

Vortioxetine or duloxetine – patient’s profile and individualization of therapy based on case reports

Wortioksetyna czy duloksetyna – profil pacjenta i indywidualizacja terapii na podstawie opisu przypadków pacjentów

Piotr Baranowski, Dorota Kuczborska-Majda



Received 16.10.2017
Accepted 22.01.2018

AFFILIATION / AFILIACJA

- 1 „Dolnośląskie Centrum Zdrowia Psychicznego”
sp. z o.o.

KEYWORDS

- vortioxetine
- duloxetine
- depression
- antidepressants

SŁOWA KLUCZOWE

- wortioksetyna
- duloksetyna
- depresja
- leki przeciwdepresyjne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Dorota Kuczborska-Majda
„Dolnośląskie Centrum Zdrowia Psychicznego”
sp. z o.o.
Wybrzeże J. Conrada-Korzeniowskiego 18,
50-226 Wrocław, Poland
phone: +48 506066823
email: Dorota.Majda@interia.eu

ABSTRACT

Vortioxetine is a modern antidepressant with a broad receptor profile. In the US (Food and Drug Administration, FDA) and in Europe (European Medicines Agency, EMA) vortioxetine has been registered for the treatment of major depressive episodes in adults. Currently, however, trials are underway to extend the therapeutic indications for this drug. Duloxetine is a drug from the group of serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors. Its registered indications include: major depressive disorders, diabetic neuropathic pain and generalized anxiety disorder. Both duloxetine and vortioxetine are registered for the treatment of adults.

STRESZCZENIE

Wortioksetyna to nowoczesny lek przeciwdepresyjny o szerokim profilu receptorowym. Zarówno w USA (przez *Food and Drug Administration*, FDA), jak i w Europie (przez *European Medicines Agency*, EMA) wortioksetyna została zarejestrowana do leczenia dużych epizodów depresji u dorosłych. Obecnie trwają badania nad rozszerzeniem wskazań terapeutycznych tego leku. Duloksetyna to lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wskazania rejestracyjne leku obejmują: duże zaburzenia depresyjne, ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej oraz zaburzenia lękowe uogólnione. Duloksetyna podobnie jak wortioksetyna zarejestrowana jest w terapii u osób dorosłych.

Introduction

Depression is a very common chronic disease. According to some estimates, 1.2-1.5 million people suffer from depression in Poland alone. These are only estimates that refer to the reported cases although it must be considered that many ill people never consult specialists. Depression occupies a very high position on the list of disorders behind disability, causing suffering to individuals and presenting a burden the society. The 2004 European research showed that the costs of treating depression compared to the costs of treating other mental disorders were at their highest (Sobocki *et al.* 2006). However, as shown by various other research, only 1/3 of patients suffering from depression reach remission after being treated with the first drug while 1/3 are altogether resistant to drugs, showing no improvement at all after therapy with different antidepressants or their combinations (Rush *et al.* 2006).

This is the reason why research on new antidepressants is continually underway, aiming to help even larger numbers of sufferers. Adverse side effects and drug intolerance are some of the problems that need to be addressed, which is why work on new antidepressants focuses on creating substances with high safety and tolerance profile. Introducing new antidepressants is also necessary due to the changing approach to the treatment of depression. Modern antidepressant therapy aims not only at an improvement of primary symptoms but also at producing a beneficial effect to the patient's cognitive functions.

Depression – therapeutic objectives – cognitive functions

Typical symptoms of depression include lowered mood, feelings of guilt, low self-esteem, eating and sleep disorders and suicidal thoughts. Studies on the symptoms of depression show that a huge majority of patients, i.e. 94% also show deficits in cognitive functions (Conradi *et al.* 2011) during a depressive episode and 44% during remission. Patients not only experience difficulties with focusing, maintaining attention, forgetfulness but also find it difficult to make decisions, plan or perform complex tasks. This reduced ability to think or focus is one of the diagnostic criteria for a depressive episode according to ICD-10, which is why the assessment of patients' cognitive functions is an essential element of the diagnostic process, playing an important role in the monitoring of the course of treatment. The persistence of cognitive dysfunctions may indicate inadequacy or side effects of the drugs used and is of great prognostic significance.

The main objective of the treatment of depression is an improvement in terms of its primary symptoms, however, it turns out that for patients undergoing the treatment it is often even more important to eliminate the cognitive deficits that impede on their everyday normal

functioning. A study conducted by Zimmerman *et al.* demonstrated that the patients' expectations towards the treatment greatly differ from the therapeutic goals set up by psychiatrists (Zimmerman *et al.* 2006) Patients who took part in the study said that their most significant therapeutic objective was to return to the positive state of mental health, i.e. being confident, vigorous, optimistic and function well both at home and at work. Due to the fact that from the patients' point of view it is the returning to proper social and professional functioning that is one of the most important treatment objectives, it is necessary that psychiatrists pay particular attention to cognitive impairment both during the diagnostic process and when evaluating the effectiveness of therapy.

The literature review shows that cognitive deficits are too rarely recognized by psychiatrists and are not often enough the focus of therapeutic process (Jarema *et al.* 2014, Dudek, Epa 2015). Various standardized methods of the testing of cognitive functions have been developed, including the D2 test, the Rejtan joining the dots test, the Stroop test, verbal fluency test, Tower of London test (TOL), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Digit Symbol Substitution Test (DSST) and the digit repetition test (Wichniak, Wojciechowska 2016). Although these tests take time, it is worth doing them before the treatment and during the therapy in order to reach an objective assessment of the impact of the treatment on the patient's cognitive functions.

Depression with the cognitive function impairment – pharmacological treatment

A few principles need to be observed in the treatment of people suffering from depression with the deficit of cognitive functions, which is over 90% of all patients with depression. The treatment programme needs to be simple, with monotherapy preferred whenever possible and a simple single dosage of medication taken a day. The treatment also needs to be well-tolerated by patients. These criteria are met by vortioxetine and duloxetine.

Vortioxetine is a derivative of arylpiperazine. It is characterized by high oral bioavailability of about 75% and an average half-life of 57 hours (Areberg *et al.* 2012).

Metabolized in the liver with the participation of numerous cytochromes P450, vortioxetine is a multidirectional drug with high affinity to the serotonin transporter – SERT (Stenkrona *et al.* 2013). Among its most important pharmacological properties are: serotonin transporter (SERT) inhibition, partial agonism at the 5-HT1A receptor, partial agonism at the 5-HT1B receptor, 5-HT3A receptor antagonism, and 5-HT7 receptor antagonism (Bang-Andersen *et al.* 2011, Saltiel, Silvershein 2015, Celada *et al.* 2013, Bonaventure *et al.* 2007).

