

Depresja u osób starszych – pozycja wortioksetyny

Depression in the elderly – the position of vortioxetine

Milena Staniec-Kutera, Napoleon Waszkiewicz

Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(4): 91–104

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.135565>

Streszczenie

W Polsce u prawie 25% seniorów występują nasilające się z wiekiem objawy depresyjne. Wpływają one destrukcyjnie na zdrowie psychiczne, w tym również na funkcje poznawcze, a także na sprawność fizyczną czy rolę w społeczeństwie. Skutkuje to podążaniem w kierunku niepełnosprawności i rezygnacją z życia. Występowanie chorób somatycznych, tak rozpowszechnionych w tej populacji, jest jednym z istotnych czynników ryzyka pojawienia się depresji, wpływających w znaczący sposób na rozpoczęcie właściwego leczenia. Z tego powodu włączane farmaceutyki powinny się cechować wysokim bezpieczeństwem stosowania, niskim ryzykiem interakcji oraz dobrym profilem tolerancji.

Niezwykle ważne w leczeniu zaburzeń depresyjnych (*major depressive disorder* – MDD) u osób starszych jest także, jednocześnie z redukcją objawów depresyjnych, prokognitywne działanie leku przeciwdepresyjnego.

Chociaż depresja jest częstym zjawiskiem u pacjentów z demencją, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w tej populacji są ograniczone. Wortioksetyna działa jako modulator aktywności receptora 5-HT oraz jako inhibitor transportera 5-HT, wpływając tym samym na aktywność kilku układów neuroprzebieżników biorących udział w regulacji nastroju i funkcji poznawczych, w tym nie tylko układu serotonergicznego, lecz także układu noreadrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, kwasu γ -aminomasłowego i glutaminianu.

W przypadku starszych pacjentów chorujących na zaburzenia depresyjne szczególnie atrakcyjnymi cechami wortioksetyny mogą być: widoczny brak sedacji, brak zmiany masy ciała, niepokojących zmian parametrów życiowych czy parametrów elektrokardiogramu oraz niskie ryzyko interakcji lekowych czy występowania dotkliwych działań niepożądanych.

Wortioksetyna ma korzystny wpływ na sprawność psychomotoryczną i poznawczą, co może się przełożyć na dodatkowe korzyści w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Substancja ta jest skuteczna w znoszeniu objawów depresji, w tym zaburzeń funkcji poznawczych, a także bezpieczna, co ma istotne znaczenie przy wprowadzaniu leku u osób starszych. Wortioksetyna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu depresji u osób starszych przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) oraz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Polskie Towarzystwo Psychiatryczne dodatkowo zaleca stosowanie tej substancji jako leku pierwszego wyboru w leczeniu depresji u pacjentów z towarzyszącymi chorobami somatycznymi.

Słowa kluczowe: depresja, osoby starsze, farmakoterapia.

Abstract

In Poland, almost 25% of seniors experience symptoms of depression, which worsen with age. This has a devastating impact on mental health, including cognitive function, physical function and role in society. This results in striving for disability and giving up on life. The occurrence of somatic diseases, so common in this population, is one of the

Autor do korespondencji:

lek. Milena Staniec-Kutera, Klinika Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, e-mail: mstaniec.psychiatria@gmail.com

important risk factors for depression, which significantly influences the initiation of appropriate treatment. Therefore, the incorporated pharmaceuticals should be characterized by high safety of use, low risk of interactions and good tolerance profile.

The pro-cognitive effect of an antidepressant is also extremely important in the treatment of major depressive disorder (MDD) in older people, as cognitive impairment may persist despite the disappearance of the patient's depressive symptoms.

Although depression is common in patients with dementia, data on the effectiveness and safety of antidepressants in this population is limited. Vortioxetine acts as a modulator of 5-HT receptor activity and as an inhibitor of the 5-HT transporter, influencing the activity of several neurotransmitter systems involved in the regulation of mood and cognition, as the serotonergic system, but also the norepinephrine, dopamine and histamine, acetylcholine, gamma-aminobutyric acid and glutamate and opioids.

For older patients suffering from depressive disorders, particularly attractive features of vortioxetine include the marked lack of sedation, weight changes, changes in vital signs or electrocardiogram parameters, as well as the low risk of intersegmental interactions or serious side effects. Vortioxetine has a positive effect on psychomotor and cognitive performance, which may translate into additional benefits related to the safety of this drug compared to other antidepressants. This substance is both effective in alleviating the symptoms of depression, including cognitive impairment, and safe, which is important when introducing the drug to older people. Vortioxetine is recommended as a first-line drug in the treatment of depression in older people by both the Polish Psychiatric Association (PTP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). PTP additionally recommends the use of this substance as the first-line drug in the treatment of depression in patients with concomitant somatic diseases.

Key words: depression, elderly, drug therapy.

Depresja u osób starszych – jednostka chorobowa i jej rozpowszechnienie w tej populacji

Zaburzenia depresyjne nawracające czy też epizody depresyjne charakteryzują się zaburzeniami nastroju i emocji, jak również istotnymi nieprawidłowościami w funkcjonowaniu jednostki na poziomie zawodowym, społecznym czy edukacyjnym. Depresja stanowi niejednokrotnie podłoże cierpienia z powodu swoistej niepełnosprawności, wycofania z życia społecznego, niezdolności do pełnienia wyznaczonych ról. W populacji seniorów przejście na emeryturę implikuje ogromne zmiany w dotychczasowym życiu społecznym. Skłania to osoby starsze do poszukiwania większej liczby kontaktów poza pracą. Niestety nie każda osoba takie relacje nawiąże. Wielu seniorów pozostaje w osamotnieniu, często także w żałobie po stracie osób bliskich [1].

Zaburzenia depresyjne nawracające (*major depressive disorder* – MDD) u osób starszych stanowią rosnący problem zdrowia publicznego z uwagi na starzenie się populacji ogólnoswiatowej. W 2015 r. odsetek osób po 55. roku życia na świecie wynosił 16,9%. Szacuje się, że do 2050 r. będzie wynosił 27% [2].

W Polsce, zwłaszcza w ostatnich latach, również obserwowany jest systematyczny wzrost udziału osób starszych w populacji. W 2021 r. wskaźnik demogra-

ficzny osób starszych wzrósł do poziomu 28,9 (z 28,1 w 2020). Według prognozy GUS osoby w wieku 60 lat i więcej w 2050 r. mają stanowić ok. 40% ogółu ludności Polski [3]. Światowa Organizacja Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) szacuje, że na zaburzenia depresyjne nawracające choruje ok. 7% osób powyżej 60. roku życia na świecie [4]. Jak podają statystyki, depresja jest częstym problemem zdrowotnym wśród osób starszych w Polsce. Zgodnie z badaniem PolSenior 2, przeprowadzonym w latach 2016–2020, 23% tej populacji cierpi na zaburzenia depresyjne, a ryzyko ich wystąpienia wzrasta wraz z wiekiem. Podobne wyniki uzyskano w badaniach PolSenior 1 (z lat 2007–2012) i WOBASZ (z lat 2003–2005), które wykazały, że depresja dotyka 20–33% osób powyżej 55. roku życia. W badaniu EZOP, obejmującym ludzi poniżej 65 lat, tylko 4% uczestników spełniało kryteria dużej depresji [5].

Jednocześnie uważa się, że depresja wśród osób starszych występuje rzadziej niż w populacji ogólnej i nie jest fizjologiczną konsekwencją starzenia się. W wielu badaniach, m.in. w populacji amerykańskiej, częstość występowania dużej depresji w starszym wieku wyniosła tylko 1% i była istotnie niższa w porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi [6]. Łagodniejsze formy depresji w jednym z tych badań stwierdzono jednak aż u 25% uczestników w starszym wieku [6].

Jak można zauważyć, powyższe dane nie są jednorodne. Tak dużą heterogenność wyników tłumaczy się różnorodnością uwarunkowań społeczno-ekonomicznych, różnym sposobem doboru uczestników, odrębnym sposobem pomiaru wynikającym z użycia różnych narzędzi diagnostycznych, a także trudnościami diagnostycznymi wynikającymi z odmienności przebiegu depresji wieku podeszłego, tj. dominacji w obrazie klinicznym innych objawów, takich jak lęk, obniżenie funkcji poznawczych czy skargi natury somatycznej, a także dezorientującym stosowaniem pojęcia „depresja” – tak dla opisu pełnoobjawowego zespołu klinicznego, jak i izolowanego objawu – obniżenia nastroju.

Charakter przebiegu MDD w populacji osób starszych

Etiologia i czynniki ryzyka

Depresję w starszym wieku cechuje wieloczynnikowe uwarunkowanie. U jej podłoża leżą czynniki somatogenne, endogenne i psychogenne. Statystycznie objawy zespołów depresyjnych występują z większą częstością wraz z wiekiem, częściej u kobiet, osób z wykształceniem podstawowym, zamieszkujących tereny wiejskie, jak również pracujących jako rolnicy czy pracownicy fizyczni [5]. Do czynników ryzyka depresji u osób starszych zalicza się także:

- zmiany morfologiczne i czynnościowe w starzejącym się mózgu, co warunkuje zmniejszenie ilości neuronów przy wzroście ilości komórek gwałtownych oraz zmniejszenie neurotransmisji, syntezy neuroprzekazników i ilości miejsc receptorowych;
- zaburzenia funkcji poznawczych;
- zmniejszoną wydolność fizyczną, nie tylko u osób chorych przewlekłe;
- cechy osobowości i zachowania, takie jak neurotyczność, skłonności hipochondryczne – nasilające się z wiekiem;
- przewlekły, permanentny stres i zmniejszone możliwości utrzymania homeostazy starzejącego się organizmu;
- wielochorobowość, zwłaszcza przewlekłe zespoły bólowe, nadciśnienie, cukrzyca, nowotwory, przebyte zawał/udar, urazy powodujące niepełnosprawność. Obserwowano również odwrotną zależność – obecność objawów depresyjnych może pogarszać przebieg chorób somatycznych (np. cukrzyca i chorób układu krążenia) oraz wpływać negatywnie na współpracę pacjentów w trakcie leczenia. Nie bez znaczenia jest również ryzyko wpływu niektórych leków na zaburzenia nastroju, m.in. steroidów, leków przeciwcukrzycowych, leków na nadciśnienie;

- czynniki socjodemograficzne oraz psychologiczne, tj. zmiana pełnionych dotychczas ról, poczucie osamotnienia, utrata bliskich osób, często przedłużona żałoba z uwagi na brak perspektyw, niepełnosprawność, zapotrzebowanie na pomoc, czynniki finansowe – zubożenie [5].

