

Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych

The use of vortioxetine for the treatment of depressive disorders

Marcin Siwek

Zakład Zaburzeń Afektywnych Katedry Psychiatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Streszczenie

Pomimo wielu lat badań w tym zakresie, skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego jest w dalszym ciągu niezadowalająca, a same kryteria skuteczności stanowią przedmiot dyskusji i nie odzwierciedlają subiektywnego poczucia zdrowia pacjenta. Kolejnym istotnym problemem wydaje się niedostatecznie dobra tolerancja leków przeciwdepresyjnych (LPD), która może skutkować niestosowaniem się pacjentów do zaleceń i przedwczesnym przerywaniem leczenia, a także przyczyniać do nasilania zaburzeń funkcjonowania wynikających z objawów rezydualnych depresji po ustąpieniu ostrego epizodu choroby. Dane te uzasadniają potrzebę poszukiwania LPD o nowych mechanizmach działania, stwarzających szansę na korzystniejszy profil kliniczny. Przykładem tego mogą być tak zwane leki multimodalne, czyli takie, które posiadają równocześnie co najmniej dwa różne mechanizmy działania (np. blokada wychwytu zwrotnego i działanie na receptory) i co najmniej dwa różne punkty uchwytu na komórce nerwowej. Taki wieloaspektowy mechanizm może wywoływać silny efekt terapeutyczny, działać na szerszy zakres objawów oraz zmniejszać liczbę działań niepożądanych. Przedstawicielem tej grupy farmakologicznej jest wortioksetyna. W świetle dostępnych danych można uznać, że to skuteczny, bezpieczny i bardzo dobrze tolerowany lek przeciwdepresyjny, którego właściwości pozwalają na szerokie zastosowanie w leczeniu ostrych objawów i profilaktyce nawrotu epizodów depresyjnych, przy jednocześnie małym ryzyku przerwania leczenia czy wystąpienia niekorzystnych interakcji z innymi lekami. Ciekawymi zagadnieniami wymagającymi badań są: skuteczność wortioksetyny w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi lub lekami z innych grup farmakologicznych w ramach potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego oraz możliwość zastosowania jej w leczeniu depresji dwubiegunowej.

Słowa kluczowe: wortioksetyna, leki przeciwdepresyjne, depresja

Przedrukowano za zgodą z: *Psychiatria* 2017; 14 (1): 7–20

Wstęp

Pomimo wielu lat badań eksperymentalnych i klinicznych oraz opracowywania coraz nowszych standardów i strategii mono- i politerapii, skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego jest w dalszym ciągu niezadowalająca. Z analiz krótkoterminowych, randomizowanych badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo (RCT, *randomised controlled trials*), można wywnioskować, że około 30–40% pacjentów otrzymujących aktywne leczenie nie spełnia

kryteriów odpowiedzi terapeutycznej (redukcja nasilenia depresji o $\geq 50\%$ w stosunku do punktu wyjściowego) po zakończeniu 6–8-tygodniowej obserwacji, a nawet 50–80% osób nie osiąga remisji [1–3]. Jak pokazuje wynik badania *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), kolejne strategie leczenia, włączane w przypadku braku remisji lub nietolerancji leczenia pierwszego wyboru, wiążą się z jeszcze mniejszymi i malejącymi wskaźnikami odpowiedzi terapeutycznej i remisji, a pomiędzy poszczególnymi strategiami (zamiana leku, połączenie dwóch leków

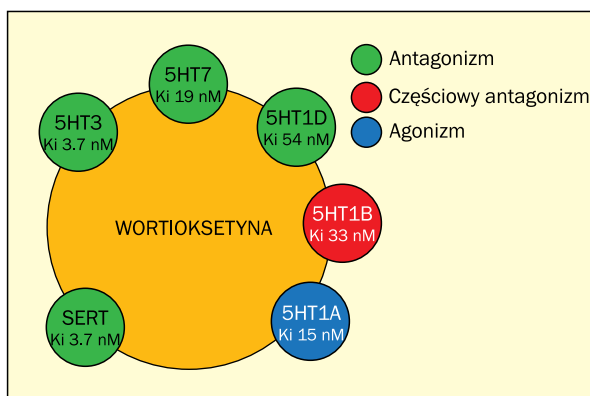
Adres do korespondencji: Marcin Siwek

Zakład Zaburzeń Afektywnych, Katedra Psychiatrii UJCM

ul. Kopernika 21a, 31–501 Kraków, e-mail: drmarcinsiwek@gmail.com

przeciwdepresyjnych [LPD] lub augmentacja preparatem niebędącym LPD) nie można wskazać takiej, która stwarzałyby znacząco większe szanse na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego [4–6]. Kolejnym problemem jest złożoność zjawiska remisji oraz trudność w jej jednoznacznym, rzetelnym zdefiniowaniu. W badaniach skuteczności leków przeciwdepresyjnych najczęściej jest ona rozumiana jako sytuacja, w której pacjent nie spełnia już kryteriów epizodu depresyjnego, co znajduje swoje odzwierciedlenie w niskiej, poniżej pewnego progu, punktacji osiągniętej w typowych skalach mierzących nasilenie objawów depresyjnych (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* [MADRS], *The Hamilton Rating Scale for Depression* [HDRS], *The Children's Depression Inventory* [CDI] etc.) [3, 7]. Remisja objawowa nie oznacza jednak pełnego zdrowia oraz powrotu do przedchorobowego funkcjonowania. Dobrym tego przykładem jest obserwacja przeprowadzona przez Zimmermana [8] pokazująca rozbieżność pomiędzy stosowanymi w farmakoterapii kryteriami skuteczności leczenia a subiektywnym poczuciem zdrowia doświadczanym przez pacjentów. W badaniu tym aż 45% z grupy 274 pacjentów ambulatoryjnych spełniających kliniczne kryteria remisji w postaci punktacji HDRS i MADRS, wynoszącej odpowiednio: ≤ 7 i 10 pkt, nie uznawało się za wyleczonych z epizodu depresyjnego [8]. Jednym z najważniejszych czynników mogących powodować brak remisji funkcjonalnej i decydować o utrzymywaniu się poczucia niepełnego wyzdrowienia jest powszechna obecność często bardzo uporczywych objawów rezydualnych po zejściu ostrego epizodu depresji. W trzyletniej obserwacji prospektywnej przeprowadzonej przez Conardii i wsp. [9] w grupie 267 osób, różnorakie objawy resztkowe obecne były przez 39–44% czasu trwania remisji – do najczęstszych i najbardziej uporczywych należały przede wszystkim zaburzenia funkcji poznawczych (44%), a poza nimi: zaburzenia snu (39%), spadek: energii (35%), nastroju (21%) i samooceny (22%), apetytu (21%), napędu (14%) oraz myśli samobójcze (11%). Kolejnym istotnym problemem wydaje się niedostatecznie dobra tolerancja leczenia przeciwdepresyjnego. Objawy, takie jak na przykład sedacja, wzrost apetytu i masy ciała (typowe dla stosowania mianseryny, mirtazapiny, leków trójpierściniowych) czy zaburzenia seksualne i anhedonia polekowa (często opisywane w przebiegu terapii preparatami z grupy SSRI [selective serotonin reuptake inhibitor] i SNRI [serotonin norepinephrine reuptake inhibitor]) mogą być przyczyną niestosowania się pacjenta do zaleceń oraz przedwczesnego przerywania leczenia, co będzie skutkowało takimi zjawiskami, jak: objawy odstawienne, rzekoma lekooporność czy kolejne nawroty depresji [3, 10].

