

Adam Wysokiński¹, Tomasz Sobów²

Wortiooksetyna – lek przeciwdepresyjny o wielofunkcyjnym mechanizmie działania

Vortioxetine – an antidepressant with a multifunctional mechanism of action

¹ Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 72, faks: +48 42 675 77 29, e-mail: adam.wysokinski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Depresja pozostaje jedną z najbardziej inwalidyzujących chorób przewlekłych, a skuteczność dostępnych leków przeciwdepresyjnych jest ograniczona. Jedynie około 1/3 pacjentów uzyskuje remisję po zastosowaniu pierwszego leku; również około 1/3 chorych cechuje się lekoopornością, czyli nie uzyskuje poprawy mimo zastosowania różnych leków. Coraz większą uwagę zwraca się na dysfunkcje poznawcze (zaburzenia uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych, wolniejsze tempo przetwarzania informacji), należące do kluczowych objawów w przebiegu depresji. Są one częste u pacjentów z depresją (do 94% wszystkich chorych w trakcie epizodu depresji oraz do 44% osób w fazie remisji) i znacząco wpływają na jakość życia. Wortiooksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o wielofunkcyjnym mechanizmie działania, który obejmuje hamowanie transportera serotoniny, częściowy agonizm wobec receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} oraz antagonizm wobec receptorów 5-HT_{3A} i 5-HT₇. Wortiooksetyna ma dobrze udokumentowaną skuteczność przeciwdepresyjną – w leczeniu zarówno krótko-, jak i długoterminowym. Najwięcej danych wskazuje na skuteczność leku stosowanego w dawce dobowej 10 mg i wyższej, przy czym dawka 10 mg ma podobną skuteczność jak 15 i 20 mg. Profil działań ubocznych wortiooksetyny może być lepszy niż w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych (głównie duloksetyny i wenlafaksyny). Uwagę zwraca korzystny wpływ wortiooksetyny na zaburzenia poznawcze, który może być niezależny od jej działania przeciwdepresyjnego. Ponadto w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi wortiooksetyna cechuje się dobrym profilem tolerancji w zakresie dysfunkcji seksualnych oraz nie wpływa istotnie na masę ciała i inne parametry metaboliczne.

Słowa kluczowe: depresja, wortiooksetyna, dysfunkcje poznawcze

Abstract

Depression is one of the most invalidating chronic diseases, and the efficacy of the available antidepressants is limited. Remission is observed in only a third of cases of depressive patients following the use of the first drug. Also a third of patients are drug-resistant which means they do not improve despite the administration of multiple drugs. More and more attention is paid to cognitive dysfunctions (such as attention and memory disorders, executive function disorders, slow information processing) which are one of the key symptoms in the course of depression. These are characterised by a high incidence in depressive patients (up to 94% of all patients affected by the episode of depression and up to 44% of patients in remission) and largely affect their quality of life. Vortioxetine is a new antidepressant, with so-called multifunctional mechanism of action, comprising the inhibition of the serotonin transporter, partial agonism of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors, and antagonism of the 5-HT_{3A} and 5-HT₇ receptors. Vortioxetine has a well-documented anti-depression efficacy both in short- and long-term therapy. Most available data point to the efficacy of the said antidepressant when administered in the daily dose of 10 mg and more, yet the 10 mg dose has a similar efficacy to 15 or 20 mg. Adverse event profile of vortioxetine may be better than for other antidepressants (mainly for duloxetine and venlafaxine). Beneficial effect of vortioxetine on cognitive impairment which may be independent of its antidepressant action is clinically important and interesting. Moreover, in comparison to other antidepressants, vortioxetine has a good tolerability profile in terms of sexual dysfunction and does not significantly affect the body mass and other metabolic parameters.