Nie ma jednej spójnej koncepcji, która by wyjaśniała przyczyny zaburzeń nastroju u osób starszych, ponieważ ich patomechanizm jest bardzo złożony. Spośród wielu poglądów dotyczących różnych czynników patogenetycznych na uwagę zasługują dwie koncepcje, które wzajemnie się nie wykluczają. Jedna z nich podkreśla znaczenie czynników naczyniowych, a druga czynników zapalnych [7–9].

Według pierwszej koncepcji depresyjne zaburzenia nastroju często towarzyszą chorobom zaburzającym krążenie mózgowe. Nieprawidłowy przepływ krwi w mózgu wpływa na obraz kliniczny, przebieg tych zaburzeń i rokowanie. Badania pokazują, że przebyte udary, występujące uszkodzenia naczyń mózgowych, hiperintensywne obszary w istocie szarej podkorowej oraz głębokich warstwach istoty białej i w lokalizacji przykomorowej pozytywnie korelują z występowaniem zaburzeń depresyjnych [7].

Druga koncepcja wskazuje na rolę mechanizmów zapalnych w powstawaniu zaburzeń nastroju u osób starszych. Według niej zarówno zmiany biologiczne związane z wiekiem, jak i często występujące inne choroby prowadzą do zaburzenia równowagi układu immunologicznego. Z wiekiem bariera krew–mózg traci swoją szczelność, co warunkuje translokację białek z krwi do przestrzeni płynowej mózgu i wywołanie reakcji zapalnej. Potwierdzeniem tego procesu jest zwiększona aktywność mikrogleju w badaniu tomografii pozytonowej [8]. Inne badania wykazały, że podwyższone poziomy obwodowych markerów zapalnych dodatnio korelują z nasileniem objawów depresji [9].

Obraz kliniczny

Zespoły depresyjne należą do najczęstszych zaburzeń psychicznych w wieku podeszłym, a mimo to często pozostają nierozpoznane i nieleczone. Trudności w postawieniu właściwej diagnozy mogą wynikać z odmienności obrazu klinicznego oraz błędnych przekonań, że objawy depresyjne stanowią nierozłączny element procesu starzenia. Stereotypy dotyczące starości jako gorszego, mało optymistycznego i ostatniego okresu w życiu wpływają na fałszywe postrzeganie zaburzeń nastroju jako nieuniknionych i nieuleczalnych, również przez samych seniorów [10].

Poszukując objawów epizodu depresyjnego u osoby starszej, należy pamiętać, że dolegliwości zgłaszane przez pacjentów mogą nie w pełni korespondować z przyjętymi w klasyfikacjach kryteriami diagnostycznymi. Rodzi to ryzyko przeoczenia tego zaburzenia w tej grupie wiekowej.

Oczywiście, zgodnie z opinią większości badaczy, główne kryterium rozpoznania epizodu depresyjnego – obniżenie nastroju czy utrata zainteresowań – jest spełnione także u seniorów, choć nie musi ono dominować w obrazie klinicznym. Większa różnorodność występuje natomiast wśród pozostałych objawów w zależności od nasilenia czynników sprzyjających depresji.

W porównaniu z młodszymi grupami wiekowymi depresja u osób starszych cechuje się:

- silniej zaznaczonymi zaburzeniami funkcji poznawczych (tzw. pseudodemencja);
- odmienną ekspresją lęku – w przeciwieństwie do obrazu lęku u osób młodych, który manifestuje się w sposób jawny i bezpośredni, u osób starszych przybiera formę zamartwiania się, bezzasadnych obaw, przedłużonego czuwania, pobudzenia psychoruchowego (tzw. agitacji), problemów z koncentracją uwagi i pamięcią. Często wyraża się jedynie poprzez objawy somatyczne, tj. zmęczenie, kołatanie serca, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie duszności, hiperwentylację, wzmożoną potliwość, bóle głowy, mięśni, wymioty, biegunkę, dolegliwości żołądkowe i wiele innych;
- nasiloną somatyzacją – liczne skargi na dolegliwości bólowe mimo braku obiektywnego potwierdzenia w badaniach;
- ogarniającym poczuciem bezradności;
- istotnym zmniejszeniem motywacji i energii;
- drażliwością, wybuchowością;
- zaniedbywaniem własnych potrzeb, życia towarzyskiego, zainteresowań [10].

Istotną cechą epizodów depresyjnych u osób starszych, zwłaszcza będących częścią zaburzenia depresyjnego nawracającego, jest większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów psychotycznych w postaci np. urojeń winy, kary, urojeń nihilistycznych (zespołu Cotarda) [10].

Trudności diagnostyczne

Jak wiemy, depresja jest zespołem objawów, jej obraz kliniczny nie jest jednorodny, ale jednostkowo zmienny pod względem występowania i nasilenia danej dolegliwości. U osób starszych istnieją dodatkowo liczne czynniki utrudniające postawienie właściwej

diagnozy, objawy wielu chorób wzajemnie się przenikają. Dla przykładu – męczliwość i spadek aktywności mogą być przypisywane chorobom układu krążenia lub narządu ruchu; zaburzenia funkcji poznawczych, pogorszenie pamięci, zdolności myślenia, koncentracji uwagi, apatia mogą wynikać zarówno z otępienia, jak i z zaburzeń depresyjnych. Objawy depresyjne u osób starszych mogą się wyrażać np. w postaci utraty łaknienia, co implikuje przeprowadzenie diagnostyki w kierunku zaburzeń żołądkowo-jelitowych, włączenie leków prokinetycznych, zwiększających apetyt czy regulujących pH soku żołądkowego.

Z drugiej jednak strony obecność objawów depresyjnych nie zawsze determinuje rozpoznanie u pacjenta depresji. Często stany somatyczne, np. zaburzenia elektrolitowe, zakażenia, zmiany hormonalne, nowotwory, mogą swoim obrazem klinicznym przypominać zaburzenia nastroju i pozostawać nierozpoznane. Warto wspomnieć także o naturalnych stanach psychologicznych, takich jak żałoba, które nie są podstawą rozpoznania zaburzeń depresyjnych. Obniżenie nastroju jest naturalną konsekwencją utraty bliskiej osoby, a w postawieniu właściwej diagnozy może pomóc obecność czynnika sprawczego, do którego pacjent często powraca w swoich wypowiedziach. W przypadku kiedy reakcja żałoby jest głęboka, przewlekająca się, kiedy pojawia się obniżenie napędu psychoruchowego, obniżenie poczucia swojej wartości, kiedy w wypowiedziach pacjenta pojawiają się treści nedorzeczne, pragnienie śmierci, myśli samobójcze, uporczywe, nasilone poczucie winy prowadzące do zaburzeń codziennego funkcjonowania, należy wziąć pod uwagę wystąpienie epizodu depresji [10].

Konsekwencje depresji u osób starszych

Do konsekwencji depresji należą: zmniejszenie liczby lat przeżytych w zdrowiu, zwiększenie chorobowości i śmiertelności, zwiększenie korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej i wzrost kosztów leczenia. Należy także pamiętać o ryzyku samobójstwa, które u seniorów jest większe niż u osób młodszych, szczególnie u mężczyzn [11].

Zaburzenia funkcji poznawczych w przebiegu MDD u osób starszych

Nieodłączną częścią depresji są zaburzenia funkcji poznawczych. Zwłaszcza u osób starszych są one jednym z dominujących objawów zaburzeń depresyjnych i znacznie pogarszają jakość życia. Z drugiej strony otępienie jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi depresji [12].

Opieka nad pacjentami z depresją w praktyce klinicznej skupia się głównie na objawach afektywnych zarówno pod względem diagnozy, jak i farmakoterapii. Lekarze psychiatry często uważają, że dysfunkcje poznawcze są tylko konsekwencją zaburzeń nastroju, i nie zwracają na nie wystarczającej uwagi. Zaburzenia czynności poznawczych są jednak endofenotypami depresji – pomagają odkryć genetyczne przyczyny choroby i stanowią połączenie między objawową a przyczynową perspektywą depresji [13].

Dysfunkcje poznawcze znacznie pogarszają codzienne funkcjonowanie pacjentów z depresją. Pojawiają się one już w pierwszym epizodzie choroby, a ich nasilenie zależy od ciężkości depresji, liczby hospitalizacji, wieku i wykształcenia pacjentów. Nie wycofują się nawet po znacznej poprawie innych objawów depresyjnych. W depresji występują dwa rodzaje deficytów poznawczych: „zimne” (nieemocjonalne) i „gorące” (emocjonalne). Deficyty „zimne” utrzymują się w remisji i wiążą się z gorszą odpowiedzią na leki przeciwdepresyjne [13]. Zgodnie z literaturą otępienie jest czynnikiem ryzyka wystąpienia depresji, natomiast obecne objawy depresyjne znacząco pogarszają zdolności poznawcze. Powstaje samonapędzający się mechanizm błędnego koła prowadzący do stopniowego pogarszania stanu pacjenta, wycofania z życia, niepełnosprawności. Dlatego tak ważne jest, zwłaszcza u starszych osób, aby leki stosowane w leczeniu depresji miały również działanie prokognitywne [10].

