

## **Dołączenie wortioksetyny w terapii depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej – 24-tygodniowe, otwarte badanie naturalistyczne**

### **A naturalistic, 24-week, open-label, add-on study of vortioxetine in bipolar depression**

Marcin Siwek<sup>1</sup>, Adrian Andrzej Chrobak<sup>2</sup>, Zbigniew Sołtys<sup>3</sup>,  
Dominika Dudek<sup>2</sup>, Anna Julia Krupa<sup>2</sup>, Janusz Kazimierz Rybakowski<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski,  
Zakład Zaburzeń Afektywnych

<sup>2</sup> Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, Katedra Psychiatrii Dorosłych

<sup>3</sup> Uniwersytet Jagielloński, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Katedra Neuroanatomii

<sup>4</sup> Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,  
Klinika Psychiatrii Dorosłych, Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego

#### **Summary**

**Aim.** The efficacy of vortioxetine in major depressive disorder has been evaluated in many studies. However, there is a lack of studies assessing vortioxetine in bipolar depression.

**Material and method.** In 60 patients with bipolar depression, vortioxetine 10–20 mg daily was added to current mood stabilizing medication during 24-week, naturalistic, open-label study. The most frequent mood stabilizers were lamotrigine, quetiapine, olanzapine, and valproates. The therapeutic efficacy was evaluated by the *Clinical Global Impression – Improvement* (CGI-I) and *Clinical Global Impression – Severity* (CGI-S) scales. Patients were classified as responding to vortioxetine when they achieved 1 or 2 points on the CGI-I scale at any stage of observation. The criterion of remission was defined as score 1 at the CGI-S.

**Results.** 73% of all patients (44/60) responded to vortioxetine and 52% (31/60) achieved clinical remission of depressive symptoms (in mean  $8.97 \pm 4.05$  weeks). There were no significant associations between vortioxetine response/remission rates and: (1) the dose, (2) BD type, (3) clinical stage, (4) presence of rapid cycling, (5) history of psychotic symptoms, analyzed depressive symptoms, and (6) concomitantly used mood stabilizer. 4 patients (6.7%) stopped treatment due to adverse effects (nausea), and 7 patients (11.7%) discontinued treatment due to the phase switch. 14 patients (23%) experienced a loss of vortioxetine effectiveness after the initial response or remission.

**Conclusions.** The results indicate relatively high rates of response and remission during 24-week treatment in depressed bipolar patients receiving vortioxetine concomitantly with a mood stabilizer. This may indicate that vortioxetine added to a mood stabilizer may constitute an efficient and well tolerated therapeutic option in bipolar depression.

**Słowa kluczowe:** leki przeciwdepresyjne, wortioksetyna, depresja dwubiegunowa

**Key words:** antidepressant drugs, vortioxetine, bipolar depression

## Wstęp

Wortioksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o multimodalnej aktywności, została zarejestrowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration) w 2013 roku. Oprócz wysokiego powinowactwa do transportera serotoniny (SERT) i jego inhibicji wortioksetyna przejawia multimodalną aktywność, w tym antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> i 5-HT<sub>ID</sub>, częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT<sub>1B</sub> i agonizm wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub> [1, 2]. Zarówno krótkoterminowe, jak i długoterminowe badania wskazują na skuteczność wortioksetyny w dawce 5–20 mg/d w leczeniu depresji o nasileniu umiarkowanym i ciężkim [3]. Terapia tym lekiem pozwala osiągnąć nie tylko istotne obniżenie nasilenia objawów depresyjnych i lękowych, ale też korzyści w postaci redukcji nasilenia zaburzeń poznawczych związanych z depresją oraz poprawę funkcjonowania rodzinnego, w związkach partnerskich, społecznego i emocjonalnego [3]. W długoterminowych otwartych obserwacjach, prowadzonych po zakończeniu badań krótkoterminowych, obserwowano bardzo niskie odsetki pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych [4].

Choć przeprowadzono wiele badań oceniających efekty terapii wortioksetyną wśród pacjentów z depresją jednobiegunową (*Major Depressive Disorder* – MDD), brakuje prac weryfikujących skuteczność wortioksetyny w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). Stosowanie LPD w terapii ChAD pozostaje kwestią kontrowersyjną [5]. Wielu autorów uważa, że leki te mogą być nieskuteczne i potencjalnie szkodliwe w depresji w przebiegu ChAD, na przykład przez zwiększenie ryzyka samobójczego, wywołania epizodu manii/hipomanii lub szybkiej zmiany fazy. W pracach badawczych, przeglądowych i metaanalizach dotyczących tego zagadnienia niejednokrotnie wysnuwano sprzeczne wnioski [5]. Niektóre badania i analizy wskazują, że prowadzona z zachowaniem ostrożności krótkoterminowa terapia LPD w połączeniu z lekami normotymicznymi (LN) może być korzystna w wypadku depresji dwubiegunowej bez towarzyszącej agitacji lub objawów hipomanii [6–9]. Dane pochodzące z badań randomizowanych z próbą kontrolną (*Randomized Clinical Trial* – RCT) sugerują zastosowanie jako terapii pierwszego rzutu w epizodzie depresyjnym w przebiegu ChAD leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, takich jak kwetiapina [10], lurasidon [11–13], olanzapina (w monoterapii lub w połączeniu z fluoksetyną) [14] oraz kariprazyna [15]. Do innych możliwości terapeutycznych należą leczenie litem (w monoterapii lub w terapii łączonej [16, 17]), lamotryginą (jako lekiem dołączonym do podstawowej terapii [18]) bądź terapia elektrowstrząsami [19]. Jednakże ze względu na wysokie rozpowszechnienie oporności na leczenie w wypadku depresji

w przebiegu ChAD potrzebna jest weryfikacja efektów nowych strategii leczniczych, także tych włączających LPD cechujące się nowatorskimi mechanizmami działania.

