

**Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu depresji  
po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy selektywnych  
inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny  
lub inhibitorów wychwytu zwrotnego  
serotoniny i noradrenaliny**

**The use of vortioxetine in the treatment of depression following  
the failure of therapy with a selective serotonin reuptake inhibitor  
or a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor**

Adam Wichniak, Marcin Iwański, Matija Mitrić

III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

**Summary**

Up to 40% of patients with depression do not respond to first-line treatment and among those who do respond, only about half achieve remission. For this reason, guidelines for treating depression mainly focus on how to proceed in cases of treatment failure or only partial response. The aim of this review paper is to present studies evaluating the effectiveness of vortioxetine in treatment of patients with depression following treatment failure with an SSRI/SNRI drug.

Vortioxetine is an effective antidepressant that, after treatment failure with an SSRI/SNRI drug, allows 32–55% of patients to achieve remission. However, the assessed dosing regimen of vortioxetine deviated from that used in the initial therapy of depression, i.e. by the second week (8<sup>th</sup> day) of therapy the dose was increased to the maximum – 20 mg/day and the period for treatment effectiveness assessment was 8–12 weeks. This dosing regimen more closely resembles the pharmacological approach utilised in the treatment of obsessive-compulsive disorder rather than depression. The administration of a high dose of vortioxetine did not negatively impact the tolerability of the treatment, even among patient groups at high risk of adverse events (elderly patients, co-existence of anxiety). The most common adverse effect was nausea; however, it was not observed that rapid dose escalation intensified this effect. This is most likely attributable to the receptor profile of vortioxetine.

**Słowa klucze:** wortioksetyna, schemat dawkowania, skuteczność

**Key words:** vortioxetine, dosage regimen, efficacy

## Wstęp

Postęp w leczeniu farmakologicznym powoduje, że coraz większa grupa osób chorych na depresję może być skutecznie i bezpiecznie leczona także w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej [1]. Nie oznacza to jednak, że leczenie depresji stało się zadaniem łatwym. Nawet 40% pacjentów z depresją nie reaguje na lek pierwszego wyboru, a w grupie pacjentów, którzy reagują na leczenie, tylko połowa osiąga stan remisji [2, 3]. Oznacza to, że blisko 70% osób chorujących na depresję nie reaguje na leczenie lub nadal doświadcza objawów rezydualnych depresji, których utrzymywanie się istotnie pogarsza rokowanie przez zwiększenie ryzyka nawrotu oraz skrócenie czasu do nawrotu choroby [4].

Z tych powodów wytyczne na temat leczenia depresji koncentrują się w dużej części nie tylko na tym, jak rozpoznawać i rozpoczynać leczenie depresji, ale także na tym, jak postępować w razie niepowodzenia lub tylko częściowego powodzenia terapii [5]. Pierwszym krokiem powinna być zawsze analiza możliwych przyczyn. Obejmuje ona weryfikację diagnozy, ocenę współpracy w leczeniu, stosowanej dawki leku i okresu leczenia. W diagnostyce różnicowej obok wykluczenia podłoża somatycznego i stosowania substancji psychoaktywnych szczególną uwagę należy zwrócić na to, czy oporność na leczenie przeciwdepresyjne nie wynika z nierozpoznanej dwubiegowości. Częstym problemem tłumaczącym brak pełnej poprawy jest ponadto ograniczenie leczenia wyłącznie do farmakoterapii. Może to skutkować brakiem poprawy czynników podtrzymujących depresję. Należą do nich m.in. negatywne schematy myślowe, niskie poczucie własnej wartości, brak umiejętności radzenia sobie ze stresem, izolacja społeczna, trudności interpersonalne, doświadczenie traumatyczne, brak planu dnia i celów życiowych, niekorzystne nawyki związane np. ze stylem życia [6]. Pominięcie oceny tych czynników oraz interwencji edukacyjnych, wspierających i terapeutycznych w planie leczenia jest jednym z powodów tłumaczących niższą skuteczność protokołów leczenia depresji opartych na farmakoterapii w porównaniu z opieką skoordynowaną i zintegrowaną, w której lekarz rodzinny, przy wsparciu innych specjalistów systemu ochrony zdrowia, zapewnia kompleksową pomoc pacjentom z depresją [7] z uwzględnieniem oddziaływań psychologicznych [8]. Obserwacje te wyjaśniają również, dlaczego leki przeciwdepresyjne, które z dużym powodzeniem są wykorzystywane w leczeniu psychiatrycznym, w warunkach praktyki lekarza POZ w niektórych badaniach nie wykazują w ciągu 6-tygodniowej terapii oczekiwanego działania przeciwdepresyjnego [9].

Wytyczne na temat leczenia depresji jasno opisują też, jak prowadzić leczenie farmakologiczne po niepowodzeniu leczenia pierwszego wyboru. Dostępne opcje obejmują zwiększenie dawki, zmianę leku przeciwdepresyjnego na inny, potencjalizację leku przeciwdepresyjnego lekiem z innej grupy, terapię skojarzoną, użycie innych oddziaływań biologicznych, w szczególności elektroterapii i innych metod stymulacji lub modulacji czynności mózgu [5]. W praktyce klinicznej leczenie często rozpoczynane jest od leków z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), a w razie jego niepowodzenia dokonywana jest zmiana leczenia na lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) lub