Terapia zaburzeń depresyjnych u osób starszych

Rozpoznanie depresji jako zespołu klinicznego umożliwia podjęcie wspólnie z pacjentem decyzji o leczeniu, w tym o leczeniu farmakologicznym i psychoterapii. Postęp medycyny i farmakoterapii daje możliwość wyboru bezpiecznego leku przeciwdepresyjnego nawet u osób z chorobami przewlekłymi [11].

Celem artykułu jest uwypuklenie możliwości bezpiecznej farmakoterapii, jednak nie można zapominać o oddziaływaniach nefarmakologicznych, takich jak psychoterapia, wsparcie, opieka, w tym działalność społeczna, proponowanie osobom starszym aktywności dostosowanych do wieku i możliwości, prawidłowa dieta, właściwy komfort snu czy redukcja różnorodnych ograniczeń i dolegliwości fizycznych. Właściwym postępowaniem terapeutycznym jest rozpoczęcie leczenia właśnie od oddziaływań nefarmakologicznych. Tego typu działania odgrywają znaczącą rolę zwłaszcza w przypadku łagodnych epizodów depresyjnych czy dystymii [10].

Wyzwania farmakoterapii u osób starszych

Kiedy już podejmiemy decyzję o włączeniu farmakoterapii, należy zwrócić szczególną uwagę na ograniczenia w wyborze właściwego leku przeciwdepresyjnego (LPD) związane z wieloma czynnikami.

Zmiany strukturalne w mózgu pociągają za sobą wiele konsekwencji biochemicznych, które wpływają negatywnie na proces farmakoterapii. Implikuje to większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych oraz dotkliwsze ich skutki dla organizmu, jak również nieprzewidywalny efekt terapeutyczny stosowanych dawek,

Wielochorobowość, która występuje u wielu starszych osób, stanowi niemałe wyzwanie podczas prób dopasowania odpowiedniego, bezpiecznego LPD. Powodem są możliwe dysfunkcje narządowe, np. niewydolność nerek czy wątroby, co prowadzi do zaburzeń w metabolizmie leków; występujące objawy różnych chorób, np. zaburzenia krzepnięcia, hiponatremia, hipotensja, które mogą zostać nasilone przez działania niepożądane LPD i tym samym zagrażać życiu pacjenta; jak również interakcje lekowe związane z polifarmakoterapią.

Polifarmakoterapia nierozzerwalnie wiąże się z wyżej wspomnianą wielochorobowością występującą w wieku podeszłym. Interakcje międzylekowe zostaną szerzej opisane w dalszej części artykułu.

Leki wpływające na nastrój, tj. β -blokerzy i inne środki na nadciśnienie, niektóre leki nasenne i uspokajające, farmaceutyki stosowane w chorobie Parkinsona, steroidy, estrogeny, środki przeciwbólowe, mogą być odpowiedzialne za wystąpienie objawów depresji.

W wieku podeszłym istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, dlatego powinno się stosować dawki o połowę mniejsze niż w leczeniu osób młodszych [14]. Niektórych leków należy unikać z uwagi na wysokie ryzyko niebezpiecznych działań niepożądanych lub stosować je z ogromną ostrożnością (np. trójcykliczne (trójpierścieniowe) leki przeciwdepresyjne – TLPD).

Zasady farmakoterapii depresji u osób starszych

W zależności od rodzaju zaburzeń nastroju można korzystać z kilku grup leków: przeciwdepresyjnych, przeciwłękowych, stabilizatorów nastroju (np. lit, lamotrygina), zwłaszcza w depresjach bipolarnych, leków przeciwpsychotycznych w depresjach z objawami wytwórczymi. Należy pamiętać, że lek powinien być stosowany w dawce optymalnej przez minimum

6–8 tygodni (nawet do 12 tygodni, dla leków nowszej generacji minimum 4 tygodnie), zanim będzie można powiedzieć o braku jego skuteczności. Nie należy również odstawiać leku od razu po uzyskaniu poprawy. Zaleca się kontynuować leczenie przez minimum 12 miesięcy po ustąpieniu objawów [15].

Z uwagi na powszechne zjawisko wielochorobowości i polifarmakoterapii w grupie osób starszych przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko interakcji z lekami, które pacjent już przyjmuje, oraz na występujące ograniczenia związane z objawami chorób współistniejących.

Aby dobrać odpowiedni LPD, należy uwzględnić trudności terapeutyczne, o których wspomniano wcześniej, i zdecydować się na lek, który ma niskie ryzyko interakcji, korzystny profil bezpieczeństwa i skutecznie łagodzi większość lub wszystkie objawy depresji [14].

Ryzyko interakcji leków przeciwdepresyjnych

Mówiąc o interakcjach, przyjrzymy się wzajemnym oddziaływaniom lekowym oraz wpływowi poszczególnych substancji na organizm. Najwięcej interakcji lekowych zachodzi na etapie metabolizmu wątrobowego. Ryzyko interakcji wątrobowych rośnie wraz z wiekiem pacjenta (zwłaszcza w przypadku osób powyżej 65. ro-

ku życia) oraz z liczbą przyjmowanych leków i występujących chorób współistniejących.

Większość LPD ma istotny wpływ na aktywność różnych izoenzymów CYP450 (tab. 1). Aby uniknąć niepożądanych interakcji w tym obszarze, należy uwzględnić, w jaki sposób dana substancja wpływa na metabolizm wątrobowy. Ważną cechą farmakokinetyki większości leków przeciwdepresyjnych jest blokada izoenzymów cytochromu P450, co skutkuje zwiększeniem stężenia substratów danych izoenzymów i tym samym spadkiem tolerancji leczenia. Największe ryzyko niekorzystnego wpływu na metabolizm innych leków mają leki przeciwdepresyjne, które silnie hamują aktywność izoenzymów CYP450, takie jak TLPD, fluoksetyna, paroksetyna i fluoksamina. Lekami o najkorzystniejszym profilu farmakokinetycznym są wortioksetyna i trazodon (tab. 1) [16–19].

Analogicznie wzajemny wpływ leków internistycznych i przeciwdepresyjnych może prowadzić do znoszenia działania danego leku lub wzrostu ryzyka działań niepożądanych. Inhibitorami metabolizmu są np. ketokonazol, omeprazol, propranolol, amiodaron i wiele innych substancji. Leki mogące wpłynąć na skuteczność leczenia, czyli aktywatory izoenzymów, to np. glikokortykosteroidy, omeprazol. Podobne działanie ma także dym tytoniowy i marihuanowy.

Pamiętajmy, że nie tylko leki wchodzi w interakcje. Dym tytoniowy, inne używki, niektóre składniki pokarmowe, takie jak grejpfrut czy pomelo, wchodzi

Tabela 1. Metabolizm wątrobowy niektórych leków przeciwdepresyjnych (LPD)

Lek	Blokada CYP450					LPD jako substrat dla CYP450
	3A4	2D6	1A2	2C19	2C9	
wortioksetyna	0	0	0	0	0	2D6
agomelatyna	0	0	0	0	0	1A2/2C19
citalopram/escitalopram	0	+	0	0	0	2C19/3A4/2D6
wenlafaksyna	+	+	0	0	0	2D6/3A4
mirtazapina	0	+	0	0	0	1A2/2D6
bupropion	0	++	0	0	0	2B6
trazodon	0	+	0	0	0	3A4
sertralina	+	+(++ ≥ 150 mg)	+	++	+	3A4/2D6
moklobemid	0	+	+	+	0	2C19
duloksetyna	0	++	0	0	0	1A2
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	++	+++	0	+	0	2D6/3A4/1A2/2C19
paroksetyna	+	+++	+	+	+	2D6/3A4
fluoksetyna	++	+++	+	++	++	3A4/2D6
fluoksamina	+++	+++	+++	++	0	2D6

Na podstawie: [19]

w interakcje farmakokinetyczne z LPD. Dym tytoniowy jako induktor CYP1A2 może zmniejszyć skuteczność duloksetyny i agomelatyny, a grejpfrut i pomelo jako inhibitory CYP3A4 i CYP1A2 mogą zmniejszać tolerancję LPD metabolizowanych przez te izoenzymy [20].

Wiele LPD w zależności od swojego profilu bezpieczeństwa może potęgować ryzyko powikłań (np. zaburzenia czynności wątroby, nerek, zaburzenia krzepnięcia, rytmu serca, napady padaczkowe, hiponatremia) związanych zarówno z toksycznością innych stosowanych leków, jak i stanem ogólnym pacjenta (tab. 2) [14].

Spśród dostępnych leków przeciwdepresyjnych największym ryzykiem powikłań cechują się TLPD. Są blokerami licznych receptorów (histaminowych, muskarynowych, adrenergicznych), co skutkuje wysokim ryzykiem interakcji farmakodynamicznych.

Jednym z niepożądanych, a wręcz niebezpiecznych, zwłaszcza dla pacjentów w wieku podeszłym, efektów nałożenia się działania TLPD i innego inhibitora receptorów muskarynowych może być kumulacja efektu antycholinergicznego, a co za tym idzie – zwiększenie ryzyka zaburzeń pamięci, koncentracji, jakościowych zaburzeń świadomości. Działanie obwodowe może prowadzić do zatrzymania moczu, zaparc, suchości błon śluzowych, tachykardii czy nasilenia jaskry. Nasilenie działania histaminolitycznego może skutkować wystąpieniem sedacji, senności, a działania α 1-adrenolitycznego – wystąpieniem hipotonii ortostatycznej i obniżeniem ciśnienia, co z kolei zwiększa ryzyko upadków i urazów [21].

W wyniku interakcji lekowych może także dojść do powstania zespołu serotoninowego. Może do

niego doprowadzić jednoczesne stosowanie leków o działaniu serotonergicznym (np. SSRI, SNRI, TLPD lub inhibitory MAO), ale również hamowanie metabolizmu ww. substancji przez inhibitory cytochromu P450 (np. klarytromycyna, ketokonazol, flukonazol lub lek antyretrowirusowy) skutkujące nagłym wzrostem stężenia serotoniny [17, 21, 22].