W niniejszym badaniu oceniono skuteczność wortioksetyny w połączeniu z LN w toku 24-tygodniowego naturalistycznego badania otwartego, obejmującego 60 pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. Przeprowadzono długoterminową obserwację odpowiedzi terapeutycznej, tolerancji i działań niepożądanych, jak również ich związków z cechami obrazu klinicznego.

### Material i metody

Badanie było 24-tygodniową, naturalistyczną próbą otwartą oceniającą terapię wortioksetyną wśród chorych z ChAD w epizodzie depresyjnym. Każdy pacjent otrzymywał wortioksetynę w połączeniu z obecnie stosowanymi LN. W pełnym wymiarze czasowym badania wszyscy uczestnicy otrzymywali leki normotymiczne pierwszej generacji (lit, sole kwasu walproinowego, karbamazepinę) i/lub drugiej generacji (olanzapinę, kwetiapinę, aripiprazol, lamotryginę) [20] – w mono- lub politerapii. Do najczęściej stosowanych LN należały: lamotrygina – 36 pacjentów (60%), kwetiapina – 19 pacjentów (32%), olanzapina – 15 pacjentów (25%), sole kwasu walproinowego – 13 pacjentów (22%) i aripiprazol – 9 pacjentów (15%). Jeden pacjent przyjmował lit i jeden pacjent przyjmował karbamazepinę.

Kryteria włączenia do badania były następujące: rozpoznanie ChAD zgodnie z klasyfikacją *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition* (DSM-5), z aktualnie występującym epizodem depresyjnym; wynik *Skali ogólnego wrażenia klinicznego – Ciężkości* (*Clinical Global Impression Scale – Severity – CGI-S*) przynajmniej 4 punkty.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: zespoły depresyjne wtórne do chorób somatycznych lub ich farmakoterapii; objawy manii, hipomanii lub epizodu mieszanego; w wypadku kobiet ciąża lub karmienie piersią; poważne, ostre i przewlekłe choroby somatyczne lub neurologiczne.

Na przeprowadzenie badania zgodę wydała Komisja Bioetyczna Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (opinia Nr 122.6120.159.2015). Wszyscy uczestnicy złożyli pisemne oświadczenie o świadomej zgodzie na udział w badaniu.

### Ocena kliniczna

Pacjenci byli oceniani za pomocą podskal *Skali ogólnego wrażenia klinicznego – Poprawy* (*Clinical Global Impression – Improvement – CGI-I*) i CGI-S [21]. Pomiar przeprowadzano w 7 punktach czasowych obserwacji, w kolejno wymienionych tygodniach: 0., 4., 8., 12., 16., 20. i 24. Pacjentów klasyfikowano jako osiągających odpowiedź na leczenie wortioksetyną, jeżeli uzyskiwali wynik 1 lub 2 w skali CGI-I („bardzo duża poprawa” lub „duża poprawa”) w dowolnym momencie obserwacji [22, 23]. Za kryterium remisji przyjęto niespełnianie warunków diagnozy epizodu depresyjnego według kryteriów DSM-5 oraz wynik 1 w skali CGI-S [22, 23]. Utratę efektu terapeutycznego zdefiniowano jako wystąpienie w okresie obserwacji wzrostu wyniku

CGI-I po wcześniejszym spełnieniu warunków odpowiedzi na leczenie. Podczas kolejnych punktów czasowych w obserwacji zbierano dane dotyczące: występowania działań niepożądanych, zmiany fazy choroby, nowych objawów psychopatologicznych. Warunkiem odnotowania zmiany fazy było spełnienie kryteriów hipomanii/manii lub epizodu mieszanego według DSM-5 w toku leczenia wortioksetyną.

Pacjentów klasyfikowano jako będących we wczesnym stadium zaawansowania ChAD, jeżeli spełniali kryteria pierwszego stadium według Kapczinskiego (pełna remisja objawowa po przebytych wcześniej epizodach) lub drugiego stadium (szybkie zmiany faz choroby; występowanie między epizodami objawów współwystępujących zaburzeń psychicznych – uzależnienia od alkoholu lub innych substancji, zaburzeń lękowych lub osobowości – prowadzących do upośledzenia funkcjonowania; możliwe zaburzenie funkcjonowania neuropsychologicznego potwierdzone w wykonywanych testach neuropsychologicznych, niewpływające na obraz kliniczny lub funkcjonowanie pacjenta) [24, 25]. Pacjentów klasyfikowano jak będących w późnym stadium zaawansowania ChAD, jeżeli spełniali kryteria trzeciego stadium według Kapczinskiego (subkliniczne objawy zaburzeń afektywnych między epizodami; skrócenie okresów eutymii; zwiększenie się liczby zaostrzeń; zaznaczone zaburzenie funkcjonowania neuropsychologicznego i upośledzenie funkcjonowania rodzinnego i zawodowego) lub stadium czwartego (nasilone objawy i narastająca deterioracja pacjenta) [24, 25].

### Analiza danych

Związek między powtarzanymi pomiarami CGI-I, dawką wortioksetyny (10 mg, 20 mg) oraz czasem trwania leczenia liczonego w tygodniach (0, 4, 8, 12, 16, 20, 24) przeanalizowano za pomocą dwustronnej analizy wariancji (ANOVA) z dwoma czynnikami: dawka i czas (powtarzalne pomiary). Różnice między punktami czasowymi badano z zastosowaniem porównań *post-hoc* z testem Bonferroniego. Obliczenia przeprowadzono w programie R, stosując funkcje „lme” i „emmeans”, z pakietów „nlme” i „emmeans” (R Core Team, 2019 [26]). W wypadku brakujących danych wykorzystano metodę analizy danych ostatniej dokonanej obserwacji (*Last-Observation-Carried-Forward* – LOCF).