Reports of many clinical trials confirming the high antidepressant effectiveness of this drug can be found in the literature. The paper by Kelliny *et al.* (2015) summarizes

the effects of vortioxetine in both short- and long-term treatment of depression, concluding that the effective dose is 10 mg a day, with higher doses of 15 and 20 mg/day failing to yield significantly better results. Other studies, i.e. Henigsberg *et al.* (2012) and Jain *et al.* (2013) demonstrated that doses lower than 10 mg/day (i.e. 2.5 or 5 mg/day) are not effective.

Research on the safety of vortioxetine also yielded positive results. Katona *et al.* (2012) demonstrated that vortioxetine is safe and well tolerated by elderly patients. Also the randomized, placebo-controlled clinical trial by Baldwin *et al.* (2016) confirmed the high efficacy as well as the safety and few side effects of vortioxetine at doses (5–20 mg/day) in adults.

Table 1 presents the results of these studies, showing the adverse reactions to vortioxetine and duloxetine reported by the participating patients. A very small number of vortioxetine-treated patients who participated in the study terminated the treatment due to adverse side effects. The proportion of these patients was similar to those receiving the placebo and was significantly lower than the proportion of patients receiving duloxetine and venlafaxine (Baldwin *et al.* 2016).

Table 1 Side-effects of vortioxetine and duloxetine (Baldwin *et al.* 2016)

	Placebo	Vortioxetine 10 mg	Vortioxetine 20 mg	Duloxetine 60 mg
Nausea	8.1%	23.3%	27.8%	34.1%
Headache	13.1%	12.8%	12.5%	12.9%
Dry mouth	5.9%	5.7%	6.6%	16.6%
Dizziness	5.6%	5.4%	6.3%	12.2%
Diarrhea	5.3%	5.6%	6.0%	8.8%
Vomiting	1.1%	4.1%	4.5%	4.1%
Constipation	3.0%	3.8%	4.2%	9.7%
Sleeplessness	4.0%	3.7%	3.3%	8.1%
Drowsiness	2.4%	2.6%	3.2%	8.5%
Tiredness	2.8%	2.8%	2.4%	8.0%
Lack of appetite	1.0%	0.8%	1.8%	6.9%
Sexual dysfunction	1.0%	1.8%	1.8%	4.5%
Trembling	0.4%	0.3%	0.9%	1.9%
Blurred vision	1.0%	0.7%	0.6%	2.5%
Hyperhidrosis	1.8%	2.3%	0.5%	7.3%

Some of the adverse effects experienced during the treatment with vortioxetine are nausea (20–30%), vomiting (3–6%) and less frequently diarrhea, headaches and dizziness. The profile of side effects of this drug is similar to SSRIs. Importantly however, during the therapy with vortioxetine no sleep disorders, weight gain or sexual dysfunction have been noted. It is also safe when used in patients with glaucoma and those who are prone to bleeding after SSRIs (Adell 2010, Jacobsen *et al.* 2015).

In addition to good antidepressant effectiveness and good safety profile, vortioxetine has also a positive effect on cognitive functions. Theunissen *et al.* (2013) who studied the effects of the drug on psychomotor skills and cognitive functions demonstrated that it had no negative effect on psychomotor performance and ability to drive vehicles, which is often very important to patients. Furthermore, the FOCUS study using various diagnostic tools demonstrated that in addition to effective antidepressant effect, vortioxetine improved the patients' cognitive functions (McIntyre *et al.* 2014). It has also been proven to be effective in the prophylaxis of relapses in mood and anxiety disorders (Boulenger *et al.* 2012).

Table 2 Action profiles of duloxetine and vortioxetine

	Duloxetine	Vortioxetine
Antidepressive efficacy	Yes	Yes
Good tolerability	Yes	Yes
Anxiolytic action	Yes (registered indications)	Yes
Impact on libido	Yes	No
Improvement of cognitive functions	Yes	Yes
Interaction with alcohol	Yes? BD	No
Sudden discontinuation of treatment	No	Yes
Endocrine disorders Hypothyroidism	Yes	No
Analgesic effect	Yes	No

Table 3 Action profiles of escitalopram and vortioxetine

	Escitalopram	Vortioxetine
Antidepressive efficacy	Yes	Yes
Fast-acting	Yes	?
Good tolerability	Yes	Yes
Improvement of cognitive functions	? BD	Yes
Impact on libido	Yes	Nie
Impact on body weight	Yes	Nie

Duloxetine is also a modern antidepressant. Its mechanism of action consists in inhibiting the serotonin transporter (SERT), noradrenaline transporter (NET) and increasing the serotonergic and noradrenergic transmission. The half-life of the drug is about 12 hours. It is metabolized by means of cytochrome P450 isoenzymes. Duloxetine registered uses include the treatment of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and the treatment of pain in peripheral diabetic neuropathy in adult patients. A dose of 60 mg/day is recommended in the treatment of depression.

Clinical trials have not confirmed a better effectiveness of higher doses in patients with depressive disorders

if no satisfactory improvement was achieved with the standard doses (Emslie *et al.* 2014). Yet in anxiety disorder, the dose is usually increased from a standard 60 to 90 or even 120 mg a day if no therapeutic effect is initially observed. One clinical trial comparing duloxetine with vortioxetine showed that the antidepressant efficacy of duloxetine at a dose of 60 mg/day is comparable to the efficacy of vortioxetine at a dose of 15–20 mg. In both cases the drug's efficacy was statistically significantly higher than the placebo' (Boulenger *et al.* 2012).

Similar results were obtained by Citrome *et al.* (2016). Duloxetine's pain-inhibiting mechanism is believed to stem from strengthening the activity of descending pain-inhibiting pathways in the CNS. Its efficacy in the treatment of diabetic neuropathic pain has been demonstrated in two 12-week randomized studies (Raskin *et al.* 2005, Quilici *et al.* 2009). Among the adverse reactions mentioned by the patients during the use of the drug, apart those characteristic of vortioxetine, were: weight gain, sexual dysfunction in both women and men, excessive perspiration and the lowering of the convulsive threshold (Hughes *et al.* 2017).

Therefore, patients who are at risk of epilepsy as well as those who are sexually active or at the risk of being overweight should be considered for the treatment with vortioxetine, which should also be the drug of choice in those who study or are professionally active but experience cognitive deficits associated with depression but want to return to work or learning during the therapy. Polish experts consider vortioxetine to be the only drug available that should be used in adults for the treatment of depression with cognitive function disorder (Wichniak, Wojciechowska 2016). Duloxetine, on the other hand, is a legitimate drug for patients with depressive and anxiety disorders with accompanying neuropathic pain.