Należy również pamiętać o końcowym etapie metabolizmu leków, jakim jest wydalanie. Część LPD wymaga redukcji i dostosowania dawki u osób z niewydolnością nerek ze względu na ryzyko kumulacji substancji w organizmie i tym samym nasilenia działań niepożądanych.

Grupy leków przeciwdepresyjnych

Z uwagi na szczególną wrażliwość osób starszych na występowanie działań niepożądanych farmakoterapii pierwszym wyborem nie powinny być leki wywierające działanie cholinergiczne, które dodatkowo nasilają zaburzenia funkcji poznawczych. Takimi lekami są substancje z grupy TLPD. Podczas przyjmowania leków z tej grupy istnieje wysokie ryzyko dotkliwych działań niepożądanych, dlatego należy monitorować parametry kliniczne i stężenia leków we krwi.

Obecnie najczęściej wybieranymi lekami w terapii zaburzeń depresyjnych są inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) lub serotoniny i adrenaliny (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor* – SNRI). SSRI i nowsze leki przeciwdepresyjne są stosunkowo bezpiec-

Tabela 2. Ryzyko działań niepożądanych i toksycznego wpływu leków przeciwdepresyjnych

Lek	Ryzyko					
	hepatotoksyczności	krwawień	neutropenii	hiponatremii	wydłużenia QTc	drgawek
wortioksetyna	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty
agomelatyna	niebieski	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty
wenlafaksyna	złoty	złoty	niebieski	niebieski	złoty	złoty
mirtazapina	złoty	złoty	złoty	niebieski	złoty	złoty
bupropion	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty	niebieski
trazodon	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty	złoty
duloksetyna	złoty	złoty	niebieski	niebieski	złoty	złoty
inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny	złoty	złoty	niebieski	niebieski	*	złoty
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	niebieski	niebieski	**	**	niebieski	niebieski

Na podstawie: [19].

*Citalopram, escitalopram, fluoksetyna – ryzyko umiarkowane, **klopramina – ryzyko wysokie.

Ryzyko działań niepożądanych: kolor czerwony – wysokie; kolor żółty – średnio wysokie; kolor zielony – niskie.

ne i dobrze tolerowane przez osoby starsze, ale trzeba pamiętać o ryzyku wystąpienia niektórych działań niepożądanych, takich jak hiponatremia, krwawienie z przewodu pokarmowego (zwłaszcza przy równoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych) czy zaburzeń seksualnych. W trakcie leczenia należy monitorować poziom sodu po 1 miesiącu od włączenia leku oraz w sytuacji wystąpienia niepokojących objawów. Dodatkowo stosowanie SSRI zwiększa ryzyko upadków niezwiązanych z hipotonią, zwłaszcza podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia. Lekami z grupy SSRI niezalecanymi u osób starszych są paroksetyna i fluoksetyna. Spośród SSRI najlepszym wyborem będzie citalopram, escitalopram lub sertralina, ponieważ mają one najmniejsze ryzyko interakcji lekowych. Podobny profil bezpieczeństwa mają wenlafaksyna, duloksetyna, mirtazapina i bupropion, choć dwa ostatnie nie działają na całe spektrum objawów [14]. W przypadku wenlafaksyny i duloksetyny nie należy zapominać o ryzyku wzrostu ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia [10].

Kolejnym lekiem będącym alternatywą dla powyższych jest trazodon, który ma lepszy profil bezpieczeństwa, niskie ryzyko wystąpienia hiponatremii, w znacznie mniejszym stopniu wchodzi w interakcje międzylekowe, nie zaburza funkcji seksualnych, jest bezpieczny u pacjentów ze współistniejącymi chorobami somatycznymi. Dużym minusem w przypadku tego leku jest jednak wysokie ryzyko hipotonii ortostatycznej, co wiąże się z podwyższonym ryzykiem upadków i urazów, oraz towarzysząca sennaść w ciągu dnia, najbardziej wyrażona na początku leczenia [23].

Warto również wspomnieć o agomelatynie, która jest lekiem bezpiecznym, niewchodzącym w interakcje, o niskim ryzyku działań niepożądanych. Należy jednak pamiętać o ryzyku powstania niewydolności wątroby i konieczności monitorowania jej parametrów. Istotne jest również to, że agomelatyna sprawdza się co prawda w regulowaniu zaburzeń snu czy długoterminowo zaburzeń lękowych, jednak nie zapewnia remisji w zakresie części objawów [23].

Lekiem, który wydaje się najlepiej dopasowany do potrzeb osób w wieku podeszłym chorujących na depresję, jest wortioksetyna. W ogólnej kwalifikacji wortioksetyna należy do grupy SSRI, jednak z uwagi na odrębność działania opisuje się ją jako „multimodalny modulator serotoniny”. Wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT₃, 5-HT₇ i 5-HT_{1D}, agonistą receptora 5-HT_{1A}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B} i inhibitorem transportera 5-HT. Tym samym wortioksetyna reguluje pozakomórkowe stężenie

serotoniny, acetylocholin, noradrenaliny, histaminy i opioidów [24]. Uważa się, że ten unikalny profil farmakodynamiczny odpowiada za przeciwdepresyjne i prokognitywne działanie wortioksetyny, obserwowane w badaniach na zwierzętach [25]. W badaniu neuroobrazowym na ludziach wortioksetyna wykazała bezpośredni korzystny wpływ na ścieżki neuronalne zaangażowane w funkcje poznawcze i pamięć roboczą, przeciwstawiając się zmianom obserwowanym w depresji [26].

Liczne badania potwierdzają jej skuteczność w leczeniu objawów depresyjnych, pozytywny wpływ na poprawę funkcji poznawczych oraz korzystny profil bezpieczeństwa i niskie ryzyko interakcji lekowych.

Skuteczność w znoszeniu objawów depresyjnych, w tym zaburzeń funkcji poznawczych

Z uwagi na bardzo częste występowanie zaburzeń funkcji poznawczych w przebiegu depresji u osób starszych warto rozważyć wybór leku o udowodnionym pozytywnym działaniu prokognitywnym.

Duża metaanaliza oceniająca funkcje poznawcze na podstawie testu DSST (*Digit Symbol Substitution Test*) wykazała, że osoby stosujące leki z grupy SSRI, moklobemid lub TLPD osiągały wyniki gorsze niż pacjenci z grupy placebo. Jednocześnie leki z grupy TLPD wyróżniały się jako substancje o najbardziej niekorzystnym profilu kognitywnym. Wortioksetyna, duloksetyna i sertralina poprawiały natomiast wyniki w teście DSST w stosunku do grupy placebo, ale tylko dla wortioksetyny uzyskano wyniki istotne statystycznie [27].

Udowodniono również większą skuteczność wortioksetyny w podnoszeniu poziomu serotoniny w obszarach odpowiadających za zaburzenia funkcji poznawczych (hipokamp, przyśrodkowy obszar kory przedczołowej) niż leków z grupy SSRI. Oprócz tego, poprzez wpływ na stężenie serotoniny, wortioksetyna moduluje pozakomórkowe stężenie noradrenaliny, dopaminy, histaminy i acetylocholin w przyśrodkowej części kory przedczołowej [24]. Wortioksetyna w dawce 20 mg wysyca transporter serotoninowy w 80%, co według badaczy jest tożsame ze skutecznym efektem klinicznym w zakresie poprawy funkcji poznawczych [28]. Ważną cechą wortioksetyny jest jej wpływ na neuroplastyczność mózgu, a to z kolei skutkuje poprawą funkcji poznawczych [27, 28]. Neuroplastycznością nazywany jest mechanizm tworzenia nowych połączeń synaptycznych i wspomaganie neurogenezy poprzez ekspresję genów odpowiedzialnych za produkcję czynników wzrostu,

białek przekąźnikowych i receptorów. Wортиoksetyna wpływa na wzrost produkcji np. kinazy zależnej od wapnia/kalmoduliny II, czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego (BDNF), rodziny białek Wnt i podjednostek receptorów glutaminergicznych, co sprzyja procesom pamięciowym na poziomie hipokampu [28].

Przytaczając hipotezę zapalną zaburzeń depresyjnych i poznawczych u osób starszych, należy podkreślić, że wортиoksetyna hamuje również proces oksydacji w komórkach układu odpornościowego, spowalnia mechanizm różnicowania się monocytów do makrofagów, hamuje ekspresję genu receptora PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) związanego z proliferacją komórek i postępem zapalenia. Wnioskując – wортиoksetyna działa neuroprotekcynie na poziomie ośrodkowym, hamując receptor 5-HT $_3$, jak również wpływając na receptory jądrowe komórek układu odpornościowego [29].

Z analizy trzech badań klinicznych z randomizacją, w których porównywano wортиoksetynę i duloksetynę, wynika, że tylko wортиoksetyna pozwalała uzyskać statystycznie znaczącą poprawę w teście DSST w porównaniu z placebo [30].

