



**Bartosz Łoza,**  
Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego, prezes  
Polskiego Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego,  
prezes Towarzystwa  
Przyjaciół Pacjentów AMICI.

# Wenlafaksyna: złoty standard leków przeciwdepresyjnych

## Venlafaxine: the gold standard of antidepressant drugs

**Bartosz Łoza, Maja Herman**

Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Wenlafaksyna to współcześnie standard leczenia przeciwdepresyjnego. Jest równie skuteczna jak najlepsze leki trójcykliczne, a równocześnie pozbawiona ich najcięższych, zagrożających życiu działań niepożądanych. Równocześnie jest skuteczniejsza od leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, oferując w terapii podobny do nich poziom tolerancji i bezpieczeństwa.

Wenlafaksyna to lek unikalny – jeden z nielicznych współcześnie leków przeciwdepresyjnych, którego efektywność działania istotnie wzrasta wraz ze stosowaniem wyższych dawek. W przeciwieństwie do wenlafaksyny większość leków przeciwdepresyjnych ma niemal płaskie charakterystyki skuteczności w odniesieniu do dawek dziennych. Wzrostowi dawek wenlafaksyny towarzyszy uruchamianie w coraz większym zakresie najpierw przekąźnictwa serotoninowego, następnie noradrenergicznego, a wreszcie – w pewnym ograniczonym zakresie – także dopaminergicznego. Tylko w niewielkim stopniu towarzyszy mu wzrost częstości działań niepożądanych.

**Słowa kluczowe:** wenlafaksyna, SNRI, leki przeciwdepresyjne o podwójnym mechanizmie działania, depresja, lęk, ból

### ABSTRACT

Venlafaxine is the standard of antidepressant treatment today. It is as effective as the best tricyclic drugs, while also being devoid of the most serious, life-threatening side effects. At the same time, it is more effective than SSRI antidepressants, offering a similar level of tolerance and safety in therapy.

Venlafaxine is a unique drug – one of the few antidepressants today, the effectiveness of which increases significantly with the use of higher doses. Unlike venlafaxine, most antidepressants have near-flat efficacy characteristics relative to the daily doses. The increase in doses is accompanied by the activation to an increasing extent, first of serotonin, then noradrenergic, and finally – to a limited extent – also dopaminergic. The increase in doses is accompanied by only a slight increase in the frequency of adverse effects.

**Key words:** venlafaxine, SNRI, dual action antidepressants, depression, anxiety, pain

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Wenlafaksyna oferuje najwyższy potencjał przeciwdepresyjny w swojej klasie leków.**

#### HIGHLIGHTS

**Venlafaxine offers the highest antidepressant potential in its class of drugs.**

## WSTĘP

Wenlafaksyna należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*). To klinicznie najważniejsza – oprócz selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) – współcześnie stosowana grupa leków przeciwdepresyjnych.

Wenlafaksyna jest również określana jako inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny–noradrenaliny–dopaminy (SNDRI, *serotonin-norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor*) [1]. Wynika to z dwóch faktów. Po pierwsze, wenlafaksyna w najwyższych dopuszczalnych dawkach hamuje wychwyty zwrotne nie tylko serotoniny i noradrenaliny, lecz także dopaminy. Po drugie, dopamina jest w dużym stopniu inaktywowana w korze czołowej przez mechanizm raczej wychwytu zwrotnego noradrenaliny (w korze czołowej aktywność transportera dopaminy jest ograniczona), a sam transporter noradrenaliny jest blokowany już na niższym poziomie wiązania/dawek wenlafaksyny [2].

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, Food and Drug Administration) zatwierdziła w 1993 r. wprowadzenie wenlafaksyny do leczenia tzw. dużych zaburzeń depresyjnych u osób dorosłych. Postać leku o przedłużonym uwalnianiu (XR, *extended release*) uzyskała aprobatę FDA w 1997 r. Korzyści z przyjmowania postaci o przedłużonym uwalnianiu spowodowały, że w praktyce klinicznej jest obecnie stosowana niemal wyłącznie ta forma. Postać XR pozwala pacjentom na terapię praktycznie pojedynczą dzienną dawką, ewentualnie dwiema dawkami, gdy w przypadku postaci krótko działającej trzeba przyjmować do trzech dawek dziennie, by uniknąć niekorzystnych wahań stężenia leku w surowicy (okres półtrwania w przypadku klasycznej postaci to  $5 \pm 2$  h, natomiast dla postaci XR to  $15 \pm 6$  h) [1].

