

**Praca pogładowa****Review**

© 2014 Instytut Psychiatrii i Neurologii. Wszelkie prawa zastrzeżone.

PRZEMYSŁAW BIENKOWSKI<sup>1</sup>, ŁUKASZ ŚWIĘCICKI<sup>2</sup>

## **Selektywnie czy multimodalnie? Rozwój inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny na przykładzie wortioksetyny**

*Selective or multimodal? The development of serotonin reuptake inhibitors – the case of vortioxetine*

1. Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Zakład Farmakologii
2. Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, II Klinika Psychiatryczna

**STRESZCZENIE**

Niedawna rejestracja wortioksetyny w Europie i Stanach Zjednoczonych sprawia, że poszerzeniu ulega grupa leków przeciwdepresyjnych o złożonym (multimodalnym) monoaminergicznym mechanizmie działania, tj. leków modulujących zarówno transportery serotoniny, jak i wybrane receptory błonowe dla tej monoaminy. Badania *in vitro* i *in vivo* potwierdziły, że wortioksetyna jest silnym i względnie selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny. Powinowactwo leku do transportera dla noradrenaliny i transportera dla dopaminy jest znikome. Ponadto lek w stężeniach zbliżonych do tych potrzebnych do blokowania wychwytu zwrotnego serotoniny antagonizuje receptor serotoninowy 5-HT<sub>3</sub> (3,7 nM) i 5-HT<sub>7</sub> (19 nM) oraz pobudza receptor serotoninowy 5-HT<sub>1A</sub> (15 nM). Powinowactwo do innych receptorów serotoninowych (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>) jest nieco słabsze, choć niewykluczone, że również przyczynia się do efektów klinicznych. Działanie przeciwdepresyjne wortioksetyny oceniano w licznych badaniach klinicznych, do których rekrutowano przede wszystkim pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji według DSM-IV. Wortioksetyna wykazywała działanie przeciwdepresyjne porównywalne do efektów duloksetyny i wenlafaksyny. Zdaniem autorów badań klinicznych wortioksetyna jest lekiem dobrze tolerowanym, również na tle innych preparatów przeciwdepresyjnych. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku należą nudności i bóle głowy. Zwraca uwagę względnie niskie ryzyko dysfunkcji seksualnych w grupach pacjentów otrzymujących wortioksetynę. Celem poniższej krótkiej pracy przeglądowej jest przybliżenie psychiatrom najważniejszych cech wortioksetyny, ze szczególnym uwzględnieniem możliwego wpływu właściwości farmakologicznych leku na praktyczne aspekty leczenia.

**ABSTRACT**

The recent approval of vortioxetine in the USA and Europe adds a new medication to a group of multi-modal antidepressant drugs modulating both serotonin transporters and some serotonin receptors. Both *in vitro* and *in vivo* studies indicate that vortioxetine is a potent and relatively selective inhibitor of serotonin reuptake with marginal affinity to norepinephrine and dopamine transporters. In addition, vortioxetine at the concentrations needed to inhibit serotonin transporters antagonize serotonin 5-HT<sub>3</sub> (3.7 nM) and 5-HT<sub>7</sub> (19 nM) receptors and stimulate serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors (15 nM). The affinity of vortioxetine to other serotonin receptors (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>) is weaker but can contribute to its clinical effects. The antidepressant effects of vortioxetine have been assessed in several clinical studies, in patients with a diagnosis of major depression according to the DSM-IV criteria. The drug exerted dose-dependent antidepressant effects comparable to those produced by the active comparators used in the study, duloxetine and venlafaxine. The authors of clinical reports concluded that the drug was safe and well tolerated. The most common side effects associated with vortioxetine administration were nausea and headache. The risk of sexual dysfunction in patients treated with vortioxetine was relatively low. The aim of this brief review is to familiarize psychiatrists with the most important features of vortioxetine, with special emphasis given to a possible relationship between its pharmacological properties and clinical indications.

**Key words:** wortioksetyna, multimodalne leki przeciwdepresyjne, receptory serotoninowe, depresja

**Słowa kluczowe:** vortioxetine, multimodal antidepressant drugs, serotonin receptors, depression

## WPROWADZENIE

Pomimo dziesiątków lat badań przedklinicznych i klinicznych depresja jest wciąż narastającym problemem medycznym i społecznym (Warden i wsp. 2007; Chang i Fava 2010). W farmakologicznym leczeniu depresji dominują aktualnie leki o działaniu monoaminergicznym, w tym przede wszystkim związki hamujące wychwyt zwrotny monoamin – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI; np. citalopram, fluoksetyna) oraz inhibitory wychwytu serotoniny i noradrenaliny (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, SNRI; np. wenlafaksyna, duloksetyna). Leki te stanowią wciąż punkt wyjścia do poszukiwań nowych preparatów przeciwdepresyjnych, które charakteryzowałyby się lepszą skutecznością i/lub tolerancją (Warden i wsp. 2007; Richelson 2013). Celem niniejszej pracy jest przegląd najważniejszych doniesień dotyczących profilu farmakologicznego i klinicznego wortioksetyny – inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) i modulatora receptorów serotoninowych. Ze względu na złożony mechanizm działania związek ten jest określany mianem leku przeciwdepresyjnego o multimodalnym mechanizmie działania (Richelson 2013; Gibb i Deeks 2014).