Kolejna metaanaliza badająca wpływ wортиoksetyny na funkcjonowanie poznawcze u pacjentów w wieku powyżej 65 lat dowodzi, że wортиoksetyna może być stosowana z dobrym skutkiem zarówno u chorych na depresję, jak i u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych, łącznie z chorobą Alzheimera. W pracy analizowano wyniki trzech badań w populacji powyżej 65. roku życia [31]. Katona i wsp. [32] porównali wортиoksetynę w dawce 5 mg/dobę z placebo i duloksetyną w dawce 60 mg/dobę u pacjentów w wieku 65 lat i starszych z MDD w 8-tygodniowym randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą. Analiza ta wykazała, że wортиoksetyna miała 83-procentowy bezpośredni wpływ na poprawę w teście DSST (duloksetyna 26%), 71-procentowy wpływ na poprawę w teście RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (duloksetyna 65%). Obie substancje czynne wpływały korzystnie na pamięć i uczenie werbalne, jednak to wортиoksetyna dodatkowo istotnie poprawiała funkcje wykonawcze, uwagę, napęd, pamięć werbalną i szybkość przetwarzania informacji. Również biorąc pod uwagę występujące działania niepożądane, można wnioskować o przewadze wортиoksetyny, gdyż pacjenci przyjmujący duloksetynę rezygnowali z kontynuowania leczenia prawie dwukrotnie częściej niż przyjmujący wортиoksetynę (9,9% vs 5,8%) [32, 33]. Poglądowe zestawienie profilów działania duloksetyny i wортиoksetyny przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Profile działania duloksetyny i wортиoksetyny

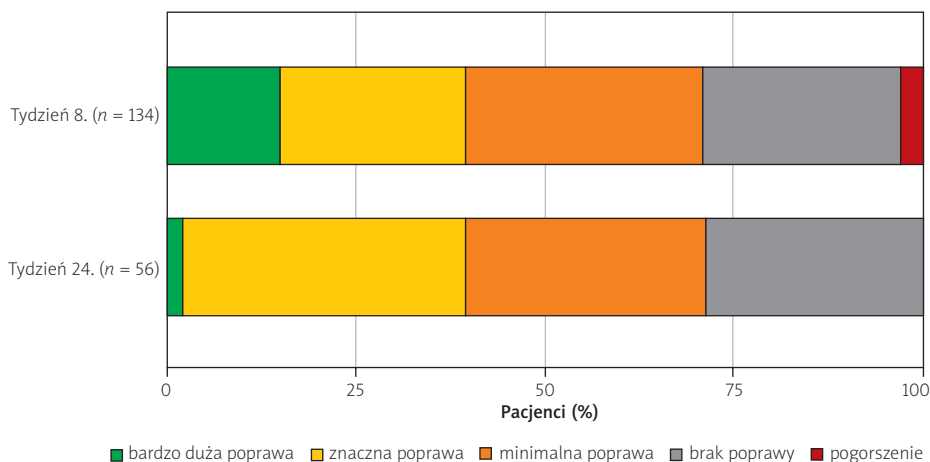
Cecha	Duloksetyna	Wортиoksetyna
skuteczność przeciwdepresyjna	tak	tak
dobra tolerancja	tak	tak
działanie przeciwłękowe	tak	tak
wpływ na libido	tak	nie
poprawa funkcji poznawczych	tak	tak
interakcje z alkoholem	brak danych	nie
zaburzenia endokrynologiczne	tak	nie
efekt przeciwbólowy	tak	nie

Na podstawie: [32]

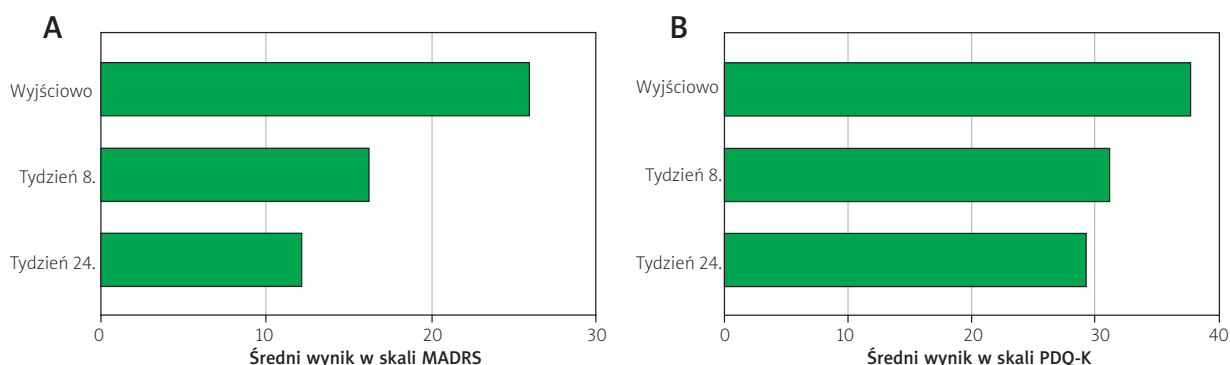
Cumbo i wsp. na podstawie potencjalnych korzyści prokognitywnych ze stosowania wортиoksetyny wykazanych w badaniu Katony i wsp. oraz korelacji między chorobą Alzheimera a depresją starali się wyjaśnić skuteczność wортиoksetyny (15 mg/dobę) w porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów z chorobą Alzheimera i objawami depresyjnymi w 12-miesięcznym, prospektywnym, randomizowanym, otwartym badaniu w grupach równoległych. W tym badaniu przeprowadzonym w Korei Południowej na grupie 190 pacjentów wykazano, że osoby otrzymujące wортиoksetynę uzyskały klinicznie znaczącą poprawę w zakresie objawów depresyjnych i poznawczych w ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia. Działania niepożądane zgłosiło 27 pacjentów (13,0%) i były one w większości łagodne (89,2%). Po 24 tygodniach leczenia wортиoksetyną u 71,4% pacjentów nastąpiła ogólna poprawa kliniczna, 51,9% osiągnęło remisję objawów depresyjnych [34]. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności wортиoksetyny przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Lenze i wsp. badali wpływ wортиoksetyny w połączeniu z treningiem poznawczym na funkcje poznawcze u dorosłych w wieku 65 lat i starszych, u których pojawia się pogorszenie funkcji poznawczych związane z wiekiem. W wynikach badania odnotowano niewielką przewagę wskaźnika NIHTB-CB (*NIH Toolbox Cognition Battery Fluid Cognition Composite*) w grupie wортиoksetyny w stosunku do grupy placebo w 12. tygodniu badania, natomiast w teście UPSA (*University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment*) nie występowały znaczące różnice, choć wyniki obu grup wskazywały na poprawę w zakresie funkcji poznawczych [35].

W metaanalizie Nomikos i wsp. [2] mającej na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji



Rycina 1. Wyniki globalnej poprawy klinicznej (CGI-I) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi i współistniejącą chorobą Alzheimera po 8 i 24 tygodniach leczenia wortioksetyną (zestawienie analizy skuteczności). Bardzo duża poprawa: CGI-I = 1, znaczna poprawa: CGI-I = 2, minimalna poprawa: CGI-I = 3, bez zmian: CGI-I = 4, pogorszenie: CGI-I ≥ 5 [34]



MADRS – Skala oceny depresji Montgomery-Åsberg (zakres wyników 0–60), PDQ-K – Kwestionariusz postrzeganych deficytów – depresja, wersja koreańska, SD – odchylenie standardowe.

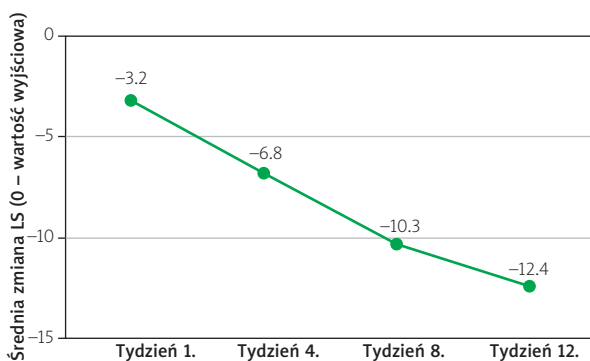
Rycina 2. Średni (SD) całkowity wynik MADRS (A) i PDQ-K (B) na początku badania oraz po 8 i 24 tygodniach leczenia wortioksetyną (zestawienie analizy skuteczności) [34]

wortioksetyny w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku ≥ 55 lat z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi brano pod uwagę dane z 12 krótkoterminowych, randomizowanych i kontrolowanych placebo badań dotyczących stosowania wortioksetyny w dawce 5–20 mg/dobę. Wyniki metaanalizy sugerują występowanie zależności efektu leczenia od stosowanej dawki. Rezultaty pokazały, że wortioksetyna w dawkach 5 mg, 10 mg i 20 mg poprawiała znacząco wynik w skali MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) w porównaniu z placebo, podczas gdy dawka 15 mg nie wpływała znacząco na poprawę tych funkcji. Wортиoksetyna miała również wpływ na niektóre podskale MADRS, takie jak ocena snu,

koncentracji i zmęczenia. Ponadto wortioksetyna w porównaniu z placebo zwiększała szansę wystąpienia odpowiedzi na leczenie (spadek wyniku MADRS o ponad 50%) oraz remisji objawów (wynik MADRS poniżej 10), zwłaszcza w dawce 20 mg. Te wyniki sugerują, że wortioksetyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem dla pacjentów z depresją.

W jednej z najnowszych prac oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wortioksetyny w zakresie poprawy objawów depresyjnych, sprawności poznawczej, codziennego i ogólnego funkcjonowania oraz jakości życia związanej ze stanem zdrowia (*health-related quality of life – HRQoL*) brano pod uwagę pacjentów w wieku 55–85 lat z ciężkim

zaburzeniem depresyjnym i współistniejącą demencją we wczesnym stadium. Większość pacjentów przechodziła na wortioksetynę z innego leku przeciwdepresyjnego, głównie SSRI (wcześniej otrzymywało je 56% osób zmieniających lek). Pacjenci byli leczeni wortioksetyną przez 12 tygodni. Dawka początkowa wynosiła 5 mg/dobę, a po 8 dniach zwiększono ją do 10 mg/dobę. Następnie dawkowanie dostosowywano w zakresie 5–20 mg/dobę. Głównym kryterium oceny skuteczności była zmiana całkowitego wyniku w skali MADRS po 12 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowej. Badanie wykazało, że wortioksetyna znacząco zredukowała objawy depresji mierzone skalą MADRS już po tygodniu leczenia, a efekt ten utrzymywał się przez 12 tygodni (ryc. 3). Po tym okresie 36% pacjentów osiągnęło odpowiedź objawową. Poprawa dotyczyła wszystkich składowych skali MADRS i była niezależna od typu demencji i stopnia osłabienia poznawczego na początku badania. Wortioksetyna poprawiła również funkcje poznawcze, zwłaszcza uwagę, pamięć roboczą, uczenie się, szybkość przetwarzania (od 1. tygodnia w teście DSST) i pamięć werbalną (od 4. tygodnia w teście RAVLT) (ryc. 4). Pacjenci lepiej oceniali swoją pamięć – odsetek tych, którzy uważali ją za bardzo słabą lub słabą, zmalał z 82% do 54%. Prokognitywne działanie wortioksetyny będzie prawdopodobnie najbardziej widoczne, jeśli zostanie ona zastosowana na wczesnym etapie otępienia, zanim nastąpi znaczące, nieodwracalne uszkodzenie zdolności wyzwalania sygnałów i funkcji neuroprzekazników [36]. Pacjenci odnotowali również znaczną poprawę w zakresie codziennego i ogólnego funkcjonowania, zadowolenia z życia oraz jakości życia (HRQoL, BASQID) [37].