Key words: depression, vortioxetine, cognitive dysfunctions

WPROWADZENIE

Depresja pozostaje jedną z najbardziej inwalidyzujących chorób przewlekłych; stwarza istotne obciążenie zarówno dla chorych, jak i dla społeczeństwa. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że w Europie zachorowalność na depresję odpowiada za 6% całkowitej redukcji wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niepełnością; *disability-adjusted life years*, DALYs), powodowanej przez wszystkie choroby. Szacunkowe łączne koszty leczenia depresji na terenie Europy wynosiły w 2004 roku 118 mld euro (Sobocki *et al.*, 2006), co oznacza, że depresja jest najkosztowniejszą ze wszystkich chorób psychicznych. Jak wskazują rezultaty badania STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (Rush *et al.*, 2006), jedynie około 1/3 pacjentów uzyskuje remisję po zastosowaniu pierwszego leku; również około 1/3 chorych cechuje się lekoopornością – nie uzyskuje poprawy mimo zastosowania różnych leków. Nie dziwi zatem znaczne zainteresowanie nowymi możliwościami leczenia przeciwdepresyjnego. Obok typowych objawów depresyjnych, takich jak obniżenie nastroju, poczucie winy, niska samoocena, zaburzenia snu i łaknienia czy myśli samobójcze, coraz większą uwagę zwraca się na zaburzenia poznawcze występujące w przebiegu depresji. Obejmują one szereg domen: uwagę (trudności ze skupieniem się i utrzymaniem uwagi), pamięć (zapominanie, aktualizacja słów), funkcje wykonawcze (trudności w podejmowaniu decyzji, planowaniu, wykonywaniu zadań wieloetapowych lub wieloczęściowych). Obserwuje się też zaburzenia psychomotoryczne – spowolnienie w przetwarzaniu informacji. Powszechne występowanie deficytów poznawczych w przebiegu depresji (do 94% wszystkich pacjentów w trakcie epizodu depresji i do 44% chorych w fazie remisji – Conradi *et al.*, 2011) oraz pogłębianie się deficytów poznawczych wraz z kolejnymi epizodami świadczą o znacznym wpływie tych zaburzeń na sprawność funkcjonowania i jakość życia. W ocenie efektywności leczenia przeciwdepresyjnego należy więc uwzględnić poprawę nie tylko w zakresie podstawowych objawów depresyjnych, lecz także w zakresie dysfunkcji poznawczych.

Wortiooksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o wielofunkcyjnym mechanizmie działania (Adell, 2010); pod tym względem przypomina nefazodon i trazodon, a z nowych leków – wilazodon i będącą na etapie badań tedatiooksetynę (Stahl *et al.*, 2013). Lek ten (o nazwie kodowej Lu AA21004) został opracowany przez koncerny Lundbeck i Takeda. W 2012 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*, EMA) zarejestrowały go w leczeniu depresji. Wortiooksetyna jest sprzedawana pod nazwą handlową Brintellix; niedawno FDA zaaprobowała zmianę nazwy preparatu na Trintellix.

W niniejszej pracy przedstawiono podsumowanie dostępnych badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stosowania wortiooksetyny w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Wortiooksetyna to pochodna arylopiiperazyny: 1-(2-((2,4-dimetylofenilo)tio)fenilo)piperazyna (Bang-Andersen *et al.*, 2011; Uldam *et al.*, 2011). Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi 75%, a średni okres półtrwania – 57 godzin (Areberg *et al.*, 2012). Metabolizm wortiooksetyny zachodzi w wątrobie przy udziale cytochromów P450: 2D6, 2C9, 3A4/5 i 2A6 (Hvenegaard *et al.*, 2012). Ze względu na szczególny mechanizm działania wortiooksetyna jest określana jako lek wielomodalny, będący „modulatorem i stymulatorem przekazywania serotoninergecznego”, o dużym powinowactwie wobec transportera serotoniny – SERT (Stenkrona *et al.*, 2013).

Stwierdzono następujące właściwości farmakologiczne wortiooksetyny (Bang-Andersen *et al.*, 2011; Saltiel i Silvershein, 2015):

- hamowanie transportera serotoniny (SERT) – działanie przeciwdepresyjne;
- częściowy agonizm wobec receptora 5-HT_{1A} – zastosowanie częściowego agonisty somatodendrytycznych receptorów 5-HT_{1A} prowadzi do szybkiej desensytyzacji receptorów somatodendrytycznych 5-HT_{1A} (hamujących uwalnianie serotoniny) i odhamowania uwalniania serotoniny, która z kolei aktywuje postsynaptyczne receptory 5-HT_{1A}, co wiąże się z przyspieszeniem działania przeciwdepresyjnego (Celada *et al.*, 2013);
- częściowy agonizm wobec receptora 5-HT_{1B} – efekt przeciwłękowy (podobny jak w przypadku ziprazidonu) i przeciwdepresyjny (blokada SERT i receptora 5-HT_{1B} powoduje wzrost stężenia serotoniny w korze przedczołowej, a działanie agonistyczne wobec tego receptora zwiększa częstotliwość wyładowań neuronów serotoninowych w jądrze szwu) (Mørk *et al.*, 2012);
- antagonizm wobec receptora 5-HT_{3A} – efekt przeciwdepresyjny (głównie przez receptory zlokalizowane na neuronach GABA-ergicznych; wzrost uwalniania acetylocholiny i noradrenaliny);
- antagonizm wobec receptora 5-HT₇ – efekt przeciwdepresyjny i przeciwłękowy w mechanizmie hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny (Bonaventure *et al.*, 2007). Ponadto wortiooksetyna wykazuje powinowactwo do receptora adrenergicznego β₁, co jednak wydaje się mieć znaczenie wyłącznie w kontekście działań ubocznych leku (Bang-Andersen *et al.*, 2011).