Powyższe dane uzasadniają potrzebę poszukiwania kolejnych leków, o nowych mechanizmach działania, stwarzających szanse na korzystniejszy profil kliniczny. Przykładem mogą być tak zwane leki multimodalne, czyli takie, które posiadają równocześnie co najmniej dwa różne mechani-



Rycina 1. Właściwości farmakodynamiczne wortioksetyny; SERT (*serotonin reuptake transporter*) – transporter serotoniny; 5HT – poszczególne podtypy receptorów serotoninowych; Ki – stała dysocjacyjna

Figure 1. Pharmacodynamic properties of vortioxetine; SERT – serotonin transporter; 5HT – various types of serotonin receptors; Ki – dissociation constant

zmy działania (np. blokada wychwytu zwrotnego i działanie na receptory) i co najmniej dwa różne punkty uchwytu na komórce nerwowej. Taki wieloaspektowy mechanizm może się wiązać z silniejszym efektem terapeutycznym, działaniem na szerszy zakres objawów oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych [11, 12]. Przykładem nowego leku przeciwdepresyjnego, spełniającego kryteria multimodalności, jest wortioksetyna, której charakterystyki: farmakologiczna i kliniczna są przedmiotem niniejszego artykułu.

Właściwości farmakologiczne wortioksetyny

Wortioksetyna (chemicznie: 1-[2-(2,4-dimetylphenyl) sulfanylphenyl]piperazyna) jest lekiem wykazującym wysokie powinowactwo do transportera serotoninowego. Ma ona również zdolność do blokady receptorów 5HT₃, 5HT₇ oraz 5HT_{1D}; jest ponadto częściowym agonistą receptorów 5HT_{1B} i agonistą receptorów 5HT_{1A} (ryc. 1) [11, 13, 14].

Dokładne znaczenie kliniczne tego złożonego mechanizmu nie jest znane. Jak wynika z badań eksperymentalnych, powyższe działania receptorowe mogą się jednak przyczyniać do nasilenia (w porównaniu z efektami samej tylko blokady wychwytu zwrotnego) transmisji serotoninergicznej oraz – pośrednio – do wzrostu stężeń: noradrenailny i dopaminy, a także neuromodulacji w innych systemach neuroprzeźkaźnikowych (np. histaminergicznym, cholinergicznym, glutaminergicznym). Zakłada się ponadto, że analogicznie do efektów obserwowanych po lekach, takich jak buspiron lub pindolol, działanie wortioksetyny na receptory 5HT_{1A} może się wiązać z dodatkowym efektem przeciwlękowym,

potencjalizacją działania przeciwdepresyjnego czy redukcją ryzyka występowania zaburzeń seksualnych [11–14]. Wydaje się poza tym, że nietypowy, oryginalny profil receptorowy wортиoksetyny oraz małe ryzyko wchodzenia w niekorzystne interakcje, czynią z niej dobrego kandydata do kombinacji z innymi lekami przeciwdepresyjnymi o komplementarnym mechanizmie działania (np. trazodon, mirtazapina, mianseryna, reboksetyna), co może potencjalnie znaleźć zastosowanie w przypadkach lekooporności depresji [3, 11]. Jak do tej pory nie ma jednak badań na ten temat.

Wchłanianie wортиoksetyny nie jest zależne od posiłku, a po podaniu doustnym lek osiąga maksymalne stężenie po 7–11 godzinach. Okres półtrwania leku wynosi 57–66 godzin [11, 15].

Wортиoksetyna jest metabolizowana w wątrobie głównie przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450, do nieaktywnych metabolitów. W znacznie mniejszym stopniu w metabolizm leku zaangażowane są inne izoenzymy: 3A4, 2C9, 2C19, 2C8, 2A6, 2B6 [16]. Induktory CYP 2D6 (rifampicyna, fenytoina, karbamazepina, barbiturany, ritonavir, wyciąg z żeń-szenia) mogą w znaczący sposób zwiększać klirens wортиoksetyny, przyczyniając się do obniżenia jej stężenia we krwi i spadku lub nawet utraty jej skuteczności. Leki hamujące aktywność 2D6 mogą – poprzez spowalnianie metabolizmu – powodować zwiększenie częstości i nasilenia generowanych przez nią działań niepożądanych, co ma szczególne znaczenie w przypadku stosowania jej w większych dawkach [3, 11, 15–17]. Jak do tej pory nie zanotowano u pacjentów przypadków groźnych powikłań wynikających z tej interakcji. Natomiast w badaniu obejmującym zdrowych ochotników połączenie wортиoksetyny z bupropionem (inhibitorem CYP 2D6 i 2B6) wiązało się ze wzrostem maksymalnego stężenia wортиoksetyny (Cmax) o 114% oraz wartości AUC o 128%, czemu towarzyszyło zwiększenie częstości i nasilenia takich działań niepożądanych, jak: mdłości, wymioty, zawroty głowy i bezsenność [17, 18]. Należy również pamiętać, że aktywność CYP 2D6 charakteryzuje się zmiennością determinowaną genetycznie, a osoby należące do grupy wolno metabolizujących mogą wymagać redukcji dawki dobowej leku o 50% [11, 17]. Najważniejsze substancje, które są w stanie – poprzez hamowanie CYP 2D6 – teoretycznie wchodzić w interakcje z wортиoksetyną, zamieszczono w tabeli 1.

Wортиoksetyna, jako jeden z nielicznych LPD, nie wykazuje żadnego wpływu na aktywność izoenzymów CYP 450, co znacząco zmniejsza liczbę potencjalnych interakcji wynikających z jej włączenia u pacjentów poddanych politerapii z powodu innych schorzeń [3, 17, 18]. Wортиoksetyna nie wchodzi ponadto w interakcje z alkoholem, lekami z grupy benzodiazepin oraz doustnymi lekami antykoncepcyjnymi. W przeciwieństwie do leków z grupy SSRI i SNRI wортиoksetyna nie podnosi stężenia doustnych leków przeciwzakrzepowych, ani nie wpływa na aktywność płytek krwi [15, 17, 18]. Można zatem założyć, że jej stosowanie będzie się

Tabela 1. Najważniejsze substancje mogące przez hamowanie CYP 2D6 wchodzić potencjalnie w interakcje z wортиoksetyną [3, 19]

Table 1. The most important substances that can interact with wортиoksetine via CYP2D6 inhibition [3, 19]

Amiodaron
Bupropion
Celecoxib
Chinidyna
Chlorfeniramina
Chlorochina
Dekstrometorfan
Difenhydramina
Duloksetyna
Fluoksetyna
Haloperidol
Kokaina
Meksyletyna
Metadon
Metoklopramid
Metoprolol
Moklobemid
Neuroleptyki z grupy fenotiazyn (chlorpromazyna, lewomepromazyna, perazyna, promtazyna)
Nikardypina
Nilotynib
Oksykodon
Paroksetyna
Pindolol
Propafenon
Propranolol
Sertralina (duże dawki)
Timolol
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

więzało z mniejszym niż w przypadku SSRI, SNRI ryzykiem pojawienia się powikłań krwotocznych [3].