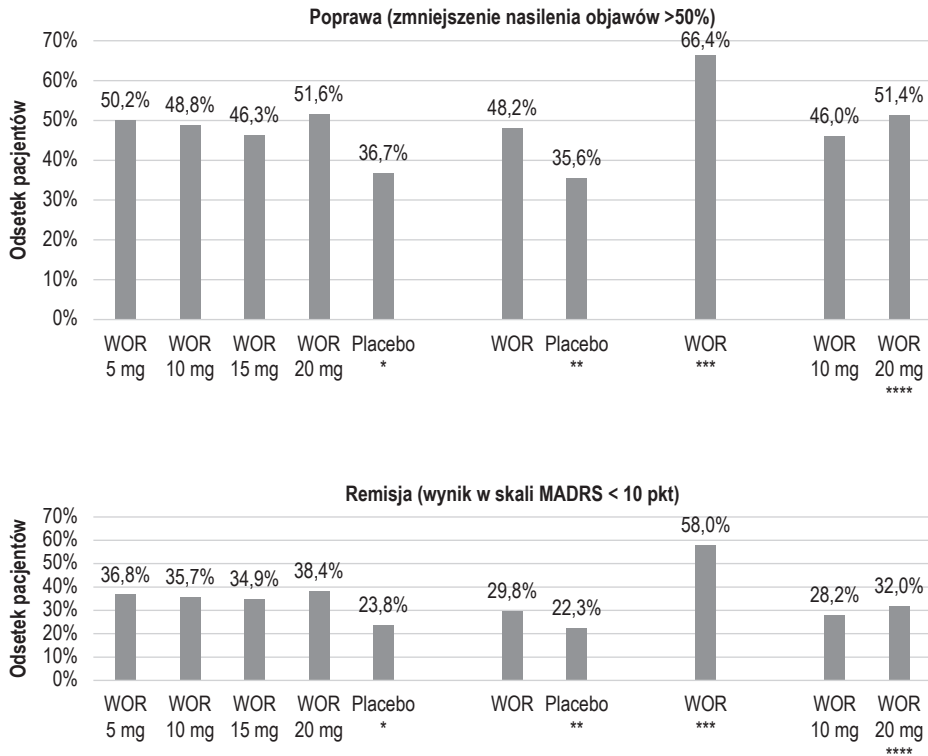
wprowadza się leczenie skojarzone dwoma lekami przeciwdepresyjnymi, np. lekiem z grupy SSRI i bupropionem. Alternatywnym postępowaniem jest użycie leku o działaniu receptorowym, np. wortioksetyny. Do innych leków, w których mechanizmie działania istotną rolę odgrywa aktywowanie lub blokowanie wybranych receptorów, należą: trazodon, mirtazapina i agomelatyna [5]. Decyzję o zmianie leczenia na te leki lub o ich dodaniu do leczenia SSRI/SNRI podejmuje się często wówczas, gdy leki z grupy SSRI/SNRI są źle tolerowane, np. prowadzą do wystąpienia nudności, dysfunkcji seksualnych, anhedonii, niepokoju lub pogorszenia snu. Leki o działaniu receptorowym w pewnych populacjach pacjentów mogą jednak przewyższać skutecznością leki z grupy SSRI/SNRI i powinny być preferowane, np. gdy obecna jest bezsenność (trazodon, mirtazapina, agomelatyna). Ponadto w badaniu naturalistycznym stwierdzono, że zamiana dotychczasowego, nieskutecznego leczenia za pomocą SSRI na trazodon w formulacji XR wiązała się z poprawą objawów depresyjnych, lękowych i anhedonii, a u pacjentów płci męskiej obserwowano ponadto poprawę w zakresie funkcji seksualnych [10]. W wypadku wortioksetyny przewaga jest wyraźna w odniesieniu do zaburzeń funkcji poznawczych [5, 11]. Opublikowane w ostatnich latach dane sugerują przy tym znacznie szersze wskazania do stosowania tego leku.

Celem artykułu jest przedstawienie badań oceniających skuteczność wortioksetyny w leczeniu chorych na depresję po niepowodzeniu leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI ze szczególnym zwróceniem uwagi na konieczność podawania wysokiej dawki tego leku, jej szybkiego zwiększenia oraz na tolerancję wysokich dawek wortioksetyny, również w populacjach pacjentów z wyższym ryzykiem występowania działań niepożądanych.

### Skuteczność przeciwdepresyjna wortioksetyny w praktyce klinicznej

Jednym z istotnych ograniczeń w leczeniu depresji, ale także w leczeniu innych zaburzeń psychicznych, jest często opisywana gorsza skuteczność leków w warunkach codziennej praktyki klinicznej w porównaniu z danymi z randomizowanych badań klinicznych (RCT) [12]. Dla wortioksetyny w RCT wykazano, że odsetek pacjentów z istotną poprawą (spadek nasilenia objawów o co najmniej 50%) wynosi około 50% (50,2% w leczeniu dawką 5 mg, 48,8% dla dawki 10 mg, 46,3% dla dawki 15 mg i 51,6% dla dawki 20 mg), w porównaniu z 36,7% pacjentów w grupie otrzymującej placebo (rys. 1). Odsetek pacjentów osiągających remisję wynosi około 36% (dla dawki 5 mg – 36,8%, 10 mg – 35,7%, 15 mg – 34,9%, 20 mg – 38,4%), w porównaniu z 23,8% w grupie otrzymującej placebo [13].

W nowszej metaanalizie badań klinicznych stwierdzono, że wortioksetyna przewyższa placebo skutecznością w osiągnięciu poprawy (48,2% vs. 35,6%) i remisji (29,8% vs. 22,3%). Leczenie z powodu działań niepożądanych przerywa średnio 5,3% pacjentów leczonych tym lekiem i 3,6% pacjentów przyjmujących placebo. W analizie tej uwzględniono również porównanie skuteczności i tolerancji wortioksetyny ze skutecznością i tolerancją leków SNRI i SSRI. Leczenie wortioksetyną w porównaniu z wenlafaksyną było niemal tak samo skuteczne (ryzyko względne [RR] dla poprawy = 1,03, dla remisji = 0,99), przy lepszej tolerancji leczenia (RR dla działań niepożądanych



WOR – wortioksetyna

Na podstawie: \* [13]; \*\* [14]; \*\*\* [15]; \*\*\*\* [17].

