

Wortiooksetyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w zaburzeniach nastroju. Aktualny stan wiedzy

Vortioxetine – pharmacological properties and use in mood disorders. The current state of knowledge

Anna Julia Krupa¹, Krzysztof Wojtasik-Bakalarz², Marcin Siwek²

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Zakład Zaburzeń Afektywnych

Summary

Vortioxetine is an antidepressant with a unique profile of receptor activity. The pharmacodynamic spectrum of vortioxetine activity is linked to the modulation of not only serotonergic but also noradrenergic and dopaminergic transmission. At the same time, its pharmacokinetic properties determine good tolerance and safety, which are also observed in elderly patients and those burdened with somatic comorbidity. This work aims to sum up the knowledge coming from the most recent studies assessing the efficacy of vortioxetine. The efficacy of vortioxetine in the treatment of depression was confirmed in a large number of open studies, randomized controlled studies with placebo control, and meta-analyses thereof. What is more, the latest research shows that this drug allows depressed patients to achieve not only symptomatic remission but also an improvement of anhedonia and recovery in cognitive and occupational function. Furthermore, there are studies showing that vortioxetine is efficacious in the treatment of elderly patients, as well as subjects who have experienced trauma or suffer from bipolar depression. Vortioxetine is characterized by a good tolerance profile and safety; rarely does it cause severe adverse effects.

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, wortiooksetyna

Key words: depression, antidepressants, vortioxetine

Wstęp

Obecnie w leczeniu chorych z depresją (*Major Depressive Disorder* – MDD) dostępny jest szeroki wachlarz leków przeciwdepresyjnych (LPD) o potwierdzonej w badaniach klinicznych skuteczności w redukowaniu ostrych objawów epizodu de-

presji. Pomimo tej różnorodności cząsteczek o odmiennych mechanizmach działania i właściwościach farmakologicznych efekty leczenia depresji ciągle nie są zadowalające. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że remisję podczas pierwszych prób leczenia osiąga do 37% pacjentów [1], a każda kolejna próba związana jest z mniejszą szansą powodzenia. Dodatkowo u 9–33% pacjentów w trakcie leczenia może dochodzić do utraty skuteczności leków, które wcześniej były skuteczne, i do szybkich nawrotów depresji mimo kontynuacji leczenia [2]. Również ponowne wprowadzenie tego samego LPD w wypadku nawrotu po zakończeniu leczenia nie zawsze bywa skuteczne i aż u 16,5% wiąże się z koniecznością zmiany leczenia [3]. Po ustąpieniu epizodu depresji mogą utrzymywać się inne objawy, takie jak anhedonia i zaburzenia funkcji poznawczych, a dodatkową komplikacją mogą stanowić działania niepożądane samych LPD, takie jak odrętwienie emocjonalne, zaburzenia funkcji seksualnych czy zaburzenia snu. Mogą one utrudniać osiągnięcie remisji funkcjonalnej oraz być przyczyną przerywania terapii. Powyższe czynniki sprawiają, że konieczne jest poszukiwanie nowych, skuteczniejszych i lepiej tolerowanych form leczenia depresji.

Wortioksetyna jako lek o unikatowym profilu działania może wykazywać skuteczność w obszarach zaburzeń nastroju, wobec których wcześniej stosowane LPD nie były dostatecznie skuteczne, a także być bezpieczniejszą i lepiej tolerowaną opcją terapeutyczną. Celem tej pracy jest podsumowanie danych na temat zastosowania wortioksetyny w zaburzeniach nastroju, ze szczególnym uwzględnieniem najnowszych doniesień weryfikujących jej skuteczność i tolerancję, oraz ocena jej miejsca w terapii wyżej wymienionych zaburzeń.

Farmakodynamika

Wortioksetyna w zakresie dawek 5–20 mg/d zajmuje od 50% do > 80% transporterów serotoniny (SERT). Są to wartości niższe niż dla większości leków z grupy SSRI, które w dawkach terapeutycznych zajmują > 80% SERT. Mimo to w badaniach przedklinicznych wykazano, że wortioksetyna powoduje dwukrotnie większy niż SSRI wzrost pozakomórkowego poziomu serotoniny (5HT). Przyczyną takiego stanu rzeczy są działania receptorowe wortioksetyny – antagonizm receptorów 5HT1D, 5HT3 i 5HT7, a także agonistyczne działanie wobec 5HT1A oraz częściowo agonistyczne wobec 5HT1B [4]. Powinowactwo wortioksetyny wobec poszczególnych receptorów serotoninowych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Właściwości farmakodynamiczne wortioksetyny (na podstawie [4])

Receptor	Działanie	Ki (nM)	Efekt farmakologiczny
SERT	Inhibicja	1,6	↑ przekąźnictwa 5HT
5HT3	Antagonizm	3,7	↑ transmisji NA i DA w korze przedczołowej ↑ przekąźnictwa DA w układzie nagrody
5HT1A	Agonizm	15	↑ przekąźnictwa 5HT ↑ transmisji DA w korze przedczołowej

5HT7	Antagonizm	19	↑ przekąźnictwa 5HT ↑ transmisji NA i DA w korze przedczołowej
5HT1B	Częściowy agonizm	33	↑ przekąźnictwa 5HT ↑ transmisji DA w układzie nagrody
5HT1D	Antagonizm	54	↑ przekąźnictwa 5HT

5HT – serotonina; DA – dopamina; NA – noradrenalina; ↑ – zwiększenie

Różnice w powinowactwie do poszczególnych receptorów przyczyniają się do występowania zależności między dawką i efektem leku – zwiększanie dawki powoduje interakcje z kolejnymi grupami receptorów, zwiększając skuteczność leku i potencjalnie poszerzając profil jego działania klinicznego. Wортиoksetyna nie jest typowym antagonistą 5HT₃. Wyniki badań przedklinicznych sugerują odmienność jej działania od znanych antagonistów, np. ondasetronu czy ganisetronu. Prawdopodobnie w początkowym okresie stosowania wykazuje działanie agonistyczne, a antagonizm dopiero po osiągnięciu stanu stacjonarnego. Taki schemat działania może tłumaczyć, dlaczego w początkowym okresie przyjmowania wortioksetyny stosunkowo często występują nudności i wymioty. Antagonizm 5HT₃ powoduje odhamowanie przekąźnictwa noradrenergicznego i dopaminergicznego w korze przedczołowej oraz przekąźnictwa dopaminergicznego w układzie nagrody. Skutkuje to mniejszym niż w wypadku SSRI ryzykiem odrętwienia emocjonalnego w wyniku leczenia oraz efektywnością w zakresie leczenia anhedonii [5, 6]. Agonizm wobec 5HT_{1A} w badaniach przedklinicznych wpływa na przyspieszenie desensytyzacji autoreceptorów 5HT_{1A}, a w efekcie zwiększenie transmisji serotoninerdycznej. Dodatkowo powoduje zwiększenie transmisji dopaminergicdnej w korze przedczołowej. Z perspektywy klinicznej ten mechanizm działania prawdopodobnie skutkuje zwiększeniem skuteczności przeciwdepresyjnej leku, efektem przeciwłękowym, prokognitywnym, zwiększeniem skuteczności w leczeniu anhedonii oraz zmniejszeniem ryzyka zaburzeń funkcji seksualnych wywołanych blokadą SERT [5]. Antagonizm wobec 5HT₇ wykazuje synergistyczne działanie z agonizmem 5HT_{1A} – połączenie tych mechanizmów przyspiesza desensytyzację autoreceptorów 5HT_{1A} i zwiększa transmisję serotoninerdyczną. Z klinicznego punktu widzenia skutkuje to zwiększeniem efektu przeciwdepresyjnego i efektem prokognitywnym [5]. Antagonizm wobec 5HT_{1B} skutkuje odhamowaniem transmisji serotoninerdycznej. Klinicznymi efektami tego mechanizmu są zwiększona skuteczność przeciwdepresyjna i przeciwłękowa. Mechanizm ten może również przeciwdziałać zwiększeniu masy ciała [5]. Rola antagonizmu 5HT_{1D} jest niejasna. Pomimo że wortioksetyna nie wykazuje interakcji z receptorami dla acetylocholino, histaminy, noradrenaliny, dopaminy, glutaminianu i GABA, to jednak w sposób niebezpośredni, przez aktywność wyżej opisanych receptorów 5HT, moduluje aktywność tych neuroprzekąźników [4].