Podobnie jak w przypadku innych leków blokujących wychwyt zwrotny serotoniny (SSRI, SNRI, leki trójpierścieniowe, trazodon) lub hamujących aktywność monoamino-oksydazy (moklobemid, wyciąg z dziurawca), stosowanie wортиoksetyny może zwiększyć ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego [3, 20]. Konieczne jest zatem zachowanie ostrożności lub unikanie jej łączenia z innymi środkami zwiększającymi transmisję serotoninergiczną (tab. 2).

Dobowa dawka terapeutyczna wортиoksetyny mieści się w zakresie 5–20 mg. Lek podaje raz dziennie o dowolnej

Tabela 2. Leki zwiększające przekazywanie serotonergiczne [na podstawie 3, 20, 21]

Table 2. Drugs that increase the serotonin transmission [according to 3, 20, 21]

Grupa leków	Nazwy leków
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (selektywne i nieselektywne)	Fluoksetyna, fluwoksamina, sertralina, paroksetyna, citalopram escitalopram, klomipramina
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (selektywne i nieselektywne)	Wenlafaksyna, duloksetyna, amitryptylina, milnacipran, doksepina
Inne serotonergiczne leki przeciwdepresyjne	Trazodon
Leki normotymiczne	Kwas walproinowy, sole litu
Leki przeciwbólowe	Tramadol, nefopam, fentanyl, pentazocyna, petydyna
Leki przeciwmigrenowe	Pochodne ergotaminy, tryptany
Leki przeciwwymiotne	Metoklopramid, prometazyna, ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron
Inhibitory monoaminooksydazy	Moklobemid, selegilina, rasagilina
Antybiotyki	Linezolid
Leki i preparaty OTC	Preparaty zawierające: wyciąg z dziurawca, wyciąg z żeńszenia. Preparaty złożone stosowane w przeziębieniach i zawierające: triplolidynę, bromfeniraminę, dekstrometorfan
Narkotyki	MDMA, LSD, kokaina

NMDA – receptor N-metylo-D-asparagianinu; OTC (*over-the-counter drug*) – leki wydawane bez recepty lekarskiej; MDMA – 3,4-metylenodioksymetamfetamina; LSD – dietylamid kwasu lizergowego

porze dnia [3, 11, 15]. Zdaniem autora niniejszej pracy taki wygodny schemat dawkowania w połączeniu z długim okresem półtrwania leku, bardzo małym ryzykiem objawów odstawiennych w sytuacji nagłego przerwania leczenia oraz możliwością stosowania niezależnie od posiłku sprawiają, że wybór wortioksetyny może być istotną alternatywą dla pacjentów, których tryb życia nie pozwala na wielokrotne stosowanie leku w ciągu dnia, oraz osób, które mają problemy ze stosowaniem się do skomplikowanych schematów dawkowania, a w trakcie wcześniejszych farmakoterapii pojawiały się u nich przypadki pomijania pojedynczych dawek leków.

Czynniki, takie jak: wiek, płeć i rasa pacjenta oraz upośledzenie czynności nerek lub wątroby (w stopniu od lekkiego do umiarkowanego) nie mają znaczącego wpływu na klirens i stężenie wortioksetyny we krwi, a co za tym idzie, nie wymagają korekty jej dawki dobowej. Należy jednak unikać stosowania leku w zaawansowanej niewydolności nerek lub wątroby [11, 15, 21, 22]. Kwestia zależności efektu terapeutycznego od dawki wortioksetyny nie została jednoznacznie wyjaśniona. Część przeprowadzonych metaanaliz oraz doświadczenia własne autora sugerują, że większe dawki leku wiążą się z możliwością uzyskania lepszej redukcji nasilenia objawów depresyjnych [23]. Baldwin i wsp. [24] wykazali dodatkowo zależność między dawką wortioksetyny a siłą działania przeciwłkowego u pacjentów z diagnozą depresji, wyrażonego redukcją punktacji w skali lęku Hamiltona oraz w 3. pytaniu („napięcie wewnętrzne”) skali MADRS. Zależności takie nie

były jednak badane, lub nie zostały potwierdzone w innych obserwacjach i metaanalizach.

Skuteczność przeciwdepresyjna wortioksetyny

Krótkoterminowa skuteczność przeciwdepresyjna wortioksetyny była przedmiotem 14 RCT o czasie obserwacji 6–8 tygodni, z czego wynik ośmiu badań był pozytywny, pięciu negatywny, a jedno z nich uznano za nieudane [23, 25–35]. Metaanalizy (tab. 3), obejmujące różną – w zależności od przyjętych kryteriów – liczbę wymienionych badań wykazały znaczącą przewagę wortioksetyny nad placebo w zakresie takich wskaźników, jak redukcja nasilenia objawów depresyjnych mierzonych skalami MADRS, HDRS, skalą ogólnego wrażenia klinicznego (CGI, *Clinical Global Impressions Scale*) oraz odsetki pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi terapeutycznej i remisji [23, 24, 36–44]. Wyniki 5 długoterminowych badań otwartych, w których obserwacja trwała 52 tygodnie, oraz jednego RCT o czasie trwania 64 tygodni wskazują dodatkowo na wysoką skuteczność wortioksetyny nie tylko w leczeniu objawów ostrego epizodu depresyjnego, ale i w zapobieganiu nawrotom dużej depresji [23, 45–49].

Jak do tej pory niewiele jest danych pozwalających na rzetelne oszacowanie skuteczności wortioksetyny na tle innych leków przeciwdepresyjnych. Z jednej strony metaanalizy badań z użyciem aktywnych komparatorów sugerują jej przewagę nad agomelatyną i mniejszą skuteczność od

Tabela 3. Metaanalizy dotyczące skuteczności wortioksetyny względem placebo oraz innych leków przeciwdepresyjnych**Table 3.** Meta-analysis on the efficacy of vortioxetine compared to placebo and other antidepressants

