Vortioxetín – antidepresívum s multimodálnym účinkom

Doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Antidepresíva majú nezastupiteľné miesto v liečbe depresívnej poruchy. Vývoj antidepresív smeroval od liekov so širokým spektrom mechanizmu účinku k liekom so špecifickou aktivitou, ktoré predstavuje skupina selektívnych inhibítorov spätného vstrebávania sérotonínu (SSRI). Následne sa do klinickej praxe zaviedli lieky, ktoré účinkujú viacerými mechanizmami, ale oproti klasickým antidepresívam majú menej nežiaducich účinkov. Po niekoľkých rokoch od registrácie ostatného dostupného antidepresíva (agomelatín) sa do klinickej praxe dostáva nový liek – vortioxetín. Vortioxetín je cielene dizajnový liek s účinkom na sérotonínový systém. Blokuje spätné vstrebávanie sérotonínu a rôznym spôsobom ovplyvňuje sérotonínové receptory typu 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT17, 5-HT1D a 5-HT3. Táto multimodálna aktivita vedie k zmenám viacerých signálnych systémov v rôznych neuronálnych okruhoch CNS. Vortioxetín bol pred uvedením do praxe extenzívne skúmaný v rôznych skupinách pacientov. Práca prináša základný prehľad o farmakologických vlastnostiach vortioxetínu a o výsledkoch doteraz realizovaných štúdií.

Kľúčové slová: depresia, antidepresíva, vortioxetín, sérotonín.

Vortioxetine – the antidepressant with multimodal activity

Antidepressants have an irreplaceable role in the treatment of major depressive disorder. The development of antidepressants was focused from drugs with a broader spectrum of mechanism of action to the drugs with a more specific activity like the group of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). Subsequently the antidepressants with more mechanisms but less adverse effects were introduced into clinical practice. After several years from the registration of the last available antidepressant (agomelatine), the new drug – vortioxetine – is available. Vortioxetine is the drug designed to specifically affect the serotonin system. It blocks the re-uptake of serotonin and has activity on several serotonin receptors 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT7, 5-HT1D and 5-HT3. This multimodal activity leads to the changes of several signaling systems in various CNS neuronal circuits. Vortioxetine was extensively studied on different groups of patients before the registration. The paper presents a basic overview of the pharmacological properties of vortioxetine and the results of the selected published studies.

Key words: depression, antidepressants, vortioxetine, serotonin.

Psychiatr. prax; 2015; 16(1): 21–24

Úvod

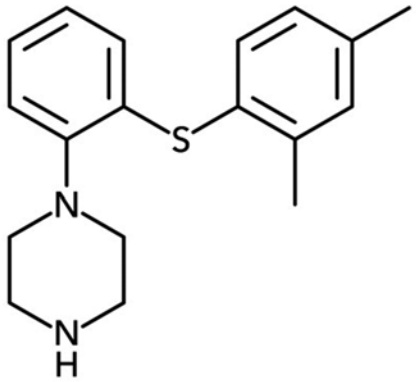
Depresívna porucha je nielen zdravotným, ale aj celospoločenským problémom. V roku 2010 bola na základe DALYs (Disability Adjusted Life Years) klasifikovaná ako druhý najzávažnejší zdravotný problém po kardiovaskulárnych ochoreniach (1). Diagnostický postup pri identifikácii depresívnej epizódy je založený na určení kritérií stanovených v klasifikačných systémoch. Veľká pozornosť, aj v súvislosti s vedúcim postavením kognitívnej psychológie a nových poznatkov v neurovedách, je venovaná kognitívnym príznakom. Z kriteriálnych symptómov sa sem zaraďuje problém s rozmýšľaním a pozornosťou. Narušenie kognitívnych funkcií je považované za jeden z primárnych faktorov, ktorý vedie k funkčnému narušeniu u pacientov s depresívnou poruchou (2). Podľa koncepcie, ktorá rozoznáva horúcu (hot) a studenú (cold) kogníciu (3) nie je „cold" kognícia spojená s emočným prežívaním, zatiaľ čo „hot" kognícia je spojená s negatívnym atribučným štýlom spojeným s depresiou – koncept blízky k pojmu katatýmneho myslenia.