LS – metoda najmniejszych kwadratów, SE – błąd standardowy, MADRS – Skala oceny depresji Montgomery-Åsberg.

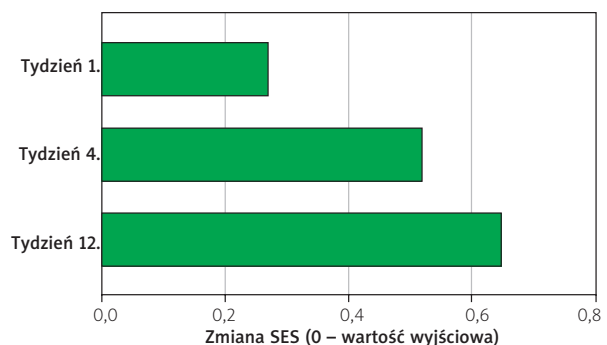
Rycina 3. We wszystkich punktach czasowych oceniano zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie nasilenia objawów depresyjnych, mierzonych za pomocą całkowitego wyniku MADRS

Ryzyko działań niepożądanych i interakcji

Chociaż nowsze leki przeciwdepresyjne są uważane za ogólnie bezpieczne i dobrze tolerowane przez osoby w podeszłym wieku, profile bezpieczeństwa i tolerancji są niejednorodne [38].

W trzech badaniach, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo wortioksetyny z placebo, stwierdzono, że najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności. W badaniu Katony i wsp. nudności dotyczyły 21,8% pacjentów leczonych wortioksetyną i 8,3% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu Cumbo i wsp. częstość występowania nudności była podobna w obu grupach (8,6%). Wykazano w nim również, że wortioksetyna w dawce 15 mg/dobę jest skuteczna i dobrze tolerowana w porównaniu z innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi (escitalopramem, paroksetyną, wenlafaksyną, sertralina i bupropionem) przez okres 12 miesięcy u pacjentów w podeszłym wieku z łagodną chorobą Alzheimera, u których występowały objawy depresyjne. W badaniu Lenze i wsp. nudności występowały znacznie częściej u pacjentów leczonych wortioksetyną (29,4%) niż u otrzymujących placebo (4,1%) [31, 35]. Występowanie nudności związanych z leczeniem nie jest jednak specyficzne dla wortioksetyny i zazwyczaj ma charakter przemijający [35]. Ból głowy był innym działaniem niepożądanym, które zauważono w badaniu Katony i wsp., ale nie było istotnej statystycznie różnicy między grupami. Pozostałe działania niepożądane były rzadkie lub nieistotne [31, 32].

Ocena bezpieczeństwa w metaanalizie Nomikos i wsp. sugeruje, że wortioksetyna jest dobrze tolerowana w populacji osób po 55. roku życia, także z chorobami współistniejącymi. Wortioksetyna nie powoduje



DSST – test podstawienia symboli cyfr, RAVLT – test słuchowego uczenia się werbalnego Reya, SES – standaryzowany rozmiar efektu.

Rycina 4. Poprawa funkcji poznawczych od 1. tygodnia w teście DSST i od 4. tygodnia w teście RAVLT

Tabela 4. Najczęściej zgłaszane (> 5% w dowolnej grupie leczenia) zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia wortioksetyną u pacjentów w wieku powyżej 55 lat

Rodzaj zdarzenia, n (%)	Placebo (n = 561)	Wortioksetyna 5 mg (n = 376)	Wortioksetyna 10 mg (n = 259)	Wortioksetyna 15 mg (n = 118)	Wortioksetyna 20 mg (n = 194)	Wortioksetyna – wszystkie grupy (n = 947)
nudności	49 (8,7)	68 (18,1)	47 (18,1)	40 (33,9)	62 (32,0)	217 (22,9)
ból głowy	77 (13,7)	44 (11,7)	30 (11,6)	20 (16,9)	26 (13,4)	120 (12,7)
biegunka	33 (5,9)	21 (5,6)	14 (5,4)	13 (11,0)	14 (7,2)	62 (6,5)
zawroty głowy	42 (7,5)	24 (6,4)	13 (5,0)	10 (8,5)	10 (5,2)	57 (6,0)
suchość w ustach	26 (4,6)	23 (6,1)	9 (3,5)	8 (6,8)	12 (6,2)	52 (5,5)
zaparcia	17 (3,0)	14 (3,7)	10 (3,9)	8 (6,8)	10 (5,2)	42 (4,4)
zmęczenie	17 (3,0)	17 (4,5)	7 (2,7)	6 (5,1)	3 (1,5)	33 (3,5)
wymioty	6 (1,1)	7 (1,9)	8 (3,1)	8 (6,8)	8 (4,1)	31 (3,3)
niepokój	8 (1,4)	3 (0,8)	3 (1,2)	6 (5,1)	0	12 (1,3)

Na podstawie: [2]

wała więcej działań niepożądanych niż placebo, nawet w dawkach 10–20 mg na dobę (tab. 4). Nie stwierdzono też różnicy w odsetku pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, między grupami otrzymującymi wortioksetynę 5 mg lub 10 mg a grupą placebo. Pomimo udziału w badaniu pacjentów obciążonych somatycznie i przyjmujących liczne farmaceutyki nie odnotowano zgłoszeń sugerujących występowanie interakcji lekowych czy nasilenia wcześniej istniejących schorzeń. Po 6–8 tygodniach leczenia wortioksetyną nie stwierdzono klinicznie istotnych

zmian w zakresie parametrów życiowych ani masy ciała. Częstość występowania odchyień w badaniu EKG i stężeniu enzymów wątrobowych o potencjalnym znaczeniu klinicznym była podobna jak w przypadku placebo dla wszystkich dawek wortioksetyny.

W tej populacji pacjentów z MDD, z licznymi chorobami współistniejącymi i przyjmujących jednocześnie różne leki, ocena bezpieczeństwa sugeruje, że wortioksetyna jest dobrze tolerowana. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane przedstawiono w tabeli 4 [2].

Wydaje się, że kolejną potencjalną przewagą wortioksetyny nad kilkoma innymi lekami przeciwdepresyjnymi jest częstość występowania spontanicznie zgłaszanych zaburzeń seksualnych. Podczas leczenia wortioksetyną była ona prawie taka sama jak w przypadku placebo i znacznie niższa niż w przypadku wenlafaksyny i duloksetyny [32, 40, 41].

W pracy oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo wortioksetyny w leczeniu MDD u osób we wczesnym stadium otępienia również wykazano, że była ona dobrze tolerowana, nawet w maksymalnej stosowanej dawce 20 mg/dobę. Zgłaszane zdarzenia niepożądane miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i były zgodne z ustalonym korzystnym profilem tolerancji wortioksetyny u pacjentów z MDD (tab. 5) [42–44].

Podsumowanie

W Polsce u prawie 25% seniorów występują nasilające się z wiekiem objawy depresyjne. Wpływają one destrukcyjnie na zdrowie psychiczne, w tym również na funkcje poznawcze, a także na sprawność fizyczną czy rolę w społeczeństwie. Skutkuje to podążaniem w kierunku niepełnosprawności i rezy-

Tabela 5. Podsumowanie działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia wortioksetyną

Zdarzenie	Liczba pacjentów (%)	Liczba zdarzeń
wszystkie TEAE	38 (46,3)	56
poważne TEAE	1 (1,2)	1
odstawienie leku w związku z TEAE	6 (7,3)	8
TEAE występujące u więcej niż 2 pacjentów		
ból brzucha	9 (11,0)	9
nudności	9 (11,0)	9
ból głowy	6 (7,3)	7
biegunka	3 (3,7)	3
zawroty głowy	3 (3,7)	3
zapalenie nosogardła	3 (3,7)	3
świąd	3 (3,7)	3
niepokój psychoruchowy	2 (2,4)	2
senność	2 (2,4)	2
ból kręgosłupa	2 (2,4)	2

TEAE (treatment emergent adverse event) – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Na podstawie: [44]

gnacją z życia. Występowanie chorób somatycznych, tak rozpowszechnionych w tej populacji, jest jednym z istotnych czynników ryzyka pojawienia się depresji, wpływających w znaczący sposób na rozpoczęcie właściwego leczenia. Z tego powodu włączane farmaceutyki powinny się cechować wysokim bezpieczeństwem stosowania, niskim ryzykiem interakcji oraz dobrym profilem tolerancji.

Niezwykle ważne w leczeniu zaburzeń depresyjnych u osób starszych jest także, jednocześnie z redukcją objawów depresyjnych, prokognitywne działanie leku przeciwdepresyjnego.

Chociaż depresja jest częstym zjawiskiem u pacjentów z demencją, dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków przeciwdepresyjnych w tej populacji są ograniczone. Wортиoksetyna działa jako modulator aktywności receptora 5-HT oraz jako inhibitor transportera 5-HT, wpływając tym samym na aktywność kilku układów neuroprzekazników biorących udział w regulacji nastroju i funkcji poznawczych, w tym nie tylko układu serotonergicznego, lecz także układu noreadrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholino, kwasu γ -aminomastowego, glutamianu i opioidów [37].

