

**TED (*Trazodone Effectiveness in Depression*):
efektywność trazodonu o przedłużonym
uwalnianiu u pacjentów z niezadowolającą
odpowiedzią na leczenie SSRI**

**TED (Trazodone Effectiveness in Depression):
effectiveness of trazodone extended-release
in subjects with unsatisfactory response to SSRIs**

Marcin Siwek¹, Adrian Chrobak², Anna Julia Krupa¹,
Aleksandra Gorostowicz², Adrian Gerlich³,
Andrzej Juryk¹, Dominika Dudek²

¹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
Katedra Psychiatrii, Zakład Zaburzeń Afektywnych

² Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Psychiatrii

³ Oddział Kliniczny Psychiatrii Dorosłych, Dzieci i Młodzieży, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

Summary

Aim. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most commonly used drugs to treat major depressive disorder (MDD). However, about 50% of MDD patients do not achieve treatment response to SSRIs and there is little evidence on which drugs are effective as second-line treatment in those who do not respond to SSRIs.

Method. In this work, the data of 79 patients with MDD were analyzed to evaluate the effectiveness of trazodone XR in the group of individuals treated de novo and those switched to trazodone XR after failed treatment attempt with SSRIs. The assessments were performed at baseline and weeks 2, 4, 8 and 12 using tools to evaluate the degree of: depression (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, clinician and patient-rated Quick Inventory of Depressive Symptomatology – the primary endpoints of the study), therapeutic effectiveness (Clinical Global Impression Scale), anhedonia (Snaith-Hamilton Pleasure Scale), anxiety (Hamilton Anxiety Rating Scale), insomnia (Athens Insomnia Scale), psychosocial functioning (Sheehan Disability Scale) and sexual functioning (Female Sexual Function Inventory in women/International Index of Erectile Function in men).

Results. The rates of treatment response and remission were largely similar in both studied groups.

Conclusions. The results showed that effectiveness of trazodone XR in the treatment of patients with MDD who did not respond to SSRIs administered as first-line treatment of a particular depressive episode was comparable to that noted in patients treated de novo. Furthermore, trazodone XR effectively improved depression, anxiety, insomnia, anhedonia and psychosocial functioning in both studied groups. Additionally, trazodone XR as second-line treatment improved sexual functions in male subjects previously treated with SSRIs.

Słowa kluczowe: depresja, SSRI, trazodon

Key words: major depression, SSRI, trazodone

Wprowadzenie

Mimo kilku dekad rozwoju farmakologii i coraz szerszego w ostatnich latach zakresu dostępnych leków przeciwdepresyjnych (LPD) nadal utrzymuje się problem niewystarczającej skuteczności LPD w leczeniu epizodów dużej depresji (*Major Depressive Disorder* – MDD). Obecnie większość klinicystów stosuje leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – SSRI) jako pierwszy wybór w leczeniu MDD, a większość aktualnych wytycznych dotyczących leczenia MDD zaleca SSRI jako terapię pierwszego rzutu [1–3]. Jest to zrozumiałe, ponieważ SSRI w dużej mierze skutecznie zmniejszają nasilenie objawów depresji. Niemniej jednak, podobnie jak w wypadku innych LPD stosowanych jako leczenie pierwszego rzutu, około połowy osób z MDD nie osiąga lub osiąga tylko częściową poprawę po leczeniu SSRI, a tylko jedna trzecia z nich osiąga remisję [4, 5]. Lecz dane i wytyczne dotyczące leczenia MDD w razie braku lub niezadowalającej odpowiedzi terapeutycznej na SSRI są znikome. Dostępne zalecenia odnośnie do farmakoterapii drugiego rzutu MDD nie dokonują rozróżnienia między poszczególnymi LPD ani klasami LPD, które okazały się nieskuteczne, ale sugerują zmianę leku na lek o innym mechanizmie działania [5]. Kilka terapii drugiego rzutu wykazywało skuteczność u pacjentów z MDD, u których nie wystąpiła lub wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na SSRI, a były to: zmiana leku na sertralinę, wenlafaksynę [4], wortioksetynę lub agomelatynę [6–8], reboksetynę [9] bądź bupropion [10].

Ważne jest, aby gromadzić więcej danych, które mogłyby pomóc w praktyce klinicznej w wyborze LPD po nieudanym leczeniu SSRI, ponieważ dowiedziono, że wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej i remisji maleją wraz z każdą kolejną próbą leczenia [4]. Ponadto z leczeniem SSRI związanych jest kilka problemów. Po pierwsze, SSRI mają ograniczoną skuteczność w redukcji anhedonii i mogą wywoływać spłycenie emocjonalne. Może to udaremnić osiągnięcie poprawy, ponieważ – jak ustalono – anhedonia i spłycenie emocjonalne to czynniki mediujące poprawę depresji, a także ogólnego funkcjonowania i jakości życia [11]. Po drugie, podczas gdy zaburzenia seksualne dotyczą około 50% osób z MDD, mogą one być nasilane przez SSRI, co negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów i stanowi ryzyko braku współpracy w leczeniu [12]. Po trzecie, u podgrup pacjentów z MDD o predyspozycjach genetycznych SSRI są nieskuteczne w łagodzeniu bezsenności związanej z MDD i mogą ją pogarszać [13]. Dlatego poszukiwanie alternatyw terapeutycznych dla pacjentów, którzy nie osiągają satysfakcjonujących wyników leczenia SSRI, jest uzasadnione.

Trazodon to wszechstronny lek, który wykazuje różne działania farmakodynamiczne w zależności od dawki i jest dostępny w kilku formach: o natychmiastowym (*immediate-release* – IR), kontrolowanym (*controlled-release* – CR) i przedłużonym uwalnianiu (*extended release* – XR), który jest również określany jako Contramid®/raz dziennie (*once a day* – OAD). Formuła XR wydaje się najbardziej odpowiednia do leczenia MDD, gdyż schemat dawkowania (raz dziennie w porównaniu z dawkowaniem trzy razy dziennie w wypadku IR) i wyższa tolerancja (ze względu na niższe maksymalne stężenie we krwi, co przekłada się na niższe ryzyko działań niepożądanych) prawdopodobnie sprzyjają poprawie adherencji. Jest on klasyfikowany jako antagonist receptoru serotoninowego i inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (*Serotonin Receptor Antagonist and Reuptake Inhibitor* – SARI). Klinicznie istotny stopień wysycenia transportera serotoniny (*Serotonin Transporter* – SERT), wywierający efekty przeciwdepresyjne, jest zauważalny przy dawkach 150–600 mg/d. Trazodon jest również antagonistą 5HT₂A/C, co zapobiega ograniczeniu przekazywania noradrenergicznego i dopaminergicznego w korze przedczołowej z powodu zwiększonej stymulacji serotoninerdycznej, co jest uważane za mechanizm wyjaśniający spływanie emocjonalne i ograniczoną skuteczność SSRI w łagodzeniu anhedonii. Ponadto blokada 5HT₂A/C może zapobiegać wystąpieniu lub ograniczać nasilenie i ryzyko zaburzeń seksualnych wywołanych blokadą wychwytu serotoniny, a w połączeniu z antagonizmem receptorów H₁ i α 1 adrenergicznych promuje działanie nasenne i anksjolityczne trazodonu [14–16]. Jak pokazano w analizie pilotażu tego badania, trazodon XR wykazał się dobrym działaniem przeciwdepresyjnym w MDD, nie tylko w redukowaniu nasilenia objawów depresji, ale także przez poprawę anhedonii, funkcji seksualnych, snu i ogólnego funkcjonowania [17].