Oceniono związki między odpowiedzią na leczenie wortioksetyną, remisją, przerwaniem leczenia (z powodu: działań niepożądanych, zmiany fazy, zmiany fazy na maniakalną, zmiany fazy na mieszaną, zmiany fazy w grupie pacjentów osiągających odpowiedź terapeutyczną na wortioksetynę oraz z powodu braku skuteczności i utraty skuteczności w grupie pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie) i zmiennymi klinicznymi. Do wybranych zmiennych należały: płeć, typ ChAD, stadium zaawansowania ChAD, brak odpowiedzi na wcześniej stosowane LPD w obecnym epizodzie, odpowiedź na leczenie wortioksetyną, remisja w efekcie terapii wortioksetyną, występowanie szybkiej zmiany faz, obecność wybranych objawów depresji (anhedonia, anergia, zaburzenia funkcji poznawczych, bezzsenność, drażliwość, lęk, somatyzacje, występujące podczas aktualnego epizodu objawy psychotyczne, myśli samobójcze), zależność od alkoholu lub nadużywanie alkoholu, zaburzenia osobowości, przerwanie terapii ze względu na działania niepożądane (w tym nudności i zawroty głowy),

rezygnacja z leczenia z powodu zmiany fazy (epizod manii lub mieszany), odstawienie z powodu utraty efektu terapeutycznego, odstawienie z powodu braku efektu terapeutycznego, historia występowania objawów psychiatrycznych, aktualne leczenie kwetiapiną, lamotryginą, karbamazepiną, aripiprazolem, solami kwasu walproinowego lub litu. Dane przeanalizowano serią testów  $\chi^2$  Pearsona z poprawką Yatesa na ciągłość.

Dodatkowo przeprowadzono porównanie średniej liczby wcześniejszych nieskutecznych prób leczenia LPD w aktualnym epizodzie między grupami osiągającymi odpowiedź terapeutyczną lub nieosiągającymi odpowiedzi terapeutycznej na wortioksetynę (44 vs. 14 pacjentów) i osiągającymi remisję lub nieosiągającymi remisji w efekcie leczenia wortioksetyną (31 vs. 29 pacjentów). Ponieważ rozkład danych nie spełniał warunków rozkładu normalnego, wykorzystano test rang sumowanych Wilcoxona z poprawką na ciągłość.

## Wyniki

Do 24-tygodniowej naturalistycznej próby otwartej zrekrutowano 60 pacjentów (26 mężczyzn i 34 kobiety) z ChAD (23 osoby z ChAD typu I, 37 osób z ChAD typu II), pozostających w leczeniu ambulatoryjnym z powodu obecnego epizodu depresyjnego. Średni wiek pacjentów wyniósł  $45,27 \pm 14,05$  roku (zakres: 24–77 lat). Średni czas trwania choroby wyniósł  $15,63 \pm 10,53$  roku. Średni wiek, w którym doszło do zachorowania, wyniósł  $29,33 \pm 9,61$  roku. Średni czas trwania terapii wortioksetyną wyniósł  $14,63 \pm 9,49$  tygodni (zakres: 3–24 tyg.). Kliniczny opis grupy badanej przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy pacjentów

ChAD I (liczba pacjentów (%))	23 (38%)
ChAD II (liczba pacjentów (%))	37 (62%)
Epizod psychiatryczny w wywiadzie (liczba pacjentów (%))	17 (28%)
Wczesne stadium zaawansowania (liczba pacjentów (%))	38 (63,3%)
Późne stadium zaawansowania (liczba pacjentów (%))	22 (36,7%)
Szybka zmiana faz (liczba pacjentów (%))	14 (23,3%)
Współwystępujące zaburzenia osobowości (liczba pacjentów (%))	20 (33,3%)
Skargi na zaburzenia funkcji poznawczych (liczba pacjentów (%))	36 (60%)
Współwystępujące uzależnienie od alkoholu lub nadużywanie alkoholu (liczba pacjentów (%))	8 (13,3%)
Liczba współwystępujących chorób somatycznych	$0,65 \pm 0,97$
Liczba pacjentów z przynajmniej jedną chorobą somatyczną (%)	23 (38,3%)
Liczba LN stosowanych w obecnym epizodzie	$1,8 \pm 0,73$
Liczba wcześniejszych nieskutecznych prób farmakoterapii obecnego epizodu depresyjnego	$1,13 \pm 1,19$
Liczba pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na wcześniejszą farmakoterapię obecnego epizodu depresyjnego (%)	36 (60%)

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

Dawka wortioksetyny (mg)	11,42 ± 3,46
Liczba pacjentów otrzymujących wortioksetynę w dawce większej niż 10 mg (%)	8 (13%)

Podsumowanie kluczowych wyników przedstawiono w tabeli 2. W okresie 24 tygodni obserwacji 44 z 60 pacjentów (73%) osiągnęło odpowiedź na leczenie wortioksetyną, uzyskując redukcję wyniku CGI-I do 1 lub 2 punktów. Średni czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wynosił  $3,88 \pm 1,71$  tygodni. I tak 35 pacjentów osiągnęło odpowiedź terapeutyczną w 4. tygodniu obserwacji od wprowadzenia leczenia, 8 pacjentów spełniło warunki odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu terapii i jeden w 12. tygodniu leczenia; 31 z 60 pacjentów (52%) osiągnęło remisję kliniczną w okresie trwania badania. Średni czas do osiągnięcia remisji wyniósł  $8,97 \pm 4,05$  tygodni – 4 pacjentów uzyskało remisję w 4. tygodniu próby, 15 pacjentów w 8. tygodniu, 7 pacjentów w 12. tygodniu, 2 pacjentów w 16. tygodniu, 2 pacjentów w 20. tygodniu i 1 pacjent w 24. tygodniu badania.