Case reports

Case 1

A female patient, aged 34 has a law degree and works in a high position in the corporate sector. Her marriage lasted a few years but ended in a divorce three years before the current incident. Her husband became absent, emotionally cold, worked abroad so the relationship ran its course. She has been now in a new relationship for approximately a year but her present partner is very orthodox in his religious beliefs and very principled. He expects her to officially annul her previous church wedding and refuses sex before marriage. The patient is anxious whether this relationship will last. She has no children and this is also a problem to her. She had never had any problems studying, she was always thought to be talented "I was always in the lead". She is now professionally successful, keeps being promoted, which on

the one hand makes her feel proud and, on the other, she is stressed as there is a lot of responsibility attached to her job. In fact her job defines her self-esteem. Her childhood memories are not very happy "there was a lot of anxiety at home", her father's alcoholism was certainly a burden to the family. Her older brother has personality problems and sees a psychiatrist. She first became ill at the university when she experienced her first depressive episode. She could not study, had to postpone her final exams, thought of leaving her studies altogether. "I was convinced it was all too hard for me".

Initially, she took advantage of psychotherapy within the DDA groups but she was then referred to a psychiatrist who diagnosed her with a depressive episode, prescribed tianeptine at 37.5 mg/d. As there was no improvement the drug was changed to escitalopram at 10 mg/d. Her symptoms got better but her difficulties with learning and thinking persisted for quite a long time. As recommended by her doctor, she took the medication for approximately one year. She consulted a psychiatrist in April this year because she had been feeling increasingly worse in the last few months. She delayed the visit to a psychiatrist as she thought it constituted a personal failure. She began psychotherapy but her therapist recommended a psychiatric consultation. The psychiatrist saw the patient suffering from the typical symptoms of depressive disorder with a considerable feelings of guilt, mainly due to her lowered intellectual faculties. She feared the consequences of wrong decisions. She felt that she was losing memory and thought even simple tasks to be too hard. She avoided contact with others fearing negative response "they will see that I am really lousy". She was unwilling to take medication again "I know that it helped once but it is pointless as I will not be able to think or function properly during the treatment". The psychiatrist considered the treatment with escitalopram as it had been effective in handling the previous depressive disorder but he took into consideration patient's difficulties in thinking and her fears regarding proper professional functioning and finally decided to use vortioxetine.

An important criterion for the choice of treatment was the drug's favorable profile as far side effects are concerned, and in particular no cognitive impairment while taking the drug. Vortioxetine at a dose of 10 mg/d was then prescribed. The control visit took place after 4 weeks. In the first week of treatment the patient felt slight dizziness which resolved in the following days of therapy. She reported a significant improvement in her well-being and only experienced slight depressive symptoms within 2–3 hours immediately after waking up. She also reported an improvement in thinking, returned to performing tasks that had seemed too difficult a month ago. During the next follow-up visit, after the 8th week of therapy, the symptoms of the depressive disorder disappeared altogether. The pharmacological treatment was maintained for 6 months while the patient also used

psychodynamic psychotherapy. The patient experienced no significant side effects during the treatment.

Case 2

A female patient, aged 50, married and a mother of an adopted child. She works as a physician in a small town. No previous illnesses reported. For the past few years she has been feeling increasingly worse, she often feels depressed and has no energy. For many years she has felt inner tension, she is unable to relax and rest, does not enjoy anything, worries a lot, she is aware that it is unnecessary but cannot help it. She worries about the child whose upbringing is problematic. Recently she has lost weight and has no appetite. She cannot focus at work, has poor memory, worries that she will start making mistakes. She lost interest in sex long time ago "I have no energy for this". She took various laboratory tests but they all came as normal. She tried to self-medicate with opipramol and tianeptine but to no effect. She thought that her difficulties with thinking were getting worse and worse. She hesitated for a long time before she decided to use psychiatric help. She was diagnosed with a mild depressive episode with anxiety symptoms. She was prescribed vortioxetine at 10 mg/d.

The decision to include vortioxetine was made for its antidepressant and anxiolytic efficacy, the lack of negative effect on cognitive functions and on libido. During the follow-up visit after 5 weeks the patient reported a distinct but incomplete improvement in her well-being. The depressive symptoms have receded, as did the difficulties in thinking and her anxiety symptoms. For the first time in many months she was happy to meet her friends. The patient did not report any side effects during the treatment, the vortioxetine therapy was therefore continued. During the next visit after 10 weeks of treatment, the patient reported a significant improvement in her well-being, her problems with thinking clearly subsided, and she reported a noticeable improvement in libido. The anxiety symptoms remained moderate. During the 12-month therapy, the patient's mental state improved. There were no significant side effects noted in her vortioxetine therapy.

Case 3

The patient is a physiotherapist, 28 years old, single, no children, lives on her own. A few years ago her father's company went bankrupt which meant that the family lost practically everything and decided to emigrate. However, the patient decided to stay in Poland. She has suffered from spinal problems since 13 years old. Diagnosed with scoliosis she underwent neurosurgical procedures twice, followed by a long rehabilitation. She was educated individually at home. She has been complaining with muscular pain of various degree for over ten years. Her pain causes

her a considerable discomfort and mental tension. Four years ago she was diagnosed with fibromyalgia, but before the diagnosis she had felt misunderstood and mistreated by doctors who, she thought, had not taken her seriously enough. In the autumn of 2012 she began to feel worse, lost all energy and felt increasingly anxious. She began her psychiatric treatment in March 2013. As her condition deteriorated she was hospitalized in a psychiatric ward and diagnosed with major depression. She left the hospital after partial improvement with the prescription of venlafaxine 225 mg/d, sodium valproate of 300 mg/d and olanzapine 10 mg/d. In 2014 she overdosed twice in the attempt to commit suicide, ended up being hospitalized in toxicological ward and again in the psychiatric ward. When in hospital she felt increasingly tired, frustrated and in pain. She was irritated, showed affective tendency to tension and psychomotor agitation. She was resigned, behaved aggressively towards hospital personnel and was constrained. During her stay, the patient's condition improved so she was discharged home in good mental state, diagnosed with mixed personality disorders and fibromyalgia. Her treatment included pregabalin at 300 mg/d, quetiapine 150 mg/d and carbamazepine at 400 mg/d. A few weeks after being discharged from the hospital the patient discontinued carbamazepine because she said it had been making her drowsy, suppressed and that she could not function properly. Quetiapine was also discontinued during the ambulatory treatment for the same reasons. The patient continued pregabalin at 450 mg/d. She was still in pain but the pain was distinctly less intense. The patient showed the symptoms of depressive disorder with low self-esteem, difficulties in thinking and functioning. She also experienced high anxiety as she feared her pain returning. The additional inclusion of doxepin in the treatment produced no results. In January 2016, duloxetine was included in the patient's treatment at 60 mg/d. Six weeks later the patient's condition was much improved, her anxiety and depressive symptoms subsided. Her pains still occur sometimes but they are not very intense and have no influence on her overall well-being. The patient continues the treatment with duloxetine at 60 mg/d and pregabalin at 450 mg/d. Her mood and her behaviour are stable. She has not tried to commit suicide or reported symptoms of anxiety. The patient's weight increased from 55 to 58 kg. She has not reported problems with libido but she has no partner and is currently not sexually active. The overall tolerance of the medication is good, though the patient complains of slight drowsiness during the day. She is professionally active, lives alone, and accepts the treatment. Any attempts to reduce the dosage of duloxetine resulted in a gradual deterioration of her mood.