W przypadku starszych pacjentów chorujących na zaburzenia depresyjne szczególnie atrakcyjnymi cechami wortioksetyny mogą być: widoczny brak sedacji, brak zmiany masy ciała, niepokojących zmian parametrów życiowych czy parametrów elektrokardiogramu oraz niskie ryzyko interakcji międzylekowych czy występowania dotkliwych działań niepożądanych. Wортиoksetyna ma korzystny wpływ na sprawność psychomotoryczną i poznawczą, co może się przełożyć na dodatkowe korzyści w zakresie bezpieczeństwa w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi. Substancja ta jest skuteczna w znoszeniu objawów depresji, w tym zaburzeń funkcji poznawczych, a także bezpieczna, co ma istotne znaczenie przy wprowadzaniu leku u osób starszych. Wортиoksetyna jest rekomendowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu depresji u osób starszych przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (PTP) oraz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Polskie Towarzystwo Psychiatryczne dodatkowo zaleca stosowanie tej substancji jako leku pierwszego wyboru w leczeniu depresji u pacjentów z towarzyszącymi chorobami somatycznymi.

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

Piśmiennictwo

1. Broczek K, Mossakowska M, Szybalska A i wsp. Występowanie objawów depresyjnych u osób starszych. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P (red.). Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2012; 123-136.
2. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W i wsp. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr* 2017; 22: 348-362.
3. GUS. Sytuacja osób starszych w Polsce w 2021 r.
4. World Health Organization. Mental health of older adults. Fact sheet 20, October 2023.
5. Zagożdżon P, Broczek K, Kujawska-Danecka H i wsp. Występowanie objawów depresyjnych. W: Badanie poszczególnych obszarów stanu zdrowia osób starszych, w tym jakości życia związanej ze zdrowiem. Błędowski P, Grodzicki T, Mossakowska M i wsp. (red.). *PolSenior 2*. GUM, Gdańsk 2021; 327-348.
6. Kessler RC, Berglund P, Demler O i wsp. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
7. Krishnan M, Mast BT, Ficker LJ i wsp. The effects of preexisting depression on cerebrovascular health outcomes in geriatric continuing care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 915-919.
8. Setiawan E, Attwells S, Wilson AA i wsp. Association of translocator protein total distribution volume with duration of untreated major depressive disorder: a cross-sectional study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 339-347.
9. Gaarden TL, Engedal K, Benth JS i wsp. Exploration of 27 plasma immune markers: a cross-sectional comparison of 64 old psychiatric inpatients having unipolar major depression and 18 non-depressed old persons. *BMC Geriatr* 2018; 18: 149.
10. Waszkiewicz N, Cybulski M, Krajewska-Kułak E i wsp. *Psychogeriatrics*. Wyd. 1. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2017.
11. Parnowski T, Szczudlik A, Sobów T i wsp. Zaburzenia neuropsichiatryczne w otępieniach. Uaktualnione zasady terapii. Mediadore, Warszawa 2018.
12. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension? *Psychiatr Pol* 2014; 48: 1105-1116.
13. Czerwińska A, Pawłowski T. Cognitive dysfunctions in depression – significance, description and treatment prospects. *Psychiatr Pol* 2020; 54: 453-466.
14. Wiese BS. Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BCM J* 2011; 53: 341-347.
15. Jawaid N, Baldwin RC. Management of geriatric mood disorders. W: *Practical old age psychopharmacology. A multi-professional approach*. Curran S, Bullock R (red.). CRC Press, Boca Raton 2005.
16. Woron J, Siwek M, Wasik A. Interakcje leków w psychiatrii. AsteriaMed, Gdańsk 2019.
17. Siwek M. Dekalog leczenia depresji. Wyd. 2. Item-Publishing, Warszawa 2018.
18. Bazire S. *Psychotropic drug directory* 2018. Lloyd-Reinhold Publications Ltd 2018.

19. Siwek M. Interakcje leków przeciwdepresyjnych w praktyce POZ. *Lekarz POZ* 2020; 6: 142-148.
20. Wasik A, Krupa A, Siwek M. Interakcje leków przeciwdepresyjnych, normotymicznych i przeciwpsychotycznych z pożywieniem. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2019; 35: 51-74.
21. Siwek M. Najważniejsze nieprawidłowości związane z leczeniem psychotropowym oraz ich potencjalne konsekwencje. W: *Niekorzystne interakcje leków, aspekty kliniczne i prawne*. Woroń J, Tymiński R (red.). Medical Tribune Polska 2019.
22. Woroń J, Siwek M. O interakcjach i powikłaniach farmakoterapii. W: *Psychiatria w medycynie. Tom 3. Dialogi interdyscyplinarne*. Rymaszewska J, Dudek D (red.). Medical Education, Warszawa 2018; 203-227.
23. Siwek M. Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych. *Psychiatria* 2017; 14: 7-20.
24. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 421-431.
25. Dale E, Zhang H, Leiser SC i wsp. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 891-902.
26. Smith J, Browning M, Conen S i wsp. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the Nback working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1127-1133.
27. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 97-107.
28. Pehrson AL, Leiser SC, Gulinello M i wsp. Treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder – a review of the preclinical evidence for efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and the multimodal-acting antidepressant vortioxetine. *Eur J Pharmacol* 2015; 753: 19-31.
29. Talmon M, Rossi S, Pastore A i wsp. Vortioxetine exerts anti-inflammatory and immunomodulatory effects on human monocytes/ macrophages. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 113-124.
30. McIntyre RS, Harrison J, Loft H i wsp. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19: pyw055.
31. Bishop MM, Fixen DR, Linnebur SA i wsp. Pearson cognitive effects of vortioxetine in older adults: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021; 11: 20451253211026796.
32. 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.
33. Baranowski P, Kuczborska-Majda D. Vortioxetine or duloxetine – patient's profile and individualization of therapy based on case reports. *Farmakoter Psychiatr Neurol* 2017; 33: 239-250.
34. Cumbo E, Adair M, Åstrom DO i wsp. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and comorbid Alzheimer's disease in routine clinical practice: an analysis of a post-marketing surveillance study in South Korea. *Front Aging Neurosci* 2023; 14: 1037816.
35. Lenze EJ, Stevens A, Waring JD i wsp. Augmenting computerized cognitive training with vortioxetine for age-related cognitive decline: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 548-555 [published correction appears in *Am J Psychiatry* 2020; 177: 556].
36. Tan SN, Tan C. Vortioxetine improves cognition in mild cognitive impairment. *Int Clin Psychopharmacol* 2021; 36: 279-287.
37. Christensen MC, Schmidt SN i wsp. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder and early-stage dementia: The MEMORY study. *J Affect Disord* 2023; 338: 423-431.
38. Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 883-892.
39. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43-57.
40. Alvarez E, Perez V, Dragheim M i wsp. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 589-600.
41. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term pen-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1717-1724.
42. Samochowiec J, Dudek D, Kucharska-Mazur J 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: 235-259.
43. Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV i wsp.; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. *Can J Psychiatry* 2016; 61: 506-509.
44. Baldwin DS, Chrones L, Florea I i wsp. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 242-252.



Nazwa produktu leczniczego: Brintellix 5 mg tabletki powlekane; Brintellix 10 mg tabletki powlekane; **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetynę bromowodorem odpowiadającą 5 mg wortioksetyny (vortioxetinum); Każda tabletki powlekana zawiera wortioksetynę bromowodorem odpowiadającą 10 mg wortioksetyny (vortioxetinum).

Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane (tabletki). Brintellix 5 mg tabletki powlekane: Różowa tabletki powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem "TL" wytłoczonym po jednej stronie i "5" po drugiej stronie tabletki. Brintellix 10 mg tabletki powlekane: Żółta tabletki powlekana w kształcie migdała (5 x 8,4 mm), z napisem "TL" wytłoczonym po jednej stronie i "10" po drugiej stronie tabletki. **Wskazania do stosowania:** Brintellix jest wskazany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania. Dawkowanie:** Początkowo, zalecana dawka produktu leczniczego Brintellix wynosi 10 mg wortioksetyny raz na dobę u dorosłych w wieku poniżej 65 lat. W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie, dawkę tę można zwiększyć maksymalnie do 20 mg wortioksetyny raz na dobę lub zmniejszyć do minimalnej dawki 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Po ustąpieniu objawów depresji zaleca się kontynuowanie leczenia, co najmniej przez 6 miesięcy dla utrwalenia odpowiedzi przeciwdepresyjnej. **Przerwanie leczenia:** Aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki, (patrz punkt 4.8). Jednak nie ma wystarczających danych, aby przedstawić konkretne zalecenia dotyczące schematu stopniowego zmniejszania dawki u pacjentów leczonych produktem leczniczym Brintellix. **Szczególne populacje pacjentów: Pacjenci w podeszłym wieku:** U pacjentów w wieku ≥ 65 lat należy zawsze stosować, jako dawkę początkową, najmniejszą skuteczną dawkę - 5 mg wortioksetyny raz na dobę. Należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny raz na dobę, ze względu na skrócone dane dla tej grupy chorych. **Inhibitory cytochromu P450:** W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć zastosowanie mniejszej dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna). **Induktory cytochromu P450:** W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na leczenie można rozważyć dostosowanie dawki wortioksetyny, jeśli do leczenia wortioksetyną zostanie dołączony induktor cytochromu P450 o szerokim zakresie działania (np. ryfamicylina, karbamazepina, fenytoina). **Dzieci i młodzież:** Produktu leczniczego Brintellix nie należy stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD), ze względu na brak wykazanej skuteczności jego stosowania (patrz punkt 5.1). Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Brintellix u dzieci i młodzieży opisano w punkcie 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL. Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: Nie jest wymagana modyfikacja dawki w zależności od czynności nerek ani wątroby. Sposób podawania: Brintellix jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki powlekane mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAOI) lub selektywnych inhibitorów MAO-A. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Dzieci i młodzież:** Produktu leczniczego Brintellix nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat z MDD, ze względu na brak wykazanej skuteczności jego stosowania (patrz punkt 5.1). Na ogół profil działań niepożądanych wortioksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem częstszych przypadków bólów brzucha i większej częstości występowania myśli samobójczych, zwłaszcza u młodzieży, w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 4.8 i 5.1). W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, zachowania buntownicze, gniew) obserwowano częściej niż u pacjentów leczonych placebo. **Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego:** Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzeń związanych z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się do czasu znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą, aż do czasu wystąpienia poprawy. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko samobójstwa może wzrastać w wczesnym etapie powrotu do zdrowia. U pacjentów ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub pacjentów ze znacznie nasilonymi myślami samobójczymi przed rozpoczęciem leczenia ryzyko wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych jest większe i dlatego powinni być uważnie monitorowani podczas leczenia. Meta-analiza kontrolowanych placebo badań klinicznych z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych po podaniu leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z placebo, gdy pacjent jest w wieku poniżej 25 lat. Podczas leczenia, a zwłaszcza na wczesnym jego etapie i po zmianach dawki należy zapewnić ścisły nadzór nad pacjentami, a szczególnie u grupy dużego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować o konieczności monitorowania wszelkich oznak pogorszenia stanu klinicznego, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian zachowania oraz o konieczności zgłoszenia się po pomoc medyczną natychmiast po wystąpieniu tych objawów. **Napady drgawkowe:** Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się z ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Dlatego należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie wortioksetyną u pacjentów z napadami drgawkowymi w wywiadzie lub u pacjentów z niestabilną padaczką. Leczenie należy zawsze przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią napady drgawkowe lub jeśli wzrośnie częstość ich występowania. **Zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS):** Po zastosowaniu wortioksetyny może wystąpić zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), choroby potencjalnie zagrażające życiu. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta podczas jednoczesnego stosowania serotoninergicznych substancji czynnych (w tym opioidów i tryptanów), produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny (w tym inhibitorów MAO), leków przeciwpsychotycznych i innych antagonistów dopaminy. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów SS lub NMS. Objawy zespołu serotoninowego są zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu vegetatywnego (np. częstoskurcz, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, brak koordynacji) i (lub) objawy ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunka). Jeśli objawy te wystąpią, leczenie wortioksetyną należy natychmiast przerwać i rozpocząć leczenie objawowe. **Mania/lagodny stan maniakialny:** Wортиoksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z manią/lagodnymi stanami maniakialnymi w wywiadzie, a w razie wejścia pacjenta w fazę maniakialną leczenie należy przerwać. **Agresja/pobudzenie:** Pacjenci leczeni lekami przeciwdepresyjnymi, w tym wortioksetyną, mogą również odczuwać agresję, złość, pobudzenie i drażliwość. Stan pacjentów i przebieg choroby należy ściśle monitorować. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia się do lekarza w, jeśli wystąpią lub nasilą się zachowania z agresją/pobudzeniem. **Krwawienia:** Po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym, w tym wortioksetyny, rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń krwawienia takich jak krwawe wydyle podskórne, plamica i inne zdarzenia krwotoczne takie jak krwawienia z przewodu pokarmowego lub z dróg rodnych. Lek z grupy SSRI i SNRI mogą zwiększać ryzyko krwotoku poroporoowego, ryzyko takie może występować również w podczas stosowania wortioksetyny. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwkrzepliwie i (lub) produkty lecznicze o znanym działaniu na czynność płytek krwi [np. atypowe leki antypsychotyczne i fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA)] oraz u pacjentów ze znaną skłonnością do krwawień/zaburzeń krwawienia. **Hiponatremia:** Hiponatremia, prawdopodobnie spowodowana niewłaściwym wydzieleniem hormonu antydiuretycznego (SIADH), była rzadko zgłaszana po zastosowaniu leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym (inhibitorów SSR, inhibitorów SNR). Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka, takich jak osoby w podeszłym wieku, pacjenci z marskością wątroby lub pacjenci przyjmujący produkty lecznicze, o których wiadomo, że wywołują hiponatremię. Należy rozważyć przerwanie stosowania wortioksetyny u pacjentów z objawami hiponatremii i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. **Jaskra:** Zgłaszano rozszerzenie źrenic w powiązaniu z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych, w tym wortioksetyny. To działanie rozszerzające źrenicę może spowodować zwężenie kąta przesłania, co z kolei może skutkować wzrostem ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskrą z zamkniętym kątem przesłania. Zaleca się ostrożność przy przepisywaniu wortioksetyny pacjentom z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub obarczonym ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesłania. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix u pacjentów w podeszłym wieku z epizodami dużej depresji są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność lecząc pacjentów w wieku ≥ 65 lat dawkami większymi niż 10 mg wortioksetyny podawanymi raz na dobę. **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** Biorąc pod uwagę, że pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należą do wrażliwej populacji, a dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Brintellix w tych subpopulacjach są ograniczone, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów. **Produkt Brintellix zawiera sól:** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** Najczęstszym działaniem niepożądanym były nudności. Poniższe działania niepożądane wymieniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/1000$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/10000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Lista jest oparta na informacjach z badań klinicznych i zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. **Bardzo często:** nudności; **Często:** nietypowe sny, zawroty głowy, biegunka, zaparcie, wymioty, dyspepsja, świąd, włącznie z uogólnionym świądem, nadmierne pocenie się; **Niezbyt często:** drżenie, nieostre widzenie, zaczerwienienie twarzy, nocne poty; **Rzadko:** rozszerzenie źrenic (co może prowadzić do ostrej jaskry wąskiego kąta przesłania); **Częstość nieznana:** reakcja anafilaktyczna, hiperprolaktynemia, w niektórych przypadkach związana z mlekokotkiem, hiponatremia, bezsenność, pobudzenie, agresja, zespół serotoninowy, ból głowy, akatyzja, brukiizm, szczękocisk, zespół niespokojnych nóg, krwawienia (w tym siniaki, wybroczyna, krwawienie z nosa, krwawienie z przewodu pokarmowego lub pochwy), obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, zespół odstawienia. **Opis wybranych działań niepożądanych: Nudności:** Nudności były na ogół łagodne lub umiarkowane i występowały w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia. Działania były zazwyczaj przemijające i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, takie jak nudności, występowały częściej u kobiet niż u mężczyzn. **Pacjenci w podeszłym wieku:** Po zastosowaniu dawek ≥ 10 mg wortioksetyny raz na dobę odnotowano u pacjentów w wieku ≥ 65 lat częstsze przypadki wycofania się z udziałem w badaniu. Po zastosowaniu dawek wynoszących 20 mg wortioksetyny raz na dobę, częstość występowania nudności i zaparcie była większa u pacjentów w wieku ≥ 65 lat (odpowiednio 42% i 15%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (odpowiednio 27% i 4%). **Zaburzenia seksualne:** W badaniach klinicznych zaburzenia seksualne oceniano za pomocą skali ASEX (Arizona Sexual Experience Scale). Dawki w wysokości od 5 do 15 mg nie wykazywały żadnych różnic względem placebo. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zaburzeń seksualnych po zastosowaniu wortioksetyny w dawkach poniżej 20 mg. **Efekt klasy:** Badania epidemiologiczne, prowadzone głównie u pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazują wzrost ryzyka złamań kości u osób otrzymujących produkt leczniczy należący do pokrewnej klasy leków przeciwdepresyjnych (SSRI lub TCA). Mechanizm występowania tego ryzyka jest nieznany i nie wiadomo, czy ryzyko to występuje również po zastosowaniu wortioksetyny. **Dzieci i młodzież:** W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo wortioksetynę podawano łącznie odpowiednio 304 dzieciom w wieku od 7 do 11 lat i 308 nastolatkom w wieku od 12 do 17 lat z dużym zaburzeniem depresyjnym (MDD). Ogólnie rzecz biorąc, profil działań niepożądanych wortioksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego u osób dorosłych, z wyjątkiem częstszych przypadków związanych z bólem brzucha i większej częstości występowania myśli samobójczych, zwłaszcza u młodzieży, w porównaniu z osobami dorosłymi (patrz punkt 5.1). Przeprowadzono dwa długoterminowe, otwarte badania uzupełniające z zastosowaniem wortioksetyny w dawkach od 5 do 20 mg/dobę i czasie leczenia wynoszącym, odpowiednio, 6 miesięcy (N = 662) i 18 miesięcy (N = 94). Ogólnie, profil bezpieczeństwa i tolerancji wortioksetyny u dzieci i młodzieży po długotrwałym stosowaniu był porównywalny z profilem obserwowanym po krótkotrwałym stosowaniu. **Objawy po przerwaniu leczenia wortioksetyną:** W badaniach klinicznych systematycznie oceniano objawy odstawienia po nagłym przerwaniu leczenia wortioksetyną. Nie było klinicznie istotnej różnicy w porównaniu z placebo odnośnie częstości występowania lub charakteru objawów odstawienia po leczeniu wortioksetyną (patrz punkt 5.1). Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki opisujące objawy odstawienia, takie jak zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje, wrażenie porażenia prądem), zaburzenia snu (w tym bezsenność), nudności i (lub) wymioty, niepokój, drażliwość, pobudzenie, zmęczenie i drżenie. Objawy te mogły wystąpić w ciągu pierwszego tygodnia po odstawieniu wortioksetyny. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: +48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: H. Lundbeck A/S, Ottilavej 9, 2500 Valby, Dania. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/13/891/002, EU/1/13/891/010. **Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:** 18 grudnia 2013. Produkt leczniczy wydawany na receptę. Przed zastosowaniem należy zapoznać się z pełną informacją o leku. Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego: Lundbeck Poland Sp. z o.o. ul. Marszałkowska 142, 00-061 Warszawa, tel.: (22) 626 93 00. Opracowano na podstawie ChPL z 01/2024.