Farmakokinetyka

Wortiooksetyna cechuje się dobrą biodostępnością, po przyjęciu doustnym jest wchłaniana z przewodu pokarmowego w 75%, przy czym absorpcja leku nie jest zależna od przyjmowania posiłku [7]. Osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi po 7–11 godzinach od spożycia. W 99% wiąże się z białkami osocza, podlega w 99% metabolizmowi wątrobowemu, a tylko w 1% nerkowemu. W przeważającej mierze metabolizowana jest przez izoenzym CYP2D6, a w znikomym stopniu przez CYP3A4, CYP3A5, CYP2A6, CYP2C9 i CYP2C19, a następnie podlega glukuronizacji. Nie posiada istotnych z klinicznego punktu widzenia aktywnych metabolitów. Glikoproteina-P (P-gp) ma niewielki, pomijalny klinicznie wpływ na działanie leku. Okres półtrwania wortiooksetyny wynosi 59–69 godzin, co zmniejsza ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych podczas przerwania terapii lekiem, a także sprawia, że pominięcie dawki leku będzie związane z mniejszym ryzykiem spadku skuteczności leczenia. Lek jest wydalany przez nerki w około 60% oraz przez przewód pokarmowy w około 30%.

Wortiooksetyna cechuje się linearną farmakokinetyką, zatem efekty terapii są proporcjonalne do dawki leku przyjętej przez chorego. Stan stacjonarny osiągnąć jest po około 12 dniach regularnego stosowania leku. Dotychczas przeprowadzone badania nie wskazują, aby płeć, wiek czy rasa wiązały się z istotnymi klinicznie odmiennościami farmakokinetyki wortiooksetyny [8]. Pojedyncze badanie wykazało wydłużenie czasu akumulacji i eliminacji leku o 50% w grupie osób otyłych, bez istotnego wpływu na klirens leku. Może to potencjalnie skutkować późniejszym początkiem działania leku oraz ryzykiem interakcji w wypadku zamiany wortiooksetyny na inny lek, nie wiąże się natomiast z ryzykiem nadmiernej akumulacji i toksyczności leku [9]. Pacjenci będący ultraszybkimi metabolizerami CYP2D6 nie wymagają modyfikacji dawkowania leku, lecz może ona być konieczna u wolnych metabolizerów – w indywidualnych przypadkach, w zależności od tolerancji leku, może być konieczne zmniejszenie stosowanej dawki o 50% ze względu na potencjalnie wyższe ryzyko działań niepożądanych. Zaleca się ostrożność przy łączeniu wortiooksetyny z lekami będącymi inhibitorami CYP2D6 (np. bupropion, amiodaron, propranolol, metoprolol, leki przeciwpyschotyczne z grupy butyrofenonów i fenotiazyn, metadon, metoklopramid, chinidyna) – konieczne może być zmniejszenie stosowanej dawki wortiooksetyny o 50%. W wypadku łącznego stosowania z induktorami enzymów cytochromowych (np. ryfampicyna, barbiturany, fenytoina, karbamazepina) konieczne może być zwiększenie stosowanej dawki leku. Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania w wypadku stosowania łącznie z inhibitorami P-gp [8]. Lek nie wchodzi w istotne klinicznie interakcje z etanolem. W tabeli 2 podsumowano najważniejsze właściwości farmakokinetyczne leku [10].

Tabela 2. Właściwości farmakokinetyczne wortioksetyny

Biodostępność: 75% T_{max} : 7–11 godzin $T_{1/2}$: 59–69 godzin Linearna farmakokinetyka Metabolizm wątrobowy; wolni metabolizery CYP2D6 mogą wymagać redukcji dawki o 50%; P-gp ma niewielki wpływ na działanie leku Brak interakcji z alkoholem etylowym U pacjentów otyłych T_{max} oraz całkowita eliminacja leku mogą ulegać wydłużeniu

P-gp – glikoproteina P; $T_{1/2}$ – biologiczny okres półtrwania leku; T_{max} – czas, w którym lek osiąga maksymalne stężenie w osoczu

Skuteczność w terapii depresji i zaburzeń lękowych

Przeprowadzono liczne badania oraz ich metaanalizy, których wyniki wskazują na przewagę skuteczności wortioksetyny nad placebo w krótkoterminowej terapii chorych z MDD. Podejmowano również próby stosowania leku w zaburzeniach depresyjnych ze współistniejącym lękiem oraz zaburzeniach lękowych. Zestawiono je w tabeli 3. Udowodniono skuteczność leczenia wortioksetyną w zaburzeniach depresyjnych oraz zaburzeniach depresyjnych z towarzyszącym lękiem. Wykazano też dawkozależność obserwowanych efektów terapeutycznych. Nie udowodniono natomiast jej skuteczności w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych.

Tabela 3. Skuteczność wortioksetyny w terapii depresji i zaburzeń lękowych

Thase i wsp. 2016 [11]	Metaanaliza 11 RCT u pacjentów z MDD; 1824 osoby w grupie placebo, 3304 osoby w grupie wortioksetyny	Odpowiedź terapeutyczna: Placebo 36,7%; wortioksetyna 5 mg 50,2%; 10 mg 48,8%; 15 mg 46,3% (wynik nieistotny statystycznie); 20 mg 51,6% Remisja: Placebo 23,8%; wortioksetyna 5 mg 30,7% (wynik nieistotny statystycznie); 10 mg 30,2%; 15 mg 28,7% (wynik nieistotny statystycznie); 20 mg 32,3% Redukcja punktacji w skali MADRS: 5 mg – 2,10; 10 mg – 2,64; 15 mg – 2,26; 20 mg – 3,71 Redukcja punktacji w skali CGI-I: 5 mg – 0,28; 10 mg – 0,42; 15 mg – 0,29; 20 mg – 0,50 Redukcja punktacji w skali CGI-S: 5 mg – 0,29; 10 mg – 0,46; 15 mg – 0,36 (wynik nieistotny statystycznie); 20 mg – 0,55
------------------------	--	--