Od objavu prvých antidepresív v päťdesiatych rokoch boli do praxe zavedené ďalšie skupiny antidepresív. V súčasnosti sú považované za lieky prvej voľby antidepresíva zo skupiny SSRI (Selective Serotonine Re-uptake Inhibitors) so špecifickým mechanizmom účinku. Postupne sa vyvíjali antidepresíva so širším pôsobením a lepším bezpečnostným profilom, ostatným z nich bol agomelatín (4). V našich podmienkach sú zásady pri liečbe antidepresívami a výber lieku spracované v Metodickom liste racionálnej farmakoterapie (5). Napriek širokej škále dostupných antidepresív a ďalších terapeutických postupov sú v liečbe depresie viaceré rezervy a nenaplnené ciele a to hlavne pri posudzovaní účinnosti liečby so zameraním na kompletnú remisiu príznakov. Poukazujú na to aj výsledky rozsiahlej štúdie STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) (6). Okrem toho, časť pacientov, ktorá je pomocou štandardizovaných škál vyhodnotená tak, že dosahuje remisiu, subjektívne naďalej nepociťuje úplné uzdravenie. Častým nálezom u týchto pacientov je narušená funkčnosť a anxieta (7).

Vortioxetín – farmakologické vlastnosti a predklinické údaje

Vortioxetín, v štúdiách označovaný kódom Lu AA21004, štruktúrne zobrazený na obrázku 1, je cielene vyvinutou látkou s účinkom na inhibíciu transportéra pre sérotonín (SERT) a špecifické sérotonínové receptory. Má vysokošpecifickú afinitu k SERT, podľa výsledkov PET na zdravých dobrovoľníkoch blokuje SERT v rozsahu 50 % až 80 % (8). Má agonistický účinok na 5-HT1A receptoroch, parciálny agonistický účinok na 5-HT1B receptoroch a antagonistický účinok na 5-HT3, 5-HT1D a 5-HT7 receptoroch (9). Vortioxetín teda ovplyvňuje sérotonínový systém dvoma spôsobmi – zvýšením hladiny sérotonínu v synaptickej štrbine a účinkami na receptory pre sérotonín. 5-HT1A receptory sú primárne inhibičné. Lokalizácia 5-HT1B je tesne spojená s expresiou NMDA a AMPA receptorov. Agonistický účinok na týchto receptoroch vedie k antidepresívnemu efektu, antagonistický k pamäťovým deficitom. Antagonizmus 5-HT-3 na periférii i centrálne je hlavným mechanizmom účinku liekov na potlačenie nauzey a vracania

Obrázok 1. Štruktúrny vzorec vortioxetínu



Tabuľka 1. Základné údaje o vortioxetíne (podľa 13, 14)

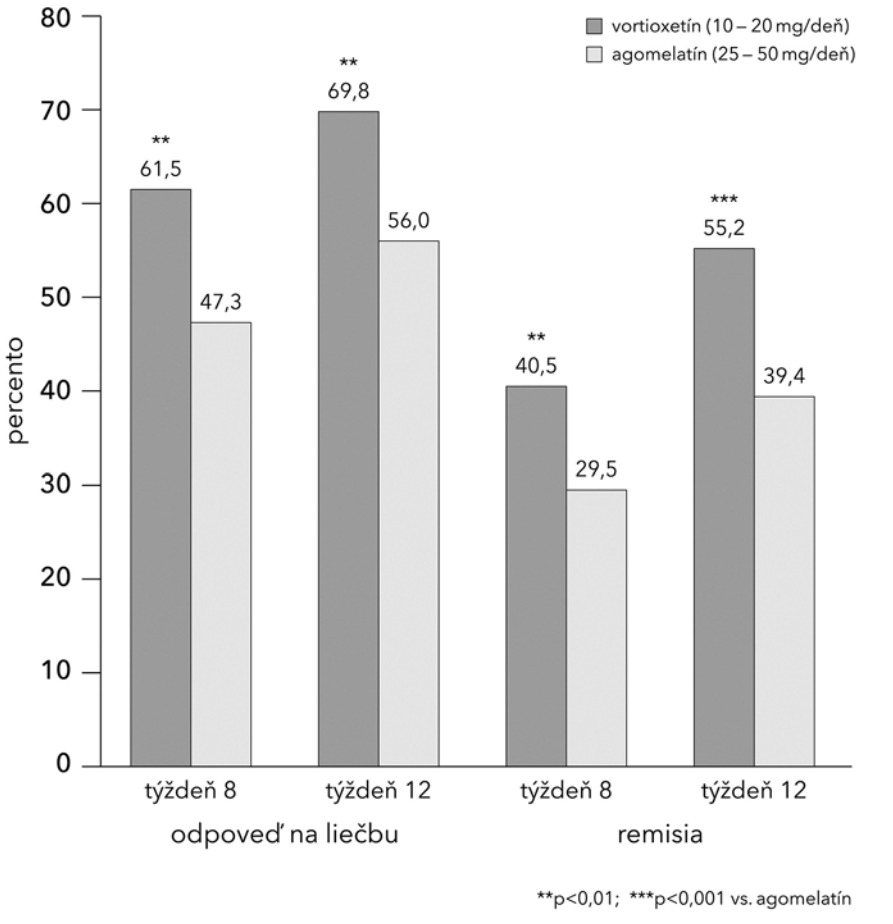
chemické zloženie	1-[2-(2,4-dimetylfenyl-sulfanyl)-fhenyl]-piperazín)
najdôležitejšie metabolické cesty a príklady liekov s interakciami	izoenzýmy P450: CYP 2D6 (bupropión), CYP 3A4/5, CYP 2C9, P-glykoproteín (ketokonazol, flukonazol)
aktívne metabolity	nie sú
závislosť plazmatickej koncentrácie od dávky	lineárna
biologická dostupnosť	75 %
viazanosť na bielkoviny	do 99 %
čas do maximálnej plazmatickej hladiny (C_{max})	~ 8 hod.
eliminačný polčas ($t_{1/2}$)	66 hod.
distribučný objem	2 600 l
dávkovanie	5 mg až 20 mg/deň; 1 x denne
užívanie v súvislosti s príjmom potravy	nezávislé od príjmu potravy