SKUTECZNOŚĆ PRZECIWDOPRESYJNA

Szczegółowe podsumowanie wyników badań dotyczących wortiooksetyny zawiera praca Kelliny'ego i wsp. (2015), z której wynika, że wortiooksetyna ma dobrze udokumentowaną skuteczność przeciwdepresyjną (w leczeniu zarówno krótko-, jak i długoterminowym), a najwięcej danych wskazuje na skuteczność leku stosowanego w dawce dobowej 10 mg i wyższej, przy czym dawka 10 mg ma podobną skuteczność jak 15 i 20 mg.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Alvarez i wsp. (2012) ocenili skuteczność przeciwdepresyjną wortiooksetyny w porównaniu z wenlafaksyną i placebo w grupie 429 pacjentów z epizodem dużej depresji. Uczestnicy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących wortiooksetynę w dawkach 5 mg ($n = 108$) lub 10 mg ($n = 100$), placebo ($n = 105$) oraz wenlafaksynę w dawce 225 mg ($n = 113$). Wyjściowe nasilenie depresji wynosiło ≥ 30 punktów w skali Montgomery'ego-Åsberg (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*, MADRS). Po 6 tygodniach stwierdzono, że wortiooksetyna w obu dawkach i wenlafaksyna przewyższyły skutecznością placebo. Skuteczność obu dawek wortiooksetyny była podobna do skuteczności wenlafaksyny i większa niż w przypadku placebo. Tolerancja wortiooksetyny w dawce 5 mg okazała się zbliżona do tolerancji placebo, a w dawce 10 mg – lepsza niż wenlafaksyny. Już w drugim tygodniu badania pacjenci otrzymujący wortiooksetynę w dawce 10 mg uzyskali istotnie większą poprawę w porównaniu z placebo, podczas gdy w podgrupach przyjmujących wortiooksetynę w dawce 5 mg i wenlafaksynę przewagę nad placebo wykazano w trzecim tygodniu badania. Boulenger i wsp. (2014) w podobny sposób ocenili skuteczność wortiooksetyny w leczeniu depresji. W tym badaniu klinicznym – trwającym 8 tygodni, wieloosrodkowym, randomizowanym ($n = 608$) – wortiooksetynę w dawkach 15 mg i 20 mg porównano z placebo i duloksetyną w dawce 60 mg. Analiza skuteczności przeciwdepresyjnej, określonej jako średnia zmiana punktacji w skali MADRS, wykazała przewagę obu dawek wortiooksetyny i duloksetyny nad placebo.

Henigsberg i wsp. (2012) porównali skuteczność przeciwdepresyjną trzech dawek wortiooksetyny (1 mg, 5 mg i 10 mg na dobę) z placebo u 560 pacjentów z depresją (randomizacja 1:1:1:1). Leczenie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby, a obserwacja trwała 8 tygodni. Jedynie dla wortiooksetyny w dobowej dawce 10 mg wykazano skuteczność w odniesieniu do głównego punktu końcowego (poprawa w skali Hamiltona – *Hamilton Depression Rating Scale*, HDRS). W zakresie pozostałych punktów końcowych, czyli całkowitej punktacji w skalach HDRS, ogólnego wrażenia klinicznego (*Clinical Global Impressions – Global Improvement Scale*, CGI-I) oraz MADRS, stwierdzono przewagę wszystkich zbadanych dawek wortiooksetyny nad placebo.