Case 4

A 62-years-old retired teacher came for a consultation to a psychiatric clinic because of the depressive symptom

maintaining for 3 months. She has never been treated psychiatrically before although she has suffered from diabetes type II for 10 years and sometimes suffers from diabetes-related neuropathy in both legs. She has no other chronic diseases and does not use any stimulants. Among her prevalent depressive symptoms were a significantly lowered mood and pessimism, which the patient correlated with high anxiety and with her neuropathic pain which has intensified in recent months. The patient was offered duloxetine 60 mg/ day. The therapy resulted in an improvement in her mental condition which continued for the next 8 months during the maintenance therapy.

Discussion

All four patients whose profile was presented in this paper were treated with modern antidepressants. The first two with vortioxetine because of its antidepressant and anxiolytic efficacy and good effects on cognitive

functions. The patients were professionally active and this area of their lives was particularly important to them. What is more the treatment with vortioxetine is not associated with a significant risk of weight gain and it does not have a negative impact on libido which would have been another particularly undesirable effect to these two patients. In the other two cases, the patients were treated with duloxetine. The main reason for choosing this particular drug was its antidepressant and anxiolytic effectiveness and the fact that it acts as an analgesic. Both substances are characterized by a high safety profile and are well tolerated by patients. Besides a simple treatment regimen has a positive influence on the patient's compliance with medical recommendations. The introduction of new antidepressants broadens the therapeutic possibilities and allows for an improvement of the effectiveness of treatment in patients suffering from depression. (The action profiles of duloxetine, vortioxetine and escitalopram – the drugs discussed in the reported cases of patients are summarized in Table 2 and Table 3.)

Wstęp

Depresja to bardzo często występująca choroba przewlekła. Według szacunkowych danych w Polsce cierpi na nią 1,2–1,5 mln osób. Liczba ta jest jedynie szacunkowa, ponieważ dotyczy zgłoszonych przypadków, a pamiętać trzeba, że wielu chorujących nigdy nie trafia do specjalistów. Depresja zajmuje bardzo wysokie miejsce na liście chorób wywołujących niesprawność, stanowiąc obciążenie zarówno dla chorych, jak i dla społeczeństwa. Badania przeprowadzone w Europie w 2004 roku dowiodły, że koszty leczenia depresji były najwyższe w porównaniu z kosztami leczenia innych zaburzeń psychicznych (Sobocki i wsp. 2006). Jednak, jak wskazują wyniki badań, jedynie 1/3 pacjentów uzyskuje remisję po zastosowaniu pierwszego leku, natomiast u 1/3 pacjentów obserwuje się lekooporność, to znaczy poprawy nie ma przy zastosowaniu i połączeniu różnych leków przeciwdepresyjnych (Rush i wsp. 2006). Z tego powodu cały czas trwają badania nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi, które pomogłyby większej liczbie cierpiących pacjentów. Kolejnym problemem są działania niepożądane oraz nietolerancja leków. Dlatego prace nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi ukierunkowane są również na tworzenie substancji o wysokim profilu bezpieczeństwa i tolerancji. Wprowadzanie nowych leków przeciwdepresyjnych konieczne jest także ze względu na zmianę w podejściu do leczenia depresji. Celem nowoczesnej terapii przeciwdepresyjnej jest bowiem nie tylko poprawa w zakresie podstawowych objawów depresji, lecz również korzystny wpływ leków w zakresie funkcji poznawczych.

Depresja – cele terapeutyczne – funkcje poznawcze

Do typowych objawów depresji należą: obniżenie nastroju, poczucie winy, niska samoocena, zaburzenia łaknienia i snu oraz myśli suicydalne. Badania dotyczące objawów depresji pokazują, że u olbrzymiej liczby chorych, to jest 94% pacjentów w trakcie epizodu depresji i 44% w czasie remisji, występują deficyty funkcji poznawczych (Conradi i wsp. 2011), takich jak: trudności ze skupieniem i utrzymaniem uwagi, zapominanie, trudności w podejmowaniu decyzji, planowaniu, wykonywaniu zadań wieloetapowych i wieloczęściowych. Zmniejszona zdolność do myślenia lub skupienia się jest jednym z kryteriów diagnostycznych epizodu depresyjnego według ICD-10. Ocena funkcji poznawczych jest niezbędnym elementem procesu diagnostycznego, odgrywa również istotną rolę w monitorowaniu przebiegu leczenia. Utrzymywanie się zaburzeń funkcji poznawczych może wskazywać na nieodpowiednią skuteczność lub działania niepożądane stosowanych leków i ma tym samym duże znaczenie rokownicze.

Głównym celem leczenia depresji jest poprawa w zakresie jej podstawowych objawów, jednakże okazuje się, że dla leczonych pacjentów bardzo ważne (a często ważniejsze) jest także wyeliminowanie zaburzeń funkcji poznawczych utrudniających powrót do normalnego funkcjonowania. Badanie przeprowadzone przez Zimmermana i wsp. (2006) dowiodło, jak znacznie oczekiwania pacjentów względem terapii różnią się od celów terapeutycznych założonych przez psychiatrów. Dla uczestniczących w badaniu pacjentów najistotniejszym celem leczenia był powrót pozytywnych objawów

zdrowia psychicznego, to jest pewności siebie, wigoru, optymizmu oraz dawnego funkcjonowania w domu i pracy. Ze względu na to, że z perspektywy pacjenta powrót do prawidłowego funkcjonowania społecznego i zawodowego to jeden z najważniejszych celów leczenia depresji, konieczne jest zwrócenie uwagi przez psychiatrów na zaburzenia poznawcze zarówno podczas procesu diagnostycznego, jak i w trakcie oceny skuteczności terapii.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że dysfunkcje poznawcze są zbyt rzadko rozpoznawane przez psychiatrów i nieczęsto są celem działań terapeutycznych (Jarema i wsp. 2014, Dudek, Epa 2015). Opracowano standaryzowane metody badania funkcji poznawczych, do których należą test D2, test łączenia punktów Rejtana, test Stroop, test fluencji słownej, test Wieży Londyńskiej (TOL), test sortowania kart Wisconsin (WCST), test Symbole-Cyfr (DSST) oraz test powtarzania cyfr (Wichniak, Wojciechowska 2016). Pomimo że testy te wymagają czasu ze strony terapeuty, warto je wykonywać zarówno przed rozpoczęciem leczenia, jak i powtarzać w trakcie terapii, ponieważ dzięki nim można uzyskać obiektywną ocenę wpływu leczenia na funkcje poznawcze.