Odpowiedź kliniczna mierzona punktacją CGI była istotnie związana z czasem trwania leczenia ( $\chi^2 = 179,22$ ;  $df = 6$ ;  $p < 0,0001$ ). Pacjenci otrzymujący 10 mg wortioksetyny dziennie uzyskiwali obniżenie wyniku CGI-S od średnio 5,39 (95% CI: 4,93–5,84) w tygodniu 0. do 3,29 (95% CI: 2,84–3,74) w tygodniu 24. Pacjenci przyjmujący 20 mg wortioksetyny doświadczali obniżenia wyniku CGI-S od średnio 6,25 (95% CI: 5,11–7,39) w tygodniu 0. do 2,37 (95% CI: 1,23–3,51) w tygodniu 24.

**Tabela 2. Odsetki pacjentów leczonych wortioksetyną osiągających odpowiedź na leczenie, remisję lub doświadczających działań niepożądanych**

Odsetek pacjentów leczonych wortioksetyną osiągających odpowiedź terapeutyczną (liczba pacjentów (%))	44 (73,3%)
Odsetek pacjentów leczonych wortioksetyną osiągających remisję (liczba pacjentów (%))	31 (52%)
Średni czas do osiągnięcia odpowiedzi na leczenie (w tyg.)	$3,88 \pm 1,71$
Średni czas do osiągnięcia remisji (w tyg.)	$8,97 \pm 4,05$
Działania niepożądane (liczba pacjentów (%))	7 (11,6%)
Nudności (liczba pacjentów (%))	6 (10%)
Zawroty głowy (liczba pacjentów (%))	1 (1,7%)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (liczba pacjentów (%))	4 (6,7%)
Przerwanie leczenia z powodu zmiany fazy (liczba pacjentów (%))	7 (11,7%)
Zmiana fazy na hipomanię/manię (liczba pacjentów (%))	4 (6,7%)
Zmiana fazy na epizod mieszany (liczba pacjentów (%))	3 (5%)
Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności (liczba pacjentów (%))	17 (28,3%)

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

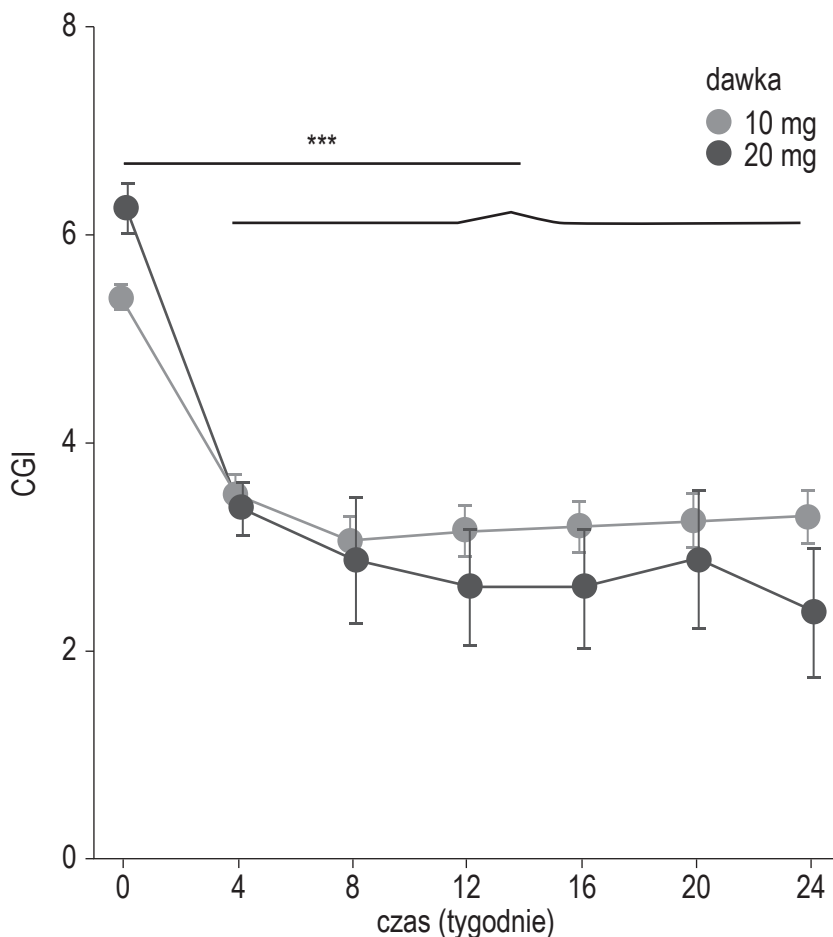
Średnia liczba tygodni do zmiany fazy	21 ± 19
Utrata efektu terapeutycznego wortioksetyny (liczba pacjentów (%))	14 (23% wszystkich pacjentów, 32% osiągających odpowiedź terapeutyczną)
Czas do utraty efektu terapeutycznego wortioksetyny (liczba tyg.)	8,85 ± 4,81

Zmiany średnich wyników CGI odnotowane w trakcie badania ujęto na rysunku. Dwustronna analiza wariancji wskazała na istotne różnice wyników CGI między kolejnymi tygodniami obserwacji ( $F(6, 342) = 43,50$ ;  $p < 0,0001$ ). Porównania przeprowadzone w teście ANOVA nie potwierdziły z kolei istotnych różnic efektu terapii wortioksetyną w dawce 10 mg i 20 mg mierzonego punktacją CGI w żadnym z punktów czasowych badania ( $F(1, 57) = 0,29$ ;  $p = 0,59$ ). W porównaniach *post-hoc* obserwowano znamienne różnice wyników CGI między okresem rozpoczęcia leczenia (tydzień 0.) i każdym późniejszym punktem czasowym próby, niezależnie od stosowanej dawki leku.