W dwóch badaniach wykazano, że niskie dawki wortiooksetyny (2,5 mg i 5 mg na dobę) nie są skuteczniejsze od placebo w zakresie działania przeciwdepresyjnego. W pierwszym z nich (Jain *et al.*, 2013) wortiooksetynę w dawce 5 mg porównano z placebo u 600 pacjentów ambulatoryjnych; uwagę zwraca szeroki zakres wieku badanych osób: 18–75 lat. Po randomizacji do jednej z grup (wortiooksetyna lub placebo) i leczeniu trwającym 6 tygodni u wszystkich chorych zastosowano dwutygodniowy okres odstawienia leków. Istotną różnicę w zakresie całkowitej punktacji w skali HDRS w stosunku do placebo

odnotowano jedynie w podgrupie pacjentów, u których nasilenie lęku oceniane skalą Hamiltona (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAM-A) przekraczało 19 punktów. Nie stwierdzono różnic w zakresie innych punktów końcowych (całkowita punktacja w skalach MADRS i CGI, zmiana w punktacji HDRS). W drugim z badań Mahableshwarkar i wsp. (2013) porównali u 611 pacjentów z depresją dwie dawki wortiooksetyny (2,5 mg i 5 mg na dobę) z placebo i duloksetyną w dawce 60 mg. Żadna z dawek wortiooksetyny nie różniła się istotnie od placebo w zakresie któregośkolwiek z wybranych punktów końcowych, podczas gdy w grupie otrzymującej duloksetynę odnotowano poprawę. Możliwe przyczyny rozbieżności w porównaniu z innymi badaniami to zbyt krótki okres obserwacji, zbyt duża heterogenność uczestników pod względem wieku oraz zbyt małe nasilenie objawów, niepozwalające ujawnić działania przeciwdepresyjnego niższych dawek wortiooksetyny.

Katona i wsp. (2012) ocenili skuteczność przeciwdepresyjną i bezpieczeństwo wortiooksetyny w populacji pacjentów w wieku podeszłym. W randomizowanym ośmiotygodniowym badaniu klinicznym wortiooksetynę (w dawce 5 mg na dobę, $n = 155$) porównano z placebo ($n = 145$) oraz duloksetyną (w dawce 60 mg na dobę, $n = 148$) u chorych z nawracającym zaburzeniem depresyjnym (średnia wieku 70,6 roku). Oba leki okazały się skuteczniejsze od placebo, a wortiooksetyna była lepiej tolerowana od duloksetyny. W przypadku obu leków poprawa kliniczna dopiero w szóstym tygodniu badania stała się statystycznie większa w porównaniu z placebo. Oprócz działania przeciwdepresyjnego wykazano przewagę wortiooksetyny nad placebo w zakresie poprawy pamięci, szybkości przetwarzania informacji i uczenia się werbalnego.

W badaniu REVIVE pacjenci, którzy nie uzyskali pełnej remisji po 6 tygodniach standardowego leczenia przeciwdepresyjnego (lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny – *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs lub selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenalin – *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRIs), byli randomizowani do jednej z dwóch grup: wortiooksetyny w dawce 10 mg na dobę (z możliwością zwiększenia dawki do 20 mg) lub agomelatyny w dawce 25 mg na dobę (z możliwością zwiększenia dawki do 50 mg) (Hägström *et al.*, 2013). W ósmym tygodniu leczenia nie wykazano różnicy między obiema grupami w zakresie średniej poprawy w skali MADRS. Po 8 i 12 tygodniach leczenia odsetki pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie albo remisję, okazały się wyższe w grupie uczestników otrzymujących wortiooksetynę.

Skuteczność przeciwdepresyjną wortiooksetyny potwierdzają wyniki najnowszej metaanalizy, opublikowanej przez Citrome'a (2016). Wynika z niej, że działanie przeciwdepresyjne wortiooksetyny jest porównywalne do działania duloksetyny, escitalopramu, lewomilnacpranu, sertraliny, wenlafaksyny i wilazodonu.