Celem opisywanego w artykule badania była ocena efektywności trazodonu XR w wielu wymiarach objawowych u pacjentów cierpiących na MDD, którzy otrzymywali go jako lek pierwszego wyboru, w porównaniu z osobami, które otrzymały trazodon XR po tym jak nie uzyskały satysfakcjonującej odpowiedzi na SSRI stosowane jako leczenie pierwszego rzutu.

Metoda

W analizie uwzględniono dane: (1) pacjentów leczonych trazodonom XR *de novo* ($n = 42$) w pierwszej fazie badania TED (*Trazodone Effectiveness in Depression*, efektywność trazodonu w depresji) i w obserwacji naturalistycznej trwającej 12 tygodni, porównującej efektywność trazodonu XR z SSRI w MDD (dokładny opis metodologii w [17]), oraz (2) pacjentów, którzy nie uzyskali satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie SSRI w pierwszej fazie badania TED i którym zmieniono lek na trazodon XR w drugiej 12-tygodniowej fazie obserwacji naturalistycznej badania TED ($n = 37$). Pacjenci leczeni SSRI otrzymywali sertralinę (50–200 mg/d) lub citalopram (20–40 mg/d) lub escitalopram (10–20 mg/d) lub paroksetynę (20–60 mg/d) przez 12 tygodni; dawki SSRI były dostosowywane przez lekarza prowadzącego odpowiednio do potrzeb pacjentów.

W drugiej fazie badania TED u pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na leczenie SSRI zmieniono lek na trazodon XR. Badani byli oceniani w 5 punktach cza-

sowych: na początku badania oraz po 2, 4, 8 i 12 tygodniach. Podobnie jak w pierwszej fazie badania oceny obejmowały:

- skalę do pomiaru nasilenia depresji: *Skala depresji Montgomery-Åsberg (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale – MADRS)*, *Krótki inwentarz objawów depresyjnych (Quick Inventory of Depressive Symptomatology – QIDS)* – oceniany przez klinicystę (CR) i samoopisowy (SR),
- skalę do oceny poziomu lęku: *Skala lęku Hamiltona (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A)*,
- narzędzie do oceny poziomu anhedonii: *Skala przyjemności Snaitha-Hamiltona (Snaith-Hamilton Pleasure Scale – SHAPS)*,
- kwestionariusz do oceny funkcjonowania psychospołecznego: *Skala niepełnosprawności Sheehana (Sheehan Disability Scale – SDS)*,
- skalę do pomiaru nasilenia bezsenności: *Ateńska skala bezsenności (Athens Insomnia Scale – AIS)*,
- kwestionariusze do oceny funkcjonowania seksualnego: *Kwestionariusz funkcjonowania seksualnego kobiet (Female Sexual Function Inventory – FSFI)* i *Międzynarodowy indeks funkcji erekcyjnej (International Index of Erectile Function – IIEF)* dla mężczyzn,
- narzędzie do oceny nasilenia objawów i reakcji na leczenie: *Skala ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical Global Impression Scale – CGI)*.

Opis zastosowanych narzędzi:

- MADRS jest skalą ocenianą przez klinicystę, którą stworzono, aby oceniać nasilenie depresji u chorych z MDD i wychwytywać zmiany wynikające z leczenia przeciwdepresyjnego. MADRS bada: obserwowany i zgłaszany smutek, napięcie wewnętrzne, bezsenność i obniżenie apetytu, problemy z koncentracją, brak energii, zubożenie emocjonalne, myśli pesymistyczne i samobójcze [18].
- QIDS jest dostępny w wersji ocenianej zarówno przez klinicystę, jak i przez pacjenta. Skonstruowano go do mierzenia nasilenia objawów MDD, koncentrując się bardziej na ich częstotliwości niż ciężkości. Pytania dotyczą: obniżenia nastroju, zaburzeń koncentracji, krytycznej oceny siebie, myśli samobójczych, anhedonii, energii/zmęczenia, zaburzeń snu, zwiększenia/zmniejszenia apetytu/wagi i pobudzenia/spowolnienia psychomotorycznego i są czułe na zmianę w następstwie farmakoterapii depresji. Wszystkie 9 pytań punktuje się od 0 do 3 (suma punktacji 0–27), a wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie depresji [19].
- HAM-A to oceniana przez klinicystę skala, którą stworzono do mierzenia lęku i która jest szeroko stosowana w badaniach klinicznych. HAM-A bada: lękowy nastrój, napięcie, lęki, bezsenność, problemy poznawcze, obniżony nastrój, objawy somatyczne: mięśniowe, zmysłowe, sercowo-naczyniowe, żołądkowo-jelitowe, oddechowe, moczowo-płciowe i autonomiczne, zach-

wanie podczas wywiadu. Każde z 14 pytań jest punktowane od 0 do 4 (sumarycznie 0–56), wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie lęku [20].

- SHAPS jest narzędziem samooceny służącym do pomiaru hedonii. Każde z 14 pytań jest punktowane 0–1 (sumarycznie 0–14), wyższe wyniki sugerują większe nasilenie anhedonii [21].
- SDS jest narzędziem służącym do samooceny zaburzeń funkcjonowania w obszarach pracy/szkoły, życia społecznego/wypoczynku i rodziny/obowiązków domowych. Każdy obszar jest punktowany od 0 do 10 (sumarycznie 0–30), a wyższe wyniki sugerują większy poziom niesprawności [22].
- AIS jest kwestionariuszem samooceny badającym: indukcję snu, wybudzenia w nocy, ostateczne wybudzenie, całkowity czas snu, jakość snu, samopoczucie, funkcjonowanie i senność w ciągu dnia. Każde z 8 pytań jest punktowane od 0 do 3 (sumarycznie 0–24), wyższe wyniki wskazują na większe nasilenie bezsenności [23].
- FSFI jest inwentarzem samooceny badającym funkcje seksualne kobiet. Składa się z 19 pytań w 6 obszarach: pożądania, podniecenia, nawilżenia, orgazmu, satysfakcji i bólu. Pytania w obszarach podniecenia, nawilżenia, orgazmu i bólu są punktowane od 0 do 5, a w obszarach pożądania i satysfakcji od 1 do 5 (sumarycznie 0–95), wyższe wyniki oznaczają wyższy poziom funkcjonowania seksualnego [24].
- IIEF jest narzędziem samooceny oceniającym funkcje seksualne mężczyzn. Składa się z 15 pytań w 5 obszarach: erekcji, orgazmu, pożądania, satysfakcji ze stosunków, ogólnej satysfakcji. Każde z pytań jest punktowane 0/1–5 (sumarycznie 5–75), wyższe wyniki sugerują wyższy poziom funkcjonowania seksualnego [25].
- CGI jest ocenianą przez klinicystę skalą skonstruowaną, aby szybko oceniać ogólne funkcjonowanie pacjenta przed rozpoczęciem i po rozpoczęciu leczenia. Składa się z podskal oceniających nasilenie choroby (CGI-S) oraz poprawę i odpowiedź na leczenie (CGI-I) [26].