Depresja z zaburzeniami funkcji poznawczych – leczenie farmakologiczne

U osób chorujących na depresję z deficytem funkcji poznawczych, a jak przytoczono we wstępie artykułu dotyczy to ponad 90% pacjentów z depresją, w terapii należy uwzględnić kilka zasad. Schemat leczenia powinien być prosty. Jeśli to tylko możliwe, preferowana jest monoterapia, prosty schemat dawkowania leku, najlepiej w jednej dawce dziennej. Leczenie powinno być dobrze tolerowane przez pacjentów. Do leków, które spełniają te kryteria, należą między innymi **wortioksetyna oraz duloksetyna**.

Wortioksetyna to pochodna arylopiperyliny. Charakteryzuje się dużą biodostępnością po doustnym podaniu wynoszącą około 75%, oraz średnim okresem półtrwania wynoszącym 57 godzin (Areberg i wsp. 2012).

Metabolizowana jest w wątrobie przy udziale licznych cytochromów P450. Wортиoksetyna jest lekiem o wielokierunkowym działaniu charakteryzującym się dużym powinowactwem wobec transportera serotoniny – SERT (Stenkrona i wsp. 2013). Do najważniejszych właściwości farmakologicznych wortioksetyny należą: hamowanie transportera serotoniny (SERT), częściowy agonizm wobec receptora 5-HT_{1A}, częściowy agonizm wobec receptora 5-HT_{1B}, antagonizm wobec receptora 5-HT_{3A} oraz antagonizm wobec receptora 5-HT₇ (Bang-Andersen i wsp. 2011, Saltiel, Silvershein 2015, Celada i wsp. 2013, Bonaventure i wsp. 2007).

W literaturze znaleźć można opisy wielu badań klinicznych potwierdzających dużą skuteczność przeciwdepresyjną tego leku. W pracy autorstwa Kelliny'ego i wsp. (2015) podsumowano wyniki skuteczności wortioksetyny

zarówno w krótko-, jak i długoterminowym leczeniu depresji. Z tych podsumowań wynika, że skuteczną dawką jest 10 mg wortioksetyny na dobę, przy czym wyższe dawki 15 i 20 mg/dobę nie charakteryzują się istotnie lepszą skutecznością. W innych z kolei badaniach Henigsberg i wsp. (2012) oraz Jain i wsp. (2013) wykazali, że dawki niższe niż 10 mg/dobę (tj. 2,5 czy 5 mg/dobę) nie są skuteczne.

W badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania wortioksetyny lek ten wypada też bardzo pozytywnie. Katona i wsp. (2012) dowiedli, że wortioksetyna jest bezpieczna i dobrze tolerowana w populacji osób w wieku podeszłym. Również Baldwin i wsp. (2016) w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym potwierdzili dużą skuteczność, bezpieczeństwo oraz małą liczbę działań niepożądanych podczas stosowania wortioksetyny w dawkach 5–20 mg/dobę stosowanych u dorosłych. W tabeli 1 przedstawiono wyniki tych badań obrazujące działania niepożądane wortioksetyny i duloksetyny raportowane przez pacjentów uczestniczących w badaniu. Bardzo mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu, leczonych wortioksetyną przerwała terapię z powodu działań niepożądanych. Odsetek tych pacjentów był zbliżony do pacjentów otrzymujących placebo, a zdecydowanie mniejszy niż odsetek pacjentów otrzymujących duloksetynę oraz wenlafaksynę (Baldwin i wsp. 2016).

Tabela 1 Działania niepożądane wortioksetyny oraz duloksetyny (Baldwin i wsp. 2016)

	Placebo	Wortioksetyna 10 mg	Wortioksetyna 20 mg	Duloksetyna 60 mg
Mdłości	8,1 %	23,3%	27,8%	34,1%
Bóle głowy	13,1%	12,8%	12,5%	12,9%
Suchość w ustach	5,9%	5,7%	6,6%	16,6%
Zawroty głowy	5,6%	5,4%	6,3%	12,2%
Biegunka	5,3%	5,6%	6,0%	8,8%
Wymioty	1,1%	4,1%	4,5%	4,1%
Zaparcia	3,0%	3,8%	4,2%	9,7%
Bezsenna	4,0%	3,7%	3,3%	8,1%
Senność	2,4%	2,6%	3,2%	8,5%
Zmęczenie	2,8%	2,8%	2,4%	8,0%
Brak apetytu	1,0%	0,8%	1,8%	6,9%
Zaburzenia seksualne	1,0%	1,8%	1,8%	4,5%
Drżenia	0,4%	0,3%	0,9%	1,9%
Zamazanie widzenia	1,0%	0,7%	0,6%	2,5%
Nadmierna potliwość	1,8%	2,3%	0,5%	7,3%

Wśród działań niepożądanych występujących podczas leczenia wortioksetyną należy wymienić: nudności

(20–30%), wymioty (3–6%), rzadziej biegunki oraz bóle i zawroty głowy. Profil działań niepożądanych leku jest zbliżony do leków z grupy SSRI. Istotne jest natomiast, że podczas terapii wortioksetyną nie odnotowuje się zaburzeń snu, przyrostu masy ciała oraz dysfunkcji seksualnych. Lek ten jest również bezpieczny u pacjentów z jaskrą oraz u pacjentów ze skłonnością do krwawień po lekach SSRI (Adell 2010, Jacobsen i wsp. 2015).

Poza dobrą skutecznością przeciwdepresyjną oraz korzystnym profilem bezpieczeństwa wortioksetyna jest atrakcyjnym lekiem również ze względu na pozytywny wpływ na funkcje poznawcze. Theunissen i wsp. (2013) badali wpływ leku na zdolności psychomotoryczne i funkcje poznawcze. Okazało się, że lek nie wywiera negatywnego wpływu na sprawność psychomotoryczną i zdolność prowadzenia pojazdów, co jest często bardzo istotne dla leczonych pacjentów. Co więcej w badaniu FOCUS przy użyciu różnych narzędzi diagnostycznych stwierdzono, że poza skutecznym działaniem przeciwdepresyjnym wortioksetyna poprawia funkcje poznawcze leczonych pacjentów (McIntyre i wsp. 2014). Wykazano również, że wortioksetyna charakteryzuje się skutecznością w profilaktyce nawrotów zaburzeń nastroju i lękowych (Boulenger i wsp. 2012).