PROFILAKTYKA NAWROTÓW

Potwierdzono również skuteczność wortioksetyny w profilaktyce nawrotów zaburzeń nastroju i lękowych. W badaniu z 2012 roku ($n = 639$) porównano działanie tego leku (w dawkach 5 lub 10 mg) z placebo w zakresie zapobiegania depresji. Po 12 tygodniach podawania wortioksetyny u 76% pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie, a remisję (punktacja w skali MADRS ≤ 10) stwierdzono u 69% uczestników. Osoby, które osiągnęły remisję, przydzielono losowo do jednej z dwóch grup: wortioksetyny lub placebo. Po kolejnych 8 tygodniach obserwacji stwierdzono dwukrotnie mniejszy odsetek nawrotów w grupie otrzymującej wortioksetynę w porównaniu z placebo (odpowiednio 13% i 26%) (Boulenger *et al.*, 2012). Z kolei Baldwin i wsp. (2012) ocenili skuteczność wortioksetyny w zapobieganiu nawrotom zaburzenia lękowego uogólnionego (*generalized anxiety disorder*, GAD). W pierwszej fazie badania pacjenci z GAD ($n = 687$) otrzymywali wortioksetynę przez 20 tygodni. Następnie osoby, które uzyskały odpowiedź na leczenie, włączono do trwającej 24–56 tygodni podwójnie zaślepionej fazy badania; pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej wortioksetynę lub placebo. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo stosowanie wortioksetyny wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem nawrotu GAD.

WPŁYW WORTIOKSETYNY NA DYSFUNKCJE POZNAWCZE

Pehrson i wsp. (2013) wykazali, że u szczurów wortioksetyna zwiększa stężenie serotoniny w obrębie hipokampa, kory przedczołowej i jądra półleżącego. W obrębie hipokampa i kory przedczołowej stwierdzono wzrost stężenia noradrenaliny i dopaminy. Ponadto zaobserwowano zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia acetylocholin i histaminy, a jednocześnie poprawę w zakresie pamięci kontekstualnej i epizodycznej (Mørk *et al.*, 2013).

Theunissen i wsp. (2013) ocenili wpływ wortioksetyny na sprawność poznawczą i psychomotoryczną. Lek (w dawce 10 mg na dobę) podawano przez 15 dni grupie 24 zdrowych osób. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, z aktywnym komparatorem (mirtazapina w dawce 30 mg na dobę). Nie stwierdzono, aby jednorazowe i powtarzane stosowanie wortioksetyny wywierało niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, sprawność poznawczą i psychomotoryczną.

W badaniu FOCUS porównano z placebo wpływ leczenia wortioksetyną na dysfunkcje poznawcze u pacjentów z depresją o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (McIntyre *et al.*, 2014). Do badania włączono 602 chorych w wieku 18–65 lat, których randomizowano (1:1:1) do jednej z trzech podgrup badania: wortioksetyny w dawkach 10 mg i 20 mg na dobę lub placebo. Obserwacja trwała 8 tygodni. Funkcje poznawcze oceniano przy użyciu testu Symbole Cyfr (*Digit Symbol Substitution Test*, DSST), Testu Słuchowo-Werbalnego Uczenia się Reya (*Rey Auditory*

Verbal Learning Test, RAVLT), Testu Łączenia Punktów A i B (*Trail Making Test*, TMT), testów SRT (*Simple reaction time task*) i CRT (*Choice reaction time task*) oraz testu Stroopa. Ponadto uczestnicy wypełniali kwestionariusz subiektywnej oceny deficytów poznawczych (*Perceived Deficits Questionnaire*, PDQ). Stwierdzono przewagę obu dawek wortioksetyny nad placebo w zakresie działania przeciwdepresyjnego oraz korzystny wpływ wortioksetyny na wszystkie badane domeny poznawcze. Co ciekawe, autorzy wykazali, że obserwowana poprawa w wynikach testów neuropsychologicznych w mniejszym stopniu wynikała z poprawy w zakresie nasilenia objawów przeciwdepresyjnych, a w większym – z bezpośredniego działania wortioksetyny. Autorzy postulują, iż za korzystny efekt w tym zakresie odpowiada wpływ wortioksetyny na receptory serotoniny 5-HT_{1A}, 5-HT₃ i 5-HT₇.