Wenlafaksyna jest metabolizowana w wątrobie przez izoenzym CYP2D6 do deswenlafaksyny, obecnie dostępnej na rynku jako samodzielny lek. Równowaga farmakokinetyczna ustala się zwykle w ciągu 3 dni. Działania niepożądane są najczęściej łagodne i ograniczone. Ogółem w badaniach kontrolowanych ok. 12% chorych rezygnowało z leczenia wenlafaksyną z powodu działań niepożądanych vs 4% w grupie placebo [3]. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi do dyskontynuacji, były (w kolejności od najczęstszych): nudności (4,3%), zawroty głowy (2,2%), bezsenność (2,1%), senność (1,7%), astenia (1,7%), bóle głowy (1,5%), zmiany skórne (1,5%), a także pocenie się (1%) [3].

## WSKAZANIA DO STOSOWANIA

W Polsce wenlafaksyna ma rejestrację:

- w terapii epizodów dużej depresji
- w zapobieganiu nawrotom depresji (w profilaktyce tej choroby)
- w leczeniu zaburzeń lękowych o charakterze fobii społecznej.

W USA wenlafaksyna ma ponadto rejestrację:

- w lęku uogólnionym
- w lęku napadowym (panice).

## WENLAFAKSYNA VS DEPRESJA

Dokonano porównania efektywności wenlafaksyny wobec praktycznie wszystkich pozostałych stosowanych obecnie leków przeciwdepresyjnych [4]. W metaanalizie 32 badań (5562 pacjentów), w których terapia trwała średnio 10 tygodni, stwierdzono, że:

- w zakresie końcowej skuteczności klinicznej (główny cel badań)
  - wenlafaksyna znacząco bardziej redukuje poziom zaburzeń depresyjnych w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi lekami (razem)
  - wenlafaksyna wykazuje przewagę pod względem skuteczności nad lekami SSRI
  - nie ma istotnej różnicy skuteczności wenlafaksyny w porównaniu z lekami trójcyklicznymi
- w zakresie możliwości uzyskania poprawy klinicznej
  - wenlafaksyna znacząco bardziej uprawdopodobnia uzyskanie poprawy w porównaniu ze wszystkimi pozostałymi lekami (razem)
- w zakresie możliwości uzyskania pełnej remisji objawów
  - wenlafaksyna wykazuje przewagę nad wszystkimi lekami przeciwdepresyjnymi (razem)
- w zakresie dyskontynuacji terapii – w zależności od przyjmowanych leków
  - brak jest istotnej różnicy pomiędzy wenlafaksyną a pozostałymi lekami (razem).

Interesujące, że nie udało się ustalić żadnego innego czynnika istotnie modyfikującego powyższe wyniki, tzn. jedynym wytłumaczeniem był znaczący potencjał samego leku – wenlafaksyny. Można tylko dodać, że przy braku bezpośrednich porównań z innym SNRI metaanalizy wskazują również na przewagę skuteczności wenlafaksyny nad duloksetyną [5].

W innej metaanalizie porównano tylko możliwości uzyskania remisji [6]. W pracy uwzględniono osiem badań, porównując skuteczność wenlafaksyny z lekami SSRI i pla-

cebo. Kryterium ilościowym była redukcja zaburzeń do co najmniej 7 pkt w skali Hamiltona (*Hamilton Rating Scale for Depression*). Odpowiednio wskaźnik remisji uzyskano:

- 45% – w grupie pacjentów leczonych wenlafaksyną
- 35% – w grupie chorych stosujących SSRI (fluoksetynę, paroksetynę, fluwoksaminę)
- 25% – w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

W kolejnej metaanalizie porównano tylko możliwości uzyskania poprawy klinicznej [7]. W pracy uwzględniono osiem badań 8-tygodniowych, porównując skuteczność wenlafaksyny z lekami SSRI i placebo. Porównywano wyniki kilku skal, w tym skali Hamiltona, skali MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) oraz CGI (*Clinical Global Impressions – Global Improvement*). Odpowiednio wskaźnik poprawy uzyskano dla skal Hamiltona, MADRS i CGI:

- 64%, 67%, 71% – w grupie chorych leczonych wenlafaksyną
- 57%, 59%, 64% – w grupie pacjentów przyjmujących SSRI
- 42%, 41%, 50% – w grupie chorych otrzymujących placebo.