Duloksetyna to nowoczesny środek przeciwdepresyjny. Mechanizm działania leku polega na hamowaniu transportera serotoniny (SERT), transportera noradrenaliny (NET) oraz zwiększaniu przekaźnictwa serotonergicznego i noradrenergicznego. Czas półtrwania leku wynosi około 12 godzin, a metabolizowany jest przy udziale izoenzymów cytochromu P450. Wskazania rejestracyjne duloksetyny obejmują leczenie dużych zaburzeń depresyjnych, zaburzeń lękowych uogólnionych oraz leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych pacjentów. W terapii depresji stosuje się dawkę 60 mg/dobę. Badania kliniczne nie potwierdziły większej skuteczności wyższych dawek u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, jeśli nie uzyskano satysfakcjonującej poprawy podczas stosowania standardowych dawek (Emslie i wsp. 2014).

W przypadku zaburzeń lękowych, w razie braku efektu duloksetyny w standardowej dawce 60 mg/dobę, zaleca się zwiększenie dawki do 90 lub nawet do 120 mg/dobę. Jedno z badań klinicznych porównujące duloksetynę z wortioksetyną wykazało, że skuteczność przeciwdepresyjna duloksetyny w dawce 60 mg/dobę jest porównywalna ze skutecznością wortioksetyny w dawce 15–20 mg, w obu przypadkach wykazano skuteczność leków istotnie statystycznie wyższą niż placebo (Boulenger i wsp. 2012).

Podobne wyniki uzyskali Citrome i wsp. (2016). Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmocnieniu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w OUN. Jej skuteczność w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch trwających po 12 tygodni, randomizowanych badaniach (Raskin i wsp. 2005, Quilici i wsp. 2009). Wśród działań

niepożądanych wymienianych przez pacjentów podczas stosowania leku poza działaniami charakterystycznymi dla wortioksetyny znajdują się: przyrost masy ciała, zaburzenia funkcji seksualnych zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, nadmierna potliwość oraz obniżenie progu drgawkowego (Hughes i wsp. 2017).

Z tego też względu u pacjentów z ryzykiem padaczki, u osób aktywnych seksualnie oraz z ryzykiem nadwagi należy rozważyć zastosowanie wortioksetyny. Wortiooksetyna powinna być również lekiem z wyboru u osób uczących się i aktywnych zawodowo, z deficytem funkcji poznawczych towarzyszącym depresji, którzy podczas terapii chcą powrócić do swojej aktywności. Przez polskich ekspertów wortioksetyna została wskazana jako jedyny dostępny lek, który powinien być stosowany u dorosłych do leczenia depresji z zaburzeniem funkcji poznawczych (Wichniak, Wojciechowska 2016). Duloksetyna będzie natomiast uzasadnionym lekiem dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi z towarzyszącymi bólami neuropatycznymi.

Tabela 2 Profile działania duloksetyny i wortioksetyny

	Duloksetyna	Wortiooksetyna
Skuteczność przeciwdepresyjna	Tak	Tak
Dobra tolerancja	Tak	Tak
Działanie przeciwłękowe	Tak (wskazania rejestracyjne)	Tak
Wpływ na libido	Tak	Nie
Poprawa funkcji poznawczych	Tak	Tak
Interakcje z alkoholem	Tak? BD	Nie
Nagłe przerwanie kuracji	Nie	Tak
Zaburzenia endokrynologiczne	Tak	Nie
Niedoczynność tarczycy		
Działanie przeciwbólowe	Tak	Nie

Tabela 3 Profile działania escitalopramu i wortioksetyny

	Escitalopram	Wortiooksetyna
Skuteczność przeciwdepresyjna	Tak	Tak
Tachytymoleptyk	Tak	?
Dobra tolerancja	Tak	Tak
Poprawa funkcji poznawczych	? BD	Tak
Wpływ na libido	Tak	Nie
Wpływ na masę ciała	Tak	Nie

Opisy przypadków

Przypadek 1.

Pacjentka, lat 34, ukończyła studia prawnicze, obecnie jest pracownikiem korporacji na dość wysokim stanowisku.

Przeżyła nieudane kilkuletnie małżeństwo, które przed trzema laty zakończyło się rozwodem. Mąż z czasem stał się nieobecny, chłodny emocjonalnie, pracował w innym kraju i związek stracił sens. Od około roku jest w nowym związku, obecny partner jest ortodoksyjnie religijny i bardzo zasadniczy. Oczekuje kościelnego unieważnienia małżeństwa. Nie zgadza się na seks przed ślubem. Pacjentka jest pełna obaw, czy relacja przetrwa. Nie ma dzieci i jest to dla niej istotny problem. Nauka nigdy nie sprawiała jej trudności, uchodziła za zdolną, „zawsze byłam prymuską”. Obecnie odnosi sukcesy zawodowe, awansuje co z jednej strony jest powodem dumy, ale jednocześnie wywołuje stres w związku z dużą odpowiedzialnością. Praca jest dla pacjentki bardzo istotnym wyznacznikiem własnej wartości. Źle wspomina dzieciństwo: „to był niespokojny dom”, dużym obciążeniem była choroba alkoholowa ojca. Starszy brat „ma problemy z osobowością” i korzysta z pomocy psychiatrycznej. Kłopoty ze zdrowiem rozpoczęły się podczas studiów, przeżyła wówczas epizod depresyjny, nie mogła się uczyć, musiała przełożyć końcowy egzamin, myślała nawet o przerwaniu studiów: „byłam przekonana, że to dla mnie zbyt trudne”.

Początkowo korzystała z pomocy psychoterapeutycznej w ramach grup DDA, a następnie została skierowana do psychiatry. Rozpoznano epizod depresyjny, zalecono tianeptynę w dawce 37,5 mg/d, ale z powodu braku poprawy po 5 tygodniach zmieniono lek na escitalopram 10 mg/d. Objawy depresyjne wycofały się dość szybko, pamięta jednak, że trudności z uczeniem się i myśleniem utrzymywały się dość długo. Lek zgodnie z zaleceniem lekarza stosowała przez około rok. Ponownie zgłosiła się do psychiatry w kwietniu z powodu nawrotu złego samopoczucia, od kilku miesięcy czuła się coraz gorzej. Długo zwlekała z decyzją o wizycie u psychiatry, ponieważ przeżywała to jako porażkę życiową. Podjęła psychoterapię, ale psycholog zaleciła również konsultację psychiatryczną. Podczas wizyty ujawniała typowe objawy zespołu depresyjnego ze znacznym poczuciem winy, głównie w związku z ograniczoną sprawnością intelektualną. Obawiała się konsekwencji błędnie podejmowanych decyzji. Miała wrażenie, że traci pamięć i nawet proste zadania ją przerastają. Obawiając się negatywnej oceny, unikała kontaktów z ludźmi: „zobacz, jaka naprawdę jestem kiepska”. Raczej niechętnie myślała o ponownym włączeniu leku: „wiem, że lek mi kiedyś pomógł, ale myślę, że leczenie nie ma sensu, ponieważ w trakcie i tak nie będę mogła sprawnie funkcjonować”. Rozważano ponowne włączenie escitalopramu, ponieważ lek skutecznie usunął objawy wcześniejszego epizodu depresyjnego, jednak z uwagi na występujące podczas kuracji trudności w myśleniu i obawy pacjentki co do możliwości sprawnego funkcjonowania zawodowego, zdecydowano o włączeniu wortioksetyny. Ważnym kryterium wyboru leku był korzystny profil działań niepożądanych wortioksetyny, a w szczególności brak zaburzeń poznawczych w trakcie przyjmowania