Głównymi punktami końcowymi były zmiany w nasileniu objawów depresyjnych (QIDS, QIDS-SR, MADRS). Odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako redukcja nasilenia depresji o $\geq 50\%$ na skalach QIDS-CR, QIDS-SR lub MADRS lub wynik na skali CGI-I wynoszący 1 lub 2 („Bardzo duża poprawa” lub „Duża poprawa”) po 12 tygodniach leczenia trazodonom XR. Remisja została zdefiniowana jako wynik < 6 na skalach QIDS-CR lub QIDS-SR lub < 10 na skali MADRS po 12 tygodniach leczenia.

Analiza statystyczna

Do analizy włączono dane 79 uczestników. Charakterystyka grupy w punkcie wyjściowym badania oraz pomiary kliniczne były porównywane za pomocą testu T dla zmiennych ilościowych oraz testu χ^2 dla zmiennych jakościowych pomiędzy grupami otrzymującymi trazodon XR jako leczenie pierwszego lub drugiego wyboru.

Do oceny rozkładu zmiennych ilościowych w porównywanych grupach użyto testu Shapiro-Wilka. Dane jakościowe były przedstawiane jako proporcje, a zmienne ilościowe jako średnie i odchylenia standardowe.

Do pomiaru zmian w całościowych wynikach w głównych i dodatkowych punktach końcowych badania, ocenianych za pomocą skal nasilenia objawów i funkcjonowania, został stworzony model liniowy efektów mieszanych (MMRM – model mieszany do analizy pomiarów powtarzalnych). Analiza została przeprowadzona za pomocą funkcji lmer z pakietu lme4 w programie R (wersja R 4.2.1 [27]). Model składał się z punktów czasowych (0, 2, 4, 8 i 12 tygodni) oraz grupy leczenia (trazodon XR lub SSRI) jako efektów stałych oraz uczestników jako efektu losowego (z zastosowaniem metody maksymalnej wiarygodności ograniczonej – REML). Oceny obejmowały wpływ efektów czasu, leczenia oraz interakcji czasu z leczeniem na zmienną zależną (wyniki nasilenia objawów i funkcjonowania). Siłę efektu obliczono jako częściowe eta kwadrat dla interakcji. Porównania między grupami (trazodon XR jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu) zostały obliczone dla szacunkowych średnich brzegowych w każdym punkcie czasowym. Dodatkowa analiza została przeprowadzona tym samym sposobem dla wszystkich wyników, przy uwzględnieniu jako współzmiennych w modelu długości poprzedniego leczenia psychiatrycznego i wieku.

Wewnętrzna spójność i rzetelność zostały wcześniej zweryfikowane i opisane w fazie pilotażowej tego badania [17].

Proporcje odpowiedzi na leczenie i remisji, ocenianych za pomocą skal QIDS-CR, QIDS-SR i MADRS, zostały porównane między grupami leczonymi trazodonom XR jako leczeniem pierwszego lub drugiego rzutu za pomocą testu χ^2 . Poziom istotności statystycznej został określony jako dwustronna wartość $p < 0,05$.

Wyniki

Charakterystyka grupy w punkcie wyjściowym badania

Porównanie charakterystyki grupy na początku badania przedstawiono w tabeli 1. Grupy nie różniły się istotnie pod względem płci i wskaźnika masy ciała (BMI). Pacjenci otrzymujący trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu byli istotnie starsi niż ci otrzymujący trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu (37,5 vs. 31,3 lat; $p < 0,028$). Czas trwania poprzedniego leczenia psychiatrycznego był dłuższy u osób otrzymujących trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu w porównaniu z osobami, którym podawano trazodon XR jako leczenie pierwszego (65,6 vs. 2,21 miesięcy; $p < 0,001$). Nasilenie depresji, anhedonii, lęku, bezsenności oraz poziomy funkcjonowania psychospołecznego i seksualnego były porównywalne między grupą otrzymującą trazodon XR jako lek pierwszego lub drugiego rzutu (tab. 1).

Tabela 1. Charakterystyka grupy w punkcie wyjściowym badania

Wyszczególnienie	Trazodon XR leczenie I rzutu (n = 42)	Trazodon XR leczenie II rzutu (n = 37)	p
Płeć (% kobiet)	51,22%	47,22%	0,903 ^a
Wiek (w latach): odchylenie standardowe (SD)	31,3 (9,65)	37,5 (13,2)	0,028 ^b
BMI (w g/m ²): odchylenie standardowe (SD)	23,8 (2,98)	24,2 (3,91)	0,258 ^b
Czas trwania wcześniejszego leczenia psychiatrycznego (w miesiącach)	2,21 (13,5)	65,6 (79,50)	<0,001 ^b
MADRS: średnia (SD)	27,5 (7,10)	30,1 (7,12)	0,209 ^b
QIDS-CR: średnia (SD)	13,6 (3,58)	14,9 (5,00)	0,216 ^b
QIDS-SR: średnia (SD)	14,8 (4,58)	16,8 (4,95)	0,246 ^b
CIG-S: średnia (SD)	4,97 (0,99)	4,44 (0,95)	0,068 ^b
SHAPS: średnia (SD)	7,14 (4,05)	6,23 (4,45)	0,394 ^b
HAMA: średnia (SD)	20,7 (7,60)	22,2 (7,06)	0,413 ^b
AIS: średnia (SD)	13,9 (5,55)	13,5 (5,44)	0,722 ^b
SDS: średnia (SD)	19,0 (6,92)	20,2 (7,08)	0,494 ^b
FSFI: średnia (SD)	13,3 (9,38)	17,6 (9,43)	0,608 ^b
IIEF: średnia (SD)	46,3 (17,7)	33,1 (21,00)	0,072 ^b

AIS – Ateńska skala bezsenności; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia objawów; FSFI – Kwestionariusz funkcjonowania seksualnego kobiet IIEF – Międzynarodowy indeks funkcji erekcyjnej; HAM-A – Skala lęku Hamiltona; MADRS – Skala depresji Montgomery-Åsberg QIDS-CR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – oceniany przez klinicystę; QIDS-SR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – samoopisowy; SD – odchylenie standardowe; SDS – Skala niepełnosprawności Sheehana; SHAPS – Skala przyjemności Snaitha-Hamiltona; XR – lek w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

^a Test chi-kwadrat; ^b Test T dla prób niezależnych

Efekty leczenia

Wyniki modeli MMRM dla wszystkich narzędzi pomiarowych przedstawiono w tabeli 2. Efekt interakcji między czasem a rodzajem leczenia był statystycznie istotny dla nasilenia objawów mierzonego za pomocą skali CGI-S ($F(4, 258,3) = 2,834$; $p < 0,025$). Nie znaleziono innych statystycznie istotnych efektów interakcji między czasem a rodzajem leczenia dla głównych i dodatkowych punktów końcowych (tab. 2).