**Rysunek 1. Skuteczność wortioksetyny wyrażona jako odsetek pacjentów osiągających poprawę i remisję objawów depresyjnych**

danych = 0,91 i 0,42 dla przerwania terapii z powodu działań niepożądanych). Wортиoksetyna ustępowała duloksetynie w osiągnięciu poprawy (RR = 0,86) i remisji (RR = 0,85). Była jednak lepiej tolerowana (RR dla działań niepożądanych = 0,89), choć nie różniła się istotnie od duloksetyny pod względem przerywania terapii z powodu działań niepożądanych (RR = 0,92). Istotnych różnic w zakresie skuteczności i tolerancji leczenia nie stwierdzono w porównaniach wortioksetyny z lekami z grupy SSRI [14].

W metaanalizie uwzględniającej zarówno badania retrospektywne, jak i prospektywne badania obserwacyjne bez randomizacji i grupy kontrolnej odsetek pacjentów z poprawą w trakcie leczenia wortioksetyną określono na 66,4%, a odsetek pacjentów osiągających remisję na 58,0% [15]. Są to zatem wartości wyższe niż te opisane w RCT.

Skuteczność wortioksetyny w warunkach codziennej praktyki klinicznej została opisana m.in. w badaniu RELIEVE w grupie 737 pacjentów w 24-tygodniowym okresie leczenia. Badanie to wskazuje, że przy braku ograniczeń refundacyjnych u 43% pacjentów wortioksetyna była zastosowana jako leczenie pierwszego wyboru. Natomiast

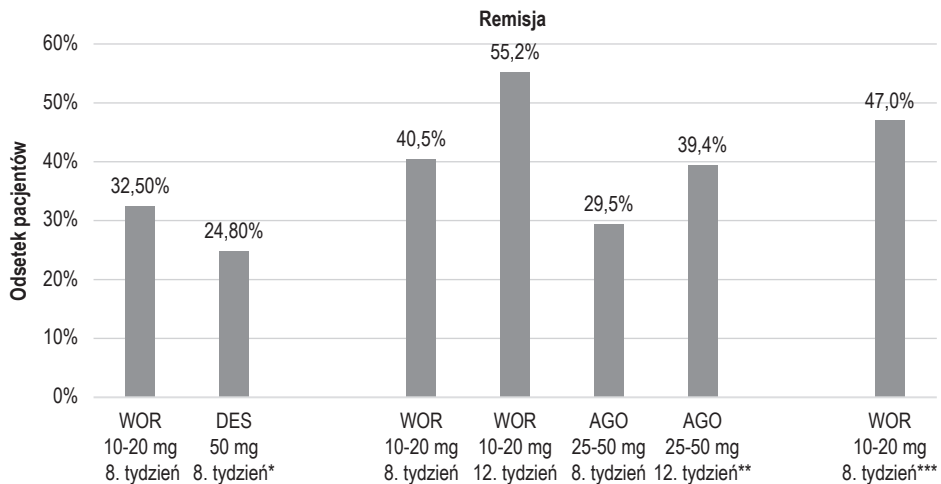
wśród pacjentów, którzy wcześniej przyjmowali inne leki przeciwdepresyjne, głównym powodem zmiany leczenia na wortioksetynę był brak skuteczności poprzedniego leczenia. Sytuacja ta dotyczyła 80% pacjentów, tylko w 10,8% przypadków zmiana była spowodowana złą tolerancją poprzedniego leku. Leczenie najczęściej rozpoczynano od dawki 10 mg/d (53,9% pacjentów), dawka 5 mg jako początkowa została użyta u 31,6% pacjentów, 15 mg/d u 5,5%, a 20 mg/d u 9,0% pacjentów. Działania niepożądane obserwowano u 21,2% pacjentów, najczęstszym z nich były nudności (8,2%). Leczenie z powodu działań niepożądanych przerwało 6,8% osób [16].

W 2023 roku opublikowano dodatkową analizę danych z sześciu RCT dotyczących krótkoterminowego (do 8 tygodni) leczenia wortioksetyną. Wykazano w niej, że pacjenci leczeni w dawce 20 mg/d istotnie częściej osiągają poprawę niż pacjenci leczeni dawką 10 mg/d – 51,4% vs. 46%. Remisję objawów stwierdzono odpowiednio u 32% i 28,2% pacjentów. Odsetek badanych doświadczających działań niepożądanych nie był istotnie różny pomiędzy porównanymi grupami. Nową praktyką postępowania w toku badań był przede wszystkim czas zwiększenia dawki, który nastąpił już po 1 tygodniu terapii, w 8. dniu leczenia. Prowadziło to do istotnej poprawy objawów depresyjnych ocenianych za pomocą skali *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) już w 2. i 4. tygodniu leczenia [17].

W kontekście skuteczności klinicznej wortioksetyny na uwagę zasługują też dane, wedle których poprawa i remisja objawów depresji podczas stosowania tego leku oraz poprawa funkcji poznawczych przekładają się na poprawę funkcjonowania w pracy. W badaniu oceniającym różne obszary funkcjonowania w miejscu pracy stwierdzono poprawę we wszystkich ocenianych obszarach po 12 i 52 tygodniach leczenia wortioksetyną, w tym zmniejszenie prezenteizmu i absenteizmu [18]. Ciekawy sposób oceny skuteczności przeciwdepresyjnej wortioksetyny przedstawiono również w badaniu McCue i wsp. [19]. Polegała ona na określeniu, jaki odsetek pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia na wortioksetynę z powodu braku skuteczności poprzednio stosowanego leku, osiągał wskazane przez nich cele. Obejmowały one przykładowo takie czynności, jak: spędzenie czasu z rodziną lub znajomymi co najmniej 3 razy w tygodniu, sprzątanie domu przez co najmniej 2 godziny w tygodniu, wychodzenie na spacer co najmniej 3 razy w tygodniu. W 12. tygodniu leczenia tak ocenianą poprawę w trakcie leczenia wortioksetyną stwierdzono u 57,8% pacjentów [19].