BEZPIECZEŃSTWO

Profil bezpieczeństwa wortioksetyny jest zbliżony do typowego dla innych leków z grupy SSRI. Do typowych działań niepożądanych omawianego leku zalicza się nudności (20–30%), wymioty (3–6%), biegunki, bóle i zawroty głowy. Występowanie nudności w trakcie leczenia wortioksetyną zależy od dawki. W trakcie terapii nie odnotowano zaburzeń snu, zmian w zapisie EKG ani istotnego klinicznie przyrostu masy ciała, a częstość dysfunkcji seksualnych była niższa niż dla wenlafaksyny (Adell, 2010). Wpływ na funkcje seksualne oceniono także przez porównanie wortioksetyny z escitalopramem (Jacobsen *et al.*, 2015). W badaniu wzięli udział pacjenci doświadczający zaburzeń seksualnych związanych z citalopramem, paroksetyną i sertralina. Poprawa funkcji seksualnych, mierzona za pomocą skali Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form (CSFQ-14), okazała się znamienne większa u pacjentów otrzymujących wortioksetynę niż u tych przyjmujących escitalopram. Bezpieczeństwo i dobry profil działań niepożądanych potwierdzają też wyniki najnowszej metaanalizy Baldwina i wsp. (2016). Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych, był w przypadku wortioksetyny porównywalny z placebo i o około 50% mniejszy niż w przypadku wenlafaksyny lub duloksetyny. Potwierdzono również porównywalny z placebo wpływ na funkcje seksualne i mniejszy od placebo wpływ na bezsenność. W metaanalizie zestawiającej wortioksetynę z duloksetyną, escitalopramem, lewomilnacipranem, sertralina, wenlafaksyną i wilazodone wskaźnik NNH (*number needed to harm*) był najwyższy dla wortioksetyny (Citrome, 2016). Oznacza to, że prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych okazało się najniższe właśnie w przypadku wortioksetyny.

PODSUMOWANIE

Wortioksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o wielofunkcyjnym mechanizmie działania, który obejmuje

hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, agonizm wobec receptorów 5-HT_{1A} i 5-HT_{1B} oraz antagonizm wobec receptorów 5-HT_{3A} i 5-HT₇. Lek ma potwierdzoną w szeregu badań klinicznych skuteczność przeciwdepresyjną, a profil działań ubocznych może być lepszy niż dla innych leków przeciwdepresyjnych (głównie duloksetyny i wenlafaksyny). Profil bezpieczeństwa wortiooksetyny jest zbliżony do typowego dla leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Uwagę zwraca korzystny wpływ wortiooksetyny na zaburzenia poznawcze, który może być niezależny od jej działania przeciwdepresyjnego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródło finansowania

Publikacja sponsorowana przez firmę Lundbeck.

Piśmiennictwo

Adell A: Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs* 2010; 13: 900–910.

Alvarez E, Perez V, Dragheim M *et al.*: 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.

Areberg J, Søgaard B, Højer AM: The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 111: 198–205.

Baldwin DS, Chrones L, Florea I *et al.*: The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 242–252.

Baldwin DS, Loft H, Florea I: Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 197–207.

Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M *et al.*: Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011; 54: 3206–3221.

Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L *et al.*: Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT)₂ receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 690–698.

Boulenger JP, Loft H, Florea I: A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1408–1416.

Boulenger JP, Loft H, Olsen CK: Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 138–149.

Celada P, Bortolozzi A, Artigas F: Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs* 2013; 27: 703–716.

Citrome L: Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *J Affect Disord* 2016; 196: 225–233.

Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P: Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165–1174.

Hägglström L, Nielsen RZ, Danchenko N *et al.*: P.2.f.029. A randomized, double-blind, study of vortioxetine versus agomelatine in adults with major depressive disorder (MDD) with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23 Suppl 2: S412.

Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 953–959.

Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H *et al.*: Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 1357–1365.

Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y *et al.*: Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2015; 12: 2036–2048.

Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL *et al.*: A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 313–321.

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.

Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM *et al.*: Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1193–1212.

Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y: A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 217–226.

McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1557–1567.

Mørk A, Montezinho LP, Miller S *et al.*: Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 105: 41–50.

Mørk A, Pehrson A, Brennum LT *et al.*: Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 340: 666–675.

Pehrson AL, Cremers T, Bétry C *et al.*: Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 133–145.

Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR *et al.*: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.

Saltiel PF, Silvershein DI: Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 875–888.

Sobocki P, Jönsson B, Angst J *et al.*: Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006; 9: 87–98.

Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S *et al.*: Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets* 2013; 14: 578–585.

Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J: 5-HTT and 5-HT_{1A} receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1190–1198.

Theunissen EL, Street D, Højer AM *et al.*: A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 493–501.

Uldam HK, Juhl M, Pedersen H *et al.*: Biosynthesis and identification of an N-oxide/N-glucuronide metabolite and first synthesis of an N-O-glucuronide metabolite of Lu AA21004. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 2264–2274.