Tabela 2. Wyniki modelu efektów mieszanych – poziomy istotności i wielkości efektów (częściowa eta kwadrat) dla wszystkich wyników

Narzędzie	Efekt czasu, p	Efekt leczenia, p	Efekt czas x leczenie, p	Częściowa eta kwadrat (95% CI)
MADRS	<0,001	0,073	0,343	0,009 (0,00–0,03)
QIDS-CR	<0,001	0,078	0,642	0,02 (0,00–0,05)
QIDS-SR	<0,001	0,299	<0,124	0,03 (0,00–0,07)
CGI-S	<0,001	0,479	0,025	0,04 (0,00–0,09)
SHAPS	<0,001	0,609	0,389	0,02 (0,00–0,04)
HAM-A	<0,001	0,305	<0,757	0,007 (0,00–0,02)
AIS	<0,001	0,554	<0,286	0,02 (0,00–0,05)
SDS	<0,001	0,962	0,534	0,1 (0,00–0,04)
FSFI	0,206	0,915	0,880	0,1 (0,00–0,04)
IIEF	0,002	0,496	0,109	0,07 (0,00–0,16)

AIS – Ateńska skala bezsenności; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia objawów; FSFI – Kwestionariusz funkcjonowania seksualnego kobiet; IIEF – Międzynarodowy indeks funkcji erekcyjnej; HAM-A – Skala lęku Hamiltona; MADRS – Skala depresji Montgomery-Åsberg; QIDS-CR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – oceniany przez klinicystę; QIDS-SR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – samoopisowy; SDS – Skala niepełnosprawności Sheehana; SHAPS – Skala przyjemności Snaita-Hamiltona.

Tabela 3 przedstawia szacowane średnie brzegowe dla każdego narzędzia pomiarowego w każdym punkcie czasowym (na początku, po 2, 4, 8 i 12 tygodniach), wraz z wartościami p dla porównań między trazodonom XR jako leczeniem pierwszego i drugiego rzutu. Wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść trazodonu jako terapii pierwszego rzutu w wynikach MADRS po 2 tygodniach (17,54 vs. 23,3; $p = 0,007$); wyniki QIDS-CR po 2 tygodniach były bliskie istotności statystycznej (9,07 vs. 11,3; $p = 0,05$). Nie odnotowano innych istotnych różnic w ocenianych efektach leczenia między badanymi grupami (tab. 3). Poprawa wyników MADRS w kolejnych punktach czasowych została przedstawiona na wykresie 1.

Tabela 3. Porównania międzygrupowe dla każdego punktu czasowego

Narzędzie	Początek badania Oszacowana średnia brzegowa (95% CI)		2 tygodnie Oszacowana średnia brzegowa (95% CI)		4 tygodnie Oszacowana średnia brzegowa (95% CI)		8 tygodni Oszacowana średnia brzegowa (95% CI)		12 tygodni Oszacowana średnia brzegowa (95% CI)						
	T-XR 1st	T-XR 2nd	p	T-XR 1st	T-XR 2nd	p	T-XR 1st	T-XR 2nd	p	T-XR 1st	T-XR 2nd				
MADRS	27,53 (24,7–30,36)	30,14 (27,19–33,1)	0,21	17,54 (14,77–20,32)	23,3 (20,15–26,44)	0,007	12,3 (9,44–15,16)	14,79 (11,64–17,93)	0,25	7,24 (4,30–10,17)	9,04 (5,85–12,23)	0,41	5,74 (2,69–8,78)	6,42 (3,24–9,61)	0,76
QIDS-CR	13,54 (11,95–15,12)	15,00 (13,3–16,69)	0,21	9,07 (7,49–10,64)	11,37 (9,64–13,11)	0,05	4,95 (3,36–6,53)	7,21 (5,47–8,95)	0,06	3,41 (1,77–5,05)	4,27 (2,49–6,06)	0,48	2,96 (1,26–4,66)	3,55 (1,75–5,36)	0,64
QIDS-SR	14,87 (13,04–16,71)	16,48 (14,47–18,49)	0,25	11,14 (9,41–12,88)	13,36 (11,47–15,26)	0,09	7,24 (5,48–9,00)	9,09 (7,15–11,03)	0,17	6,78 (5,00–8,56)	5,53 (3,54–7,52)	0,36	4,71 (2,86–6,57)	5,40 (3,45–7,36)	0,62
CGI-S	3,97 (3,58–4,35)	3,44 (3,03–3,85)	0,07	2,4 (2,03–2,78)	2,93 (2,5–3,35)	0,07	1,79 (1,4–2,17)	2,14 (1,71–2,58)	0,23	0,98 (0,58–1,38)	1,16 (0,71–1,60)	0,57	0,73 (0,31–1,14)	0,9 (0,45–1,35)	0,58
SHAPS	7,06 (5,73–8,39)	6,23 (4,85–7,61)	0,39	5,19 (3,93–6,45)	6,26 (4,84–7,68)	0,27	3,52 (2,19–4,85)	3,26 (1,77–4,76)	0,80	3,08 (1,69–4,48)	2,25 (0,77–3,73)	0,42	2,96 (1,54–4,37)	2,1 (0,6–3,59)	0,41
HAM-A	20,66 (18,29–23,04)	22,08 (19,65–24,50)	0,41	11,95 (9,69–14,22)	14,60 (12,12–17,08)	0,12	7,08 (4,83–9,33)	8,27 (5,73–10,80)	0,49	3,63 (1,30–5,97)	4,97 (2,44–7,51)	0,44	3,63 (1,23–6,04)	3,84 (1,27–6,40)	0,91
AIS	13,93 (12,37–15,48)	13,52 (11,87–15,16)	0,72	8,07 (6,57–9,58)	10,00 (8,31–11,69)	0,09	5,15 (3,54–6,76)	6,48 (4,74–8,22)	0,29	4,77 (3,12–6,42)	3,98 (2,19–5,77)	0,52	3,80 (2,10–5,50)	3,98 (2,19–5,77)	0,89
SDS	19,32 (16,82–21,81)	20,59 (17,9–23,29)	0,49	17,56 (15,16–19,95)	18,44 (15,66–21,21)	0,64	11,44 (8,92–13,97)	12,49 (9,71–15,26)	0,58	10,05 (7,41–12,69)	8,36 (5,51–11,21)	0,39	8,05 (5,41–10,69)	6,86 (3,97–9,75)	0,55
FSFI	14,3 (9,28–19,3)	16,2 (10,64–21,9)	0,61	15,0 (10,01–19,9)	16,2 (10,68–21,6)	0,75	16,8 (11,41–22,3)	17,1 (11,61–22,6)	0,95	17,6 (12,29–23,0)	17,1 (11,39–22,8)	0,89	19,2 (13,85–24,6)	18,1 (12,31–23,9)	0,79
IIEF	44,8 (34,5–55,1)	31,4 (21,1–41,8)	0,07	46,7 (37,6–57,5)	37,7 (27,1–48,4)	0,18	46,2 (36,1–56,3)	44,0 (33,4–54,7)	0,77	46,7 (36,4–57,1)	48,9 (38,3–59,5)	0,77	52,0 (40,9–63,1)	55,0 (43,9–66,1)	0,70

Wartości przedstawiono jako oszacowane średnie brzegowe wraz z przedziałami ufności 95%. Emmean – oszacowana średnia brzegowa.

AIS – Ateńska skala bezsenności; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia objawów; FSFI – Kwestionariusz funkcjonowania seksualnego kobiet; IIEF – Międzynarodowy indeks funkcji erekcyjnej; HAM-A – Skala łęku Hamiltona; MADRS – Skala depresji; Montgomery-Åsberg; QIDS-CR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – oceniany przez klinicystę; QIDS-SR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – samoopisowy; SDS – Skala niepełnosprawności Sheehana; SHAPS – Skala przyjemności Snaitha-Hamiltona; Trazodon XR 1st – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu; Trazodon XR 2nd – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu.