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cipriani i wsp. 2018 [12]	Metaanaliza sieciowa 522 RCT dla 21 LPD; 116 477 uczestników	Wortiooksetyna była znamienne skuteczniejsza (OR 1,66) od placebo w zakresie szansy uzyskania odpowiedzi terapeutycznej oraz od reboksetyny i trazodonu.
He i wsp. 2018 [13]	Metaanaliza 12 RCT u pacjentów z MDD	Redukcja punktacji w skali MADRS w stosunku do placebo: 5 mg/d – 2,38; 10 mg/d – 3,12; 20 mg/d – 4,86; 10–20 mg/d – 2,30 OR dla odpowiedzi terapeutycznej: <5 mg/d 1,38; 5 mg/d 1,32; 10 mg/d 1,41; 20 mg/d 1,63 OR dla remisji: 10 mg/d 1,38; 20 mg/d 1,70
Li i wsp. 2016 [14]	Metaanaliza 5 RCT; duloksetyna vs. wortiooksetyna w MDD; 2287 uczestników	OR dla odpowiedzi terapeutycznej wortiooksetyna vs. duloksetyna: 0,83 OR dla remisji wortiooksetyna vs. duloksetyna: 0,97
Boulenger i wsp. 2012 [15]	RCT; wortiooksetyna 204 uczestników, placebo 192 uczestników	Ryzyko nawrotu w ciągu 24 tygodni leczenia podtrzymującego po wcześniejszym uzyskaniu remisji: 13% w grupie wortiooksetyny 26% w grupie placebo
Vieta i wsp. 2017 [16]	Analiza <i>post-hoc</i> 5 otwartych badań z elastycznym dawkowaniem (5–20 mg/d) wortiooksetyny, trwających do 52 tygodni; 1230 uczestników	Odpowiedź terapeutyczna: Po 8 tygodniach: 47,8% Po 52 tygodniach: 75,4% Remisja: Po 8 tygodniach: 29,6% Po 52 tygodniach: 60,7% Utrata remisji między 8. a 52. tygodniem leczenia: 18,1% Nawrót depresji: 8,0%
Qin i wsp. 2019 [17]	Metaanaliza 4 RCT; pacjenci z GAD; 1074 w grupie wortiooksetyny, 613 w grupie placebo; dawki 2,5–10 mg/d	Wortiooksetyna nie różniła się od placebo w zakresie odpowiedzi terapeutycznej i remisji.
Baldwin i wsp. 2016 [18]	Metaanaliza 10 RCT; pacjenci z MDD z współwystępującym lękiem; dawki wortiooksetyny 5–20 mg/d; 1590 osób w grupie placebo, 2856 w grupie wortiooksetyny	Redukcja nasilenia depresji (punktacja w MADRS) u pacjentów z HAM-A >20: Znamienne różnica dla dawek 5 mg/d, 10 mg/d oraz 20 mg/d. Wykazano dawkozależność efektu. Redukcja nasilenia lęku (punktacja w HAM-A) u pacjentów z HAM-A >20: Znamienne różnica dla dawek 5 mg/d, 10 mg/d oraz 20 mg/d. Wykazano dawkozależność efektu.

CGI-I (Clinical Global Impressions Scale – Improvement) – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Poprawa; CGI-S (Clinical Global Impressions Scale – Severity) – Skala ogólnego wrażenia

klinicznego – Ciężkość; GAD (Generalized Anxiety Disorder) – zespół lęku uogólnionego; HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) – Skala lęku Hamiltona; LPD – lek przeciwdepresyjny; MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) – Skala depresji Montgomery-Asberg; MDD (Major Depressive Disorder) – duża depresja; OR (odds ratio) – iloraz szans; RCT (Randomized Controlled Trial) – randomizowane badanie z grupą kontrolną

Anhedonia i odrętwienie emocjonalne

W badaniach przeprowadzonych w ostatnich latach zweryfikowano klinicznie przewidywany na podstawie profilu farmakodynamicznego wortioksetyny efekt wobec anhedonii i odrętwienia emocjonalnego. Przeprowadzono otwartą próbę oceniającą wpływ krótkoterminowej terapii wortioksetyną na nasilenie objawów depresji ocenianych *Skalą depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS)*, w tym anhedonii i symptomów anhedonii mierzonych *Skalą przyjemności Snaitha i Hamiltona (Snaith-Hamilton Pleasure Scale – SHAPS)*. Obserwowano, że stosowanie wortioksetyny pozwalało osiągnąć nie tylko redukcję wyniku MADRS, ale także istotny spadek nasilenia anhedonii, poprawę poziomu funkcjonowania i jakości życia pacjentów. Dodatkowo odnotowano, że anhedonia była czynnikiem mediującym poprawę ogólnego nasilenia objawów depresji oraz funkcjonowania chorych i jakość ich życia [19]. Dostępna jest także praca, w której weryfikowano skuteczność wortioksetyny w obniżaniu odrętwienia emocjonalnego u chorych z umiarkowaną lub ciężką depresją osiągających jedynie częściową odpowiedź na krótkoterminową terapię SSRI lub inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitors – SNRI*). Nasilenie odrętwienia emocjonalnego oceniano odpowiednimi podpunktami skali MADRS i skali *Oxford Depression Questionnaire (ODQ)*, badano też poziom energii i motywacji *Inwentarzem motywacji i energii (Motivation and Energy Inventory – MEI)*. Badani przyjmowali wortioksetynę w dawkach średnio 15,3 mg/d. Od zakończenia 1. tygodnia stosowania wortioksetyny obserwowano istotne i narastające w czasie obniżenie wyników ODQ, MADRS (sumarycznego i podpunktu oceniającego poziom anhedonii) oraz poprawę funkcjonowania poznawczego, a po 8 tygodniach 50,8% pacjentów zaprzeczało występowaniu odrętwienia emocjonalnego. Po 4 tygodniach od wprowadzenia do terapii wortioksetyną odnotowano znamienny wzrost motywacji i energii. W okresie leczenia wortioksetyną doszło do istotnej poprawy funkcjonowania pacjentów, efekt ten był najbardziej zaznaczony w wymiarze zawodowym/edukacyjnym. Analizy mediacji wskazały, że głównym czynnikiem odpowiadającym za poprawę funkcjonalną pacjentów było zmniejszenie nasilenia odrętwienia emocjonalnego (64,3%); redukcja objawów depresyjnych miała natomiast istotnie mniejsze znaczenie (36,6%) [20].

Wpływ terapii wortioksetyną na funkcjonowanie poznawcze

Obniżony poziom funkcji poznawczych, zwłaszcza uwagi i funkcji wykonawczych, jest jednym z objawów, które najczęściej utrzymują się po zakończeniu ostrego epizodu choroby i ustąpieniu objawów afektywnych, a ich występowanie stanowi ważny

mediator osiągnięcia poprawy lub remisji funkcjonowania społecznego [21]. Wyniki metaanalizy sieciowej 12 badań randomizowanych z grupą kontrolną (*Randomized Controlled Trial* – RCT), gdzie funkcje poznawcze oceniano za pomocą testu zastępowania cyfr symbolami (*Digital Symbol Substitution Test* – DSST), wskazywały na pozytywny, w porównaniu z placebo, wpływ na funkcje poznawcze wortioksetyny, duloksetyny, dezypraminy i sertraliny, pozostałe leki zaś (citalopram, escitalopram, fluoksetyna, fenzylina, nortryptylina) wykazywały negatywny wpływ. Jedynie wynik dla wortioksetyny osiągał istotność statystyczną [22]. W metaanalizie, którą przeprowadzili McIntyre i wsp. [23], porównującej wortioksetynę w dawce 5–10 mg/d, duloksetynę 60 mg i placebo, wykazano znamienne przewagę wortioksetyny nad placebo w obu dawkach i brak takiej przewagi dla duloksetyny. Efekt prokognitywny był niezależny od skuteczności przeciwdepresyjnej [23].