### **Skuteczność wortioksetyny w leczeniu depresji po niepowodzeniu terapii SSRI/SNRI**

Skuteczność wortioksetyny w dawce 10–20 mg po niepowodzeniu leczenia lekami z grupy SSRI oceniono w badaniu VIVRE [20]. Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których leczenie z SSRI zmieniono na deswenlafaksynę 50 mg (lek niedostępny w Polsce). Okres leczenia wynosił 8 tygodni. Deswenlafaksyna jest aktywnym metabolitem wenlafaksyny. Obok mniejszej zmienności w metabolizmie leku oferuje ona bardziej zrównoważone działanie na układ noradrenergiczny i serotonergiczny niż wenlafaksyna. Zalecana dawka wynosi 50 mg/d, ponieważ mimo stosowania w bada-



WOR – wortioksetyna; DES – deswenlafaksyna; AGO – agomelatyna

Na podstawie: \* [20] – ocena skalą CGI-S; \*\* [21] – ocena skalą MADRS; \*\*\* [22] – ocena skalą MADRS.

**Rysunek 2. Skuteczność leczenia wortioksetyną u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem terapii lekiem SSRI lub SNRI wyrażona jako odsetek pacjentów osiągających remisję objawów depresyjnych**

niach klinicznych dawek do 400 mg nie wykazano ich wyższej skuteczności niż przy leczeniu dawką 50 mg/d. Stwierdzono, że w grupie pacjentów leczonych wortioksetyną więcej pacjentów osiągnęło remisję (32,5% vs. 24,8%) w ocenie skalą CGI-S (rys. 2), której towarzyszyła też większa poprawa funkcjonowania społecznego.

Najczęstszym działaniem niepożądanym w obu grupach były nudności występujące u 20% pacjentów leczonych wortioksetyną i u 9% pacjentów leczonych deswenlafaksyną. Leczenie przerwało 1,9% pacjentów leczonych wortioksetyną i 1% pacjentów leczonych deswenlafaksyną. Poza jednym przypadkiem u wszystkich badanych dawka wortioksetyny po pierwszym tygodniu została zwiększona do 20 mg i 89% pacjentów kontynuowało leczenie tą dawką do końca badania, a u 10% pacjentów dawkę obniżono do 10 mg/d między 1. a 4. tygodniem leczenia. Na podstawie tych danych stwierdzono, że leczenie wortioksetyną w dawce 20 mg jest bezpiecznym i skutecznym sposobem postępowania po niepowodzeniu terapii SSRI i powinno być w algorytmach leczenia depresji rozważane przed użyciem SNRI [20].

Wcześniejszym badaniem, w którym oceniono skuteczność wortioksetyny w dawce 10–20 mg po niepowodzeniu terapii SSRI oraz SNRI, było badanie REVIVE. Grupę kontrolną w tym badaniu leczono agomelatyną w dawce 25–50 mg. Okres leczenia wynosił 12 tygodni. Leczenie rozpoczynano od 10 mg wortioksetyny, następnie dawka mogła zostać zwiększona do 20 mg w ciągu od 1 do 4 tygodni leczenia. W wypadku agomelatyny dawka początkowo wynosiła 25 mg i po 14 dniach mogła zostać zwiększona do 50 mg/d. Przy leczeniu wortioksetyną poprawę obserwowano u 61,5% pacjentów po 8 tygodniach leczenia i 69,8% pacjentów po 12 tygodniach leczenia w porównaniu

z 47,4% i 56% podczas leczenia agomelatyną. Remisję stwierdzono odpowiednio u 40,5% i 55,2% pacjentów leczonych wortioksetyną oraz 29,5% i 39,4% pacjentów leczonych agomelatyną. Po 4 tygodniach leczenia wyższą dawkę wortioksetyny (20 mg/d) stosowano u 64,7% pacjentów, natomiast w grupie leczonej agomelatyną wyższą dawkę otrzymywało 71,7% pacjentów. Odsetek pacjentów z działaniami niepożądanymi wynosił 54,2% w trakcie leczenia wortioksetyną i 52,5% w grupie leczonej agomelatyną. Dla wortioksetyny najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności (16,2% pacjentów), natomiast w grupie leczonej agomelatyną zgłosiło je 9,1% osób [21].

Skuteczność wortioksetyny po niepowodzeniu terapii SSRI/SNRI oceniono również w grupie 150 pacjentów doświadczających spłycenia emocjonalnego jako działania niepożądanego leczenia przeciwdepresyjnego. Leki SSRI/SNRI stosowane były w adekwatnej dawce przez okres co najmniej 6 tygodni, przy czym 82% pacjentów było wcześniej leczonych lekami SSRI, 11,3% wenlafaksyną, a 6,7% duloksetyną. Leczenie wortioksetyną rozpoczynano od dawki 10 mg/d, która od 8. dnia mogła być dostosowywana w przedziale 10–20 mg/d. W 8. tygodniu leczenia dawka 20 mg/d podawana była 51,4% pacjentów. Remisję osiągnięto u 47% pacjentów, a spłycenie emocjonalne ustąpiło u 50% z nich [22].