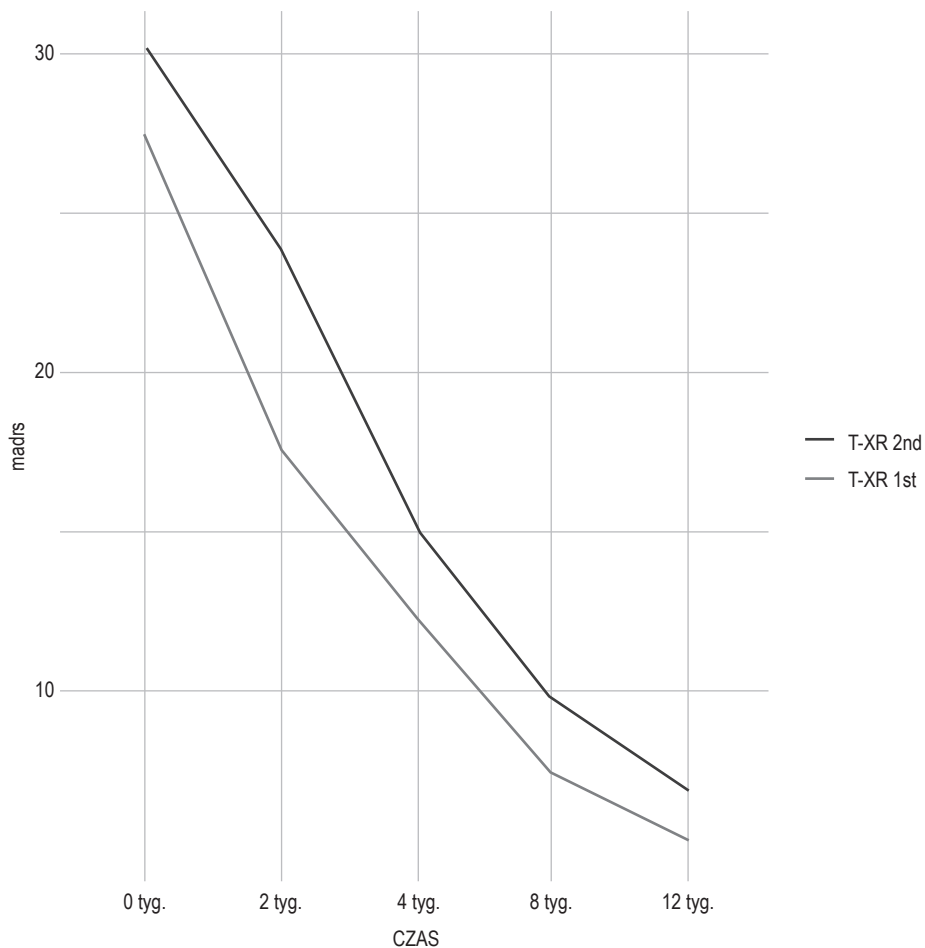
Tabela 4 przedstawia wyniki modeli MMRM dla każdego efektu leczenia, przy uwzględnieniu długości poprzedniego leczenia psychiatrycznego i wieku jako współzmiennych. Wystąpił statystycznie istotny efekt interakcji między czasem a rodzajem leczenia dla wyników na skali CGI-S ($F(4, 234,2) = 3,27; p = 0,012$), wielkość efektu dla tej interakcji była mała ($\eta^2 = 0,05$). Ponadto zaobserwowano statystycznie istotny efekt interakcji między czasem a rodzajem leczenia dla wyników na skali IIEF ($F(4, 92,4) = 2,65; p = 0,038$), wielkość efektu dla tej interakcji była umiarkowana ($\eta^2 = 0,1$). Nie zaobserwowano statystycznie istotnych efektów interakcji między czasem a rodzajem leczenia dla innych wyników (tab. 4). Poprawa punktacji w skali MADRS w kolejnych punktach czasowych została przedstawiona na wykresie 1.

Tabela 4. Wyniki modelu efektów mieszanych, z uwzględnieniem długości poprzedniego leczenia psychiatrycznego i wieku jako współzmiennych, przedstawiające poziomy istotności i wielkość efektów (częściowa eta kwadrat) dla wszystkich wyników

Narzędzie	Efekt leczenia, p	Efekt czasu, p	Efekt wieku, p	Efekt czasu trwania leczenia, p	Efekt czas x leczenie, p	Częściowa eta kwadrat (95% CI)
MADRS	0,305	<0,001	0,135	0,685	0,509	0,003 (0,00–1,00)
QIDS-CR	0,370	<0,001	0,419	0,923	0,917	0,004 (0,00–1,00)
QIDS-SR	0,445	<0,001	0,043	0,439	0,179	0,03 (0,00–1,00)
CGI-S	0,455	<0,001	0,078	0,176	0,012	0,05 (0,00–1,00)
SHAPS	0,992	<0,001	0,974	0,421	0,404	0,02 (0,00–1,00)
HAM-A	0,441	<0,001	0,313	0,652	0,809	0,007 (0,00–1,00)
AIS	0,833	<0,001	0,729	0,264	0,174	0,03 (0,00–1,00)
SDS	0,699	<0,001	0,140	0,335	0,653	0,01 (0,00–1,00)
FSFI	0,826	0,073	0,797	0,826	0,533	0,04 (0,00–1,00)
IIEF	0,586	0,005	0,049	0,760	0,038	0,1 (0,00–1,00)

AIS – Ateńska skala bezsenności; CGI-S – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – nasilenia objawów; FSFI – Kwestionariusz funkcjonowania seksualnego kobiet; IIEF – Międzynarodowy indeks funkcji erekcyjnej; HAM-A – Skala lęku Hamiltona; MADRS – Skala depresji Montgomery-Åsberg; QIDS-CR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – oceniany przez klinicystę; QIDS-SR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – samoopisowy; SDS – Skala niepełnosprawności Sheehana; SHAPS – Skala przyjemności Snaitha-Hamiltona.

Tabela 5 przedstawia wyniki analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami skontrolowane o długość leczenia psychiatrycznego i wiek w czasie, dla porównań wyników na skali CGI-S między punktem wyjściowym a każdym kolejnym punktem pomiarowym, oddzielnie dla trazodonu XR jako leczenia pierwszego lub drugiego rzutu. Związek między zmianami na skali CGI-S a wiekiem oraz długością leczenia psychiatrycznego przedstawiono na wykresach 2a i b. Stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia choroby w każdej kolejnej ocenie od 2. do 12. tygodnia badania w grupie leczonych trazodonem XR *de novo* oraz od 4. do 12. tygodnia badania w grupie otrzymującej trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu (tab. 5; wykres 3).



