliny naukowe: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 22.04.2023. Revised: 30.04.2023. Accepted: 09.05.2023. Published: 09.05.2023.

Treatment of depression with a combination of mirtazapine and venlafaxine - a literature review

Leczenie depresji kombinacją mirtazapiny i wenlafaksyny - przegląd literatury

Autorzy:

- 1. Agata Szwedkowicz (1) 0009-0005-1285-2643**
- 2. Sławomir Miszuda (2) 0009-0008-4085-3653**
- 3. Sara Trojan (2) 0009-0007-9628-6726**
- 4. Urszula Fussek- Styga (3) 0009-0007-9358-8673**
- 5. Agnieszka Błaszczuk (2) 0009-0004-3460-1514**
- 6. Jakub Kwieciński (2) 0009-0003-1219-7138**
- 7. Bartosz Basiaga (4) 0009-0009-8300-0674**
- 8. Krzysztof Bednarz (4) 0000-0002-8910-1697**
- 9. Marek Leśniak (5) 0009-0008-0720-9997**
- 10. Jakub Heluszka (6) 0009-0002-6965-8073**

- 1. Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie**
- 2. Zagłębiowskie Centrum Onkologii im. Sz. Starkiewicza w Dąbrowie Górniczej**
- 3. Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach**
- 4. Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach**
- 5. Wojewódzki Szpital Specjalistyczny MEGREZ Sp. z o. o. w Tychach**
- 6. Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Cieszynie**

Correspondence: Agata Szwedkowicz¹, Sławomir Miszuda², Sara Trojan³, Urszula Fussek-Styga⁴, Agnieszka Błaszczuk⁵, Jakub Kwieciński⁶, Bartosz Basiaga⁷, Krzysztof Bednarz⁸, Marek Leśniak⁹, Jakub Heluszka¹⁰

Abstract:

Introduction:

Clinical depression is a psychiatric disorder characterized by symptoms such as loss of interest and pleasure from typically enjoyable activities (anhedonia), pervasive low mood, and diminished energy leading to excessive fatigue and lower activity which have been present in a patient for at least two weeks. Available therapies consist primarily of pharmacological intervention. Indeed, some groups of medications such as SSRIs, SNRIs, TCA's and tetracyclic antidepressants have been used to treat depression for decades, frequently in combinations. An example of such a combination is "California Rocket Fuel" composed of venlafaxine and mirtazapine

Objective:

To review the current literature on the efficacy of the combination of venlafaxine and mirtazapine in treating clinical depression both in drug-resistant depression and as a first-line option. To explore the risks and benefits of this choice of therapy and discuss its potential mechanism of action.

Methods:

Literature review of Pubmed, Google Scholar, Science Direct, and available medical textbooks.

Conclusions:

Treatment with venlafaxine and mirtazapine is safe, especially for drug-resistant depression. It is worth considering adding venlafaxine to already ongoing pharmacotherapy with mirtazapine when the patient experiences sleepiness and the symptoms of depression have not been sufficiently reduced. Augmenting venlafaxine treatment with mirtazapine also seems necessary when the patient complains of insomnia. One may consider implementing such therapy as a first-line treatment in patients who suffer from depression for a long time and experience insomnia in its course.

Keywords: clinical depression, mirtazapine, venlafaxine, California rocket fuel

Abstrakt:

Wstęp:

Depresja jest zaburzeniem psychiatrycznym charakteryzującym się symptomami takimi jak utrata zainteresowań i przyjemności z zajęć normalnie będących źródłem przyjemności (anhedonia), obniżony nastrój i energia prowadząca do przesadnego zmęczenia i zmniejszonej aktywności przez przynajmniej dwa tygodnie. Dostępne terapie składają się głównie z farmakologicznej interwencji. Niektóre grupy leków takie jak SSRI, SNRI, TLPD i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne są używane w celu leczenia depresji od dekad, nierzadko w kombinacjach. Przykładem tego typu połączenia jest "California Rocket Fuel", które zawiera mirtazapinę i wenlafaksynę.

1szwedkowiczagata@gmail.com

2smiszuda@gmail.com

3saratrojan96@gmail.com

4urszulafussek@gmail.com

5agnieszka_blaszczuk96@wp.pl

6j.kwiecinski94@gmail.com

7bartoszbasiaga@gmail.com

8kbednarz9718@gmail.com

9lesniak.marek777@gmail.com

10heluszka.jakub@gmail.com

Cel:

Rewizja obecnej literatury na temat skuteczności kombinacji wenlafaksyny i mirtazapiny w leczeniu depresji zarówno lekoopornej, jak i jako lek pierwszego rzutu. Eksploracja ryzyka i zysków z takiego wyboru leczenia i omówienie jego potencjalnego mechanizmu działania.

Metody:

Przegląd literatury z PubMed, Google Scholar i Science Direct.

Wnioski:

Leczenie kombinacją wenlafaksyny i mirtazapiny jest bezpieczne, szczególnie jako leczenie lekoopornej depresji. Warto rozważyć włączenie wenlafaksyny do terapii mirtazapiną, gdy pacjent doświadcza senności i jednocześnie objawy depresji nie zostały wystarczająco zredukowane. Włączenie mirtazapiny do leczenia wenlafaksyną wydaje się również potrzebne, gdy pacjent doświadcza bezsenności. Można rozważyć zastanawianie się nad włączeniem takiej terapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów, którzy na depresję chorują długo, ciężko i doświadczają w jej przebiegu bezsenności.