leku. Zalecono wortioksetynę w dawce 10 mg/d. Wizyta kontrolna odbyła się po 4 tygodniach. W pierwszym tygodniu leczenia odczuwała niewielkie zawroty głowy, które ustąpiły w kolejnych dniach terapii. Zgłaszała istotną poprawę samopoczucia, objawy depresyjne utrzymywały się w niewielkim nasileniu wyłącznie w ciągu 2–3 godzin zaraz po obudzeniu się. Pacjentka odczuwała poprawę w zakresie myślenia. Wróciła do zadań, które jeszcze miesiąc temu wydawały się jej zbyt trudne. Podczas kolejnej wizyty kontrolnej, po ósmym tygodniu terapii objawy zespołu depresyjnego ustąpiły. Leczenie farmakologiczne utrzymywano przez 6 miesięcy, równoległe pacjentka korzystała z psychoterapii psychodynamicznej. Podczas kuracji nie występowały istotne objawy niepożądane.

Przypadek 2.

Pacjentka, lat 50, mężatka, matka adoptowanego dziecka. Pracuje jako lekarz w małej miejscowości. Bez istotnej przeszłości chorobowej. Od kilku lat czuje się wyraźnie gorzej, często bywa przygnębiona i pozbawiona energii. Od wielu lat stale odczuwa napięcie wewnętrzne, ma wrażenie, że jest spięta, nie potrafi się rozluźnić i odpocząć, nic jej nie cieszy, obawia się przyszłości, martwi się wszystkim, ma świadomość, że często niepotrzebnie. Niepokoi się o dziecko, które sprawia liczne problemy wychowawcze. Ostatnio schudła i nie ma apetytu. W pracy nie potrafi się skupić, traci pamięć, boi się, że zacznie robić błędy. Seks przestał ją interesować już dawno temu, „nie mam na to siły”. Zrobiła różne badania laboratoryjne, które nie wykazały istotnych odchyśleń od normy. Podejmowała próby leczenia, sama aplikowała sobie opipramol i tianeptynę, jednak leki nie pomagały i miała wrażenie, że pogłębiają trudności w myśleniu. Po długich wahaniach postanowiła w końcu skorzystać z pomocy psychiatrycznej. Rozpoznano łagodny epizod depresyjny z objawami lękowymi. Zalecono wortioksetynę w dawce 10 mg/d. Decyzja o włączeniu wortioksetyny została podjęta z uwagi na skuteczność przeciwdepresyjną i przeciwłękową leku, brak negatywnego wpływu na funkcje poznawcze oraz libido. Podczas wizyty kontrolnej po 5 tygodniach odnotowano wyraźną, chociaż niepełną poprawę samopoczucia. Wycofały się objawy depresyjne, utrzymywały się trudności w myśleniu oraz objawy lękowe. Po raz pierwszy od wielu miesięcy z przyjemnością spotkała się ze znajomymi. Pacjentka nie zgłaszała działań niepożądanych w trakcie leczenia. Utrzymano terapię wortioksetyną. Podczas kolejnej wizyty po 10 tygodniach leczenia pacjentka zgłaszała znaczną poprawę samopoczucia, ustąpiły problemy z myśleniem, relacjonowała zauważalną poprawę libido. W niewielkim nasileniu utrzymywały się objawy lękowe. W trakcie 12-miesięcznej terapii utrzymywała się poprawa stanu psychicznego. Nie występowały istotne działania niepożądane leku.

Przypadek 3.

Pacjentka, lat 28, panna, bezdzietna, mieszka samodzielnie, z wykształcenia fizjoterapeutka, pracuje w wyuczonym zawodzie. Przed kilkoma laty w wyniku bankructwa firmy ojca rodzina utraciła praktycznie cały majątek i postanowiła wyemigrować, pacjentka zdecydowała jednak, że zostanie w Polsce.

Od 13. roku życia miała problemy z kręgosłupem, rozpoznano skoliozę, była dwukrotnie operowana neurochirurgicznie, następnie przechodziła długotrwałą rehabilitację. Obowiązek szkolny realizowała głównie w ramach indywidualnego toku nauczania. Od ponad dziesięciu lat skarży się na dolegliwości bólowe mięśni o zmiennym nasileniu i lokalizacji, bóle powodują znaczny dyskomfort i uczucie napięcia psychicznego. Przed czterema laty rozpoznano fibromialgię, do czasu ustalenia diagnozy czuła się nierozumiana przez lekarzy i niewłaściwie traktowana przez „służbę zdrowia”, jest przekonana, że „choroba jest mało znana, a jej objawy lekceważone”. Jesienią 2012 roku, doszło do wyraźnego pogorszenia samopoczucia z utratą sił i uczuciem nasilonego niepokoju wewnętrznego. Leczenie psychiatryczne rozpoczęła w marcu 2013 roku. Z uwagi na zły stan psychiczny została przyjęta do szpitala psychiatrycznego, gdzie postawiono rozpoznanie epizodu ciężkiej depresji. Wypisano ją w stanie częściowej poprawy, zalecając wenlafaksynę w dawce 225 mg/d; walproinian sodu – 300 mg/d oraz olanzapinę – 10 mg/d.

W grudniu 2014 roku w związku z utrzymującym się złym samopoczuciem dwukrotnie, w celach samobójczych, nadużyła leków, co zakończyło się hospitalizacjami w oddziale ostrych zatruć i kolejną hospitalizacją w oddziale psychiatrycznym. Podczas pobytu w szpitalu zgłaszała objawy narastającego zmęczenia, bólu i frustracji. Opisano też drażliwość nastroju, afekt skłonny do napinania się, pobudzenie psychomotoryczne. Wypowiadała treści rezygnacyjne, zachowywała się agresywnie wobec personelu, co wymagało zabezpieczenia mechanicznego. W trakcie pobytu stan chorej uległ poprawie, wypisano ją do domu w dobrym stanie psychicznym z rozpoznaniem mieszanych zaburzeń osobowości oraz fibromialgii, zalecono stosowania pregabaliny 300 mg/d; kwetiapiny 150 mg/ i karbamazepiny w dawce 400 mg/d. Pacjentka kilka tygodni po wypisie odstawiła karbamazepinę, twierdząc, że po leku jest senna, stłumiona i nie może normalnie funkcjonować, z tego samego powodu w ramach leczenia ambulatoryjnego stopniowo odstawiono kwetiapinę. Kontynuowano leczenie pregabalina w dawce 450 mg/d. Dolegliwości bólowe utrzymywały się, chociaż w wyrażnie mniejszym nasileniu. Pacjentka ujawniała objawy zespołu depresyjnego z niską samooceną, skarżyła się na trudności w myśleniu i funkcjonowaniu, doświadczała również silnego lęku przed nawrotami bólu. Próby wprowadzenia dodatkowo doksepiny nie przyniosły poprawy. W styczniu 2016 roku zalecono wprowadzenie duloksetyny w dawce do 60 mg/d, w ciągu