T-XR 1st – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu; T-XR 2nd – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu

Wykres 1. **Poprawa punktacji w skali MADRS w kolejnych punktach czasowych w badanych grupach**

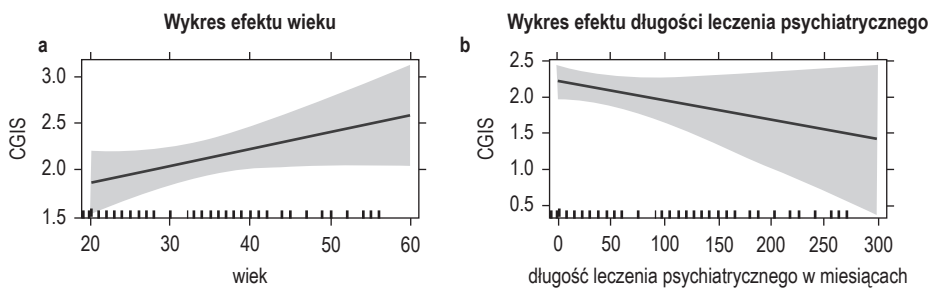
Tabela 5. **Zmiany w nasileniu choroby oceniane za pomocą skali CGI-S w badanych grupach**

Tygodnie	TR-X 1st			TR-X 2nd		
	szacunek	SE	p	szacunek	SE	p
Początek vs. 2	1,646	0,243	<,0001	0,522	0,241	0,198
Początek vs. 4	2,173	0,245	<,0001	1,308	0,246	<,0001

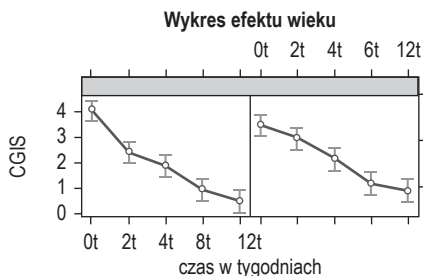
dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Początek vs. 8	3,099	0,250	<,0001	2,296	0,249	<,0001
Początek vs. 12	3,555	0,257	<,0001	2,556	0,255	<,0001

SE – błąd standardowy estymacji; T-XR 1st – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu; T-XR 2nd – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu.



Wykres 2. Związek między zmianami na skali CGI-S a: (a) wiekiem i (b) długością choroby psychiatrycznej



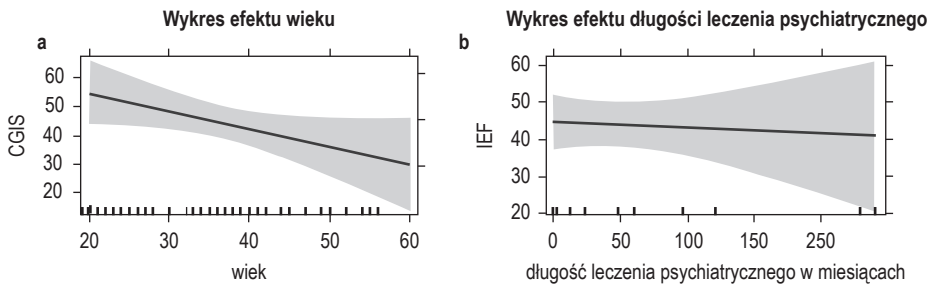
Wykres 3. Zmiany w nasileniu choroby oceniane za pomocą skali CGI-S w badanych grupach w różnych punktach czasowych

Tabela 6 przedstawia wyniki analizy wariancji z powtarzanymi pomiarami skontrolowane o długość leczenia psychiatrycznego i wiek w czasie, dla porównań wyników na skali IIEF między punktem wyjściowym a każdym kolejnym punktem pomiarowym, oddzielnie dla trazodonu XR jako leczenia pierwszego lub drugiego rzutu. Związek między zmianami na skali IIEF a wiekiem oraz długością leczenia psychiatrycznego przedstawiono na wykresach 4a i b. Podczas gdy nie zaobserwowano zmian w grupie osób przyjmujących trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu, osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu zgłosiły istotną poprawę funkcji seksualnych w 8. i 12. tygodniu w porównaniu z punktem wyjściowym (tab. 6; wykres 5).

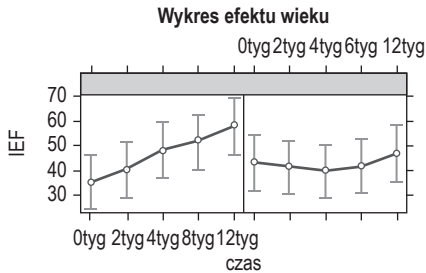
Tabela 6. Zmiany w funkcjonowaniu seksualnym u mężczyzn oceniane za pomocą IIEF w kolejnych punktach czasowych w badanych grupach

Tygodnie	TR-X 1st			TR-X 2nd		
	szacunek	SE	p	szacunek	SE	p
Początek vs. 2	1,584	4,74	0,997	-4,976	4,87	0,844
Początek vs. 4	3,154	4,90	0,968	-12,745	4,87	0,075
Początek vs. 8	1,119	4,84	0,999	-16,425	4,94	0,011
Początek vs. 12	-3,844	5,27	0,949	-22,708	5,22	<0,001

SE – błąd standardowy estymacji; T-XR 1st – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu; T-XR 2nd – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu.



Wykres 4. Związek między zmianami na skali IIEF a: (a) wiekiem i (b) długością choroby psychiatrycznej



Wykres 5. Zmiany w funkcjonowaniu seksualnym u mężczyzn oceniane za pomocą IIEF w kolejnych punktach czasowych w badanych grupach

Tabela 7 przedstawia porównanie odsetków pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie i remisję w grupach otrzymujących trazodon XR jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu, ocenianą po 12 tygodniach. W wypadku pomiaru QIDS-CR odsetek uczestników, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie, był wyższy w grupie trazodonu XR stosowanego jako pierwsza linia leczenia w porównaniu z grupą otrzymującą trazodon XR jako drugą linię leczenia. Nie zaobserwowano innych istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie, remisję lub poprawę kliniczną (tab. 7).

Tabela 7. Porównanie odsetków odpowiedzi terapeutycznej, remisji i poprawy klinicznej u pacjentów leczonych trazodonem XR jako leczeniem pierwszego lub drugiego rzutu po 12 tygodniach

Wyszczególnienie	T-XR 1st	T-XR 2nd	p
Odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja wyniku MADRS po 12 tygodniach), % pacjentów	79,31%	86,20%	0,728
Odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja wyniku QIDS-CR po 12 tygodniach), % pacjentów	67,74%	35,71%	0,028
Odpowiedź na leczenie ($\geq 50\%$ redukcja wyniku QIDS-SR po 12 tygodniach), % pacjentów	70,83%	61,90%	0,751
Wynik na skali CGI-I wynoszący 1 lub 2 po 12 tygodniach leczenia, % pacjentów	83,33%	82,14%	>0,99
Remisja (<10 punktów w skali MADRS) po 12 tygodniach, % pacjentów	80,64%	75,86%	0,892
Remisja (<6 punktów w skali QIDS-CR) po 12 tygodniach, % pacjentów	81,25%	75,86%	0,841
Remisja (<6 punktów w skali QIDS-SR) po 12 tygodniach, % pacjentów	70%	60,71%	0,641

CGI-I – Skala ogólnego wrażenia klinicznego – Poprawa; MADRS – Skala depresji Montgomery-Åsberg; QIDS-CR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – oceniany przez klinicystę, QIDS-SR – Krótki inwentarz objawów depresyjnych – samoopisowy; T-XR 1st – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie pierwszego rzutu; T-XR 2nd – osoby otrzymujące trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu.