Słowa klucze: Depresja, mirtazapina, wenlafaksyna, californian rocket fuel

Depresja:

Depresja jest zaburzeniem psychiatrycznym charakteryzującym się symptomami takimi jak utrata zainteresowań i przyjemności z zajęć normalnie będących jej źródłem (anhedonia), obniżony nastrój i energia prowadząca do przesadnego zmęczenia i zmniejszonej aktywności przez przynajmniej dwa tygodnie. Twierdzi się, że depresja prawie zawsze jest kumulatywnym skutkiem aż trzech czynników: genetycznych predyspozycji, psychologicznych i środowiska pacjenta. (Gałecki i Szulc, 2018) Patofizjologia zaburzenia nie została jeszcze całkowicie zrozumiała. Obecne stanowisko środowiska medycznego jest takie, że jest ono między innymi spowodowane zaburzeniem neuroprzekątnictwa w ośrodkowym układzie nerwowym, najbardziej w przekątnictwie serotoninowym (hipoteza serotoninowa), lecz również noradrenaliny (hipoteza katecholaminowa). Natomiast podkreśla się, że niedobór monoamin może być wtórnym skutkiem innych, pierwotnych nieprawidłowości. Zauważone zostało zwiększone przewodnictwo cholinergiczne. Spośród przyczyn biologicznych depresji upatruje się ich także w zmianach ekspresji genów odpowiedzialnych za powstawanie w komórkach nerwowych czynników neurotroficznych, np. takich jak neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego. Spostrzeżono, że stymulacja określonych regionów mózgu może mieć działanie przeciwdepresyjne, lecz wyniki badań neuroobrazowych w depresji nie były wystarczająco podobne, żeby bezsprzecznie uznać je za wiodący czynnik depresji. Podejrzewa się że zaburzenia aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza prowadzące do hiperkortyzolemii uczestniczą w rozwoju zaburzeń depresyjnych. Integracją wszystkich tych hipotez jest teoria neurorozwojowa. Podkreśla ona rolę wpływu wydarzeń z najwcześniejszych etapów życia człowieka (okres prenatalny, wczesne lata życia oraz okres adolescencji) dla rozwoju zaburzeń depresyjnych pacjenta, byłoby to efektem zmian epigenetycznych. (Stahl, 2013, Gałecki i Szulc, 2018)

Epidemiologia:

Chorobowość roczna na zaburzenia depresyjne na rok 2012 szacowała się na 0,6-10,3/100. Najczęściej diagnozują się depresję w przedziale wiekowym 20-40 lat, dotyka co dziesiątego mężczyzny i co piątą kobietę. Rozpowszechnienie depresji w ciągu całego życia waha się w zakresie od 14,4 do 18%. Jest drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności wynikającą ze stanu zdrowia za chorobą niedokrwienną serca na rok 2017. (Gałecki i Szulc, 2018) Dane z dokumentów realizacji recept na rok 2019 wykazują, że tego roku recepty na leki przeciwdepresyjne refundowane i nier refundowane zrealizowało łącznie 3.8 miliony osób w Polsce. Spośród 1.28 milionów osób realizujących recepty na refundowane leki przeciwdepresyjne, aż 69,3% stanowiły kobiety, a najliczniej reprezentowaną grupą wiekową były osoby w wieku 55-64 lata (raport NFZ o depresji, 2020).

Diagnostyka:

Kryteria diagnostyczne epizodu depresyjnego według ICD-10:

G1 - Epizod depresyjny trwa przez co najmniej dwa tygodnie

G2 - W żadnym okresie życia nie występowały dotąd objawy hipomaniakalne lub objawy maniakalne wystarczające do spełnienia kryteriów epizodu hipomaniakalnego lub maniakalnego (F30.0-)

G3 - Najczęściej stosowane przesłanki wykluczenia. Przyczyny epizodu nie wiążą się z używaniem substancji psychoaktywnych (F10-F19) ani jakimkolwiek zaburzeniem organicznym (w rozumieniu F00-F09)

Według klasyfikacji ICD-10, aby stwierdzić występowanie epizodu depresyjnego, muszą występować przez co najmniej dwa tygodnie przynajmniej dwa z trzech poniższych objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowań i zdolności do radowania się (anhedonia),
- zmniejszenie energii prowadzące do wzmożonej męczliwości i zmniejszenia aktywności,

oraz dwa lub więcej spośród następujących objawów:

- osłabienie koncentracji i uwagi,
- niska samoocena i mała wiara w siebie,
- poczucie winy i małej wartości,
- pesymistyczne, czarne widzenie przyszłości,
- myśli i czyny samobójcze,
- zaburzenia snu,
- zmniejszony apetyt.

Według Klasyfikacji DSM-5 kryteria rozpoznania epizodu dużej depresji przedstawiają się w taki sposób:

A. W okresie dwóch tygodni lub dłuższym występowało 5 lub więcej spośród poniżej wymienionych objawów (co stanowi istotną zmianę w stosunku do wcześniejszego funkcjonowania), przy czym co najmniej jednym z nich było (1) obniżenie nastroju lub (2) anhedonia:

1. Obniżony nastrój przez większą część dnia i niemal codziennie (u dzieci lub młodzieży zamiast nastroju obniżonego może występować nastrój drażliwy).
2. Wyraźnie mniejsze zainteresowanie i satysfakcja z niemal wszystkich aktywności (anhedonia).
3. Zmniejszenie masy ciała pomimo braku stosowania diet albo zwiększenie masy ciała (zmiany wyniosły więcej niż 5% masy ciała w ciągu miesiąca) lub zmniejszenie się lub zwiększenie się apetytu obecne niemal codziennie.
4. Bezsenna lub wzmożona senność niemal codziennie.
5. Pobudzenie psychoruchowe lub spowolnienie występujące niemal codziennie (które jest zauważalne dla otoczenia, a nie stanowi jedynie subiektywnego poczucia pacjenta).
6. Męczliwość lub utrata energii obecne niemal codziennie.
7. Poczucie własnej niskiej wartości lub nadmierne, nieadekwatne poczucie winy (może mieć charakter urojeniowy) obecne niemal codziennie (lecz nie sprowadzające się tylko do wyrzucania sobie faktu bycia chorym).
8. Zmniejszona zdolność koncentracji lub brak decyzyjności obecne niemal codziennie.
9. Nawracające myśli o śmierci (lecz nie sprowadzające się tylko do lęku przed umieraniem), nawracające myśli samobójcze bez sprecyzowanego planu samobójczego lub z planem samobójczym lub próby samobójcze.

B. Objawy są przyczyną klinicznie istotnego cierpienia lub upośledzenia w funkcjonowaniu społecznym, zawodowym lub innych ważnych obszarach funkcjonowania.

C. Nie ma podstaw, aby epizod ten przypisywać działaniu substancji przyjmowanych przez pacjenta lub innym przyczynom medycznym związanym ze stanem zdrowia pacjenta.

D. Występowanie wymienionych objawów nie jest łatwiejsze do wyjaśnienia obecnością zaburzeń schizofrenicznych, schizofrenii, zaburzeń podobnych do schizofrenii (ang. *schizofreniform disorder*), zaburzeń urojeniowych lub innych zaburzeń ze spektrum zaburzeń psychotycznych.

E. Nigdy nie miał miejsca epizod manii ani też epizod hipomanii.

Leczenie:

Dostępne terapie składają się głównie z farmakologicznej interwencji, jakkolwiek psychoterapia jest również postrzegana jako istotna część leczenia. Ponadto, terapia elektrowstrząsowa (ECT) także jest stosowana, gdy zajdzie taka konieczność. Niektóre grupy leków takie jak SSRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny), SNRI (selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny), TLPD (trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Noradrenaliny (NRI), Inhibitory Monoaminooksydazy (IMAO) i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne są używane w celu leczenia depresji od dekad, nierzadko w kombinacjach. (Gałecki i Szulc, 2018) Przykładem tego typu połączenia jest "California Rocket Fuel" (kalifornijskie paliwo raketowe), które zawiera mirtazapinę i wenlafaksynę. Odkąd uznany psychofarmakolog Stephen Stahl spopularyzował to połączenie z powodu wielu równoczesnych

mechanizmów działania na gospodarkę neuroprzekaźników, zauważalne jest zwiększone zainteresowanie jego skutecznością. Efektywność leków przeciwdepresyjnych szacowana jest na 70%(Gałecki i Szulc, 2018). Obecnie sądzi się, że substancje z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny są lekami pierwszego rzutu. Jeśli po sześciu-ośmiu tygodniach leczenia maksymalnymi dawkami określonego leku z grupy SSRI nie obserwuje się poprawy, zmienia się lek na inny z tej samej grupy. Jeśli zmiana leku nie przyniesie oczekiwanej poprawy, wybieramy lek z innej grupy, najbardziej zalecane w takiej sytuacji są leki z grupy SNRI. Jeśli uzyskamy poprawę to kontynuujemy leczenie przez co najmniej 6 miesięcy od uzyskania remisji. W przypadku kolejnego epizodu depresji leczenie powinno trwać nawet dwa lata, a gdy jest to epizod trzeci i więcej należy rozważyć stałe leczenie farmakologiczne. W przypadku braku tolerancji przez pacjenta, należy zmienić lek. Grupę leków, jak i samą konkretną substancję dobieramy również do stanu pacjenta, obecnych u niego objawów depresji, innych jednostek chorobowych i leków przez niego przyjmowanych. Na rok 2019 najczęściej sprzedawanym lekiem przeciwdepresyjnym w Polsce była sertralina, sprzedano 3 420 700 opakowań do 589 300 pacjentów, stanowiło to 16% sprzedanych leków z tej grupy. Wenlafaksyna została sprzedana w liczbie 2 353 900 opakowań do 305 400 pacjentów, będąc na trzecim miejscu liczby sprzedanych opakowań, lecz dopiero piątym pod względem liczby pacjentów. (raport NFZ o depresji, 2020)

Mirtazapina:

Należy do grupy czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Jej efekt przeciwdepresyjny najczęściej pojawia się po około czterech tygodniach użytkowania, ale może pojawić się również po dwóch. Stosowana głównie w leczeniu depresji, lęku uogólnionego, czy fobii społecznej, a także jako środek nasenny. Zaleca się stosowanie jej w depresji o średnim i ciężkim nasileniu. Zalecane dawki wahają się od 15 mg do 45 mg na dobę. Szczególnie stosowana w przypadku cech klinicznych depresji takich jak: agitacja, niepokój, bezsenność(Gałecki i Szulc, 2018). Jest jednym z najbardziej sedatywnie działających leków antydepresyjnych, co ogranicza jej stosowanie.(Stahl,2013)

Mechanizm działania:

Hamuje ośrodkowo presynaptyczne receptory α_2 -adrenergiczne, tym samym nasila wyrzut noradrenaliny i serotoniny. Jednakże, jej drugi mechanizm zwiększania uwalniania serotoniny może być istotniejszy. Neurony norepinefryny z miejsca sinawego unerwiają ciała komórek neuronów serotoninoergicznych jądra szwu śródmózgowia i stymulują uwalnianie serotoniny z zakończeń aksonu serotoniny przez postsynaptyczny α_1 -receptor na ciele komórek neuronów serotoninoergicznych. Więc, gdy α_2 -antagonista powoduje zwiększony wyrzut noradrenaliny, to równocześnie powoduje stymulację receptora α_1 , tym samym powodując jeszcze większy wyrzut serotoniny z innych zakończeń aksonu, np w korze mózgu. Ze względu na to, że hamuje receptory 5-HT₂, 5-HT₃, a także według niektórych źródeł 5HT-1A, to główną rolę w pobudzeniu układu serotoninoergicznego uczestniczy najprawdopodobniej 5HT-1. Nie ma działania inhibującego wychwyty zwrotny serotoniny. Przyjmuje się, że oba enancjomery mirtazapiny działają przeciwdepresyjnie. Enancjomer R(-) blokuje receptory 5-HT₃, a S(+) blokuje receptory α_2 i 5-HT₂. Dzięki blokowaniu receptorów 5-HT₃, które znajdują się w ośrodku chemowrażliwym (Chemoreceptor Trigger Zone) w pniu mózgu, a także w układzie pokarmowym, zmniejszamy prawdopodobieństwo wystąpienia negatywnych efektów zwiększenia przewodności serotoninoergicznej w tych rejonach, takich jak: mdłości, wymioty czy biegunka. Co więcej, gdy serotonina przyłącza się do receptorów 5-HT₃, to zmniejsza wydzielanie wielu innych neuroprzekaźników, jak noradrenalina i acetylocholina, ale możliwe, że samej serotoniny, dopaminy i histaminy także. Zablokowanie więc tego receptora może powodować odhamowanie i tym samym wzrost uwalniania tych substancji.(Stahl, 2013) Ponadto, dzięki byciu antagonistą receptora histaminowego H₁ działa również uspokajająco, ale może prowadzić do wzrostu wagi. Mirtazapina nie ma właściwie działania antycholinergicznego, nie wykazuje też powinowactwa do receptorów dopaminowych. Stopień wiązania mirtazapiny z białkami osocza wynosi w przybliżeniu 85%. Osiąga maksymalne stężenie w osoczu po około dwóch godzinach. Czas półtrwania eliminacji trwa 20-40 godzin, zaobserwowano przypadki, gdy wydłużał się do 65 godzin, krótsze okresy półtrwania zdarzają się z kolei częściej u osób młodych. Po trzech, czterech dniach nie następuje już dalsza kumulacja leku w organizmie, ponieważ lek osiągnął stan stacjonarny. Stosowana w zalecanych dawkach wykazuje farmakokinetykę liniową, i przyjmowanie pokarmu nie wpływa na jej właściwości. Trzeba pamiętać, że zarówno zaburzenia czynności nerek, jak i wątroby mogą zmniejszać klirens mirtazapiny, choćby dlatego, że lek ten jest intensywnie metabolizowany, a w dalszej kolejności wydalany z moczem i kałem. Obecne wyniki badań naukowych in vitro mikrosomów wątroby człowieka wskazują, że w metabolizowaniu mirtazapiny uczestniczą enzymy CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450. CYP2D6 i CYP1A2 cytochromu P450 doprowadzają do powstawania 8-hydroksymetabolitu mirtazapiny. CYP3A4 zapewne odpowiada za powstawanie metabolitów N-demetylowych i N-oksydowych. Pierwszy z nich wydaje się mieć bardzo podobne właściwości, co substancja czynna leku.(Charakterystyka Produktu Leczniczego)

Działania niepożądane:

(tabela 1; opracowanie własne na podstawie charakterystyki produktu leczniczego mirtazapiny)

klasyfikacja układów i narządów	bardzo często (≥1/10)	często (≥1/100 do <1/10)	niezbyt często (≥1/1,000 do ≤1/100)	rzadko (≥1/10,000 do ≤1/1,000)	Częstość nieznaną
badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała				
zaburzenia krwi i układu chłonnego					Depresja szpiku kostnego (granulocytopenia, agranulocytoza, anemia, aplastyczna, trombocytopenia) Eozynofilia.
zaburzenia układu nerwowego	Senność Uspokojenie Ból głowy	Letarg Zawroty głowy Drżenie	Parestezja Zespół niespokojnych nóg Omdlenie	Mioklonie	Drgawki (napady padaczki) Zespół serotoninowy, Parestezja jamy ustnej
zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Nudności Biegunka Wymioty	Niedoczulica jamy ustnej		Obrzęk jamy ustnej
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka			
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów Ból mięśni Ból pleców			
zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększony apetyt				Hiponatremia
zaburzenia naczyniowe		Hipotonia ortostatyczna	Niedociśnienie		
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęki obwodowe Zmęczenie			
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				Zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy	
zaburzenia psychiczne		Nietypowe sny Dezorientacja Lęk Bezsenna	Koszmary senne Mania Agitacja Halucynacje Niepokój psychoruchowy (w tym akatyzja, hiperkinezja)		Myśli samobójcze Zachowania samobójcze
zaburzenia endokrynologiczne					Niewłaściwe wydzielanie hormonu antydiuretycznego

Wenlafaksyna:

Uważana za jeden z najskuteczniejszych leków przeciwdepresyjnych. Należy do grupy SNRI leków przeciwdepresyjnych. Stosowana w dawkach od 75-225 mg, z maksymalną dawką wynoszącą 375 mg. Szczególnie używana w przypadku cech klinicznych depresji takich jak: zahamowanie, apatia, brak motywacji, wycofanie społeczne, natrętne myśli, ruminacje, kompulsje, depresja z bólem. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach około dwóch tygodni lub dłuższych. (Gałecki i Szulc, 2018) Jeśli są takie wskazania kliniczne, można zwiększyć dawkę szybciej, lecz nie szybciej niż co cztery dni.