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[40]	11 RCT, n = 6145	<p>Resp.: Vor (1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Resp.: Vor (5 mg, 15 mg, 20 mg) < SNRI (Venl 225 mg; Dulox 60 mg)</p> <p>Resp.: Vor (2,5 mg, 10 mg) = SNRI (Venl 225 mg; Dulox 60 mg)</p> <p>Rem.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Zależność dawka-efekt: brak</p>
[42]	12 RCT, n = 6648	<p>Resp.: Vor > PBO</p> <p>Resp.: Vor = inne LPD (SNRI, Ago)</p> <p>Resp.: SNRI > Vor > Ago</p> <p>Rem.: Vor > PBO</p> <p>Rem.: Vor = inne LPD (SNRI, Ago)</p> <p>Rem.: SNRI > Vor > Ago</p> <p>Przerwanie z powodu AEs: inne LPD > Vor > PBO</p> <p>Przerwanie z powodu nieskuteczności: inne LPD = Vor < PBO</p>
[24]	10 RCT, subanaliza pacjentów z wysokim poziomem lęku (HAM-A ≥ 20 pkt), n = 2357	<p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt HAM-A: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Zależność dawka-efekt:</p> <p>Zaobserwowano trend do większej redukcji MADRS przy większych dawkach leku</p> <p>Wyraźna dla redukcji pkt CGI</p> <p>Wyraźna dla pkt 3 MADRS („napięcie wewnętrzne”) sugerowana dla podskali „lęku psychicznego” HAM-A</p>
[39]	6 RCT (tylko dawka 10 mg); n = 1801	<p>Resp.: Vor > PBO</p> <p>Rem.: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt HDRS24: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor > PBO</p>
[39]	5 RCT, porównanie Vor v. Dulox, n = 2287	<p>Resp.: Vor < Dulox</p> <p>Rem.: Vor = Dulox</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt HDRS24: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor < Dulox</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor < Dulox</p> <p>Wskaźnik AEs: Vor < Dulox</p>
[43]	11 RCT, n = 5128	<p>Resp.: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Rem.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO</p> <p>Redukcja pkt MADRS: Vor (15 mg) = PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI: Vor > PBO</p> <p>Redukcja pkt CGI-S: Vor > PBO</p> <p>Zależność dawka-efekt – tak, ale z wyłączeniem dawki 15 mg</p>
[37]	5 RCT (analiza danych dotyczących tylko dawki 5 mg), n = 1700	<p>Resp.: Vor (5 mg) > PBO</p> <p>Rem.: Vor (5 mg) = PBO</p>

cd.

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[41]	12 RCT (analiza podgrup pacjentów w wieku ≥ 55 lat), n = 1508	Resp.: Vor (10 mg, 20 mg) > PBO Resp.: Vor (5 mg, 15 mg) = PBO Rem.: Vor (20 mg) > PBO Rem.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg) = PBO Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 20 mg) > PBO Redukcja pkt MADRS: Vor (15 mg) = PBO Częstość AEs: Vor (niezależnie od dawki) = PBO
[44]	11 RCT, n = 4247	Redukcja pkt MADRS: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Resp.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Rem.: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO Redukcja pkt CGI: Vor (5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg) > PBO
Pośrednie porównania skuteczności z innymi LPD		
[51]	8 RCT – Dulox 3 RCT – Escit 5 RCT – Levomil 1 RCT – Sertr 4 RCT – Venl 2 RCT – Vilaz 11 RCT – Vor	NNT dla Resp. v. PBO: Dulox: 6 Escit: 7 Levomil: 10 Sertr: 6 Venl: 6 Vilaz: 8 Vor: 9 NNH dla przerwania leczenia z powodu AEs v. PBO: Dulox: 25 Escit: 31 Levomil: 19 Sertr: 7 Venl: 8 Vilaz: 27 Vor: 43 LHH v. PBO: Dulox: 4,3 Escit: 4,6 Levomil: 1,8 Sertr: 1,2 Venl: 1,4 Vilaz: 3,3 Vor: 5,1
[52]		Skuteczność (MADRS, HDRS) Vor = Ago/Desvenla/Dulox/Escital/Sertr/Venl/Vilaz Tolerancja (wartość OR < 1 faworyzuje Vor) Vor < Ago: Vor > Desvenla/Sertr/Venl Vor = Dulox/Escita/Vilaz
[50]	27 RCT – analiza skuteczności i tolerancji strategii zmiany LPD po nieskuteczności terapii I rzutu	Rem.: Vor > Ago Rem.: Vor > Sertr/Venl/Bupro (przewaga numeryczna, ale p = ns). Wskaźniki wypadnięcia z badania z powodu AEs: Vor < Sertr/Venl/Bupr

Resp. (response) – wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej; Rem. (remission) – wskaźniki remisji; Vor – wortioksetyna; PBO – placebo; Venl – wenlafaksyna; Dulox – duloksetyna; pkt – punktacja; AEs (adverse effects) – działania niepożądane; Ago – agomelatyna; CGI-s – skala ogólnego wrażenia klinicznego ciężkości objawów; HAM-A – skala lęku Hamiltona; Escit – escitalopram; Levomil – lewomilnacipran; Vilaz – wilazodon; Sertr – sertralina; Desvenla – deswenlafaksyna; Bupr – bupropion; NNT – numer needed to treat; NNH – numer needed to harm; LHH – likelihood to be helped or harmed; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

dukosetyny (w dawce 60 mg/d.) i wenlafksyny (dawka 225 mg/d.), z drugiej – trzy metaregresje uwzględniające znaczą liczbę badań kontrolowanych dotyczących różnych LPD wykazały porównywalną skuteczność wортиoksetyny do duloksetyny, wenlafksyny, deswenlafksyny, sertraliny, escitalopramu i bupropionu. W analizach tych wортиoksetyna była jednym z najlepiej tolerowanych leków przeciwdepresyjnych [50–52] (tab. 3).

Na szczególną uwagę zasługują wyniki pojedynczych badań, w których wортиoksetynę zastosowano w wybranych, trudnych w leczeniu populacjach pacjentów z diagnozą depresji. Jedno z nich obejmowało grupę 429 osób z depresją o dużym nasileniu, odzwierciedloną przez wyższy wynik w skali depresji Montgomery-Asberg wyższy niż 30 pkt. Wykazano przewagę wортиoksetyny stosowanej zarówno w dawce 5 jak i 10 mg/dobę nad placebo, w zakresie takich parametrów, jak: redukcja punktacji MADRS i HDRS oraz wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej i remisji. Obydwie zastosowane w badaniu dawki wортиoksetyny odznaczały się dodatkowo znaczącą i istotnie większą niż placebo zdolnością do redukcji, towarzyszących depresji, objawów lękowych [25]. Przeprowadzona później przez Baldwina i wsp. [24] metaanaliza danych, dotyczących pacjentów z wysokim poziomem lęku w przebiegu depresji, pochodzących z 10 RCT, potwierdziła zdolność wортиoksetyny do znaczącej redukcji zarówno objawów lękowych, jak i depresyjnych w tej subpopulacji chorych [24].

Montgomery i wsp. [35] objęli badaniem kontrolowanym placebo 500 pacjentów, którzy w sposób niezadowolający zareagowali na trwające co najmniej 6 tygodni leczenie za pomocą jednego z leków z grupy SSRI (z wyłączeniem fluoksetyny lub fluwoksaminy) lub SNRI stosowanego w adekwatnej dawce. Leki te zamieniano na wортиoksetynę (dawka 10–20 mg/d.) lub agomelatynę (25–50 mg/d.). Po 8 tygodniach obserwacji terapia wортиoksetyną wiązała się z istotnie statystycznie większą niż w przypadku zastosowania agomelatyny redukcją nasilenia depresji (MADRS) i objawów lękowych (HAM-A) oraz większymi odsetkami odpowiedzi terapeutycznej i remisji.