### Skuteczność i tolerancja wortioksetyny w szczególnych populacjach pacjentów

W randomizowanym badaniu RECONNECT [23] oceniono skuteczność 8-tygodniowego leczenia wortioksetyną pacjentów z depresją i współwystępującym ogólnionym zaburzeniem lękowym. Badanie wykonano w grupie 100 osób. Leczenie rozpoczynano od dawki 10 mg/d i po pierwszym tygodniu zwiększano ją do 20 mg/d. Następnie dawkę dostosowywano z uwzględnieniem skuteczności i tolerancji leczenia. I tak 23% pacjentów otrzymało leczenie wortioksetyną jako pierwszy lek przeciwdepresyjny, a u 77% pacjentów leczenie zostało zmienione z innego leku. W 8. tygodniu leczenia poprawę objawów depresyjnych według skali MADRS osiągnięto u 61% osób, remisję u 35%, objawy lękowe oceniane *Skalą lęku Hamiltona (HAM-A)* uległy poprawie u 55% pacjentów, remisję zaś osiągnięto u 42% osób. Odpowiedź na leczenie według obu skal (MADRS i HAM-A) uzyskano u 52%, natomiast remisję u 31% pacjentów. Leczenie dawką 20 mg/d było kontynuowane do końca okresu leczenia u 86% pacjentów, a zwiększenie dawki nie łączyło się z pogorszeniem tolerancji leczenia [23].

W analizie uwzględniającej pacjentów z 4 badań klinicznych, u których depresja współwystępowała z lękiem o nasileniu umiarkowanym i ciężkim (wynik  $\geq 20$  pkt w skali HAM-A), 8-tygodniowe leczenie wortioksetyną w dawkach 10–20 mg prowadziło do istotnej poprawy objawów depresji w ocenie skalą MADRS. Przy czym dla dawek 15 mg i 20 mg poprawa występowała już po 4 tygodniach leczenia, podczas gdy dla dawki 10 mg istotna zmiana nastąpiła dopiero w 6. tygodniu. Dodatkowo tylko wyższe dawki wortioksetyny prowadziły również do poprawy lęku w ocenie skali HAM-A. W 8. tygodniu poprawę objawów depresyjnych w skali MADRS obserwowano u 32,8% pacjentów leczonych placebo, u 41,1% pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 10 mg/d i u 46,8% pacjentów leczonych wortioksetyną w daw-

ce 20 mg/d. Odsetki pacjentów osiągających remisję wyniosły odpowiednio: 18,4%, 23,4% i 27,0%. Dla objawów lęku w ocenie skali HAM-A poprawę obserwowano u 37,4% leczonych placebo, u 39,5% pacjentów leczonych wortioksetyną w dawce 10 mg i u 46,4% leczonych dawką 20 mg/d; remisję obserwowano odpowiednio u 29,5%, 34,7% i 39,1% osób. Poza zależnością odpowiedzi klinicznej na leczenie od dawki badanie to wykazało ponadto, że wyższe dawki leku nie powodowały więcej działań niepożądanych i przerwania terapii niż dawka 10 mg/d [24].

Podobne wnioski – o zależności odpowiedzi na leczenie od stosowania wysokiej dawki wortioksetyny – płyną z analizy wykonanej na podstawie danych z 4 RCT z wydzieleniem grupy obejmującej 61% pacjentów, którzy poza depresją dodatkowo byli obciążeni występowaniem wydarzeń traumatycznych. Wśród pacjentów z doświadczeniami traumatycznymi zarówno w dzieciństwie, jak i w ostatnim okresie leczenia wortioksetyną w dawce 20 mg prowadziło w porównaniu z placebo do większej poprawy objawów depresyjnych ocenianych skalą MADRS niż leczenie dawką 10 mg/d (w grupie z traumą w okresie dziecięcym –1,8 vs. –3,7; dla traumy w ostatnim okresie –1,8 vs. –5,0) [25].

Ocenę dla podgrupy pacjentów z objawami lęku uogólnionego wykonano również dla badania RELIVE [16]. Objawy te występowały u 56% z 737 ocenianych w tym badaniu pacjentów. Kryteria diagnostyczne dla zaburzenia lękowego uogólnionego spełniało 180 osób (24,4%). Analiza potwierdziła, że i w tej grupie leczenie wortioksetyną prowadzi do poprawy klinicznej, której towarzyszą zmniejszenie stopnia niepełnosprawności ocenianej *Skalą niepełnosprawności Sheehana* oraz poprawa jakości życia [26].

W badaniu RELIVE [27] ocenie poddano podgrupę pacjentów od 65 r.ż. Stwierdzono, że w ocenie skuteczności i tolerancji leczenie wortioksetyną łączy się z istotnymi korzyściami w zakresie ustąpienia objawów depresji, poprawy funkcjonowania i jakości życia także u osób starszych [27]. W kontekście leczenia osób starszych ważne są też dane dotyczące osób z zaburzeniami poznawczymi, szczególnie że w ich wypadku konieczne jest często użycie wyższych dawek leków przeciwdepresyjnych, aby uzyskać poprawę nastroju oraz zmniejszenie częstotliwości zaburzeń neuropoznawczych drażliwości. W badaniu MEMORY Christensen i wsp. [28] ocenili skuteczność i tolerancję wortioksetyny w grupie 82 pacjentów w wieku 55–85 lat chorujących na depresję współwystępującą z zespołami otępiennymi o nasileniu lekkim (wynik w krótkiej skali oceny stanu psychicznego MMSE w przedziale 20–24 punktów), rozpoznanymi w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Leczenie wortioksetyną było rozpoczynane od dawki 5 mg/d, w 8. dniu leczenia dawka była zwiększana do 10 mg/d, a następnie stosowano dawkę w przedziale 5–20 mg do zakończenia 12-tygodniowego okresu leczenia. W jego trakcie poprawę osiągnięto u 36%, a remisję u 17% pacjentów. Leczenie było dobrze tolerowane, od 4. tygodnia terapii ponad 50% pacjentów otrzymywało dawkę 20 mg/d. Działania niepożądane występowały u 46% pacjentów, najczęstszym z nich (11%) były nudności. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych konieczne było u 7% badanych [28].