Wyniki uzyskane w grupie leczonej wenlafaksyną były istotnie lepsze od wyników uzyskanych w grupie otrzymującej SSRI oraz grupie przyjmujących placebo, przy czym leczeni SSRI także uzyskali istotną przewagę w zakresie uzyskiwanych popraw w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

W innej pracy porównywano liczbę „dni bez depresji” w puli 2046 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką depresją, co definiowano poprzez kilka kryteriów, w tym poziom zaburzeń depresyjnych równy lub niższy 7 pkt w skali Hamiltona [8]. W rezultacie w pracy stwierdzono istotnie większą liczbę „dni bez depresji” w grupie chorych leczonych przez kilka tygodni wenlafaksyną w porównaniu z pacjentami otrzymującymi SSRI i przyjmującymi placebo; odpowiednio: 18,8, 13,6 i 7,4 dnia. Kwestia „dni bez depresji” jest fundamentalna dla ochrony przed kształtowaniem się z epizodów depresyjnych postaci chronicznych zaburzeń afektywnych.

## WENLAFAKSYNA VS LĘK

Wenlafaksyna o przedłużonym uwalnianiu była pierwszym środkiem farmakoterapeutycznym, który potwierdził swoją skuteczność zarówno w depresji, jak i zespole lęku uogólnionego (GAD, *generalized anxiety disorder*).

Wenlafaksyna XR okazała się skuteczniejsza od fluoksetyny w zakresie redukcji zaburzeń lękowych (GAD) współwy-

stępujących z zaburzeniami depresyjnymi [9]. Biorąc pod uwagę wyniki skali Hamiltona dla lęku i skali Hamiltona dla depresji, stwierdzono istotnie różniące się częstości poprawy stanu klinicznego (redukcje o co najmniej 50% objawów), odpowiednio:

- 59% i 66% – dla grupy leczonej wenlafaksyną
- 45% i 52% – dla grupy stosującej fluoksetynę
- 24% i 36% – dla grupy przyjmującej placebo.

W innej pracy [10], wśród pacjentów z lękiem uogólnionym, ale tym razem bez towarzyszących zaburzeń depresyjnych, uzyskano wczesne (6 tygodni) i późne (28 tygodni) poprawy w znacząco większej częstości w grupie leczonej wenlafaksyną (69%) w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (42–44%).

W innym, 8-tygodniowym badaniu [11] dokonano porównania skuteczności ( $n = 365$ ) i bezpieczeństwa ( $n = 405$ ) leczenia chorych z GAD za pomocą wenlafaksyny (o przedłużonym działaniu), bupropionu i podając placebo. W 8. tygodniu skorygowana średnia ocena lęku psychicznego, nastroju lękowego i napięcia w skali lęku Hamiltona była istotnie niższa u pacjentów leczonych wenlafaksyną XR niż u chorych otrzymujących placebo. W podskali lęku skali depresji Hamiltona wenlafaksyna XR w dawce 75 mg/24 h lub 150 mg/24 h była znacząco skuteczniejsza niż placebo we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem tygodnia 1. (obie dawki) i 2. (tylko dawka 150 mg/24 h) i znacznie skuteczniejsza niż buspiron we wszystkich punktach czasowych z wyjątkiem tygodnia 1. W skali CGI (poprawa kliniczna) wyniki dla wenlafaksyny XR (obie dawki) i buspironu były liczbowo lepsze w porównaniu z placebo we wszystkich punktach czasowych, a statystyczną istotność zaobserwowano w tygodniach 3., 4., 6. i 8. dla wenlafaksyny XR oraz w 6. i 8. tygodniu dla buspironu. Zdarzenia niepożądane nie różniły się zasadniczo między leczonymi grupami.

W 8-tygodniowym badaniu porównującym wenlafaksynę i escitalopram oraz placebo w GAD tylko wenlafaksyna uzyskała istotnie lepszy wynik niż placebo w skali lęku Hamiltona [12]. Wyższa skuteczność wenlafaksyny dotyczy porównania z escitalopramem, który także ma formalną rejestrację w GAD w USA. Wenlafaksyna była przyjmowana w dawkach elastycznych, podobnych do tych, które się podaje w stanach depresyjnych (75–225 mg/24 h). Rezygnacje z udziału w badaniu wynosiły dla wenlafaksyny, escitalopramu i placebo odpowiednio: 13%, 7% i 5%. Jednak należy tu uwzględnić, że badanie było prowadzone w warunkach ambulatoryjnych.