Wyniki wymienionych badań uzasadniają możliwość zastosowania wортиoksetyny u pacjentów z depresją o dużym nasileniu, depresją oporną na leczenie oraz depresją z wyraźną komponentą objawów lękowych. Warto przy tym zwrócić uwagę, że działanie przeciwłkowe wортиoksetyny nie łączy się z wywoływaniem nadmiernej sedacji lub senności. W dotychczasowych RCT częstość występowania tych działań niepożądanych w przebiegu terapii wортиoksetyną była porównywalna z placebo [15, 53]. W kontekście leczenia pacjentów w epizodzie depresyjnym o dużym nasileniu lęku, należy dodać, że – jak wynika z dotychczasowych obserwacji oraz doświadczeń własnych autora – włączenie wортиoksetyny nie wiąże się z reguły z występowaniem takich zjawisk, jak: nasilenie niepokoju, pobudzenia psychomotorycznego lub agresji czy

przejściowe nasilenie objawów lękowych [23, 53]. Zjawiska te, w przypadku stosowania SSRI lub SNRI, często stają się przyczyną konieczności dołączenia na początku terapii benzodwazepin, a niekiedy ryzyko ich wystąpienia lub eskalacji staje się przeciwwskazaniem do włączenia leków z tej z grupy [2, 3, 54].

Kolejną grupą pacjentów, u których można zastosować wортиoksetynę, są osoby w podeszłym wieku. Jak do tej pory przeprowadzono jedno, trwające 8 tygodni RCT, dotyczące skuteczności wортиoksetyny wyłącznie w grupie starszych (≥ 65 . rż.) pacjentów z diagnozą epizodu depresyjnego [31]. W badaniu tym zastosowano dawkę dobową 5 mg. Była ona bardzo dobrze tolerowana i skuteczniejsza niż placebo. Nomikos i wsp. [41] poddali natomiast metaanalizie dane tych pacjentów, biorących udział w 12 RCT, których wiek przekroczył 55 lat. Wykazano jednoznacznie, że zastosowanie wортиoksetyny w tej grupie wiekowej wiązało się z uzyskaniem wyższych niż placebo odsetków remisji i odpowiedzi terapeutycznej oraz z większą redukcją nasilenia depresji, a częstość działań niepożądanych niezależnie od dawki leku była porównywalna z placebo.

Istotnym, z punktu widzenia terapii zaburzeń depresyjnych, aspektem aktywności klinicznej wортиoksetyny jest jej dobrze udokumentowany korzystny wpływ na szeroko rozumiane funkcje poznawcze (tab. 4), których zaburzenia należą do najczęstszych objawów depresyjnych i, jak wynika ze wspomnianej wcześniej obserwacji przeprowadzonej przez Conardii i wsp. [9], mogą się utrzymywać nawet przez 94% czasu trwania epizodu depresyjnego oraz 44% okresu pomiędzy epizodami. Zaburzenia te, i związane z nimi skargi, mogą mieć w depresji bardzo różnorodny charakter i dotyczyć problemów z: uwagą (zdolność do jej utrzymania i skupienia się), pamięcią (werbalną, wzrokowo-przestrzenną etc.), zdolnością do uczenia się, liczeniem, funkcjami wykonawczymi (planowanie, elastyczność umysłowa, rozpoczynanie, monitorowanie i finalizowanie zadań, wielozadaniowość, podejmowanie decyzji), szybkością myślenia [55].

W badaniu przeprowadzonym wśród zdrowych ochotników wортиoksetyna nie zaburzała sprawności psychomotorycznej ani poznawczej, a także zdolności do prowadzenia pojazdów [56]. Natomiast, jak wynika z 3 badań obejmujących pacjentów z diagnozą dużej depresji (w tym jednego u osoby w wieku ≥ 65 lat) oraz ich metaanalizy, wортиoksetyna wykazuje przewagę nad placebo w zakresie poprawy uczenia się i pamięci (wyniki w *Rey Auditory Verbal Learning Test* [RAVLT]) oraz funkcjonowania pacjentów, badanego za pomocą UPSA (*University of San Diego Performance-Based Skills Assessment*) [31, 57–59]. Jej zastosowanie wiązało się ponadto z uzyskiwaniem lepszych, zarówno od placebo, jak i duloksetyny, wyników w teście *Digit Symbol Substitution* (DSST), oceniającym tempo przetwarzania informacji, funkcje wykonawcze i uwagę [31, 57–59]. Co istotne,

Tabela 4. Badania dotyczące wpływu wortioksetyny na funkcje poznawcze

Table 4. Studies on the action of vortioxetine on cognitive functions

Piśmiennictwo	Charakterystyka	Wyniki
[56]	RCT, n = 24, zdrowi ochotnicy, porównanie Vor 10 mg z Mir 30 mg	Brak negatywnego wpływu Vor na sprawność poznawczą i psychomotoryczną Zdolność do prowadzenia pojazdów
[59]	RCT, Vor 10–20 mg, n = 168 Dulox 60 mg, n = 176 PBO, n = 164	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Dulox = PBO Redukcja pkt PDQ Vor > PBO Dulox > PBO Redukcja pkt CGI Vor > PBO Dulox > PBO Redukcja pkt UPSA Vor > PBO Dulox = PBO Wpływ Vor na funkcje poznawcze: bezpośredni > pośredni na skutek redukcji objawów depresji
[31]	RCT, pacjenci w wieku ≥ 65 lat Vor 5 mg, n = 136 Dulox 60 mg, n = 128 PBO, n = 128	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Dulox = PBO Redukcja pkt RAVLT Vor > PBO Dulox > PBO Wpływ Vor na funkcje poznawcze: bezpośredni > pośredni na skutek redukcji objawów depresji
[57]	RCT, Vor 10 mg, n = 193 Vor 20 mg, n = 204 PBO, n = 194	Redukcja pkt DSST Vor > PBO Redukcja pkt RAVLT Vor > PBO
[58]	Metaanaliza 3 RCT, n = 1491	Redukcja DSST Vor > PBO Vor > Dulox Dulox = PBO Efekt niezależny od nasilenia depresji

Vor – wortioksetyna; PBO – placebo; Dulox – duloksetyna; UPSA – University of San Diego Performance-Based Skills Assessment; DSST – Digit Symbol Substitution; RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test

poprawa wymienionych parametrów w grupach pacjentów leczonych wортиoksetyną w znacznym stopniu miała charakter niezależny od nasilenia depresji oraz skuteczności przeciwdepresyjnej leku (tab. 4) [58]. W świetle powyższych danych zastosowanie wортиoksetyny wydaje się szczególnie uzasadnione u pacjentów cierpiących z powodu różnorodnych zaburzeń funkcji poznawczych zarówno w przebiegu epizodu depresyjnego, jak i w niepełnej remisjach objawowej i funkcjonalnej, z obecnością objawów rezydualnych.