(napr. ondansetron). V animálnych modeloch sa potvrdil prokognitívny vplyv blokády 5-HT3 aj 5-HT7 receptorov (10).

Sérotonínová signalizácia sa všeobecne zvyšuje nielen pri podávaní antidepresív, ale aj pri použití iných biologických metód liečby. Dlhodobé podávanie antidepresív s izolovaným mechanizmom zvyšovania hladín sérotonínu (inhibíciou transportéra) môže viesť k zníženiu aktivity noradrenergických a dopaminergických neurónov v oblastiach amygdaly a ventrálnej tegmentálnej oblasti. Tento inhibičný mechanizmus môže byť v pozadí nedostatočnej odpovede niektorých pacientov na liečbu SSRI (11).

Kombinácia blokády spätného transportéra pre sérotonín a aktivita na uvedených receptoroch je podkladom pre označenie vortioxetínu ako „multimodálneho antidepresíva". Ovplyvnenie sérotonínovej signalizácie zvýšením dostupnosti sérotonínu v synapsách a súčasnou moduláciou signalizácie cez vyššie uvedené receptory spôsobuje, že vortioxetín vyvoláva zmeny v rôznych neuronálnych systémoch prostredníctvom rôznych mediátorov (multimodálne pôsobenie), čo vedie k niektorým špecifickým účinkom preukázaným v animálnych modeloch (12). Základné farmakologické údaje o vortioxetíne sú uvedené v tabuľke 1.

Obrázok 2. Podiel pacientov s odpoveďou na liečbu a s remisiou pri liečbe agomelatínom a vortioxetínom (podľa 16)