W ostatnich latach przeprowadzono także długoterminową próbę otwartą AtWoRC, w której oceniano związek między zgłaszanymi zaburzeniami funkcji poznawczych i produktywnością zawodową wśród pacjentów z MDD leczonych wortioksetyną. Poziom funkcji poznawczych oceniano testem DSST i kwestionariuszem samooceny *Perceived Deficits Questionnaire* (PDQ), a produktywność pracy skalą samooceny *Work Limitations Questionnaire* (WLQ). Mierzono też nasilenie objawów afektywnych *Krótkim inwentarzem depresji* (*Quick Depression Symptomatology Inventory – Self Report* – QIDS-SR), poziom funkcjonowania ogólnego 12-stopniową skalą WHO i *Skalą niepełnosprawności Sheehana* (*Sheehan Disability Scale* – SDS), nasilenie lęku *Kwestionariuszem lęku uogólnionego* (*Generalized Anxiety Disorder* – GAD7) i ogólny stan pacjenta *Skalą ogólnego wrażenia klinicznego* (*Clinical Global Impressions Scale* – CGI), podskalami *Poprawa* (*Clinical Global Impressions Scale – Improvement* – CGI-I) i *Ciężkość* (*Clinical Global Impressions Scale – Severity* – CGI-S). Wyniki przeanalizowano osobno w grupie pacjentów, dla których wortioksetyna była pierwszym lub kolejnym (w razie braku skuteczności pierwszego farmaceutyku przyjmowanego przez 6 tygodni) lekiem stosowanym w obecnym epizodzie MDD. Po 12 tygodniach obserwowano, że terapia wortioksetyną pozwalała osiągnąć istotną redukcję nasilenia objawów depresji, lęku, zarówno deklarowanych przez pacjentów, jak i ocenianych obiektywnie zaburzeń funkcji poznawczych i poprawę funkcjonowania ogólnego oraz produktywności pracy. Zmniejszyła się też liczba badanych zgłaszających absencje w pracy z powodu depresji – z 57% na początku próby do 22%. Poprawa funkcjonowania poznawczego była istotnie związana ze wzrostem produktywności pracy [24]. Analiza przeprowadzona po 52 tygodniach obserwacji wskazała na dalszą poprawę w obszarze objawów afektywnych, lękowych, funkcjonowania poznawczego i ogólnego pacjentów oraz dalszą redukcję absencji w miejscu pracy do 9%. Odnotowano także, że poziom funkcji poznawczych oceniany przez pacjentów w 12. i 26. tygodniu badania stanowił czynnik predykcyjny poziomu funkcjonowania ogólnego deklarowanego przez chorych w skali SDS podczas kolejnych wizyt, a zależność ta pozostawała istotna również po korekcji wyników o nasilenie depresji [25].

W innej pracy porównano skuteczność wortioksetyny (10–20 mg/d) i escitalopramu (10–20 mg/d) w poprawianiu poziomu funkcjonowania poznawczego i ogólnego. Poprawa funkcji poznawczych mierzonych *Testem Matryc Ravena* (*Rey Auditory*

Verbal Learning Test – RAVLT) była znamienna statystycznie jedynie w zakresie pamięci werbalnej. Poprawa funkcjonowania mierzona SDS była istotnie większa w następstwie stosowania wortioksetyny w porównaniu z escitalopramem. Poprawa funkcji poznawczych i obniżenie nastroju (jako jedne z objawów ocenianych w MADRS) stanowiły czynniki predykcyjne poprawy funkcjonalnej [26]. W innym badaniu, przeprowadzonym przez Park i wsp. [27], 81 osób otrzymywało wortioksetynę w dawkach 10–20 mg/d (w zależności od tolerancji i odpowiedzi) przez 8 tygodni. Funkcje poznawcze pacjentów oceniano za pomocą THINC-It – baterii testów poznawczych w postaci aplikacji mobilnej przed włączeniem leczenia, 2 tygodnie po jego włączeniu i po 8 tygodniach. Poprawa funkcji poznawczych po 2 tygodniach była czynnikiem predykcyjnym obniżenia nasilenia depresji i remisji [27].

Pacjenci, którzy doświadczyli traumy

Badania prowadzone wśród pacjentów z MDD wskazują, że przejście traum w dzieciństwie nie tylko stanowi czynnik ryzyka rozwoju depresji w dorosłości, ale wiąże się też z deficytami w zakresie funkcjonowania poznawczego, hedonii i motywacji w porównaniu z jednostkami, które nie były narażone na traumę. Trauma w okresie rozwojowym stanowi ujemny czynnik predykcyjny wystąpienia w dorosłości odpowiedzi na leczenie i remisji MDD w następstwie terapii SSRI lub SNRI i stanowi czynnik ryzyka nawrotów MDD oraz utrzymywania się opornych na leczenie objawów depresji [28]. W metaanalizie badań obejmujących chorych z MDD leczonych wortioksetyną w dawkach 5–20 mg/d, którzy doświadczyli (lub nie) traumy w okresie dzieciństwa lub w okresie 3 lat poprzedzających badanie, wyniki wskazały na przewagę wortioksetyny nad placebo w obniżaniu nasilenia objawów depresji ocenianych MADRS, CGI-S, CGI-I, poziomu lęku mierzonego *Skalą lęku Hamiltona* (*Hamilton Anxiety Rating Scale* – HAM-A), poprawianiu ogólnego funkcjonowania chorych ocenianego SDS oraz jakości życia związanej ze zdrowiem psychicznym. Efekty te odnotowano wśród chorych narażonych na przeżycia urazowe zarówno w dzieciństwie, jak i w okresie 3 lat poprzedzających badanie. We wszystkich wyżej opisanych zakresach skuteczna była dawka 20 mg/d. W zakresie redukcji depresji w pełnej grupie badanych, obejmującej grupę osób bez traumy, skuteczne były dawki 10 mg/d i 20 mg/d. Wśród osób, które doświadczyły traumy, efekty terapeutyczne w zakresie redukcji nasilenia depresji, remisji, odpowiedzi terapeutycznej, redukcji lęku oraz poprawy funkcjonalnej występowały w wypadku stosowania wyższych dawek leku, co po raz kolejny wskazuje na dawkozależność efektu klinicznego wortioksetyny, a także konieczność stosowania wyższych dawek leku w tej grupie pacjentów.

Dodatkowo przeanalizowano dane pochodzące z podwójnie zaślepionej obserwacji porównującej skuteczność wortioksetyny w dawce 5 mg/d lub 10 mg/d i placebo w zapobieganiu kolejnym epizodom MDD. Obserwowano, że uczestnicy obciążeni traumatycznymi przeżyciami z dzieciństwa lub lat poprzedzających badanie, przyjmujący wortioksetynę w każdej z dawek, rzadziej doświadczali nawrotu choroby niż ci, którzy otrzymywali placebo [29].