Ciekawym zagadnieniem, które nie było jak do tej pory przedmiotem badań klinicznych, jest możliwość zastosowania wортиoksetyny w depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Autor niniejszego opracowania prowadzi obecnie otwartą, naturalistyczną obserwację skuteczności wортиoksetyny w tej grupie pacjentów, zachęcony pozytywnymi doświadczeniami własnymi, w postaci kilkunastu przypadków ustąpienia lub redukcji objawów odpornej na leczenie depresji w ChAD typu I lub II, po dołączeniu wортиoksetyny do leczenia normotymicznego (lit, kwetiapina, lamotrygina, olanzapina, walproiniany – w monoterapii lub kombinacjach).

Tolerancja i bezpieczeństwo leczenia wортиoksetyną

W przeprowadzonej przez Baldwina i wsp. [53] analizie 11 krótkoterminowych RCT stosowanie wортиoksetyny wiązało się z bardzo niskimi, porównywalnymi z placebo odsetkami przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Wyniosły one – dla placebo: 3,3–3,8%, a dla dawek wортиoksetyny: 5, 10, 15 i 20 mg – odpowiednio: 4,5%; 4,8%; 7,8%; 7,1%. Większość działań niepożądanych osiągała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, a jedynymi z nich, które występowały co najmniej dwa razy częściej niż w grupie przyjmującej placebo oraz wykazywały zależność nasilenia od dawki leku, były: mdłości (20,9–27,8%) i wymioty (2,9–4,5%). Pojawiały się one najczęściej w ciągu pierwszych 2 tygodni po wprowadzeniu leku i miały zwykle charakter przejściowy, z medianą czasu trwania w zakresie 9–16 dni. Zdaniem autora niniejszej publikacji, dobra tolerancja wортиoksetyny i małe ryzyko odstawienia jej z powodu działań niepożądanych sugerują możliwość zastosowania jej u pacjentów z historią nasiloną nietolerancją dotychczasowych LPD oraz awersyjnym nastawieniem do leków.

W badaniach analizowanych przez Baldwina i wsp. [53] terapia wортиoksetyną, bez względu na dawkę (5–20 mg/d.) wiązała się z bardzo małym (2–51%), porównywalnym z placebo (4,0%), oraz mniejszym niż w przypadku wenlafaksyny (15,9%) czy duloksetyny (8,1%) ryzykiem występowania bezsenności lub innych zaburzeń snu. Na podstawie tych danych można przypuszczać, że włączenie wортиoksetyny

u pacjentów z bezsennością w przebiegu depresji nie będzie się wiązało z nasileniem zaburzeń snu ani zwiększoną koniecznością stosowania dodatkowo leków nasennych lub przeciwdepresyjnych o działaniu sedatywnym i nasennym, co niejednokrotnie jest konieczne na początku terapii, w przypadku stosowania leków z grupy SSRI lub SNRI [60, 61].

Kolejną zaletą wортиoksetyny, która w kontekście analizy jej tolerancji zasługuje na szczególną uwagę, jest niezwykle małe ryzyko generowania zaburzeń seksualnych. W analizie przeprowadzonej przez Baldwina i wsp. [53] częstość występowania jakichkolwiek zaburzeń seksualnych (takich jak m.in.: spadek lub utrata libido, opóźnienie ejakulacji lub orgazmu, inne zaburzenia ejakulacji, anorgazmia, zaburzenia podniecenia seksualnego, zaburzenia erekcji, suchość w pochwie) w RCT krótkoterminowych, wynosiła łącznie 1,6–1,8% i nie różniła się istotnie od placebo (1%). W badaniach długoterminowych (łącznie 5 badań, w których obserwacja trwała 51–52 tyg.) skala zjawiska była bardzo podobna – zaburzenia seksualne zgłaszało 1,7% pacjentów otrzymujących dawkę 5–10 mg i 2,3% leczonych dawkami 15–20 mg/dobę. Można zatem uznać, że wортиoksetyna należy do nielicznych LPD (obok: trazodonu, bupropionu, agomelatyny, tianeptyny, moklobemidu), których stosowanie należy w pierwszej kolejności rozważyć u pacjentów z historią zaburzeń libido po innych LPD, lub u których zaburzenia libido należą do pierwotnych objawów epizodu depresyjnego [3, 62]. Wортиoksetyna może również znaleźć zastosowanie u pacjentów z nadwagą lub otyłością czy też dodatnim wywiadem w kierunku zwiększenia apetytu i przyrostu masy ciała po wcześniej stosowanych LPD. Zmiany masy ciała w przebiegu terapii wортиoksetyną w obserwacjach trwających 6–8 tygodni były nieznaczące i na poziomie podobnym do placebo. Przykładowo, wzrost masy ciała o co najmniej 7% w porównaniu z wartością wyjściową dotyczył zaledwie 1,2% pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg i nie został zanotowany u żadnej osoby leczonej dawką 15 mg/dobę. W 5 otwartych obserwacjach długoterminowych zjawisko to było bardziej rozpowszechnione i dotyczyło, w zależności od dawki, 11–13,3% pacjentów [53].

Działania niepożądane, które w badaniach dotyczących skuteczności wортиoksetyny w którejkolwiek grupie badawczej występowały z częstością $\geq 5\%$, zebrano w tabeli 5.

Ani w krótkoterminowych RCT, ani w długoterminowych badaniach otwartych w trakcie leczenia wортиoksetyną nie zanotowano przypadków występowania: zaburzeń hematologicznych, hiperglikemii, hipoglikemii, istotnych zmian ciśnienia krwi (w tym przypadków nadciśnienia lub jego eskalacji oraz przypadków hipotonii ortostatycznej), zmian w zapisie EKG (w tym wydłużenia odstępu Q czy innych zaburzeń przewodnictwa), tachykardii lub bradykardii, objawów polekowego uszkodzenia wątroby [15, 23,

Tabela 5. Działania niepożądane wortioksetyny występujące z częstością $\geq 5\%$ [53]

Table 5. Adverse events that in any of the research groups with an incidence of $\geq 5\%$

	RCT					Badania otwarte, długoterminowe	
	PBO	Vor 10 mg	Vor 20 mg	Venl 225 mg	Dulox 60 mg	Vor 5–10 mg	Vor 15–20 mg
Mdłości	8,1%	23,3%	27,8%	33,6%	34,1%	16,3%	24,2%
Bóle głowy	13,1%	12,8%	12,5%	28,6%	12,9%	13,0%	12,5%
Suchość w ustach	5,9%	5,7%	6,6%	16,8%	16,6%		
Zawroty głowy	5,6%	5,4%	6,3%	9,7%	12,2%	5,7%	5,7%
Biegunka	5,3%	5,6%	6,0%	4,4%	8,8%	6,4%	7,3%
Wymioty	1,1%	4,1%	4,5%	3,5%	4,1%	3,5%	6,3%
Zaparcia	3,0%	3,8%	4,2%	9,7%	9,7%	2,9%	5,8%
Bezsenna	4,0%	3,7%	3,3%	15,9%	8,1%	5,0	7,1%
Senność	2,4%	2,6%	3,2%	0,9%	8,5%	-	-
Zmęczenie	2,8%	2,8%	2,4%	9,7%	8,0%	-	-
Brak apetytu	1,0%	0,8%	1,8%	0,9%	6,9%	-	-
Zaburzenia seksualne	1,0%	1,8%	1,8%	12,4%	4,5%	-	-
Drżenia	0,4%	0,3%	0,9%	5,3%	1,9%	-	-
Zamazanie widzenia	1,0%	0,7%	0,6%	5,3%	2,5%	-	-
Nadmierna potliwość	1,8%	2,3%	0,5%	15,0%	7,3%	-	-
<i>Nasopharyngitis</i>	-	-	-	-	-	10,9%	6,4%
Wzrost masy ciała	-	-	-	-	-	5,7%	5,9%
Infekcje górnych dróg oddechowych	-	-	-	-	-	6,4%	11,3%