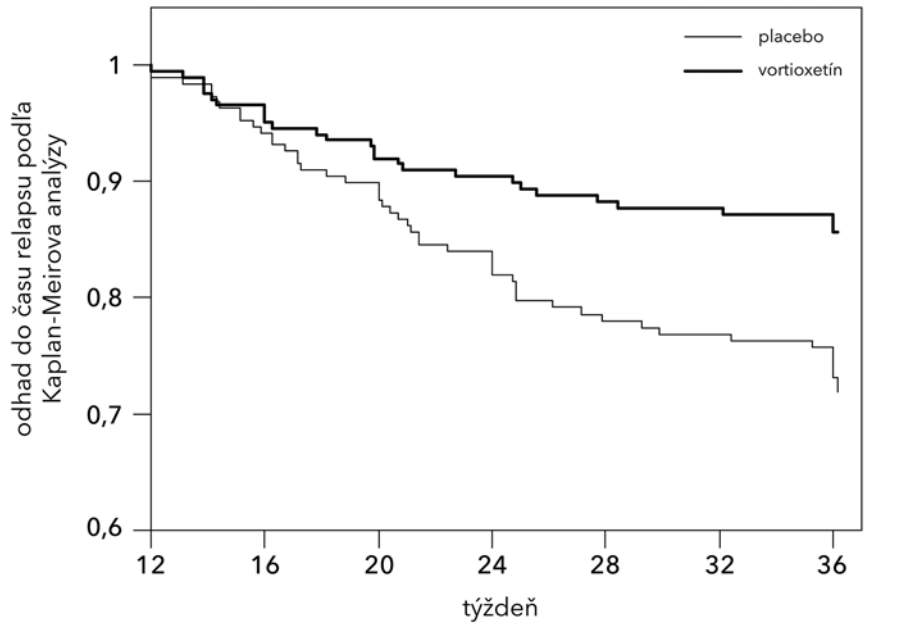
Vortioxetín – klinické údaje

Vortioxetín bol extenzívne skúmaný v štúdiách fáz II a III klinického skúšania, ktoré sú podmienkou na registráciu lieku na základe preukázania účinnosti a bezpečnosti liečby. Uskutočnilo sa 11 krátkodobých, dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom, v štyroch z nich bola zahrnutá aj vetva s duloxetínom ako overenou kontrolnou liečbou, primárnym cieľom však nebolo porovnávanie účinnosti týchto dvoch aktívnych látok. Výsledky boli spracované v metaanalýze (15), ktorá potvrdila účinnosť vortioxetínu v dávkach, ktoré boli na klinické použitie stanovené v rozsahu od 5 mg do 20 mg/deň.

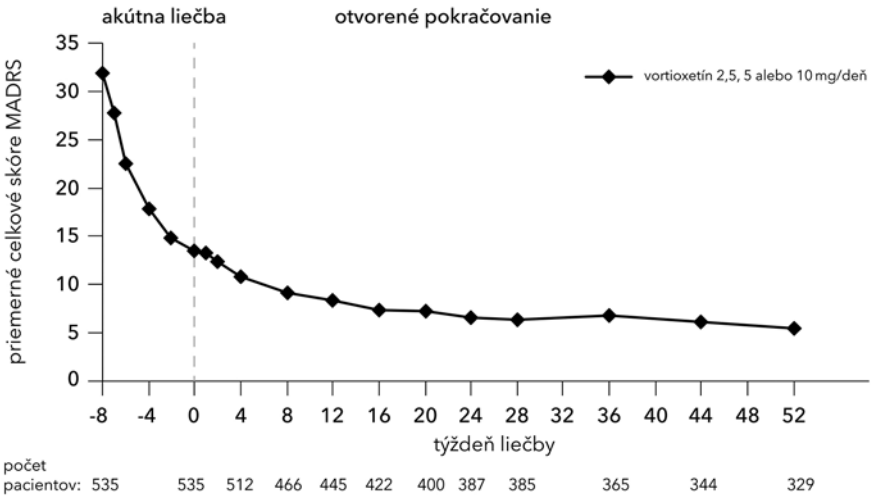
Okrem primárneho cieľa – účinnosti v liečbe depresívneho syndrómu – boli v realizovaných štúdiách stanovené a vyhodnocované aj iné primárne či sekundárne ciele – najmä zameranie na hodnotenie kognitívnych funkcií, kvality života a funkčnosti pacientov. V stručnom prehľade uvedieme niektoré vybrané informácie.

V klinickej praxi sa pravdepodobne stretneme s pacientmi, u ktorých bude indikácia vortioxetínu zvažovaná pre nedostatočnú účinnosť alebo zlú znášanlivosť predchádzajúcej liečby. Podobné usporiadanie mala štúdia (16), v ktorej boli zahrnutí pacienti s nedostatočnou odpoveďou na antidepresíva zo skupiny SSRI (citalopram, escitalopram, paroxetín, sertralín) alebo SNRI (duloxetín, venlafaxín). Boli randomizovane prevedení na liečbu vortioxetínom

Obrázok 3. Výskyt relapsov pri liečbe vortioxetínom alebo pri podávaní placeba (podľa 17)



Obrázok 4. Zmena hodnoty MADRS pri dlhodobej liečbe vortioxetínom (podľa 18)



v dávke 10 mg/deň až 20 mg/deň alebo na liečbu agomelatínom v dávke 25 mg/deň s možnosťou zvýšenia dávky na 50 mg/deň. Primárnym cieľom bolo vyhodnotenie zmeny závažnosti depresie stanovené škálou MADRS po 8 týždňoch liečby od randomizácie. Do analýzy bolo zaradených 495 pacientov (253 pacientov liečených vortioxetínom, 242 pacientov liečených agomelatínom). Liečba vortioxetínom viedla k signifikantne väčšiemu poklesu skóre MADRS v porovnaní s agomelatínom a k signifikantnému rozdielu v miere klinickej odpovede definovanej ako pokles hodnoty skóre MADRS o ≥ 50 % a remisie definovanej ako hodnota MADRS ≤ 10 (obrázok 2).