Depresja u osób w wieku podeszłym

Opisana w tabeli 3 analiza otwartych badań oceniających skuteczność wortioksetyny w leczeniu depresji autorstwa Viety i wsp. [16] wykazała podobne odsetki odpowiedzi terapeutycznych i remisji w grupie osób poniżej i powyżej 55. roku życia [16]. W metaanalizie Krausego i wsp. [30] wortioksetyna była jedną z niewielu substancji (razem z kwetiapiną, duloksetyną, imipraminą oraz agomelatyną), które istotnie statystycznie różniły się od placebo w zakresie odpowiedzi terapeutycznej na leczenie w MDD w populacji geriatrycznej. Istotność statystyczną osiągała również jej przewaga w zakresie odpowiedzi terapeutycznej nad nortryptyliną, fluoksetyną oraz tianeptyną. W zakresie remisji wortioksetyna uzyskiwała istotną statystycznie przewagę nad wenlafaksyną, fluoksetyną i trazodonem, a nieistotną przewagę nad pozostałymi komparatorami z wyjątkiem kwetiapiny, duloksetyny, dotepiny, mirtazapiny, agomelatyny oraz paroksetyny. Obserwowano również istotne zmniejszenie nasilenia depresji w porównaniu z placebo [30]. Efekty leczenia wortioksetyną weryfikowano także wśród chorych z łagodnym zaburzeniem funkcji poznawczych ocenianych skalą *Mini Mental State Examination* (MMSE; wynik 18–24) i depresją mierzoną *Geriatryczną skalą depresji* (*Geriatric Depression Scale – GDS*; wynik > 5). W momencie włączenia do badania, jak i podczas roku trwania próby otwartej oceniano nasilenie depresji (*Skala depresji Hamiltona*, *Skala depresji w otępieniu Cornell*) i poziom funkcji poznawczych (MMSE, *Test matryc Ravena w Wersji Kolorowej*, test powtarzania cyfr, matryce uwagi). Pacjenci byli włączani do grup otrzymujących wortioksetynę (15 mg/d) lub inne LPD (wenlafaksynę, bupropion, escitalopram, sertralinę lub paroksetynę). Roczna terapia wortioksetyną pozwoliła osiągnąć istotnie większą poprawę funkcji poznawczych (MMSE, *Test Matryc Ravena w Wersji Kolorowej*) i redukcję nasilenia depresji (w obydwu skalach) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących inne LPD [31].

Depresja w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD)

W niedawno opublikowanym badaniu otwartym obejmującym 60 chorych z ChAD odnotowano, że dołączenie wortioksetyny w dawce 10–20 mg/d do leku stabilizującego nastrój (m.in. lamotryginy, kwetiapiny, olanzapiny lub soli kwasu walproinowego) pozwalało osiągnąć odpowiedź terapeutyczną u 73% badanych (po średnim czasie $3,88 \pm 1,71$ tygodni) i remisję objawów depresji u 52% badanych (po średnim czasie $8,97 \pm 4,05$ tygodni). Nie obserwowano zależności skuteczności leczenia wortioksetyną od stosowanej dawki leku, typu ChAD (I, II i z szybką zmianą faz), zaawansowania klinicznego, historii epizodów psychotycznych, symptomatologii epizodu depresji oraz stosowanego stabilizatora nastroju. U 11,7% pacjentów obserwowano zmianę fazy choroby w trakcie leczenia. Wynik ten jest porównywalny z ryzykiem obserwowanym w wypadku SSRI (10–15%). Aktualnie brak jest badań dotyczących skuteczności wortioksetyny w ChAD, które obejmowałyby większe grupy chorych [32].

Działania niepożądane i bezpieczeństwo wortiooksetyny

Wyjątkowy profil działania receptorowego wortiooksetyny przekłada się również na jej bardzo dobrą tolerancję i bezpieczeństwo. Wyniki wielu przeprowadzonych badań klinicznych wskazują na niskie ryzyko przerwania terapii wortiooksetyną z powodu działań niepożądanych i wskazują, że jest ona jednym z najlepiej tolerowanych LPD. W tym względzie na uwagę zasługuje metaanaliza Citrome'a [33], gdzie NNH dla odstawienia wortiooksetyny z powodu działań niepożądanych wyniósł aż 42,7 i był najwyższy ze wszystkich badanych LPD. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanim terapii są nudności oraz wymioty. Mają one z reguły charakter przejściowy i występują przeważnie w pierwszych dwóch tygodniach przyjmowania leku, a jedynie 2% pacjentów doświadcza ich w późniejszym okresie terapii. Zwykle mają łagodne lub umiarkowane nasilenie. Częstość ich występowania wzrasta wraz z dawką leku oraz jest większa u kobiet [33].

W tabeli 4 zestawiono wyniki badań porównujących wortiooksetynę z innymi LPD w zakresie ryzyka przerwania terapii z powodu działań niepożądanych.

Tabela 4. Ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych po zastosowaniu wortiooksetyny i innych LPD

Citrome 2014 [33]	Przegląd systematyczny	Ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (NNH): wortiooksetyna 10 mg/d: 40, 15 mg/d: 24, 20 mg/d: 21 wenlafaksyna XL 225 mg/d: 10 duloksetyna 60 mg/d: 20
Citrome 2016 [34]	Metaanaliza	Ryzyko przerwania terapii z powodu działań niepożądanych (NNH): wortiooksetyna: 42,7; escitalopram: 30,7; wilazodon: 26,1; duloksetyna: 24,5; levomilnacipran: 18,2; wenlafaksyna: 7,8; sertralina: 6,5
Pae i wsp. 2015 [35]	Metaanaliza	Ryzyko przerwania terapii (OR) wortiooksetyną w porównaniu z: placebo: 1,530; SNRI i agomelatyną: 0,753
Kennedy i wsp. 2018 [36]	Metaanaliza	Ryzyko przerwania terapii wortiooksetyną (10–20 mg/d) w porównaniu z agomelatyną (25–50 mg/d): brak statystycznie istotnej różnicy
Llorca i wsp. 2014 [37]	Metaanaliza	Ryzyko przerwania terapii (OR) w porównaniu z placebo: agomelatyna 0,89; wortiooksetyna 1,58; duloksetyna 2,10; escitalopram 2,36; wilazodon 2,47; deswenlafaksyna 2,89; wenlafaksyna 3,39; sertralina 5,25
Cipriani i wsp. 2018 [12]	Metaanaliza sieciowa	W bezpośrednim porównaniu tolerancji leku, wyrażonym jako ryzyko przerwania terapii (OR), wortiooksetyna wykazywała istotną statystycznie przewagę nad: klomipraminą 2,20; duloksetyną 1,99; fluoksaminą 1,78; reboksetyną 2,32 i wenlafaksyną 1,69. Porównania z pozostałymi ujętymi w metaanalizie lekami (agomelatyną, amitryptyliną, bupropionem, citalopramem, escitalopramem, fluoksetyną, sertralina, paroksetyną, milnacipranem, nefazodonem, mirtazapiną i trazodonem) również wskazywały na przewagę wortiooksetyny, ale nie osiągała ona istotności statystycznej.