Przy depresji nakładającej się na otępienie u starszych pacjentów ważne są badania i obserwacje wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo wortioksetyny w leczeniu



depresji u chorych obciążonych schorzeniami somatycznymi – chorobami układu krążenia, cukrzycą, obturacyjną chorobą płuc [29], chorobą Parkinsona [30, 31] i padaczką [32].

## Dyskusja

Przedstawione wyniki wskazują, że wortioksetyna jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym, co poza opisanymi badaniami RCT i metaanalizami dotyczącymi tego leku potwierdzają także duże metaanalizy uwzględniające wiele leków przeciwdepresyjnych [33]. Oparte m.in. na tych metaanalizach wytyczne Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego i Konsultanta Krajowego ds. Psychiatrii Dorosłych odnośnie do leczenia farmakologiczne epizodu depresji i zaburzeń depresyjnych nawracających wskazują, że wortioksetyna należy do grupy 5–7 leków przeciwdepresyjnych o wyższej skuteczności i lepszej tolerancji niż inne leki przeciwdepresyjne, a jej dodatkową wśród leków przeciwdepresyjnych zaletą jest korzystny wpływ na zaburzone w depresji funkcje poznawcze. Ponadto jest ona lekiem bezpiecznym metabolicznie, który jest zalecany w leczeniu depresji ze wzrostem apetytu i masy ciała, oraz cechuje się dużym bezpieczeństwem w chorobach somatycznych, dlatego zaleca się jej stosowanie w leczeniu depresji współistniejącej z chorobami somatycznymi oraz u pacjentów w wieku podeszłym [5].

Przedstawione dane potwierdzają wyraźny związek między stosowaną dawką wortioksetyny a odpowiedzią na leczenie w całym zarejestrowanym zakresie dawkowania od 5 mg/d do 20 mg/d i wskazują, że zwłaszcza w grupach pacjentów o dużym ryzyku niepowodzenia terapii powinna być wdrażana dawka 20 mg/d. Przewagę wysokiej dawki wortioksetyny nad dawką 10 mg/d wykazano m.in. w leczeniu: pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami SSRI/SNRI, pacjentów z współwystępującymi objawami lękowymi, np. w przebiegu zaburzenia lękowego uogólnionego, pacjentów powyżej 65 r.ż. lub z współwystępującymi zespołami otępiennymi oraz pacjentów obciążonych doświadczeniem traumatycznym. W leczeniu tych grup pacjentów wortioksetyna w dawce 20 mg/d stosowana była u ponad 50% badanych.

Ważną informacją jest przy tym stosowany w badaniach klinicznych schemat dawkowania wortioksetyny. Dawka leku była w nich zwiększana z 10 mg/d na 20 mg/d już w 8. dniu leczenia. Było to powiązane nie tylko z większym stopniem poprawy po 8 tygodniach leczenia, ale też szybszym wystąpieniem poprawy, już w drugim, zamiast w czwartym tygodniu leczenia. Jest to ważna obserwacja, ponieważ dłuższy okres do osiągnięcia poprawy może prowadzić do utraty motywacji pacjentów do kontynuowania leczenia i w konsekwencji do jego przerwania [34]. Takie postępowanie odbiega jednak od typowego schematu podawania leków przeciwdepresyjnych w psychiatrii. Zwiększanie dawki jest zalecane zazwyczaj po 4–6 tygodniach leczenia – i podkreśla się, że nie należy obawiać się zwiększania dawki do maksymalnej [5]. Znajduje to potwierdzenie w przedstawionych danych dla wortioksetyny. Podwyższenie dawki wortioksetyny do 20 mg/d nie prowadziło do pogorszenia tolerancji leczenia. Dzięki połączeniu hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny z działaniem receptorowym (blokowanie receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>1D</sub> oraz działanie częś-

ciowo agonistyczne na receptory serotoninowe 5-HT<sub>1B</sub> i agonistyczne na receptory 5-HT<sub>1A</sub>) wortioksetyna jest jednym z najlepiej tolerowanych leków przeciwdepresyjnych [11]. W metaanalizie wskazującej wysokość *Number Needed to Harm* (NNH) dla przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych wortioksetyna z NNH = 36 miała znacznie niższe ryzyko przerwania leczenia niż wenlafaksyna w dawce 225 mg/d (NNH = 10) i duloksetyna w dawce 60 mg/d (NNH = 20) [35].

Do najczęstszych działań niepożądanych wortioksetyny, dotyczących nawet do kilkunastu procent leczonych nią pacjentów, należą nudności oraz wymioty. Są to objawy niepożądane typowe dla wielu leków przeciwdepresyjnych [36]. W celu ich zminimalizowania terapia lekiem przeciwdepresyjnym jest zwykle rozpoczynana od subterapeutycznej dawki, która następnie jest stopniowo zwiększana. W kontekście przedstawionych danych jest to jednak postępowanie, które opóźnia efekt działania leku. Dodatkowo może ono powodować nudności przez dłuższy okres z powodu konieczności kilkukrotnego zwiększania dawki wortioksetyny oraz braku szybkiego wysycenia lekiem receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub>, których blokowanie ma efekt antyemetyczny i może zmniejszać nasilenie nudności i wymiotów [37].