Mechanizm działania:

Sądzi się, że przeciwdepresyjne działanie leku wynika z ze wzmocnienia aktywności neuroprzekazników w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Mechanizm działania polega na hamowaniu transportera serotoniny (SERT) i transportera noradrenaliny (NET). Działanie serotoninoergiczne ma w całym zakresie dawek, powyżej 75 mg wpływa na przekąźnictwo noradrenergiczne. W dawkach powyżej 375 mg wpływa na przekąźnictwo dopaminergiczne, poprzez inhibicję zwrotnego wychwytu, ale konkretnie w korze przedczołowej. Do zwiększenia przekąźnictwa dopaminergicznego w korze przedczołowej dochodzi w wyniku bardzo ciekawej zależności. W korze przedczołowej jest dużo receptorów SERT i NET, ale niewiele receptorów dla dopaminy - DAT. Stąd gdy dopamina zostanie uwolniona w tej części mózgu, to rzadziej zostanie wychwycona przez receptor, niż noradrenalina, i częściej zostanie rozłożona przez enzym COMT (Katecholo-O-metylotransferaza) lub trafi na transporter NET. NET ma większe powinowactwo do dopaminy, niż do noradrenaliny, więc gdy natrafi na którekolwiek z nich, to przerywa ich działanie poprzez przepompowanie ich do zakończeń nerwowych (Stahl, 2013). Z tego możemy wywnioskować, że zablokowanie transportera noradrenaliny zwiększa również poziom dopaminy w korze przedczołowej. Zarówno wenlafaksyna, jak i metabolit: O-demetylowenlafaksyna (ang. ODV) inhibują zwrotny wychwyt serotoniny i noradrenaliny, a także zmniejszają odpowiedź B-adrenergiczną zarówno po pojedynczym podaniu jak i w przewlekłym stosowaniu. Jednakże ODV jest najprawdopodobniej silniejszym od wenlafaksyny inhibitorem NET. Lek nie wykazuje zdolności hamowania monoaminoooksydazy (MAO). Uważa się, że nie ma powinowactwa do receptorów: α 1-adrenergicznych, muskarynowych, cholinergicznych, ani H1-histaminowych. Stężenia wenlafaksyny i ODV osiągają stan stacjonarny po trzech dniach stosowania. Okres półtrwania wenlafaksyny wynosi 3-7 godzin, a ODV 9-13 godzin (Charakterystyka Produktu Leczniczego). Maksymalnie stężenia wenlafaksyny i ODV w osoczu osiągane są odpowiednio po 2 i 3 godzinach. Natomiast w przypadku preparatów o przedłużonym uwalnianiu jest to po: 5.5 i 9 godzinach. Obecnie używa się głównie wenlafaksyny w formie preparatu o przedłużonym uwalnianiu, ponieważ preparaty o natychmiastowym uwalnianiu częściej powodują mdłości. Oba są w niedużym stopniu wiązane przez białka osocza. Wenlafaksyna w 27%, a ODV w 30%. Lek podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, metabolizowany jest do ODV dzięki aktywności CYP2D6, a do u-N-demetylowenlafaksyny, który jest zdecydowanie mniej aktywnym metabolitem, przy udziale CYP3A4. Z tego powodu, że ODV ma silniejszy wpływ na inhibicję NET, to częściowo to, czy przyjmowanie leku będzie w większym stopniu prowadziło do inhibicji zwrotnego wychwytu serotoniny, czy noradrenaliny, będzie zależało od uwarunkowanej genetycznie aktywności CYP2D6, lub przyjmowanych przez pacjenta innych leków, który ten enzym hamują. Wenlafaksyna jest również najprawdopodobniej słabym inhibitorem CYP2D6 (Stahl, 2013). Lek, i jego metabolity, wydalane są w głównej mierze przez nerki (Charakterystyka Produktu Leczniczego).

Działania niepożądane:

(tabela 2; opracowanie własne na podstawie charakterystyki produktu leczniczego wenfafaksyny)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10),	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza, Niedokrwistość aplastyczna, Pancytopenia, Neutropenia	Trombocytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje anafilaktyczne	Zwiększone stężenie prolaktyny we krwi	
Zaburzenia endokrynologiczne				Nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie apetytu		Hiponatremia		
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Stan splątania Depersonalizacja Nietypowe sny, Nerwowość, Obniżone libido, Pobudzenie, Brak orgazmu	Mania, Hipomania, Omamy, Uczucie oderwania (lub oddzielenia) od rzeczywistości, Zaburzenia orgazmu, Bruksizm, Apatia	Majaczenie (delirium)		Myśli i zachowania związane z samobójstwem, Agresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy Zawroty głowy, Senność	Akatzja, Drżenie, Parestezje, Zaburzenia smaku	Omdlenia, Skurcze miokloniczne mięśni, Zaburzenia równowagi, Nieprawidłowa koordynacja, Dyskineza	Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. NMS), Zespół serotoninowy, Drgawki, Dystonia	Dyskineza późna	
Zaburzenia oka		Oslabienie widzenia, Zaburzenia akomodacji, w tym niewyraźne widzenie, Rozszerzenie źrenic		Jaskra z zamkniętym kątem przesączania		