NNH (Number Needed to Harm) – liczba osób, które należałoby leczyć, aby dane działanie niepożądane wystąpiło u jednej więcej niż w grupie placebo; OR (Odds Ratio) – iloraz szans;

W porównaniu z innymi LPD wykazuje również przewagę w zakresie ryzyka występowania dysfunkcji seksualnych (*Treatment Emergent Sexual Dysfunction – TESD*). Jej stosowanie nie wiąże się z istotnym ryzykiem TESD w dawkach <15 mg/d, jednak w wyższych tego typu działania niepożądane mogą być częściej obserwowane. U pacjentów cierpiących z powodu TESD spowodowanego SSRI zmiana stosowanego leku na wortioksetynę może również skutkować poprawą funkcji seksualnych. Podsumowanie wyników badań dotyczących TESD zebrano w tabeli 5.

Tabela 5. Ryzyko występowania dysfunkcji seksualnych (TESD) po zastosowaniu wortioksetyny i innych LPD

Baldwin i wsp. 2016 [38]	Analiza RCT i badań otwartych	<p>Rozpowszechnienie TESD:</p> <p>Placebo 1% pacjentów</p> <p>wortioksetyna 5 mg/d: 1,6%, 10 mg/d: 1,8%, 15 mg/d: 1,6%, 20 mg/d: 1,8%</p> <p>wenlafaksyna 225 mg/d: 12,4%</p> <p>duloksetyna 60 mg/d: 4,5%</p> <p>Działania niepożądane uznawano za istotne, jeśli ich częstość przekraczała 5% lub dwukrotność wartości dla placebo.</p>
Jacobsen i wsp. 2015 [39]	RCT	<p>Normalizacja funkcji seksualnych w CSFQ-14 po 8 tygodniach: wortioksetyna 52,1% vs. escitalopram 44,2%</p> <p>Poprawa funkcji seksualnych (wzrost CSFQ-14 o min. 3 punkty): wortioksetyna 74,7% vs. escitalopram 62,6%</p> <p>Przewaga wortioksetyny nad escitalopramem w zakresie 4 z 5 elementów skali (przyjemności, pożądania/częstotliwości, podniecenia/erekcji oraz orgazmu).</p>
Jacobsen i wsp. 2016 [40]	Analiza 8 RCT	<p>TESD jako wynik w skali ASEX > 19 (>=5 punktów w pojedynczym elemencie skali lub >=4 punktów w 3 elementach skali)</p> <p>Wortioksetyna: 5 mg/d nie była gorsza od placebo; 10–20 mg/d bez znamienego wzrostu ryzyka w stosunku do placebo, ale widoczna dawkozależność ryzyka</p> <p>Duloksetyna: 60 mg/d znamienne wyższe ryzyko niż dla placebo i wortioksetyny 5–10 mg/d</p>
Jacobsen i wsp. 2019 [41]	RCT	<p>TESD mierzone CSFQ-14 (po 5 tygodniach):</p> <p>Wortioksetyna 10 mg/d vs. placebo: brak różnic</p> <p>Paroksetyna 20 mg/d vs. placebo: istotna statystycznie przewaga placebo</p> <p>Paroksetyna 20 mg/d vs. wortioksetyna 10 mg/d: istotna statystycznie przewaga wortioksetyny</p> <p>Wyniki dla wortioksetyny 20 mg/d nie osiągnęły istotności statystycznej</p>

ASEX (Arizona Sexual Experiences Scale) – Skala doświadczeń seksualnych; CSFQ-14 (Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form) – Krótki kwestionariusz zmian funkcji seksualnych;

RCT (Randomized Controlled Trial) – badanie randomizowane z grupą kontrolną; TESD (Treatment Emergent Sexual Dysfunction) – zaburzenie funkcji seksualnych wtórne do leczenia

Wortioksetyna była porównywana z innymi LPD również w zakresie innych działań niepożądanych. W badaniu zgłoszeń dotyczących senności spowodowanej LPD w bazie US Food and Drug Administration *Adverse Event Reporting System* (FAERS) w latach 2004–2019 wortioksetyna była, poza levomilnacipranem, lekiem, w którego wypadku odnotowano najmniejsze skorygowane ryzyko działania niepożądanego (*Relative Odds Ratio* – ROR) w zakresie senności polekowej i wyniosło ono 1,3. W badaniu porównywano aż 30 różnych LPD, należących do różnych grup, m.in. trójcykliczne LPD, inhibitory monoaminooksydazy, SSRI, SNRI, bupropion i inne [42]. W analizie zgłoszeń hiponatremii spowodowanej LPD w bazie FAERS w latach 2004–2018 ROR dla wortioksetyny wyniosło 1,72. Wортиoksetyna była związana z mniejszym ryzykiem zgłoszenia hiponatremii niż wszystkie leki z grupy SSRI, duloksetyna, wenlafaksyna, mirtazapina, klomipramina i moklobemid. Mniejsze niż dla wortioksetyny ryzyko zgłoszenia hiponatremii odnotowano dla amitryptyliny, deswenlafaksyny, wilazodonu, trazodonu oraz bupropionu [43].

Stosowanie wortioksetyny wiąże się również z mniejszym ryzykiem krwotocznym niż w wypadku leków z grup SSRI i SNRI, co prawdopodobnie związane jest z mniejszym stopniem zahamowania transportu zwrotnego serotoniny. Mimo to opisano przypadek krwotoku z dróg moczowych oraz przypadek krwotoku z nosa przy połączeniu wortioksetyny z warfaryną, co prawdopodobnie wynika z wypierania warfaryny z połączeń z białkami osocza i zwiększeniem jej frakcji wolnej [44].

W zakresie ryzyka napadów drgawkowych w trakcie leczenia wortioksetyną dostępna jest niewielka ilość danych. W badaniach rejestracyjnych i postmarketingowych nie odnotowano przypadków napadów drgawkowych związanych z jej używaniem [45]. W zakresie bezpieczeństwa jej stosowania w populacji pacjentów z padaczką opisano serię przypadków 9 pacjentów – 7 z napadami częściowymi, wtórnie uogólnionymi oraz 2 z napadami toniczno-klonicznymi. Wśród badanych u 3 osób zdiagnozowano ChAD, a u 6 organiczne zaburzenia nastroju, odnotowano również współchorobowość w zakresie chorób somatycznych: cukrzyca insulinozależnej, nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, dyslipidemii, migreny i kamicy nerkowej. Wортиoksetynę stosowano w dawkach 10–20 mg/d w związku z obrazem klinicznym depresji, współchorobowością somatyczną, nieskutecznością dotychczasowego leczenia lub w celu minimalizacji interakcji lekowych w przebiegu politerapii. Czas trwania obserwacji wyniósł od 2 do 48 miesięcy. U wszystkich pacjentów uzyskano remisję objawów depresji, a leczenie było dobrze tolerowane. U 2 pacjentów zaobserwowano napady drgawkowe, jednak oceniono, że ich wystąpienie nie było związane ze stosowaniem LPD, lecz z nieoptymalnym leczeniem przeciwdrgawkowym [46].