RCT – badania randomizowane; PBO – placebo; Vor – wortioksetyna; Venl – wenlafaksyna; Dulox – duloksetyna; pogrubioną czcionką zaznaczono te działania niepożądane, które występowały ponad 2 razy częściej niż w grupie przyjmującej placebo

53, 63]. Na podstawie wiedzy wynikającej z właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych leku, oraz wymienionych obserwacji klinicznych (badania RCT oraz otwarte) można zatem wysnuć wniosek, że wortioksetyna jest lekiem, którego zastosowanie wiąże się najprawdopodobniej z małym ryzykiem powikłań u pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, chorobami układu krążenia, cukrzycą, uszkodzeniem czy chorobami lub niewydolnością nerek i wątroby. Brak działania antycholinergicznego wortioksetyny oraz opisów przypadków powikłań w tym zakresie pozwala również na założenie z dużym prawdopodobieństwem, że lek ten jest bezpieczny u pacjentów z diagnozą jaskry lub przerostem gruczołu krokowego.

Podsumowanie

W świetle dostępnych danych można uznać, że wortioksetyna jest skutecznym, bezpiecznym i bardzo dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym, którego właściwości pozwalają na szerokie zastosowanie w leczeniu i profilaktyce nawrotu epizodów depresyjnych (tab. 6). Ciekawymi zagadnieniami wymagającymi badań są: skuteczność wortioksetyny w połączeniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi lub lekami z innych grup farmakologicznych (np. lit, atypowe leki przeciwdepresyjne) w ramach potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego oraz możliwość zastosowania jej w leczeniu depresji dwubiegunowej.

Tabela 6. Sytuacje kliniczne, w których zastosowanie wortioksetyny w leczeniu depresji może być szczególnie uzasadnione i/lub wiązać się z potencjalnymi korzyściami

Table 6. Clinical situations in which the use of vortioxetine in the treatment of depression may be particularly justified and/or involve the potential benefits

Depresja:

- spełniająca kryteria dużej depresji według DSM-V
- o dużym nasileniu
- z niewystarczającą reakcją na stosowane do tej pory leki z grupy SSRI/SNRI
- z lękiem
- z zaburzeniami funkcji poznawczych
- ze spadkiem libido (małe ryzyko dalszego pogorszenia libido)
- ze wzrostem apetytu i/lub masy ciała (małe ryzyko dalszego nasilania wymienionych objawów)
- z bezsennością i niepokojem (małe ryzyko dalszego nasilania wymienionych objawów)

Chorujący na depresję pacjenci:

- z historią zaburzeń seksualnych indukowanych przez inne LPD
- z nadwagą lub otyłością
- z historią wzrostu apetytu i lub masy ciała po innych LPD
- w podeszłym wieku
- z niewydolnością wątroby – od łagodnej do umiarkowanej
- z niewydolnością nerek – od łagodnej do umiarkowanej
- z jaskrą
- z przerostem gruczołu krokowego
- z cukrzycą
- z chorobami układu krążenia
- z licznymi schorzeniami somatycznymi
- z historią powikłań krwotocznych po SSRI/SNRI lub ryzykiem takich powikłań
- poddani politerapii z powodu innych schorzeń
- których tryb życia wymaga stosowania leku raz dziennie
- których tryb życia wymaga prowadzenia pojazdów mechanicznych
- negatywnie nastawieni do LPD z powodu działań niepożądanych po innych LPD

DSM-V – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*; objaśnienia pozostałych skrótów w tekście

Abstract

Despite many years of research, the effectiveness of antidepressant treatment is still unsatisfactory, and the criteria for this effectiveness are the subject of discussion and does not reflect the subjective feeling of the patient's health. Another major problem seems to be insufficient tolerance of antidepressants (AD), which may result in non-compliance or premature discontinuation of treatment and contribute to the intensification of functional impairment resulting from residual symptoms of depression after the resolution of an acute episode. These data justify the need to research for new mechanisms of AD's action, increasing the chances of favorable clinical profile. A good example is multimodal drugs which have simultaneously at least two different mechanisms of action (eg. reuptake inhibition and receptor activity) and at least two binding sites on neurons. Such multi-faceted mechanism may be associated with a stronger therapeutic effect, action on a broader range of symptoms and fewer side effects. Vortioxetine is she representative of this pharmacological group. In the light of the available data it can be concluded that vortioxetine is an effective, safe and well-tolerated antidepressant. The properties of vortioxetine enable its extensive use in the treatment of acute symptoms and in prevention from recurrence of depressive episodes with a low risk of discontinuation or serious interactions with other drugs. Great issues to be studied are: the effectiveness of vortioxetine in combination with other antidepressants or other drugs from different pharmacological groups in the augmentation of antidepressant treatment and applicability of vortioxetine in the treatment of bipolar depression.