Także ryzyko innych działań niepożądanych typowych dla leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI/SNRI, takich jak spłycenie emocjonalne, dysfunkcje seksualne, nasilenie bezsenności, niepokoju, lęku, nie było zwiększone w badaniach prowadzonych z użyciem wysokiej dawki wortioksetyny [17]. Stosowanie dawki 20 mg/d prowadziło natomiast do większej poprawy i wyższego odsetka pacjentów z remisją objawów depresyjnych. Dodatkowo ustąpieniu objawów depresyjnych towarzyszyła poprawa objawów lęku uogólnionego [23, 24, 26], funkcji poznawczych i funkcjonowania w pracy [18] oraz w innych ważnych obszarach wskazywanych przez samych pacjentów [19].

Podsumowując, omówione w pracy badania kwestionują kilka powszechnie stosowanych zasad prowadzenia farmakoterapii depresji, wywodzących się z czasów wykorzystywania w leczeniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a więc leków o dużym ryzyku działań niepożądanych. Pierwsza z nich, „start low, go slow”, wskazuje na konieczność rozpoczęcia leczenia od małej dawki leku i jej powolnego zwiększania. Dane z badań na temat wortioksetyny wskazują na możliwość rozpoczęcia leczenia od razu od skutecznej dawki (10 mg) oraz na celowość jej szybkiego zwiększenia do 20 mg/d już w 8. dniu leczenia. Jest to szczególnie ważne w grupach pacjentów o dużym ryzyku niższej skuteczności terapii.

Dane z badań klinicznych z użyciem wortioksetyny nie są w pełni zgodne z inną równie często stosowaną w leczeniu farmakologicznym zasadą, aby leczyć pacjenta najniższą skuteczną dawką leku. Przedstawione wyniki badań wskazują, że celowe jest raczej wdrażanie maksymalnej dobrze tolerowanej dawki wortioksetyny. W badaniach w grupach ryzyka braku poprawy, np. w leczeniu pacjentów po niepowodzeniu leczenia SSRI/SNRI [20–22], ale także w grupach ryzyka zwiększonego występowania działań niepożądanych leku, np. u osób starszych [28] lub pacjentów z lękiem [23], ponad 50% pacjentów otrzymywało maksymalną zarejestrowaną dawkę wortioksetyny 20 mg/d.

Przywołane badania podważają również typowy schemat leczenia depresji, który po niepowodzeniu leczenia SSRI jako kolejny krok zakłada zmianę leczenia, np. na lek o dwóch mechanizmach działania (SNRI) lub połączenie SSRI z np. bupropio-

nem. W badaniu STAR\*D postępowanie takie prowadziło do uzyskania remisji odpowiednio u 20% i 28% pacjentów ocenianych *Skalą depresji Hamiltona* (HRSD17) [38]. W badaniach sprawdzających po zmianie leczenia z SSRI/SNRI skuteczność wortioksetyny w dawce 10 mg w pierwszym tygodniu i 20 mg od drugiego tygodnia leczenia odsetek pacjentów osiągających remisję wynosił 32,5–47% po 8 tygodniach leczenia [20–22] i 55,2% po 12 tygodniach leczenia [21]. Wyniki te dowodzą, że u pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI poza szybkim zwiększeniem dawki i stosowaniem maksymalnej dawki po zmianie leczenia na wortioksetynę wskazane jest także utrzymanie leczenia przez okres 8–12 tygodni. Ten schemat leczenia jest zatem bardziej zbliżony do terapii zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego niż depresji (12-tygodniowy okres terapii, w tym co najmniej 6 tygodni maksymalną dobrze tolerowaną dawką), z tą różnicą, że zwiększenie dawki na maksymalną następuje już w drugim tygodniu leczenia.

### Deklaracja konfliktu interesów

Przeprowadzenie analizy piśmiennictwa na temat schematów dawkowania wortioksetyny i ich wpływu na skuteczność oraz tolerancję leczenia zostało wsparte przez firmę Lundbeck Polska. Autorzy nie byli poddawani żadnym wpływom ze strony Lundbeck Polska w toku opracowywania wyników tej analizy i pisania pracy.

### Piśmiennictwo

1. Kovich H, Kim W, Quaste AM. *Pharmacologic treatment of depression*. Am. Fam. Physician. 2023; 107(2): 173–181.
2. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, Thieda P, DeVeugh-Geiss A, Krebs EE i wsp. *Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: Background paper for the American College of Physicians*. Ann. Intern. Med. 2008; 149(10): 734–750.
3. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L i wsp. *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: Implications for clinical practice*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(1): 28–40.
4. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ, McIntyre RS, McIntosh D, MacQueen GM i wsp. *Functional recovery in major depressive disorder: Focus on early optimized treatment*. Prim. Care Companion CNS Disord. 2016; 18(5).
5. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska-Mazur J, Murawiec S, Rymaszewska J, Cubala WJ i wsp. *Pharmacological treatment of a depressive episode and recurrent depressive disorder – Guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry*. Psychiatr. Pol. 2021; 55(2): 235–259.
6. Maj M, Stein DJ, Parker G, Zimmerman M, Fava GA, De Hert M i wsp. *The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management*. World Psychiatry 2020; 19(3): 269–293.
7. Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. *Collaborative care for depression: A cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes*. Arch. Intern. Med. 2006; 166(21): 2314–2321.