Zaburzenia ucha i błędnika		Szumy uszne				Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca		Tachykardia, Kołatanie serca		Torsade de pointes, Częstoskurcz komorowy, Migotanie komór, Wydłużenie odstępu QT w EKG		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze, Nagłe zacerwienie (uderzenia gorąca)	Niedociśnienie ortostatyczne, Niedociśnienie tętnicze			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność, Ziewanie		Śródmiąższowa choroba płuc, Eozynofilia płucna		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Suchość w jamie ustnej, Zaparcia	Biegunka, Wymioty	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Zapalenie trzustki		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby	Zapalenie wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierne pocenie się (w tym poty nocne)	Wysypka, Świąd	Pokrzywka, Łysienie, Siniaki, Obrzęk naczyńiorucho wy, Reakcje nadwrażliwości na światło	Zespół Stevensa - Johnsona, Rumień wielopostaciowy, Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Hipertonia				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Słaby strumień moczu, Zatrzymanie moczu, Częstomocz	Nietrzymanie moczu			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Krwotok miesięczkowy Krwotok maciczny, Zaburzenia erekcji,				

		Zaburzenia ejakulacji				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, Astenia, Dreszcze			Krwawienia z błon śluzowych	
Badania diagnostyczne		Zmniejszenie masy ciała, Zwiększenie masy ciała, Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi			Wydłużony czas krwawienia	

California Rocket Fuel:

Stephen M. Stahl, profesor psychiatrii i wykładowca na Uniwersytecie Kalifornijskim w San Diego, specjalizujący się w psychofarmakologii, spopularyzował termin “California Rocket Fuel” na kombinację mirtazapiny i wenlafaksyny. Połączenie to już wcześniej podejrzewano o synergistyczne działanie w leczeniu depresji, i czasem stosowano w leczeniu, lecz bez większego oparcia w badaniach naukowych. Sytuacja zmieniła się, gdy badanie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) prowadzone w 2006 roku pokazało, że kombinacja ta jest relatywnie bezpieczna i skuteczna w przypadku lekoopornej depresji. Włączono do niego 4041 pacjentów ambulatoryjnych. Średni wskaźnik remisji wynosił 13% , bez statystycznie istotnej różnicy między tranilcyprominą, a kombinacją wenlafaksyny i mirtazapiny (McGrath i wsp. 2006). Więcej badanych otrzymujących tranilcyprominę opuściło badanie z powodu działań niepożądanych. Zwiększyło to zainteresowanie potencjałem leczniczym tego połączenia. W dużo mniejszym badaniu, w którym leczono dwudziestu dwóch pacjentów z depresją kombinacją wenlafaksyny i mirtazapiny przez niecałe 8 tygodni, osiągnięto wskaźnik remisji na poziomie 27,3%. Naturalnie, badanie to nie jest porównywalne do STAR*D ani wielkością próby, ani metodologią (Malhi i wsp. 2008). Podobne wyniki uzyskano we wcześniejszym, również retrospektywnym badaniu z 2007 roku na 32 pacjentach. Zauważono w nim również, że odpowiedź kliniczna zwykle występowała przy leczeniu umiarkowanymi i dużymi dawkami obu środków (Hannan i wsp. 2007). Następnie w 2010 roku, w badaniu randomizowanym z podwójną ślepą próbą, zauważono dwukrotnie większą skuteczność tej kombinacji w leczeniu depresji niż monoterapii fluoksetyny (Blier i wsp. 2010). Połączenie mirtazapiny z wenlafaksyną było również w małym stopniu skuteczniejsze od kombinacji mirtazapiny i fluoksetyny, czy mirtazapiny i bupropionu. Badacze zaznaczają, że kombinacje leków były przez badanych równie dobrze tolerowane, co sama monoterapia fluoksetyną. Jednakże, ogólny wskaźnik rezygnacji z leczenia wyniósł 15%, bez zauważalnych różnic między czterema grupami, co może zmniejszać przydatność tych wyników. Nawiązując do tej pracy, w 2012 roku powstał przegląd literatury “Are two antidepressants always better than one?”. Jednak jej wnioski były zdecydowanie mniej optymistyczne; pomimo tego, że połączenie mirtazapiny i wenlafaksyny jest skuteczniejsze w leczeniu depresji, to nie powinno być używane jako leczenie pierwszego rzutu, ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych i większych trudności dla pacjentów do stosowania leczenia (Feetam, 2012)

Mechanizm działania:

Mirtazapina, doprowadzając do blokowania receptorów α_2 -adrenergicznych, tym samym nasilając wyrzut noradrenaliny i serotoniny, działa synergicznie z wenlafaksyną, która hamuje wychwyty zwrotny serotoniny, noradrenaliny, a także w mniejszym stopniu, dopaminy. Dodatkowo, receptory 5HT-2A, 5HT-2C również są zahamowane. To wszystko skutkuje tym, że przekąźnictwo noradrenergiczne i serotoninoergiczne jest poczwórnice wzmocnione, a dopaminergiczne podwójnie wzmocnione . Wenlafaksyna wpływa na przekąźnictwo dopaminergiczne przez blokowanie NET, a mirtazapina zwiększa efekt jej działania przez blokowanie receptorów 5HT-2A, 5HT-2C i 5HT-3 na błonach komórkowych neuronów, które gdy nie jest przyłączony do nich antagonist, obniżają wyrzut dopaminy, serotoniny i norepinefryny. Przekąźnictwo serotoninoergiczne jest aż poczwórnice wzmocnione, gdyż zablokowany jest zarówno SERT (więc dochodzi do inhibicji wychwyty zwrotnego serotoniny), receptor α_2 -adrenergiczny, co prowadzi do wzrostu serotoniny samego w sobie, ale również do pobudzenia receptora α_1 na ciele komórek neuronów serotoninoergicznych, no i samego blokowania receptorów 5HT-2A, 5HT-2C i 5HT-3. W analogiczny sposób działa poczwórnice wzrost przekąźnictwa noradrenergicznego, tylko zamiast SERT, blokowany jest NET (Stahl, 2013) Warto zaznaczyć, że w badaniu z roku 2012 obejmującego 51 pacjentów, z czego jedna grupa otrzymywała tylko wenlafaksynę, a druga tylko

mirtazapine, w obu zauważono zwiększone wydzielanie noradrenaliny do moczu (Lecei, 2012)

Działania niepożądane:

Zespół serotoninowy:

Zwiększone ryzyko zespołu serotoninowego wydaje się najbardziej niebezpiecznym i dobrze udokumentowanym powikłaniem Kalifornijskiego Paliwa Raketowego. Od okresu rozpoczęcia używania tej kombinacji, pojawiło się przynajmniej kilka studiów przypadków zbyt agresywnego włączenia takiego leczenia u pacjenta, skutkującym syndromem serotoninowym. Nie ma natomiast dokładnych analiz na temat częstości jego występowania (Dimellis, 2002, Miljatović i wsp., 2016).

Wyższe ryzyko prób samobójczych:

Randomizowane badanie z pojedynczą ślepą próbą z roku 2009 wykazało, że połączenie wenlafaksyny i mirtazapiny może stanowić wyższe ryzyko podejmowania przez pacjentów prób samobójczych, niż monoterapia i inne kombinacje leków. W badaniu wzięło udział 665 pacjentów psychiatrycznych z depresją, tylko czterech podjęło próbę samobójczą. Wszyscy pacjenci, którzy podjęli próbę samobójczą byli leczeni California Rocket Fuel. Mimo tego, warto zauważyć, że nie napotkaliśmy więcej badań potwierdzających ten trend (Zisook i wsp. 2011).

Stan hipomaniakalny i manie:

Środowisko medyczne podejrzewa, że połączenie to może zwiększać ryzyko stanów hipomaniakalnych i manii. Nie ma natomiast to bezspornego poparcia w literaturze naukowej. Są natomiast doniesienia o zwiększonym ryzyku takich stanów w przypadku połączenia duloksetyny, która ma podobne działanie do wenlafaksyny, z mirtazapiną. (Meagher i wsp. 2006)

Zwiększone ryzyko działań niepożądanych:

W większości omawianych badań połączenie mirtazapiny z wenlafaksyną jest gorzej tolerowane przez pacjentów niż monoterapia, a w części gorzej niż inne połączenia leków.

Kombinacja wenlafaksyny i mirtazapiny w leczeniu depresji jako leki pierwszego wyboru:

Pojawiły się prace, które opisują skuteczne włączenie Kalifornijskiego Paliwa Raketowego jako leczenie pierwszego rzutu. Jedno z tych badań już opisywaliśmy: "W 2010 roku, w badaniu randomizowanym z podwójną ślepą próbą zauważono dwukrotnie większą skuteczność tej kombinacji w leczeniu depresji niż monoterapią fluoksetyny (Blier i wsp. 2010). Połączenie mirtazapiny z wenlafaksyną było również w małym stopniu skuteczniejsze od kombinacji mirtazapiny i fluoksetyny, czy mirtazapiny i bupropionu. Badacze zaznaczają, że kombinacje leków były przez badanych równie dobrze tolerowane, co sama monoterapia fluoksetyną. Jednakże, ogólny wskaźnik rezygnacji z leczenia wyniósł 15%". Znacząco mniejsze badanie zostało opublikowane w tym samym roku z podobnie obiecującymi wynikami. Jednakże, obejmowało ono tylko 11 pacjentów leczonych tylko kombinacją mirtazapiny i wenlafaksyny, jako leczenie pierwszego wyboru, bez ślepej próby. W 2016 roku w magazynie "European Psychiatry" pojawił się przegląd literatury streszczający studium przypadku kobiety leczonej takim połączeniem z sukcesem (Silva i wsp. 2016). M., 64-letnia kobieta, pierwszy raz konsultowana psychiatrycznie. Od 2 lat chorująca na depresję, schudła 10 kg, cierpiąca na bezsenność i myśli samobójcze. Leczenie wenlafaksyną i mirtazapiną rozpoczęto od dawki odpowiednio 150 i 15 mg dziennie. Po dwóch tygodniach leczenia zauważono poprawę, a po czterech miesiącach stabilizację objawów depresyjnych.