I tak 37 pacjentów (62%) kontynuowało udział w badaniu do 12. tygodnia jego trwania, a 20 pacjentów (33%) do 24. tygodnia obserwacji; 17 pacjentów (28%) przerwało leczenie z powodu braku jego skuteczności; 7 pacjentów (11,7%) zrezygnowało z terapii ze względu na zmianę fazy ChAD, u 4 z nich doszło do rozwoju epizodu manii lub hipomanii, a u 3 do wystąpienia epizodu mieszanego. Liczba tygodni do odnotowania zmiany fazy wyniosła  $21 \pm 19$  (najmniej: 6 tyg., najwięcej: 52 tyg.). Czworo pacjentów (6,7%) przerwało leczenie ze względu na działania niepożądane, 6 pacjentów (10%) zgłosiło wystąpienie nudności, a 1 pacjent (1,7%) zgłosił wystąpienie zawrotów głowy w związku ze stosowanym leczeniem. Z kolei 14 (23%) pacjentów doświadczyło utraty efektu terapeutycznego wortioksetyny – średni czas do jej wystąpienia wyniósł  $8,8 \pm 4,8$  tygodni.

Przeprowadzono serię testów  $\chi^2$  Pearsona. Ich wyniki wskazały, że liczba osób nieodpowiadających na wcześniejsze leczenie LPD w obecnym epizodzie depresyjnym była istotnie wyższa wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji w efekcie leczenia wortioksetyną (22/29), w porównaniu z grupą osób osiągających remisję dzięki terapii wortioksetyną (14/31) ( $\chi^2 = 4,67$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,03$ ). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między średnią liczbą nieskutecznych prób leczenia przeciwdepresyjnego w obecnym epizodzie między pacjentami odpowiadającymi na leczenie wortioksetyną (średnio:  $1,09 \pm 1,12$ ) i nieodpowiadającymi na terapię wortioksetyną (średnio:  $1,25 \pm 1,39$ ;  $W = 365$ ;  $p = 0,83$ ). Liczba nieskutecznych prób farmakoterapii przeciwdepresyjnej była jednak istotnie wyższa wśród pacjentów, którzy nie spełnili warunków remisji (średnio:  $1,55 \pm 1,29$ ), niż wśród tych, którzy osiągnęli remisję (średnio:  $0,74 \pm 0,93$ ;  $W = 615,5$ ;  $p = 0,01$ ).

W grupie pacjentów przerywających leczenie wortioksetyną z powodu braku skuteczności po początkowym wystąpieniu odpowiedzi na leczenie osoby z szybką zmianą faz były reprezentowane liczniej niż w grupie pacjentów kontynuujących terapię (7/14 wśród przerywających leczenie, 7/46 wśród kontynuujących leczenie;  $\chi^2 = 5,44$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,02$ ).



Rysunek. Średnie wartości wyników Skali ogólnego wrażenia klinicznego – Poprawy (CGI-I) w toku 24 tygodni obserwacji terapii wortioksetyną w dawkach 10 mg i 20 mg dziennie

Nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic średnich wartości wyników CGI-I między osobami stosującymi różne dawki wortioksetyny. Wystąpiły istotne różnice w średnich wartościach wyników CGI-I między początkiem obserwacji (tydzień 0.) i każdym kolejnym tygodniem obserwacji. Analizy post-hoc z poprawką Bonferroniego  $p < 0,001$  (\*\*\*)

time (weeks) – czas mierzony w tygodniach; dose – dawka

Poza wyżej wymienionymi zależnościami nie odnotowano znamiennych statystycznie związków między odpowiedzią na leczenie wortioksetyną, remisją lub rezygnacją z terapii (z jakiegokolwiek przyczyny, w tym z powodu zmiany fazy ChAD) oraz takimi zmiennymi klinicznymi, jak: płeć, typ ChAD, stadium zaawansowania choroby, brak odpowiedzi na wcześniejsze LPD stosowane w obecnym epizodzie, obecność szybkiej zmiany faz, obecność wybranych objawów depresyjnych (anhedonia, anergia,

zaburzenia funkcji poznawczych, bezsenność, drażliwość, lęk, somatyzacje, obecne podczas aktualnego epizodu objawy psychotyczne, myśli samobójcze), zależność od alkoholu lub nadużywanie alkoholu, zaburzenia osobowości i historia występowania objawów psychotycznych.

Jeśli chodzi o stosowane LN, nie obserwowano różnic w odsetkach odpowiedzi na leczenie i remisji między 36 pacjentami otrzymującymi lamotryginę a pozostałymi 24 pacjentami, podobnie jak pomiędzy 19 pacjentami przyjmującymi kwetiapinę i 15 pacjentami stosującymi olanzapinę oraz 13 pacjentami leczonymi solami kwasu walproinowego w porównaniu z pozostałymi chorymi.