Štúdia zameraná na mieru relapsov u pacientov liečených vortioxetínom v porovnaní s placebom začala 12-týždňovou fázou, v ktorej pacienti so skóre MADRS ≥ 26 užívali vortioxetín v dávkach 5 mg alebo 10 mg, alebo placebo bez zaslepenia. Pacienti, ktorí dosiahli remisiu (skóre MADRS ≤ 10), pokračovali v dvojito zaslepenom usporiadaní náhodne priradení k liečbe vortioxetínom alebo placebom. Primárnym ukazovateľom bol rozdiel v počte relapsov definovaných ako skóre MADRS ≥ 22 alebo nedostatočný efekt liečby podľa úsudku investigátora počas 24 týždňov liečby. Z 204 pacientov, ktorí boli priradení k liečbe vortioxetínom, malo relaps 13 % pacientov, v skupine priradenej k placebu 26 % pacientov (obrázok 3). Tento rozdiel bol štatisticky významný s pomerom rizík (hazard ratio) 2,01 (95 % CI 1,26 – 3,21; p = 0,0035) (17).

V 52 týždňov trvajúcej štúdii (18), ktorá nasledovala po akútnej fáze liečby sa vyhodnocovala bezpečnosť liečby a závažnosť depresie. Priemerná hodnota skóre MADRS pri vstupe do štúdie bola 13,5 ± 8,7. U 329 pacientov, ktorí dokončili 52-týždňové sledovanie, bola na konci štúdie priemerná hodnota MADRS 5,5 ± 6,0 (obrázok 4). Remisiu dosiahlo na konci štúdie 83 % pacientov a u pacientov, ktorí boli pri vstupe do predĺženia v remisii, došlo k relapsu u 9,7 % pacientov. Výsledky svedčia o tom, že u pacientov, ktorí sa udržia na dlhodobej liečbe, dochádza k postupnému, aj keď miernemu, zlepšovaniu príznakov depresie a to aj napriek nízkej miere závažnosti depresívnych príznakov na začiatku sledovania.

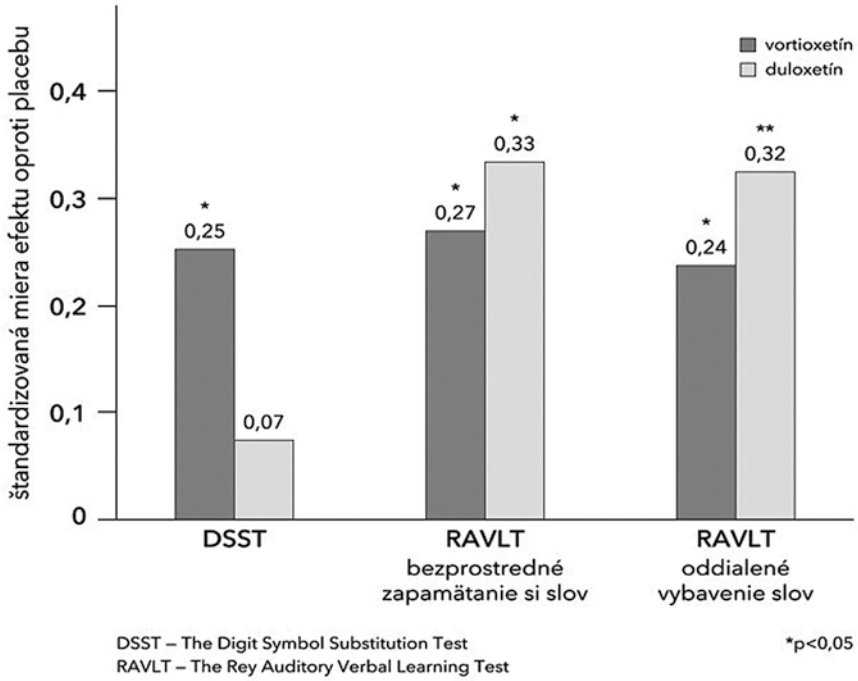
Vortioxetín bol overovaný aj u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov bez výraznejšieho kognitívneho deficitu (19). Pacienti boli randomizovaní na liečbu vortioxetínom v dávke 5 mg, duloxetínom 60 mg/deň a na podávanie placeba. Vplyv na kognitívne funkcie sa sledoval administrovaním The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) a The Digit Symbol Substitution Test (DSST). Obe aktívne látky mali väčší efekt na zlepšenie závažnosti depresie ako placebo. Podávanie vortioxetínu aj duloxetínu malo signifikantný vplyv na vyšší výkon v RAVLT oproti placebu a vortioxetín signifikantný vplyv na výkon v DSST (obrázok 5). Štatistickým postupom pomocou tzv. path analýzy bolo zistené, že priaznivý efekt vortioxetínu na kognitívne funkcie sa dá vysvetliť z 83 % priamym ovplyvnením a len zo 17 % je tento efekt sprostredkovaný účinkom na symptomatiku depresie.