Dyskusja

Wyniki wskazują, że trazodon XR jest efektywny w leczeniu pacjentów z MDD, którzy nie odpowiedzieli na SSRI stosowane jako leczenie pierwszego rzutu obecnego epizodu depresji. Co więcej, nasza analiza pokazuje, że efektywność trazodonu XR stosowanego jako leczenie drugiego rzutu u pacjentów z MDD, którzy nie odpowiedzieli na SSRI, jest porównywalna z jego efektywnością jako leczenia MDD pierwszego rzutu. Zauważyliśmy też, że redukcja nasilenia choroby (mierzona skalą CGI-S, ale nie innymi narzędziami) była większa u osób otrzymujących trazodon jako leczenie drugiego rzutu w porównaniu z jego podawaniem jako leczenia pierwszego rzutu, ale występowała później (od 4. tygodnia w porównaniu z 2. tygodniem). Ponadto u mężczyzn otrzymujących trazodon jako leczenie drugiego rzutu, którzy wcześniej byli leczeni SSRI, odnotowano istotną poprawę funkcji seksualnych (od 8. Tygodnia leczenia), podczas gdy nie zaobserwowano takiej poprawy u mężczyzn leczonych trazodonem XR *de novo*.

Charakterystyka pacjentów na początku badania była podobna pod względem płci i BMI. Co ciekawe, osoby leczone trazodonem XR jako lekiem drugiego rzutu były starsze (37,5 vs. 31,3 lat; $p < 0,028$) i charakteryzowały się dłuższym okresem trwania choroby (65,6 vs. 2,21 miesiąca; $p < 0,001$). Obie te cechy mogły wpłynąć na wyniki

tego badania i potencjalnie sprzyjać efektywności trazodonu XR jako leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z jego podawaniem jako leczenia drugiego rzutu. Po pierwsze, jak wykazano w metaanalizie Strawna i wsp. [28], odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne różni się w zależności od wieku pacjentów, przy czym jest wyższa u osób w wieku 22–35 lat w porównaniu z osobami w wieku 36–54 lat. Po drugie, dłuższy czas trwania leczenia depresji może ograniczać skuteczność LPD [29]. Niemniej jednak większość narzędzi użytych do pomiaru nasilenia depresji w tym badaniu (MADRS, QIDS-SR, CGI-I) wskazywała, że poziomy odpowiedzi na leczenie i remisji były porównywalne między obiema grupami, podczas gdy tylko jedno narzędzie (QIDS-CR) sugerowało, że odsetek odpowiedzi na leczenie był wyższy wśród osób leczonych trazodonom XR jako lekiem pierwszego rzutu. Te wyniki nie potwierdzają obserwacji przeprowadzonych w badaniu STAR*D, wedle którego odsetki pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie i remisję maleją z każdą kolejną próbą leczenia. Wyniki te sugerują, że leczenie trazodonom XR jest efektywne zarówno jako pierwsza, jak i druga linia leczenia u pacjentów nieefektywnie leczonych SSRI [4]. Należy wszakże zauważyć, że w badaniu STAR*D pacjenci jako LPD drugiego wyboru otrzymywali leki o innych mechanizmach działania (sertralina, wenlafaksyna, bupropion) niż trazodon XR. Ponadto w przeciwieństwie do badania STAR*D nasze badanie nie obejmowało pacjentów z zaburzeniami związanymi z nadużywaniem substancji ani poważnymi chorobami współistniejącymi, które – jak wiadomo – ograniczają skuteczność leków przeciwdepresyjnych. Odsetki odpowiedzi na leczenie w naszym badaniu były podobne lub nieco wyższe niż te, jakie odnotowano u pacjentów, u których zmieniano lek z fluoksetyny, paroksetyny lub sertraliny na bupropion (~60%) [10], u pacjentów przechodzących z fluoksetyny na reboksetynę (73,4%) [9], u pacjentów zmieniających LPD z SSRI lub selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny i noradrenaliny na wortioksetynę (69,8%) bądź agomelatynę (56%) [7]. Może to wynikać z odmienności metodologii naszego badania, które było 12-tygodniowym otwartym obserwacyjnym badaniem naturalistycznym we wszystkich swoich fazach, w przeciwieństwie do innych badań, jako że były to badania randomizowane z grupą kontrolną [7] albo trwały krócej [9, 10, 30].

Z kolei innowacją prezentowanego tu badania jest dokładna ocena różnych wymiarów objawowych za pomocą dedykowanych narzędzi. Nasze badanie jest pierwszym, które gruntownie oceniło efektywność trazodonu XR nie tylko w redukcji depresji, ale także w poprawie nasilenia lęku, anhedonii, bezsenności, w zakresie funkcjonowania psychospołecznego i seksualnego. Wiedza na temat unikalnych właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych trazodonu XR oraz doświadczenie kliniczne pozwalają przypuszczać, że trazodon XR będzie efektywny we wszystkich tych wymiarach objawowych. Jednak poza badaniem Buolego i wsp. [31], które wykazało, że trazodon XR skutecznie redukuje lęk oceniany za pomocą HAM-A, żadne wcześniejsze badanie nie potwierdziło tych założeń. Analiza pilotażowa ujawniła, że trazodon XR jest efektywny w redukcji nasilenia depresji, a także lęku, bezsenności, anhedonii i w poprawie funkcjonowania psychospołecznego [17]. Obecne wyniki potwierdzają obserwacje odnotowane w analizie pilotażowej i dodatkowo wskazują, że: (1) redukcja nasilenia choroby była większa u osób otrzymujących trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu w porównaniu z leczeniem pierwszego rzutu; (2) trazodon XR

jako leczenie drugiego rzutu poprawia funkcjonowanie seksualne u mężczyzn z MDD, którzy otrzymywali SSRI jako leczenie pierwszego rzutu. Te wyniki pozostały istotne nawet po uwzględnieniu trwania leczenia i wieku jako współzmiennych.

Na niniejszą pracę trzeba spojrzeć przez pryzmat jej ograniczeń. Metodologia naturalistycznej obserwacji jako podstawa tego badania i brak randomizacji mogły się przyczynić do różnic w wyjściowej charakterystyce grup. W celu uniknięcia potencjalnej stronniczości przeprowadzono dodatkowe analizy, które uwzględniały wyniki dotyczące trwania leczenia psychiatrycznego i wieku uczestników, bo te różniły się w badanych grupach. Niemniej jednak różnice między badanymi grupami nie ograniczyły możliwości tej pracy w potwierdzeniu: (1) efektywności trazodonu XR w leczeniu pacjentów z MDD, którzy nie reagowali na SSRI, gdyż grupa otrzymująca trazodon jako leczenie drugiego rzutu charakteryzowała się starszym wiekiem i dłuższym czasem trwania leczenia, a obydwa te czynniki mogłyby ograniczać efektywność leku; (2) efektywności trazodonu XR jako zarówno pierwszej, jak i drugiej linii leczenia MDD w poprawie nasilenia depresji, lęku, bezsenności, anhedonii, a także w zakresie funkcjonowania psychospołecznego i funkcji seksualnych u mężczyzn. Inne potencjalnie wpływające na rezultaty czynniki to: fakt, że było to badanie jednoosrodkowe, stosowanie różnych dawek LPD i uwzględnienie różnych SSRI w grupie, która otrzymywała trazodon XR jako leczenie drugiego rzutu.