## WENLAFAKSYNA VS BÓL

Dlaczego działanie przeciwbólowe ma znaczenie dla przeciwdepresyjnego działania tego leku? Wykazano, że współlistnienie depresji i bólu pogarsza rokowanie wyleczenia depresji [13]. Prognozy te są gorsze w porównaniu z rokowaniem dla osób z depresją bez bólu [14]. Pacjenci ze współlistniejącą depresją i bólem inicjowali więcej wizyt u lekarzy i mieli wyższe całkowite koszty terapii niż osoby z samą depresją [15]. Zaobserwowano, że poprawa w zakresie depresji jest istotnie skorelowana z poprawą w zakresie przeżywania bólu [16].

Zakłada się, że efekt przeciwbólowy wenlafaksyny rozwija się nie tylko poprzez system monoamin, lecz także za pośrednictwem endogennych peptydów (substancja P) czy endogennych opioidów [17]. Wenlafaksyna pośrednio wpływa na receptory opioidowe, a także na receptor  $\alpha_2$ -adrenergiczny i – jak wykazano – podwyższa próg bólu. Te korzyści w odniesieniu do bólu zostały odwrócone po zastosowaniu naloksonu, antagonisty opioidowego, potwierdzając tym samym hipotezę mechanizmu opioidowego w działaniu wenlafaksyny [18]. Efekt przeciwbólowy po wenlafaksynie rozwija się w ciągu kolejnych tygodni, ma więc dynamikę podobną do efektu przeciwdepresyjnego.

## WENLAFAKSYNA – DAWKOWANIE

### Działanie przeciwdepresyjne

Zgodnie z zaleceniami FDA [3] dawkowanie dzienne wenlafaksyny w postaci XR w zaburzeniach depresyjnych (dużej depresji) wynosi od 37,5 mg do 225 mg. Natomiast dawka maksymalna stosowana w postaci o natychmiastowym uwalnianiu to 375 mg.

W dużej metaanalizie badającej optymalne klinicznie dawki leków przeciwdepresyjnych (SSRI, wenlafaksyny i mirtazapiny) ustalono wyjątkową pozycję wenlafaksyny – praktycznie jedyne obecnie leku przeciwdepresyjnego, którego efektywność działania zależy w sposób istotny od wzrostu dziennych dawek [19]. Również unikalny jest profil działań niepożądanych wenlafaksyny, które są wprawdzie zależne od dawki dobowej, jednak ich dynamika wyraźnie maleje (spłaszcza się) po przekroczeniu 150 mg/24 h:

- SSRI: wzrost dawek SSRI powyżej 40 mg ekwiwalentów fluoksetyny wyraźnie zmniejsza skuteczność działania tych leków, natomiast działania niepożądane i spowodowana nimi rezygnacja z leczenia nasilają się systematycznie wraz ze wzrostem dawek
- mirtazapina: skuteczność leku zaczyna maleć po przekroczeniu 30 mg; z kolei działania niepożądane i spo-

wodowane nimi rezygnacje z terapii rosną stale wraz ze wzrostem dawki dziennej

- wenlafaksyna: skuteczność wenlafaksyny systematycznie rośnie aż do dawki maksymalnej dla postaci o natychmiastowym uwalnianiu (375 mg/24 h); praktycznie skuteczność wzrasta w tym zakresie dawek o połowę; w tym czasie nasilają się wprawdzie działania niepożądane i spowodowane nimi rezygnacje z leczenia, jednak dynamika tych rezygnacji wyraźnie maleje po przekroczeniu 150 mg dobowej dawki wenlafaksyny. Tworzy to łącznie okazję (wyższa skuteczność przy wyższych dawkach + brak znaczącego wzrostu działań niepożądanych) do wykorzystania w praktyce klinicznej właśnie wyższych dawek wenlafaksyny. Tego typu stosowanie wymaga z kolei uwzględnienia stopniowego podnoszenia dawek.

Natomiast we wszystkich trzech powyższych, porównywalnych grupach/lekach ogólna liczba rezygnacji (niezależnie od przyczyny, w tym także z powodu działań niepożądanych) miała podobny profil – tendencję do początkowego spadku wraz ze wzrostem dawek, a następnie dopiero wzrostu, co zasadniczo potwierdziło, że wszystkie współczesne leki przeciwdepresyjne są stosunkowo dobrze akceptowane przez pacjentów [26].