8. Coventry PA, Hudson JL, Kontopantelis E, Archer J, Richards DA, Gilbody S i wsp. *Characteristics of effective collaborative care for treatment of depression: A systematic review and meta-regression of 74 randomised controlled trials*. PLoS One 2014; 9(9): e108114.
9. Lewis G, Duffy L, Ades A, Amos R, Araya R, Brabyn S i wsp. *The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): A pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial*. Lancet Psychiatry 2019; 6(11): 903–914.
10. Siwek M, Chrobak AA, Krupa AJ, Gorostowicz A, Gerlich A, Juryk A i wsp. *TED (Trazodone Effectiveness in Depression): Effectiveness of trazodone extended-release in subjects with unsatisfactory response to SSRIs*. Psychiatr. Pol. 2023; ONLINE FIRST Nr 333: 1–18.
11. Krupa AJ, Wojtasik-Bakalarz K, Siwek M. *Vortioxetine – Pharmacological properties and use in mood disorders. The current state of knowledge*. Psychiatr. Pol. 2023; 57(6): 1109–1126.
12. Wade AG. *Closing the antidepressant efficacy gap between clinical trials and real patient populations*. Int. J. Psychiatry Clin. Pract. 2006; 10(Suppl 3): 25–31.
13. Thase ME, Mahabeshwarkar 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.
14. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X, Shi L. *Systematic review and meta-analysis of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults*. Front. Psychiatry 2022; 13: 922648.
15. Li Z, Liu S, Wu Q, Li J, Yang Q, Wang X i wsp. *Effectiveness and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in the real world: A systematic review and meta-analysis*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2023; 26(6): 373–384.
16. Mattingly GW, Ren H, Christensen MC, Katzman MA, Polosan M, Simonsen K i wsp. *Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: Results of the RELIEVE study*. Front. Psychiatry. 2022; 13: 824831.
17. Christensen MC, McIntyre RS, Florea I, Loft H, Fagiolini A. *Vortioxetine 20 mg/day in patients with major depressive disorder: Updated analysis of efficacy, safety, and optimal timing of dose adjustment*. CNS Spectr. 2023; 28(1): 90–97.
18. Chokka P, Tvistholm AH, Bougie J, Clerzius G, Ettrup A. *Improvements in workplace productivity in working patients with major depressive disorder: Results from the AtWoRC study*. J. Occup. Environ. Med. 2020; 62(3): 94–101.
19. McCue M, Sarkey S, Eramo A, François C, Parikh SV. *Using the Goal Attainment Scale adapted for depression to better understand treatment outcomes in patients with major depressive disorder switching to vortioxetine: A phase 4, single-arm, open-label, multicenter study*. BMC Psychiatry 2021; 21(1): 622.
20. McIntyre RS, Florea I, Pedersen MM, Christensen MC. *Head-to-head comparison of vortioxetine versus desvenlafaxine in patients with major depressive disorder with partial response to SSRI therapy: Results of the VIVRE study*. J. Clin. Psychiatry 2023; 84(4): 47173.
21. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, 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*. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental 2014; 29(5): 470–482.
22. 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.

23. Christensen MC, Schmidt S, Grande I. *Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder comorbid with generalized anxiety disorder: Results of the RECONNECT study*. Journal of Psychopharmacology 2022; 36(5): 566–577.
24. 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.
25. 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.
26. Almeida SS, Christensen MC, Simonsen K, Adair M. *Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and co-morbid generalized anxiety disorder in routine clinical practice: A subgroup analysis of the RELIEVE study*. J. Psychopharmacol. 2023; 37(3): 279–288.
27. Di Nicola M, Adair M, Rieckmann A, Christensen MC. *Effectiveness of vortioxetine in elderly patients with major depressive disorder in real-world clinical practice: Results from the RELIEVE study*. J. Psychopharmacol. 2024; 38(7): 615–623.
28. Christensen MC, Schmidt SN, Grande I. *Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: The MEMORY study*. J. Affect. Disord. 2023; 338: 423–431.
29. Baldwin DS, Necking O, Schmidt SN, Ren H, Reines EH. *Efficacy and safety of vortioxetine in treatment of patients with major depressive disorder and common co-morbid physical illness*. J. Affect. Disord. 2022; 311: 588–594.
30. Yoshimura R, Ikenouchi A, Okamoto N, Konishi Y. *Vortioxetine improved depressive state in Parkinson's disease*. Cureus 2021; 13(6): e15750.
31. Santos García D, Alonso Losada MG, Cimas Hernando I, Cabo López I, Yáñez Baña R, Alonso Redondo R i wsp. *Vortioxetine improves depressive symptoms and cognition in Parkinson's disease patients with major depression: An open-label prospective study*. Brain Sci. 2022; 12(11): 1466.
32. 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.
33. 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.
34. Keller MB, Hirschfeld RMA, Demyttenaere K, Baldwin DS. *Optimizing outcomes in depression: Focus on antidepressant compliance*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2002; 17(6): 265–271.
35. 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.
36. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P i wsp. *Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis*. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 2021; 109: 110266.
37. Juza R, Vlcek P, Mezeiova E, Musilek K, Soukup O, Korabecny J. *Recent advances with 5-HT<sub>3</sub> modulators for neuropsychiatric and gastrointestinal disorders*. Med. Res. Rev. 2020; 40(5): 1593–1678.

38. Gaynes BN, Dusetzina SB, Ellis AR, Hansen RA, Farley JF, Miller WC i wsp. *Treating depression after initial treatment failure: Directly comparing switch and augmenting strategies in STAR\*D*. J. Clin. Psychopharmacol. 2012; 32(1): 114–119.

Adres: Adam Wichniak  
Instytut Psychiatrii i Neurologii  
III Klinika Psychiatryczna  
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9  
e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Otrzymano: 11.11.2024  
Zrecenzowano: 16.11.2024  
Otrzymano po poprawie: 1.12.2024  
Przyjęto do druku: 9.12.2024