Wnioski

Wyniki przeprowadzonego przez nas badania wskazują, że trazodon XR jest efektywny w leczeniu MDD zarówno jako leczenie pierwszego rzutu, jak i drugiego rzutu u osób, które nie uzyskały odpowiedzi na SSRI. Ponadto dane te dowodzą, że trazodon XR jako leczenie i pierwszego, i drugiego rzutu jest efektywny w redukcji nasilenia depresji, lęku, bezsenności i anhedonii, a także jeśli chodzi o poprawę funkcjonowania psychospołecznego. Przemawiają też za tym, że trazodon XR jest wartościowym wyborem leczenia drugiego rzutu dla mężczyzn z zaburzeniami funkcji seksualnych, którzy otrzymali SSRI jako leczenie pierwszego rzutu.

Deklaracja w sprawie Komisji Bioetycznej: Niniejsze badanie zostało przeprowadzone w zgodzie z Deklaracją Helsińską i zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum w Krakowie (nr zgody 1072.6120.113.2021). Finansowanie: Niniejsze badanie zostało sfinansowane przez Angelini Pharma Sp. z o.o., nr grantu K/KDU/000683, na podstawie porozumienia z Uniwersytetem Jagiellońskim, Collegium Medicum w Krakowie.

Piśmiennictwo

1. Latendresse G, Elmore C, Deneris A. *Selective serotonin reuptake inhibitors as first-line antidepressant therapy for perinatal depression*. J. Midwifery Womens Health 2017; 62(3): 317–328.
2. Marasine NR, Sankhi S, Lamichhane R, Marasini NR, Dangi NB. *Use of antidepressants among patients diagnosed with depression: A scoping review*. Biomed Res. Int. 2021; 6699028.

3. Qaseem A, Owens DK, Etcheandia-Ikobaltzeta I, Tuftte J, Cross JT, Wilt TJ i wsp.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Nonpharmacologic and pharmacologic treatments of adults in the acute phase of major depressive disorder: A living clinical guideline from the American College of Physicians*. Ann. Intern. Med. 2023; 176(2): 239–253.
4. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. *What did STAR*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression*. Psychiatr. Serv. 2009; 60(11): 1439–1445.
5. MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J i wsp. *Systematic review of clinical practice guidelines for failed antidepressant treatment response in major depressive disorder, dysthymia, and subthreshold depression in adults*. Can. J. Psychiatry 2017; 62(1): 11–23.
6. Adair M, Christensen MC, Florea I, Loft H, Fagiolini A. *Vortioxetine in patients with major depressive disorder and high levels of anxiety symptoms: An updated analysis of efficacy and tolerability*. J. Affect. Disord. 2023; 328: 345–354.
7. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LF, Häggström L. *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.
8. Krupa AJ, Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *Vortioxetine – pharmacological properties and use in mood disorders. The current state of knowledge*. Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 288: 1–18. Published ahead of print 19 August 2022.
9. Fava M, McGrath PJ, Sheu WP; Reboxetine Study Group. *Switching to reboxetine: An efficacy and safety study in patients with major depressive disorder unresponsive to fluoxetine*. J. Clin. Psychopharmacol. 2003; 23(4): 365–369.
10. Fava M, Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, Quitkin F, Stewart J i wsp. *Switching to bupropion in fluoxetine-resistant major depressive disorder*. Ann. Clin. Psychiatry 2003; 15(1): 17–22.
11. 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.
12. Atmaca M. *Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: Current management perspectives*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020; 16: 1043–1050.
13. Badamasi IM, Lye MS, Ibrahim N, Stanslas J. *Genetic endophenotypes for insomnia of major depressive disorder and treatment-induced insomnia*. J. Neural Transm. (Vienna) 2019; 126(6): 711–722.
14. Fagiolini A, González-Pinto A, Miskowiak KW, Morgado P, Young AH, Vieta E. *Role of trazodone in treatment of major depressive disorder: An update*. Ann. Gen. Psychiatry 2023; 22(1): 32.
15. Albert U, Tomasetti C, Marra C, Neviani F, Pirani A, Taddeo D i wsp. *Treating depression in clinical practice: New insights on the multidisciplinary use of trazodone*. Front. Psychiatry 2023; 14: 1207621.
16. Cuomo A, Ballerini A, Bruni AC, Decina P, Di Sciascio G, Fiorentini A i wsp. *Clinical guidance for the use of trazodone in major depressive disorder and concomitant conditions: Pharmacology and clinical practice*. Riv. Psichiatr. 2019; 54(4): 137–149.
17. Siwek M, Gorostowicz A, Chrobak AA, Gerlich A, Krupa AJ, Juryk A i wsp. *TED – Trazodone Efficacy in Depression: A naturalistic study on the efficacy of trazodone in an extended-release formulation compared to SSRIs in patients with a depressive episode – Preliminary report*. Brain Sci. 2023; 13(1): 86.

18. Åsberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. *A Comprehensive Psychopathological Rating Scale*. Acta Psychiatr. Scand. Suppl. 1978; 57(S271): 5–27.
19. Yeung A, Feldman G, Pedrelli P, Hails K, Fava M, Reyes T i wsp. *The quick inventory of depressive symptomatology, clinician rated and self-report: A psychometric assessment in Chinese Americans with major depressive disorder*. J. Nerv. Ment. Dis. 2012; 200(8): 712–715.
20. Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating*. Br. J. Med. Psychol. 1959; 32(1): 50–55.
21. Snaith RP, Hamilton M, Morley S, Humayan A, Hargreaves D, Trigwell P. *A scale for the assessment of hedonic tone. The Snaith-Hamilton Pleasure Scale*. Br. J. Psychiatry 1995; 167(1): 99–103.
22. Sheehan DV. *The anxiety disease*. New York: Charles Scribners Sons; 1983.
23. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. *Athens Insomnia Scale: Validation of an instrument based on ICD-10 criteria*. J. Psychosom. Res. 2000; 48(6): 555–560.
24. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R i wsp. *The female sexual function index (Fsfi): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*. J. Sex Marital Ther. 2000; 26(2): 191–205.
25. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. *The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology 1997; 49(6): 822–830.
26. Guy W. *Assessment manual for psychopharmacology: Revised*. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, editor. Rockville: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; 1976.
27. RCoreTeam. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2022.
28. Strawn JR, Mills JA, Suresh V, Mayes T, Gentry MT, Trivedi M i wsp. *The impact of age on antidepressant response: A mega-analysis of individuals with major depressive disorder*. J. Psychiatr. Res. 2023; 159: 266–273.
29. Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, Amore M, Natta W. *Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: A systematic review and meta-analysis*. J. Affect. Disord. 2014; 152–154(1): 45–51.
30. Preskorn SH, Macaluso M, Trivedi M. *How commonly used inclusion and exclusion criteria in antidepressant registration trials affect study enrollment*. J. Psychiatr. Pract. 2015; 21(4): 267–274.
31. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM, Fiorentini A, Cremaschi L, Caldiroli A i wsp. *Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration*. CNS Spectr. 2019; 24(2): 258–264.

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: 5.10.2023
Zrecenzowano: 18.10.2023
Otrzymano po poprawie: 23.10.2023
Przyjęto do druku: 24.10.2023