Leczenie wortioksetyną nie wiąże się z istotnym ryzykiem kardiologicznym. Analiza bazy zgłoszonych przypadków działań niepożądanych VigiBase pod kątem ryzyka wydłużenia odcinka QTc w EKG nie wykazała istotnego statystycznie ryzyka zgłoszenia takiego działania niepożądanego [47]. Dotychczasowe badania nie wskazują na istotną nefro- i hepatotoksyczność leku, nie jest konieczna również modyfikacja

dawkowania w wypadku uszkodzenia nerek lub wątroby [48]. Wортиоксетyna nie wywołuje istotnego wzrostu masy ciała i wykazuje znaczne bezpieczeństwo w cukrzycy. W RCT przeprowadzonym przez Tovilla-Zárate i wsp. [49] wортиоксетyna była bezpieczna w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2, a grupa leczonych nią pacjentów osiągnęła po 8 tygodniach poprawę w zakresie parametrów metabolicznych (hemoglobiny glikowanej, obwodu w pasie, glikemii na czczo, masy ciała i poziomu trójglicerydów).

Brak jest doniesień na temat zaostrzenia jaskry lub rozwoju zaćmy pod wpływem leczenia wортиоксетyną. Dostępne dane kliniczne nie wskazują również na ryzyko nasilenia objawów choroby Parkinsona [50]. Wортиоксетyna jest bezpieczna w populacji geriatrycznej. W metaanalizie Krausego i wsp. [30] jedynymi działaniami niepożądanymi, których ryzyko osiągało istotność statystyczną w populacji pacjentów w wieku podeszłym, były nudności (RR 2,52).

Również przerwanie terapii wортиоксетyną jest związane z niewielkim ryzykiem działań niepożądanych. W badaniu retrospektywnym obejmującym 263 pacjentów, u których przerwano leczenie wортиоксетyną, obserwowano objawy zespołu przerwania terapii LPD (*antidepressant discontinuation syndrome*) u 8 (3%) pacjentów. Mediana dla czasu pojawienia się objawów wynosiła 3 dni, a czasu trwania 7 dni. Wszyscy pacjenci zgłaszali wahania nastroju, 75% drażliwość, 75% nagłe pogorszenie nastroju, 37,5% nerwowość i pobudzenie. Innymi, rzadszymi objawami były: bóle głowy, płaczliwość, zaburzenia koncentracji, zaburzenia snu, drżenia, zawroty głowy, bóle brzucha, nadwrażliwość na bodźce, anergia, apatia, osłabienie i amotywacja. Wszyscy pacjenci ocenili swoje objawy jako powodujące istotny dyskomfort i utrudniające funkcjonowanie. Większe ryzyko wystąpienia zespołu związane było z odstawieniem leku w sposób przypadkowy, bez wcześniejszej konsultacji z lekarzem, a także w wypadku dłuższego czasu terapii (mediana czasu przyjmowania leku w grupie osób z objawami zespołu dyskontynuacji wynosiła 272 dni w porównaniu z 74 w grupie osób bez objawów). Ryzyko nie było związane z wiekiem, płcią, sposobem odstawienia (stopniowym lub nagłym), dawką leku i współchorobowością psychiatryczną. Warto odnotować, że częstość występowania objawów niepożądanych związanych z odstawieniem leku jest istotnie mniejsza niż obserwowana dla innych badanych pod tym kątem substancji: paroksetyna 35–66%, wenlafaksyna 23–78%, duloksetyna 6–55%, milnacipran 13–30% [51].

Podsumowanie

Wортиоксетyna jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w zakresie MDD, jest również skuteczna w wypadku depresji z towarzyszącym lękiem, depresji związanej z przeżyciami traumatycznymi, w depresji w wieku podeszłym oraz chorobie afektywnej dwubiegunowej. Skuteczność wортиоксетyny rośnie wraz ze stosowaną dawką. Wykazuje korzystny wpływ na czynności poznawcze oraz hedonię, istotnie zwiększając szansę na osiągnięcie remisji funkcjonalnej. Charakteryzuje się korzystnym profilem tolerancji – jest jednym z najlepiej tolerowanych spośród dostępnych aktualnie LPD. Najczęstszymi obserwowanymi w trakcie terapii działaniami niepożądanymi są nudno-

ści i wymioty, które przeważnie mają przejściowy charakter. Jej stosowanie związane jest tylko z niewielkim ryzykiem dysfunkcji seksualnych, które mogą występować głównie podczas przyjmowania wysokich dawek leku. Jest lekiem bezpiecznym w wielu współistniejących schorzeniach oraz w populacji geriatrycznej, a jej stosowanie nie jest związane z istotnym ryzykiem interakcji lekowych. Wortiooksetyna jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla wielu grup pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D i wsp. *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D Report 2006*. www.star-d.org (dostęp: 1.05.2022).
2. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Pariano R, De Berardis D i wsp. *The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications*. *Pharmacol. Res.* 2019; 139: 494–502. Doi: 10.1016/j.phrs.2018.10.025.
3. Bosman RC, Waumans RC, Jacobs GE, Oude Voshaar RC, Muntingh ADT, Batelaan NM i wsp. *Failure to respond after reinstatement of antidepressant medication: A systematic review*. *Psychother. Psychosom.* 2018; 87(5): 268–275. Doi: 10.1159/000491550.
4. 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.
5. Ślifirski G, Król M, Turło J. *5-HT Receptors and the development of new antidepressants*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 9015. Doi: 10.3390/ijms22169015.
6. Ladefoged LK, Munro L, Pedersen AJ, Lummis SCR, Bang-Andersen B, Balle T i wsp. *Modeling and mutational analysis of the binding mode for the multimodal antidepressant drug vortioxetine to the human 5-HT_{3A} receptor*. *Mol. Pharmacol.* 2018; 94(6): 1421–1434. Doi: 10.1124/mol.118.113530.
7. Areberg J, Sogaard B, Højer AM. *The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers*. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012; 111(3): 198–205. Doi: 10.1111/j.1742-7843.2012.00886.x.
8. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. *Vortioxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions*. *Clin. Pharmacokinet.* 2018; 57(6): 673–686. Doi: 10.1007/s40262-017-0612-7.
9. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Chow CR. *Vortioxetine disposition in obesity: Potential implications for patient safety*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2018; 38(3): 172–179. Doi: 10.1097/JCP.0000000000000861.
10. Chen G, Nomikos GG, Affinito J, Zhao Z. *Lack of effect of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, diazepam, and lithium*. *Clin. Pharmacokinet.* 2016; 55(9): 1115–1127. Doi: 10.1007/s40262-016-0389-0.
11. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. *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.
12. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y i wsp. *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with*