Nežiaduce účinky pri liečbe vortioxetínom boli kontinuálne vyhodnocované vo všetkých fázach klinického skúšania. V súhrne charakteristických vlastností lieku je jedine nauzea klasifikovaná ako veľmi častý (s očakávaným výskytom u ≥ 10 % pacientov) nežiaduci účinok súvisiaci s liečbou vortioxetínom. Častejšie sa vyskytuje u žien, bola väčšinou miernej alebo strednej intenzity a mala prechodné trvanie. Spontánne bol hlásený veľmi nízky výskyt sexuálnych dysfunkcií, pri cielenom hodnotení sa frekvencia zvýšila a bola závislá od dávky (14).

Záver

Vortioxetín prichádza do klinickej praxe, možno povedať, veľmi dobre pripravený. Je to dizajnované, cielene vyvinuté antidepresívum s multimodálnym účinkom na sérotonínový systém a so sekundárnymi účinkami na viaceré typy neurotransmiterovej signalizácie a viaceré neuronálne okruhy. Celkovo bolo v čase regis-

Obrázok 5. Vplyv liečby vortioxetínom a duloxetínom na výkonnosť v kognitívnych testoch u starších pacientov (podľa 19)



trácie do klinického skúšania zaradených 6 700 pacientov, z toho 3 700 pacientov liečených vortioxetínom (14). Bol overovaný v rôznych skupinách pacientov a s použitím viacerých aktívnych komparátorov. Okrem antidepresívnej účinnosti sa preukázali prokognitívne účinky vortioxetínu (20), čo môže mať podstatný klinický význam pri liečbe pacientov s cieľom dosiahnuť úplnú remisiu príznakov. Jednoduchosť dávkovania, profil nežiaducich účinkov, málo frekventované rizikové farmakokinetické interakcie a overenie účinnosti u starších pacientov sú nádejným predpokladom na jeho použitie v širokom spektre pacientov s depresiou.

Literatúra

1. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Hay PJ, PLoS Med 2013;10(11):e1001547.

2. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, et al. *Can J Psychiatry* 2014;59(12):649–54.

3. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension? *Psychiatr Pol.* 2014;48:1105–16.

4. Pečeňák J. Vývoj antidepresív od imipramínu po agomelatín. *Psychiatr. prax.* 2009;10(3):136–9.

5. Kořínková V, Novotný V, Vavrušová L. Racionálna liečba depresie. *49 Metodický List Racionálnej Farmakoter.* 2011;14(1–2).

6. Rush AJ. STAR*D: what have we learned? *Am J Psychiatry.* 2007;164(2):201–4.

7. Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N, et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission? *J Clin Psychiatry.* 2012;73(6):790–5.

8. 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 J.* 2013;23(10):1190–8.

9. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, 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(9):3206–21.

10. Bétry C, Etiévant A, Pehrson A, Sánchez C, Haddjeri N. Effect of the multimodal acting antidepressant vortioxetine on rat hippocampal plasticity and recognition memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2015;58:38–46.

11. Blier P, El Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2013;368(1615):20120536.

12. 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.

13. 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 Biol Fate Chem.* 2012;40(7):1357–65.

14. EMA. Brintellix. Súhrn charakteristických vlastností lieku. www.ema.europe.eu; prístup 5.4.2015

15. Brintellix. Assessment report for an initial marketing authorisation application. European Medicinces Agency; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/ document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf prístup 6.4.2015

16. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(5):470–82.

17. Boulenger J-P, 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(11):1408–16.

18. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(10):1717–24.

19. 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(4):215–23.

20. Mohr P, Anders M, Massopust J. Vortioxetin v léčbě depresívní poruchy a možnosti zlepšení kognitívních funkcí. *Psychiatrie.* 2014;18(4):206–211.

Článok bol pripravený s podporou spoločnosti Lundbeck Slovensko.

Doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
jan.pecenak@sm.unb.sk