### Działanie przeciwłękowe

Zgodnie z zaleceniami FDA [3] dawkowanie dzienne wenlafaksyny w postaci XR jest odmienne dla różnych grup zaburzeń lękowych:

1. dla lęku uogólnionego (GAD): start 37,5/75 mg – docelowo 75 mg – maksimum 225 mg
2. dla lęku społecznego (SAD, *social anxiety disorder*): start 75 mg – docelowo 75 mg – maksimum 75 mg
3. dla lęku napadowego (PD, *panic disorder*): start 37,5 mg – docelowo 75 mg – maksimum 225 mg.

## OMÓWIENIE

Wenlafaksyna to współcześnie swoisty złoty standard terapii przeciwdepresyjnej. Jest równie skuteczna jak najlepsze leki trójcykliczne, a równocześnie pozbawiona ich najcięższych, zagrażających życiu działań niepożądanych. Równocześnie jest skuteczniejsza od leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI, oferując w terapii podobny poziom tolerancji i bezpieczeństwa.

Wenlafaksyna to lek unikalny – jeden z nielicznych współcześnie leków przeciwdepresyjnych, którego efektywność działania istotnie wzrasta wraz ze stosowaniem wyższych dawek. W przeciwieństwie do wenlafaksyny większość leków przeciwdepresyjnych ma niemal płaskie charakte-

rystyki skuteczności w odniesieniu do dawek dobowych. Wzrostowi dawek wenlafaksyny towarzyszy uruchamianie najpierw przekąźnictwa serotoniny, następnie noradrenergicznego, a wreszcie – w pewnym zakresie – także dopaminergicznego [1]. Wzrostowi dawek wenlafaksyny towarzyszy tylko w niewielkim stopniu wzrost częstości istotnych działań niepożądanych.

## PODSUMOWANIE

1. Wenlafaksyna dysponuje najwyższym w swojej klasie leków potencjałem przeciwdepresyjnym. W szczególności jej skuteczność jest wyższa od drugiej, najważniejszej współcześnie grupy leków przeciwdepresyjnych – SSRI. Skuteczność działania wenlafaksyny wykazano w badaniach krótkoterminowych i długoterminowych, zwłaszcza w przewlekłym przyjmowaniu w ramach profilaktyki nawrotów depresji.
2. Przede wszystkim substancja czynna ma udokumentowany potencjał przeciwlękowy (w powiązaniu z depresją i niezależnie od niej), a także potencjał przeciwbólowy (w powiązaniu z depresją).
3. Działania niepożądane po wenlafaksynie są zbliżone do innych, współcześnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych, natomiast lek jest znacząco bezpieczniejszy w porównaniu z klasycznymi, trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: a review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs*. 2001; 15(8): 643-69.
2. Delgado PL, Moreno FA. Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61(suppl 1): 5-12.
3. FDA. Food and Drug Administration. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/020699s1071bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020699s1071bl.pdf) (access: 7.07.2021).
4. Smith D, Dempster C, Glanville J et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 396-404.
5. Eckert L, Lançon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry*. 2006; 6: 30.
6. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 234-41.
7. Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(12): 1166-74.

8. Mallick R, Chen J, Entsuah AR et al. Depression-free days as a summary measure of the temporal pattern of response and remission in the treatment of major depression: a comparison of venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and placebo. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(3): 321-30.
9. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62(7): 523-9.
10. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL et al. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 283(23): 3082-8.
11. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D et al. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(8): 528-35.
12. Bose A, Korotzer A, Gommoll C et al. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008; 25(10): 854-61.
13. Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT et al. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age, and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002; 37(1): 23-30.
14. Bao Y, Sturm R, Croghan TW. A national study of the effect of chronic pain on the use of health care by depressed persons. *Psychiatr Serv*. 2003; 54(5): 693-7.
15. Damush TM, Wu J, Bair MJ et al. Self-management practices among primary care patients with musculoskeletal pain and depression. *J Behav Med*. 2008; 31(4): 301-7.
16. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005; 39: 43-53.
17. Zubieta JK, Smith JR, Bueller YA et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. *Science*. 2001; 293: 311-5.
18. O'Mara S. The Opioid System as the Interface between the Brain's Cognitive and Motivational Systems. *Progress in Brain Research* 239. Academic Press. 2018: 73.
19. Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019; 6(7): 601-9.

## Adres do korespondencji

Bartosz Łoza  
Klinika Psychiatrii Wydziału Medycznego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
02-353 Warszawa, ul. Szczęśliwicka 36  
e-mail: bartosz.loza@wum.edu.pl