- major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis.* Lancet 2018; 391(10128): 1357–1366. Doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
13. He H, Wang W, Lyu J, Zheng J, Guo L, An X i wsp. *Efficacy and tolerability of different doses of three new antidepressants for treating major depressive disorder: A PRISMA-compliant meta-analysis.* J. Psychiatr. Res. 2018; 96: 247–259. Doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.10.018.
 14. Li G, Wang X, 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.
 15. 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.0000000000000018.
 16. Vieta E, Loft H, Florea I. *Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder.* Eur. Neuropsychopharmacol. 2017; 27(9): 877–884. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.012.
 17. Qin B, Huang G, Yang Q, Zhao M, Chen H, Gao W i wsp. *Vortioxetine treatment for generalised anxiety disorder: A meta-analysis of anxiety, quality of life and safety outcomes.* BMJ Open. 2019; 9(11): e033161. Doi: 10.1136/bmjopen-2019-033161.
 18. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, Zhong W, Nomikos GG. *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.
 19. Cao B, Park C, Subramaniapillai M, Lee Y, Iacobucci M, Mansur RB i wsp. *The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder.* Front. Psychiatry 2019; 10: 17. Doi: 10.3389/fpsy.2019.00017.
 20. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. *Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment.* J. Affect. Disord. 2021; 283: 472–479. Doi: 10.1016/j.jad.2020.11.106.
 21. Czerwińska A, Pawłowski T. *Cognitive dysfunctions in depression – Significance, description and treatment prospects.* Psychiatr. Pol. 2020; 54(3): 453–466. Doi: 10.12740/PP/Online-First/105415.
 22. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. *A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder.* Int. J. Neuropsychopharmacol. 2018; 21(2): 97–107. Doi: 10.1093/ijnp/pyx070.
 23. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. *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; 19(10): pyw055. Doi: 10.1093/ijnp/pyw055.
 24. Chokka P, Bougie J, Rampakakis E, Proulx J. *Assessment in Work Productivity and the Relationship with Cognitive Symptoms (AtWoRC): Primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD).* CNS Spectr. 2019; 24(3): 338–347. Doi: 10.1017/S1092852918000913.
 25. Chokka P, Bougie J, Proulx J, Tvistholm AH, Ettrup A. *Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: Results from the AtWoRC study.* CNS Spectr. 2019; 24(6): 616–627. Doi: 10.1017/S1092852919000786.

26. Levada OA, Troyan AS. *Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram*. J. Affect. Disord. 2019; 250: 114–122. Doi: 10.1016/j.jad.2019.03.040.
27. Park C, Zuckerman H, Subramaniapillai M, Mansur RB, Rosenblat JD, Cao B i wsp. *Using early changes in cold cognition to predict response to vortioxetine in major depressive disorder*. Psychiatry Res. 2020; 284: 112767. Doi: 10.1016/j.psychres.2020.112767.
28. Williams LM, Debattista C, Duchemin AM, Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: Data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression*. Transl. Psychiatry 2016; 6(5): e799. Doi: 10.1038/tp.2016.61.
29. Christensen MC, Florea I, Loft H, McIntyre RS. *Efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder reporting childhood or recent trauma*. J. Affect. Disord. 2020; 263: 258–266. Doi: 10.1016/j.jad.2019.11.074.
30. Krause M, Gutsmiel K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. *Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2019; 29(9): 1003–1022. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.07.130.
31. Cumbo E, Cumbo S, Torregrossa S, Migliore D. *Treatment effects of vortioxetine on cognitive functions in mild Alzheimer's disease patients with depressive symptoms: A 12 month, open-label, observational study*. J. Prev. Alzheimers Dis. 2019; 6(3): 192–197. Doi: 10.14283/jpad.2019.24.
32. Siwek M, Chrobak A, Sołtys A, Dudek D, Krupa A, Rybakowski J. *A naturalistic, 24-week, open-label, add-on study of vortioxetine in bipolar depression*. Psychiatr. Pol. 2021; ONLINE FIRST Nr 222: 1–14. Doi: 10.12740/pp/onlinefirst/132962.
33. 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.
34. Citrome L. *Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed*. J. Affect. Disord. 2016; 196: 225–233. Doi: 10.1016/j.jad.2016.02.042.
35. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS i wsp. *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. Doi: 10.1503/jpn.140120.
36. Kennedy SH, Grouin JM, Cadour S, Robert V, Picarel-Blanchot F. *Relative short-term efficacy and acceptability of agomelatine versus vortioxetine in adult patients suffering from major depressive disorder*. Hum. Psychopharmacol. 2018; 33(1). Doi: 10.1002/hup.2646.
37. Llorca PM, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L i wsp. *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.
38. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W i wsp. *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.
39. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. *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.
40. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. *Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: A pooled analysis*. CNS Spectr. 2016; 21(5): 367–378. Doi: 10.1017/S1092852915000553.
 41. Jacobsen P, Zhong W, Nomikos G, Clayton A. *Paroxetine, but not vortioxetine, impairs sexual functioning compared with placebo in healthy adults: A randomized, controlled trial*. J. Sex. Med. 2019; 16(10): 1638–1649. Doi: 10.1016/j.jsxm.2019.06.018.
 42. Eugene AR. *Association of sleep among 30 antidepressants: A population-wide adverse drug reaction study, 2004–2019*. PeerJ. 2020; 8: e8748. Doi: 10.7717/peerj.8748.
 43. Mazhar F, Pozzi M, Gentili M, Scatigna M, Clementi E, Radice S i wsp. *Association of hyponatraemia and antidepressant drugs: A pharmacovigilance-pharmacodynamic assessment through an analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database*. CNS Drugs 2019; 33(6): 581–592. Doi: 10.1007/s40263-019-00631-5.
 44. Woróń J, Siwek M, Gorostowicz A. *Adverse effects of interactions between antidepressants and medications used in treatment of cardiovascular disorders*. Psychiatr. Pol. 2019; 53(5): 977–995. Doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/96286.
 45. CHMP. *Annex I. Summary of product characteristics*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_en.pdf (dostęp: 23.03.2022).
 46. Siwek M, Gorostowicz A, Bosak M, Dudek D. *Case report: Vortioxetine in the treatment of depressive symptoms in patients with epilepsy-case series*. Front. Pharmacol. 2022; 13: 852042. Doi: 10.3389/fphar.2022.852042.
 47. Bordet C, Rousseau V, Montastruc F, Montastruc JL. *QT prolongation and vortioxetine: A post-marketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors*. Psychopharmacology (Berl.) 2020; 237(4): 1245–1247. Doi: 10.1007/s00213-020-05461-8.
 48. Siwek M. *Dekalog leczenia depresji*. Warszawa: ITEM Publishing; 2021.
 49. Tovilla-Zárate CA, Pérez-Mandujano A, Ramírez-González IR, Fresan A, Suarez-Mendez S, Martínez-Villaseñor E i wsp. *Vortioxetine versus sertraline in metabolic control, distress and depression in Mexican patients with type 2 diabetes*. Ann. Transl. Med. 2019; 7(22): 656. Doi: 10.21037/atm.2019.10.56.
 50. Revet A, Montastruc F, Roussin A, Raynaud JP, Lapeyre-Mestre M, Nguyen TTH. *Antidepressants and movement disorders: A postmarketing study in the world pharmacovigilance database*. BMC Psychiatry. 2020; 20(1): 308. Doi: 10.1186/s12888-020-02711-z.
 51. Siwek M, Chrobak AA, Gorostowicz A, Krupa AJ, Dudek D. *Withdrawal symptoms following discontinuation of vortioxetine-retrospective chart review*. Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14(5): 451. Doi: 10.3390/ph14050451.

Adres: Marcin Siwek
Zakład Zaburzeń Afektywnych
Katedra Psychiatrii UJ CM
31-501 Kraków, ul. M. Kopernika 21 A
e-mail: marcin.siwek@uj.edu.pl

Otrzymano: 27.04.2022

Zrecenzowano: 29.04.2022

Otrzymano po poprawie: 6.05.2022

Przyjęto do druku: 23.06.2022