## Dyskusja

W niniejszym badaniu oceniono skuteczność wortioksetyny w połączeniu z LN w grupie pacjentów z depresją w przebiegu ChAD. Podczas 24-tygodniowej, naturalistycznej obserwacji otwartej odnotowano, że 44 z 60 pacjentów (73%) osiągnęło odpowiedź terapeutyczną, a 31 pacjentów (52%) remisję objawów klinicznych epizodu depresyjnego. Nasze wyniki wskazały na istotną poprawę, mierzoną wynikami skali CGI, między momentem włączenia do leczenia wortioksetyny i każdym późniejszym punktem czasowym obserwacji. Nie odnotowano znamiennych zależności między odsetkami odpowiedzi/remisji w efekcie terapii wortioksetyną a dawką wortioksetyny, typem ChAD (I, II lub z szybką zmianą faz), stadium zaawansowania klinicznego ChAD (wczesne vs. późne), historią występowania objawów psychotycznych, analizowanych objawów depresji (anhedonia, anergia, skargi na zaburzenia funkcji poznawczych, bezsenność, drażliwość, lęk, somatyzacje, myśli samobójcze) lub równocześnie stosowanym LN (kwetiapina, lamotrygina, karbamazepina, aripiprazol, sole kwasu walproinowego lub litu).

Obecnie dostępne są jedynie 4 doniesienia dotyczące zastosowania wortioksetyny w ChAD. Były to opisy przypadków wskazujące na wstępowanie zmian fazy w toku leczenia wortioksetyną. Pirdoğan Aydin i wsp. [27] opisali przypadek 58-letniej kobiety leczonej wcześniej lekami z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty serotoniny i wenlafaksyną z powodu rozpoznania zaburzeń depresyjnych nawracających, u której po 10 dniach terapii z zastosowaniem 10 mg wortioksetyny doszło do zmiany fazy na hipomaniakalną. Sobreira i wsp. [28] opisali przypadek 41-letniego mężczyzny, który przeszedł już przynajmniej 2 epizody depresyjne i cierpiał z powodu nierozpoznanej ChAD, a u którego w ciągu 7 dni od dołączenia 10 mg/d wortioksetyny do 50 mg/d trazodonu doszło do zmiany fazy i rozwoju epizodu maniakalnego. Maud [29] opisał przypadek pacjentki z ChAD, u której po tygodniu od zwiększenia dawki wortioksetyny z 2,5 mg do 5 mg/d rozwinął się epizod mieszany/maniakalny. D'Andrea i wsp. [30] zaprezentowali przypadek 82-letniego mężczyzny z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, u którego w czasie 2 tygodni od zmiany sertraliny na wortioksetynę, miareczkowaną do 10 mg/d w ciągu tygodnia, doszło do wystąpienia manii. De Carlo i wsp. [31] opisali naturalistyczną otwartą obserwację, w której oceniali skuteczność i tolerancję wortioksetyny wśród pacjentów z MDD, zarówno z depresją jednobiegunową, jak i dwubiegunową. Przeanalizowali dane dotyczące całej grupy, nie uwzględ-

niając danych odnoszących się wyłącznie do pacjentów z ChAD, dlatego dostarczyli niewiele nowych informacji na temat efektywności i tolerancji wortioksetyny w ChAD. W szeroko zakrojonej analizie RCT i otwartych badań włączających pacjentów po zakończeniu prób krótkoterminowych Baldwin i wsp. [4] donosili, że u 1 na 3018 pacjentów leczonych wortioksetyną wystąpiła hipomania, przy czym u żadnego nie doszło do rozwoju manii. Niedawna metaanaliza nie przedstawiła danych dotyczących ryzyka zmiany fazy na hipomaniakalną/maniakalną w następstwie wdrożenia wortioksetyny do leczenia pacjentów w epizodzie depresji [32, 33].

W naszym badaniu u 7 (11,7%) z 60 pacjentów z ChAD doszło do zmiany fazy choroby, co wymusiło odstawienie wortioksetyny. U 4 pacjentów rozwinęła się hipomania/mania, a u 3 epizod mieszany. Każdy z wymienionych pacjentów otrzymywał przynajmniej 1 LN (2 pacjentów było leczonych kwetiapiną, 4 – lamotryginą, 3 – olanzapiną, 3 – kwasem walproinowym, 1 – karbamazepiną, 1 – litem, 1 – aripiprazolem). Odsetek występowania zmian fazy ChAD obserwowany w naszej próbie był porównywalny do tego opisywanego w badaniach otwartych, w których dołączano SSRI do przyjmowanego LN, np. dotyczyło to 3 z 20 pacjentów (15%) w wypadku koterapii LN i escitalopramem [34] lub 1 z 10 pacjentów otrzymujących oprócz LN citalopram [35]. Odnośnie do grupy leków należących do inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) opisywano, że wenlafaksyna indukowała zmianę fazy u 18 z 86 (20,9%) pacjentów w okresie 10-tygodniowej próby i u 15 z 31 pacjentów (48,4%) w toku rocznego badania [36]. W wypadku bupropionu opisywano zmianę fazy u 11 z 66 (16,7%) i 7 z 24 (29,2%) pacjentów w próbie trwającej rok [36]. Choć konieczne jest zachowanie ostrożności w stosowaniu LPD u pacjentów z ChAD, wyniki metaanalizy wskazują, że SSRI i inne LPD drugiej generacji nie wiążą się z istotnie różnym od placebo ryzykiem w aspekcie częstotści występujących w toku krótkoterminowego leczenia zmian fazy ChAD [37].

Żadna z analizowanych w naszym badaniu zmiennych, w tym typ ChAD, szybkość zmiana faz, historia występowania objawów psychiatrycznych czy stadium zaawansowania klinicznego ChAD, nie wiązała się istotnie z wystąpieniem zmiany fazy. Pomimo iż opisane przypadki wskazywały na zmianę fazy ChAD w ciągu 10 dni [27–29] od rozpoczęcia terapii wortioksetyną, średnia liczba tygodni do zmiany fazy w naszej próbie klinicznej wyniosła 21 (najmniej: 6 tyg., najwięcej: 52 tyg.). Należy zwrócić uwagę, że sposób, w jaki zostało zaprojektowane nasze badanie, nie pozwala na weryfikację, czy obserwowana zmiana fazy ChAD wynikała z naturalnego przebiegu choroby, czy ze stosowanego leczenia [38]. Retrospektywna analiza danych z lat 1920–1959 wskazała, że wśród pacjentów, którzy przeszli w przeszłości hipomanię/manię, odsetek spontanicznych zmian fazy z depresyjnej na hipomaniakalną wyniósł 29% [39]. Ocena stopnia, w jakim LPD wpływają na ryzyko zmiany fazy, jest trudna, ponieważ oszacowanie tego, u których pacjentów może dojść do spontanicznej zmiany fazy, jest niepewne [38].