6 tygodni stan chorej uległ wyraźnej poprawie, wycofały się objawy lękowe i depresyjne, objawy bólowe występują okresowo w niewielkim nasileniu bez istotnego wpływu na samopoczucie pacjentki. Kontynuuje leczenie duloksetyną w dawce 60 mg/d i pregabalina w dawce 450 mg/d. W trakcie leczenia utrzymuje się wyrównany nastrój, nie występowały zaburzenia zachowania, nie podejmowała prób samobójczych, nie zgłaszała objawów lękowych. Masa ciała w trakcie leczenia wzrosła z 55 do 58 kg, nie zgłaszała zaburzeń libido, ale nie ma partnera i nie utrzymuje kontaktów seksualnych. Ogólnie tolerancję leku można ocenić jako dobrą, pacjentka skarży się jedynie na niewielką senność w ciągu dnia. Jest aktywna zawodowo, samodzielnie mieszka, akceptuje stosowane leczenie. Próby redukcji dawek duloksetyny powodowały stopniowe pogorszenie nastroju.

Przypadek 4.

62-letnia, emerytowana nauczycielka zgłosiła się do poradni zdrowia psychicznego z powodu objawów depresyjnych utrzymujących się od trzech miesięcy. Pacjentka dotychczas nie była leczona psychiatrycznie. Od 10 lat choruje na cukrzycę typu 2 i z tego powodu cierpi okresowo na neuropatię cukrzycową w zakresie obu kończyn dolnych. Nie podaje innych chorób przewlekłych, nie stosuje żadnych używek. Z dominujących objawów depresyjnych u pacjentki na uwagę zasługuje znaczne obniżenie nastroju i pesymizm, który pacjentka koreluje z dużym niepokojem i lękiem dotyczącym nasilających się w ostatnich miesiącach bólów neuropatycznych. W terapii pacjentce zaproponowano duloksetynę 60 mg/dobę. W trakcie terapii uzyskano poprawę stanu psychicznego, która utrzymywała się przez kolejne 8 miesięcy podczas terapii podtrzymującej.

Komentarz

U omówionych pacjentów zdecydowano o zastosowaniu nowoczesnych leków przeciwdepresyjnych. W dwóch pierwszych przypadkach prowadzono leczenie wortioksetyną. Wybór tego leku podyktowany był jego skutecznością przeciwdepresyjną i przeciwlękową oraz korzystnym wpływem na funkcje poznawcze, gdyż pacjentki są aktywne zawodowo i jest to dla nich ważny obszar życia. Poza tym leczenie wortioksetyną nie wiąże się z istotnym ryzykiem przyrostu masy ciała i nie wykazuje negatywnego wpływu na libido, co byłoby dla obu pacjentek istotnym, niekorzystnym objawem niepożądanym. W dwóch kolejnych przypadkach zdecydowano o włączeniu do terapii duloksetyny. Głównym powodem wyboru tego leku była jego skuteczność przeciwdepresyjna i przeciwlękowa oraz to, że działa ona również przeciwbólowo. Obie substancje charakteryzują się wysokim profilem bezpieczeństwa i dobrą tolerancją terapii. Prosty schemat

leczenia pozytywnie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich. Wprowadzenie nowych leków przeciwdepresyjnych poszerza możliwości terapeutyczne i pozwala na poprawę skuteczności leczenia pacjentów cierpiących

z powodu depresji. (Profile działania duloksetyny, wortioksetyny oraz escitalopramu – leków diskutowanych w opisywanych przypadkach pacjentów podsumowano w tabeli 2 i tabeli 3.)

The article is sponsored by the Lundbeck company. / Artykuł jest sponsorowany przez firmę Lundbeck.

Conflict of interest was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: PB, DK-M – a shared workload at all stages of writing the article / praca wspólna na wszystkich etapach powstawania artykułu.

References / Piśmiennictwo

- Adell A. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs* 2010; 13: 900–910.
- Areberg J, Sogaard B, Hojer AM. The clinical pharmacokinetics of LuAA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 198–205.
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I *et al.* The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 242–252.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M *et al.* Discovery of 1-(2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl)piperazine (Lu AA21004): novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011; 54: 3206–3221.
- Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L *et al.* Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₇ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 690–698.
- Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1408–1416.
- Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* 2013; 27: 703–716.
- 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.
- Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3 year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165–1174.
- Dudek D, Epa R. Zaburzenia funkcji poznawczych-istotny wymiar depresji. *Psychiatria po Dyplomie* 2015; 3: 8–14.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 5 (24): 170–179.
- Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 953–959.
- Hughes S, Lacasse J, Fuller RR, Spaulding-Givens J. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants. *Psychiatry Res* 2017; 9 (255): 78–86.
- Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y. 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: 2036–2048.
- Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 313–321.
- Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Dysfunkcje poznawcze w depresji – nieoszacowany objaw czy nowy wymiar? *Psychiatr Pol* 2014; 48: 1105–1116.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 215–223.

18. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM *et al.* Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder; an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Mang* 2015; 11: 1193–1212.
19. McIntyre RS, Lophaven S., Olsen CK.: A randomized, double-blind trial of 2,5 mg and 5 mg vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1557–1567.
20. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M *et al.* Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009; 9: 6.
21. Raskin J, Pritcett YL, Wang F *et al.* A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Acad Pain Med* 2005; 6: 346–356.
22. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STARD report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
23. Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 875–888.
24. Sobocki P, Jansson B, Angst J *et al.* Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 87–98.
25. Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. %-HTT and 5-HT1A receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (LuAA21004). Pet study in control subkecks. *Eur Neuropharmacol* 2013; 23: 1190–1198.
26. Theunissen EL, Street D, Hojer AM *et al.* A randomized trial on the acute and steady-state effects of new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 493–501.
27. Wichniak A, Wojciechowska K. Zaburzenia poznawcze – zbyt rzadko dostrzegany objaw depresji. *Psychiatria* 2016; 5: 3–7.
28. Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak M, Attiullah N, Boerescu D. How should remission from depression be defined? The depressed patient’s perspective. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 148–150.