Podsumowanie:

Leczenie kombinacją wenlafaksyny i mirtazapiny jest bezpieczne, szczególnie w przypadku lekoopornej depresji. Połączenie to wydaje się przydatne zwłaszcza, gdy pacjent cierpi na bezsenność. Warto rozważyć włączenie wenlafaksyny do terapii mirtazapiną, gdy pacjent doświadcza zbyt dużej senności i jednocześnie objawy depresji nie zostały wystarczająco zredukowane, a remisja nie nastąpiła. Warto jednak pamiętać, że wyższą skuteczność w niektórych badaniach w leczeniu depresji lekoopornej niż ta kombinacja leków wykazują inne substancje, jak choćby imipramina (Navarro i wsp. 2019). Włączenie mirtazapiny do leczenia wenlafaksyną wydaje się również potrzebne, gdy pacjent doświadcza bezsenności, a redukcja objawów depresji nie jest satysfakcjonująca. Można rozważyć zastanawiać się nad włączeniem takiej terapii jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów, którzy na depresję chorują długo, ciężko i doświadczają w jej przebiegu

bezsenności. Jednakże, należy pamiętać o potencjalnym ryzyku działań niepożądanych, z których niewielka część stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta.

Disclosures: Financial support: No financial support was received. Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Literatura:

Piotr Gałęcki, Agata Szulc, *Podręcznik Psychiatria*. Rok wydania:2018.

Stephen M. Stahl. *Stahl's Essential Psychopharmacology:Neuroscientific Basis and Practical Applications*, 4 wydanie. Rok wydania: 2013.

Raport Narodowego Funduszu Zdrowia o Depresji na rok 2020.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Mirtazapiny: Azatrim ORO.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Wenlafaksyny: Symfaxin ER.

McGrath, P. J., Stewart, J. W., Fava, M., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., ... Nierenberg, A. A. (2006). *Tranlycypromine Versus Venlafaxine Plus Mirtazapine Following Three Failed Antidepressant Medication Trials for Depression: A STAR*D Report*. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1531–1541. doi:10.1176/ajp.2006.163.9.1531

Malhi, G. S., Ng, F., & Berk, M. (2008). *Dual–Dual Action? Combining Venlafaxine and Mirtazapine in the Treatment of Depression*. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 42(4), 346–349. doi:10.1080/00048670701881587

Hannan, N., Hamzah, Z., Akinpeloye, H. O., & Meagher, D. (2007). *Venlafaxine—mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness*. *Journal of Psychopharmacology*, 21(2), 161–164. doi:10.1177/0269881107065738

Blier, P., Ward, H. E., Tremblay, P., Laberge, L., Hébert, C., & Bergeron, R. (2010). *Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study*. *American Journal of Psychiatry*, 167(3), 281–288. doi:10.1176/appi.ajp.2009.0902018

Feetam, C. (2012). *Are two antidepressants always better than one? Progress in Neurology and Psychiatry*, 16(3), 5–8. doi:10.1002/pnp.234

Leccei, O., Lederbogen, F., Gronau, W., Scharnholtz, B., Terhardt, J., Schilling, C., ... Deuschle, M. (2012). *Treatment With Mirtazapine and Venlafaxine Increases Noradrenaline Excretion in Depressed Patients*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(4), 574–576. doi:10.1097/jcp.0b013e31825ddf1b

Dimellis, D.

(2002). *Serotonin Syndrome Produced by a Combination of Venlafaxine and Mirtazapine*. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 3(3), 167–167. doi:10.3109/15622970209150619

AAleksandar Miljatović,Andrea Obradović,Marija Drašković ,Mirjana Jovanović; *CASE PRESENTATION: SEROTONIN SYNDROME AS A CONSEQUENCE OF VENLAFAXINE ABUSE* Vojnosanitetski pregled (2016); Online First October, 2016 UDC: DOI: 10.2298/VSP160718314M

Sidney Zisook, MD; Ira M. Lesser, MD; Barry Lebowitz, PhD; A. John Rush, MD; Gene Kallenberg, MD; Stephen R. Wisniewski, PhD; Andrew A. Nierenberg, MD; Maurizio Fava, MD; James F.Luther, MA; David W. Morris, PhD; and Madhukar H. Trivedi, MD. *Effect of Antidepressant Medication Treatment on Suicidal Ideation and Behavior in a Randomized Trial: An Exploratory Report From the Combining Medications to Enhance Depression Outcomes Study*. 2011 Oct;72(10):1322-32. doi: 10.4088/JCP.10m06724.

Meagher, D., Hannan, N., & Leonard, M. (2006). *Duloxetine-mirtazapine combination in depressive illness: The case for Limerick “rocket fuel.” Irish Journal of Psychological Medicine*, 23(03), 116–118.

doi:10.1017/s0790966700009782

Blier, P., Ward, H. E., Tremblay, P., Laberge, L., Hébert, C., & Bergeron, R. (2010). *Combination of Antidepressant Medications From Treatment Initiation for Major Depressive Disorder: A Double-Blind Randomized Study*. *American Journal of Psychiatry*, *167*(3), 281–288. doi:10.1176/appi.ajp.2009.0902018

Ruiz-Doblado, S., Rueda-Villar, T., Zurita-Gotor, P., & Sanz-Cortes, S. (2010). *Venlafaxine plus mirtazapine as first-line treatment for melancholia: preliminary results*. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(12), 1837–1837. doi:10.1177/0269881110376696

Silva, J., Mota, J., & Azevedo, P. (2016). *California rocket fuel: And what about being a first line treatment?* *European Psychiatry*, *33*, S551. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.01.2033

Navarro, V., Boulahfa, I., Obach, A., Jerez, D., Diaz-Ricart, M., Gastó, C., & Guarch, J. (2018). *Switching to Imipramine Versus Add-on Mirtazapine in Venlafaxine-Resistant Major Depression*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *1*. doi:10.1097/jcp.0000000000000988