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności ( $n = 6$ ; 10% pacjentów), które spowodowały odstawienie wortioksetyny u 4 pacjentów (6,7%). Nasze wyniki pozostają w zgodzie z tymi oceniającymi wortioksetynę u pacjentów z depresją jednobiegunową. Baldwin i wsp. [4] stwierdzili, że nudności stanowiły najczęstsze

odnotowywane w toku leczenia działanie niepożądane (20,9–31,2% badanych), a u 0,8–27% pacjentów z depresją jednobiegunową prowadziły do przerwania terapii.

W niniejszym badaniu wśród pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji po dołączeniu wortioksetyny – w porównaniu z grupą spełniającą kryteria remisji – zaobserwowano istotnie większy odsetek osób z historią braku odpowiedzi na wcześniej stosowane w obecnym epizodzie depresji LPD. Ponadto w grupie pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji, średnia liczba wcześniej zastosowanych nieskutecznych LPD w obecnym epizodzie depresji była istotnie wyższa niż u chorych, którzy osiągnęli remisję. Brakuje badań oceniających skuteczność zamiany LPD na inne LPD z powodu nieosiągnięcia remisji wśród pacjentów z ChAD. Ze względu na relatywnie małą liczbę uczestników naszego badania nie było możliwe przeprowadzenie oceny zależności między remisją w efekcie przyjmowania wortioksetyny a brakiem skuteczności poszczególnych wcześniej stosowanych LPD. Nie było też możliwe zweryfikowanie, czy efektywność wortioksetyny jest związana z rodzajem aktualnie stosowanego LN.

U 14 pacjentów (23%) doszło do utraty efektu terapeutycznego po początkowym wystąpieniu odpowiedzi na leczenie wortioksetyną. Analiza wykazała większe odsetki pacjentów z szybką zmianą faz w tej grupie. Jednakże ze względu na to, że tylko 1 pacjent z ChAD z szybką zmianą faz rozwinął epizod maniakałny w toku leczenia wortioksetyną, utrata skuteczności nie może być tłumaczona jedynie występowaniem zmiany faz w omawianej grupie.

Dostępnych jest zaledwie kilka badań wykorzystujących modele stadiów zaawansowania klinicznego ChAD w celu oceny odpowiedzi na leczenie wśród chorych z ChAD [40]. W niniejszym badaniu zastosowano kryteria Kapczinskiego, aby podzielić pacjentów na grupy we wczesnym i późnym stadium choroby i ocenić związek między zaawansowaniem ChAD a skutecznością i tolerancją wortioksetyny [24]. Wykazano, że odpowiedź terapeutyczna na wortioksetynę jest niezależna od zaawansowania klinicznego ChAD.

Autorzy są świadomi, że opisywane badanie ma kilka ograniczeń, takich jak: (a) względnie niewielka liczba uczestników; (b) heterogenna grupa pacjentów z ChAD, złożona z osób z ChAD typu I i typu II oraz z szybką zmianą fazy; (c) fakt, że pacjenci byli równocześnie leczeni różnymi kombinacjami leków normotymicznych; (d) zróżnicowanie dawek wortioksetyny między pacjentami; (e) brak zastosowania skal specyficznych dla pomiaru nasilenia objawów depresji; (f) naturalistyczny, otwarty model badania, bez kontroli placebo i randomizacji.

Pomimo tych ograniczeń niniejsze badanie stanowi pierwszą – zgodnie z wiedzą autorów – obserwację efektów leczenia wortioksetyną w połączeniu z LN w grupie pacjentów z depresją dwubiegunową. Wykazano w nim stosunkowo wysokie odsetki osiągania odpowiedzi na leczenie (73%), przy czym 52% pacjentów spełniało kryteria remisji klinicznej epizodów depresyjnych, a 11,7% doświadczyło zmiany fazy. Uzyskane wyniki wskazują, że wortioksetyna w kombinacji z LN może stanowić alternatywę terapeutyczną w depresji dwubiegunowej, jak również że konieczne jest przeprowadzenie podwójnie zaślepionych badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, weryfikujących skuteczność i tolerancję wortioksetyny wśród pacjentów z ChAD.