Key words: vortioxetine, depression, antidepressive agents

Piśmiennictwo

- Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001; 62 Suppl 16: 5–9, indexed in Pubmed: 11480882.
- Pużyński S. Kryteria oceny efektu przeciwdepresyjnego. W: Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. IPIN, Warszawa, Biblioteka psychiatrii, tom 7, 2005: 47–49
- Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Dekalog leczenia depresji. ITEM Publishing, Warszawa 2016.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(1): 28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28, indexed in Pubmed: 16390886.
- Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12): 1243–1252, doi: 10.1056/NEJMoa052964, indexed in Pubmed: 16554526.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med*. 2006; 354(12): 1231–1242, doi: 10.1056/NEJMoa052963, indexed in Pubmed: 16554525.
- Siwek M, Grabski B, Dudek D. Psychiatryczne skale oceny w zaburzeniach depresyjnych. W: Red.: Kiejna A, Rybakowski J, Dudek D. Psychiatryczne skale oceny w zaburzeniach afektywnych. Biblioteka Psychiatrii Polskiej, Kraków 2012: 56–90.
- Zimmerman M. Discordance between researchers and patients in defining remission from depression. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(9): 1262–1263, doi: 10.4088/JCP.12ac08081, indexed in Pubmed: 23059152.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011; 41(6): 1165–1174, doi: 10.1017/S0033291710001911, indexed in Pubmed: 20932356.
- Cartwright C, Gibson K, Read J, et al. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1401–1407, doi: 10.2147/PPA.S110632, indexed in Pubmed: 27528803.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015; 145: 43–57, doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001, indexed in Pubmed: 25016186.
- Adell A. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs*. 2010; 13(12): 900–910, indexed in Pubmed: 21154150.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011; 54(9): 3206–3221, doi: 10.1021/jm101459g, indexed in Pubmed: 21486038.
- Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340(3): 666–675, doi: 10.1124/jpet.111.189068, indexed in Pubmed: 22171087.
- Brintellix. For the Treatment of Major Depressive Disorder. Product Monograph. Lundbeck 2015
- Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, et al. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos*. 2012; 40(7): 1357–1365, doi: 10.1124/dmd.112.044610, indexed in Pubmed: 22496396.
- Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 2015; 50(5): 210–215, doi: 10.1708/2040.22160, indexed in Pubmed: 26489070.
- Chen G, Lee R, Højer AM, et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013; 33(10): 727–736, doi: 10.1007/s40261-013-0117-6, indexed in Pubmed: 23975654.
- Bazire S. Psychotropic drug directory. Lloyd-Reinhold Communications Ltd, Norwich 2014.
- Woroń J, Siwek M. Zespół serotoninowy. Stany Nagłe po Dyplomie 2017 (w druku).
- Siwek M, Woroń J. Wybrane powikłania i działania niepożądane leczenia normotymicznego. W: Dudek D, Siwek M, Rybakowski J (red.). Choroba afektywna dwubiegunowa: wyzwania terapeutyczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2013; 267–294.
- Areberg J, Petersen KB, Chen G, et al. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115(6): 552–559, doi: 10.1111/bcpt.12256, indexed in Pubmed: 24766668.
- Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1193–1212, doi: 10.2147/TCRM.S55313, indexed in Pubmed: 26316764.
- Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord*. 2016; 206: 140–150, doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015, indexed in Pubmed: 27474960.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15(5): 589–600, doi: 10.1017/S1461145711001027, indexed in Pubmed: 21767441.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(7): 482–491, doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.008, indexed in Pubmed: 22209361.
- Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014; 29(3): 138–149, doi: 10.1097/YIC.000000000000018, indexed in Pubmed: 24257717.
- Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(7): 953–959, doi: 10.4088/JCP.11m07470, indexed in Pubmed: 22901346.
- Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenkov M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(5): 575–582, doi: 10.4088/JCP.14m09335, indexed in Pubmed: 26035185.
- Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int*

- J Neuropsychopharmacol. 2013; 16(2): 313–321, doi: 10.1017/S1461145712000727, indexed in Pubmed: 22963932.
31. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 27(4): 215–223, doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457, indexed in Pubmed: 22572889.
 32. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(12): 2061–2070, doi: 10.1007/s00213-014-3839-0, indexed in Pubmed: 25575488.
 33. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(3): 217–226, doi: 10.1185/03007995.2012.761600, indexed in Pubmed: 23252878.
 34. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76(5): 583–591, doi: 10.4088/JCP.14m09337, indexed in Pubmed: 26035186.
 35. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29(5): 470–482, doi: 10.1002/hup.2424, indexed in Pubmed: 25087600.
 36. Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry.* 2014; 14: 276, doi: 10.1186/s12888-014-0276-x, indexed in Pubmed: 25260373.
 37. Fu J, Chen Y. The efficacy and safety of 5 mg/d Vortioxetine compared to placebo for major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232(1): 7–16, doi: 10.1007/s00213-014-3633-z, indexed in Pubmed: 24871704.
 38. Li G, Wang Xu, Ma D. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 523–531, doi: 10.2147/NDT.S103173, indexed in Pubmed: 27013879.
 39. Li G, Wang Xu, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016; 36(7): 509–517, doi: 10.1007/s40261-016-0396-9, indexed in Pubmed: 27067232.
 40. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, et al. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015; 4: 21, doi: 10.1186/s13643-015-0001-y, indexed in Pubmed: 25874839.
 41. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, et al. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr.* 2016 [Epub ahead of print]: 1–15, doi: 10.1017/S1092852916000626, indexed in Pubmed: 27869048.
 42. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015; 40(3): 174–186, indexed in Pubmed: 25350320.
 43. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, et al. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(6): 979–993, doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.007, indexed in Pubmed: 27139079.
 44. Vieta E, Loft H, Mahableshwarkar AR, et al. P.2.f.023 The efficacy of vortioxetine in the treatment of patients with major depressive disorder (MDD) in short-term placebo-controlled studies: a meta-analysis of 11 studies. *European Neuropsychopharmacology.* 2014; 24: S465–S466, doi: 10.1016/s0924-977x(14)70744-8.
 45. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014; 29(1): 36–44, doi: 10.1097/YIC.0000000000000010, indexed in Pubmed: 24169027.
 46. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10): 1717–1724, doi: 10.1185/03007995.2012.725035, indexed in Pubmed: 22978748.
 47. Filippov G, Christens PF. P.2.b.011 Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology.* 2013; 23: S325, doi: 10.1016/s0924-977x(13)70510-8.
 48. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. P.2.a.007 Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the open-label, long-term treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology.* 2012; 22: S227–S228, doi: 10.1016/s0924-977x(12)70336-x.
 49. Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, et al. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015; 30(5): 255–264, doi: 10.1097/YIC.0000000000000081, indexed in Pubmed: 26020712.
 50. Brignone M, Diamand F, Painchault C, et al. Efficacy and tolerability of switching therapy to vortioxetine versus other antidepressants in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2016; 32(2): 351–366, doi: 10.1185/03007995.2015.1128404, indexed in Pubmed: 26637048.
 51. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2014; 68(1): 60–82, doi: 10.1111/ijcp.12350, indexed in Pubmed: 24165478.
 52. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(12): 2589–2606, doi: 10.1185/03007995.2014.969566, indexed in Pubmed: 25249164.
 53. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol.* 2016; 30(3): 242–252, doi: 10.1177/0269881116628440, indexed in Pubmed: 26864543.
 54. Dudek D. Leczenie depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej. W: Jarema M (red.). *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych.* Via Medica, Gdańsk 2011: 48–53.
 55. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension? *Psychiatria Polska.* 2014; 48: 1105–1116, doi: 10.12740/pp/31215.

56. Theunissen EL, Street D, Højer AM, et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther.* 2013; 93(6): 493–501, doi: 10.1038/clpt.2013.39, indexed in Pubmed: 23588319.
57. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17(10): 1557–1567, doi: 10.1017/S1461145714000546, indexed in Pubmed: 24787143.
58. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, et al. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/ijnp/pyw055, indexed in Pubmed: 27312740.
59. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40(8): 2025–2037, doi: 10.1038/npp.2015.52, indexed in Pubmed: 25687662.
60. Kaynak H, Kaynak D, Gözükırmızı E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med.* 2004; 5(1): 15–20, indexed in Pubmed: 14725822.
61. Wilson S, Højer AM, Buchberg J, et al. Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic/pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men. *J Psychopharmacol.* 2015; 29(10): 1085–1091, doi: 10.1177/0269881115599387, indexed in Pubmed: 26253622.
62. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, et al. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med.* 2015; 12(10): 2036–2048, doi: 10.1111/jsm.12980, indexed in Pubmed: 26331383.
63. Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013; 2(4): 298–309, doi: 10.1002/cpdd.51, indexed in Pubmed: 27121934.