### Piśmiennictwo

1. Siwek M. Zastosowanie wortioksetyny w leczeniu zaburzeń depresyjnych. *Psychiatria* 2017; 14(1): 7–20.
2. Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Jaeschke RR, Sendek K, Styczeń K i wsp. *Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant*. Pharmacol Reports. 2017; 69(4): 595–601.
3. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. *Vortioxetine: A novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder*. Expert Opin. Drug Discov. 2019; 14(1): 81–89.
4. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W i wsp. *The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies*. J. Psychopharmacol. 2016; 30(3): 242–252.
5. Cheniaux E, Nardi AE. *Evaluating the efficacy and safety of antidepressants in patients with bipolar disorder*. Expert Opin. Drug Saf. 2019; 18(10): 893–913.
6. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Colom F, Sanchez-Moreno J, Girardi P, Kotzalidis GD i wsp. *Treatment-resistant bipolar depression: Towards a new definition*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120(6): 429–440.
7. Hui Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. *Pharmacological approaches for treatment-resistant bipolar disorder*. Curr. Neuropharmacol. 2015; 13(5): 592–604.
8. Tondo L, Baldessarini RJ, Vázquez G, Lepri B, Visioli C. *Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders*. Acta Psychiatr. Scand. 2013; 127(5): 355–364.
9. Vázquez GH, Tondo L, Undurraga J, Baldessarini RJ. *Overview of antidepressant treatment of bipolar depression*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2013; 16(7): 1673–1685.
10. Sanford M, Keating GM. *Quetiapine: A review of its use in the management of bipolar depression*. CNS Drugs 2012; 26(5): 435–460.
11. Pikalov A, Tsai J, Mao Y, Silva R, Cucchiaro J, Loebel A. *Long-term use of lurasidone in patients with bipolar disorder: Safety and effectiveness over 2 years of treatment*. Int. J. Bipolar Disord. 2017; 5(1): 9.
12. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J i wsp. *Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Am. J. Psychiatry 2014; 171(2): 169–177.
13. Rajagopalan K, Bacci ED, Wyrwich KW, Pikalov A, Loebel A. *The direct and indirect effects of lurasidone monotherapy on functional improvement among patients with bipolar depression: Results from a randomized placebo-controlled trial*. Int. J. Bipolar Disord. 2016; 4(1): 7.
14. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C i wsp. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60(11): 1079–1088.
15. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I i wsp. *Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder*. J. Clin. Psychiatry 2016; 77(03): 371–378.
16. Souza FGM, Goodwin GM. *Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: A meta-analysis*. Br. J. Psychiatry 1991; 158(5): 666–675.
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN i wsp. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders*

- (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018; 20(2): 97–170.
18. Silveira LAS, Demôro Novis F, da Silva RO, Santos Nunes AL, Guimarães Coscarelli P, Cheniaux E. *Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: A Brazilian naturalistic study.* *Psychol. Neurosci.* 2013; 6(1): 109–113.
  19. Popielek K, Bejerot S, Brus O, Hammar Å, Landén M, Lundberg J i wsp. *Electroconvulsive therapy in bipolar depression – Effectiveness and prognostic factors.* *Acta Psychiatr. Scand.* 2019; 140(3): 196–204.
  20. Rybakowski JK. *Meaningful aspects of the term ‘mood stabilizer’.* *Bipolar Disord.* 2018; 20(4): 391–392.
  21. Guy W. *CGI Clinical Global Impressions.* ECDEU Assess. Man.; 1976.
  22. Bandelow B, Baldwin DS, Dolberg OT, Andersen HF, Stein DJ. *What is the threshold for symptomatic response and remission for major depressive disorder, panic disorder, social anxiety disorder, and generalized anxiety disorder?* *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67(9): 1428–1434.
  23. Riedel M, Möller H-J, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M i wsp. *Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice.* *J. Psychiatr. Res.* 2010; 44(15): 1063–1068.
  24. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F i wsp. *Clinical implications of a staging model for bipolar disorders.* *Expert Rev. Neurother.* 2009; 9(7): 957–966.
  25. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant’Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E i wsp. *The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder.* *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33(8): 1366–1371.
  26. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* Vienna, Austria R Found Stat Comput; 2019.
  27. Pirdoğan Aydın E, Dalkıran M, Özer ÖA, Karamustafaloğlu KO. *Hypomanic switch during vortioxetine treatment: A case report.* *Psychiatry Clin. Psychopharmacol.* 2019; 29(1): 114–116.
  28. Sobreira G, Oliveira J, Brissos S. *Vortioxetine-induced manic mood switch in patient with previously unknown bipolar disorder.* *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2017; 39(1): 86.
  29. Maud C. *Vortioxetine in bipolar depression induces a mixed/manic switch.* *Australas Psychiatry* 2016; 24(2): 205–206.
  30. D’Andrea G, De Ronchi D, Giaccotto L, Albert U. *Vortioxetine treatment-emergent mania in the elderly: A case report.* *Australas Psychiatry* 2019; 27(4): 413.
  31. De Carlo V, Vismara M, Grancini B, Benatti B, Bosi MF, Colombo A i wsp. *Effectiveness, tolerability, and dropout rates of vortioxetine in comorbid depression: A naturalistic study.* *Hum. Psychopharmacol.* 2020; 35(5): e2750.
  32. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Praksh i wsp. *Vortioxetine: A meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder.* *J. Psychiatry Neurosci.* 2015; 40(3): 174–186.
  33. Berhan A, Barker A. *Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials.* *BMC Psychiatry* 2014; 14: 276.
  34. Fonseca M, Soares JC, Hatch JP, Santin AP, Kapczinski F. *An open trial of adjunctive escitalopram in bipolar depression.* *J. Clin. Psychiatry* 2006; 67(1): 81–86.
  35. Schaffer A, Zuker P, Levitt A. *Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression.* *J. Affect. Disord.* 2006; 96(1–2): 95–99.

36. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE i wsp. *Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers.* Am. J. Psychiatry 2006; 163(2): 232–239.
37. McGirr A, Vöhringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. *Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials.* Lancet Psychiatry 2016; 3(12): 1138–1146.
38. Salvadore G, Quiroz JA, Machado-Vieira R, Henter ID, Manji HK, Zarate CA i wsp. *The neurobiology of the switch process in bipolar disorder: A review.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71(11): 1488–1501.
39. Angst J. *Switch from depression to mania, or from mania to depression: Role of psychotropic drugs.* Psychopharmacol Bull. 1987; 23(1): 66–67.
40. Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E i wsp. *Staging in bipolar disorder: From theoretical framework to clinical utility.* World Psychiatry 2017; 16(3): 236–244.

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

Otrzymano: 27.01.2021  
Zrecenzowano: 31.01.2021  
Przyjęto do druku: 31.01.2021