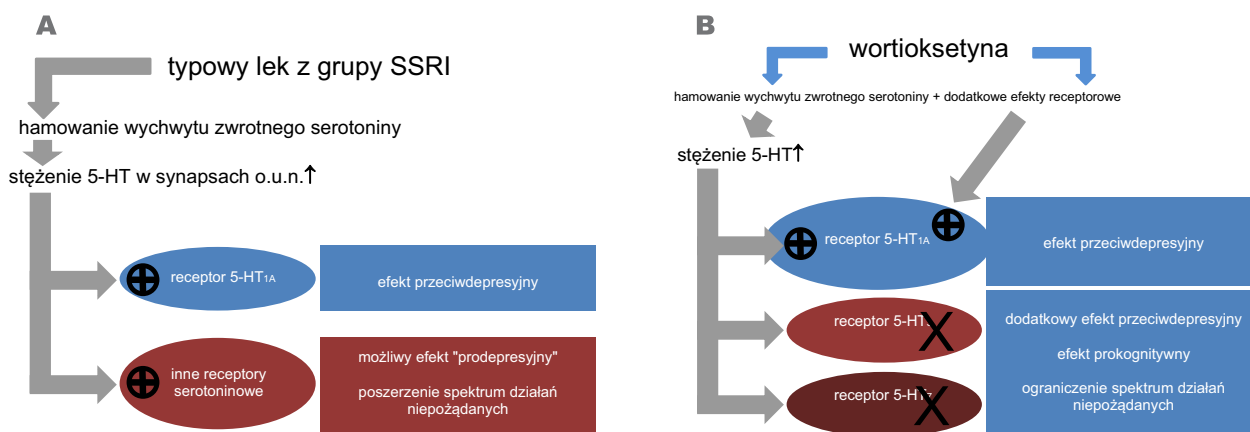
### Nowe leki przeciwdepresyjne o działaniu monoaminergicznym – możliwe kierunki poszukiwań

Pomimo dostępności wielu leków przeciwdepresyjnych wyniki leczenia depresji są wciąż odległe od ideału, a skuteczne i bezpieczne leczenie tej choroby pozostaje ważną, niezaspokojoną potrzebą medyczną. Obserwacje, które wskazują, że tylko około 50% pacjentów reaguje na pierwszą próbę leczenia lekiem przeciwdepresyjnym potwierdzają – pośrednio – złożoną etiopatogenezę depresji (Warden i wsp. 2007; Alam i wsp. 2014). Jedną ze strategii stosowanych w pracach nad nowymi lekami przeciwdepresyjnymi jest poszerzanie efektu farmakologicznego inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, np. poprzez syntezę i próby rozwoju związków blokujących wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy (tzw. *triple monoamine reuptake inhibitors*). Strategia ta ma swoje teoretyczne zalety, w tym możliwe addytywne efekty przeciwdepresyjne wynikające

z hamowania transporterów dla różnych monoamin. Szerokie blokowanie wychwytu zwrotnego monoamin może jednak przekładać się również na wzmocnienie i poszerzenie spektrum działań niepożądanych, w tym m.in. objawów nadmiernej stymulacji układu współczulnego (Schatzberg i Nemeroff 2009; Chang i Fava 2010).

Inną strategią rozwoju nowych leków przeciwdepresyjnych, która zostanie przedstawiona w niniejszej pracy na przykładzie wortioksetyny, jest dodanie – w sposób celowany – do wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, czyli profilu typowych SSRI i SNRI, innych efektów farmakologicznych. Związki hamujące wychwyt zwrotny monoamin zwiększają stężenie serotoniny i/lub noradrenaliny w synapsach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co prowadzi do stymulacji szerokiej gamy receptorów dla 5-HT i noradrenaliny (Schatzberg i Nemeroff 2009; Katona i Katona 2014). W odniesieniu do leków z grupy SSRI od dawna sugeruje się, że stymulacja wszystkich receptorów dla serotoniny nie jest niezbędna dla uzyskania efektu przeciwdepresyjnego. Badania na modelach zwierzęcych wskazują wręcz na możliwe niekorzystne konsekwencje stymulacji niektórych receptorów serotoninowych, np. 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> czy 5-HT<sub>7</sub>, co może prowadzić do wniosku, że wybrane receptory dla serotoniny warto byłoby w ramach terapii depresji blokować (Ramamoorthy i wsp. 2008; Sarkisyan i wsp. 2010); patrz ryc. 1A. Z drugiej strony, wydaje się, że biologiczny sens miałaby ukierunkowana stymulacja postsynaptycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> poprzez dodanie do profilu leku z grupy SSRI efektu agonistycznego wobec tych receptorów (Richelson 2013; Stenkorona i wsp. 2010; Katona i Katona 2014).

W efekcie takich zabiegów farmakologicznych może powstać związek, który zdaniem autorów niniejszej pracy należałoby określić mianem „SSRI+”. Pod takim skrótem kryłby się lek zachowujący cechy inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny i podstawowe działanie serotonergiczne. Działanie to byłoby jednak ukierunkowane na efekty pożądane, przeciwdepresyjne (dodatkowy efekt agonistyczny wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub>), z jednoczesnym ograniczeniem potencjalnych działań niepożądanych wynikających z nadmiernej stymulacji innych receptorów 5-HT (Gibb i Deeks 2014; Katona i Katona 2014); patrz ryc. 1B.



**Ryc. 1.** Porównanie działania typowego leku blokującego wychwyt zwrotny serotoniny (z ang. *selective serotonin re-uptake inhibitor*, SSRI) z działaniem wortioksetyny, tj. leku łączącego mechanizm działania SSRI z dodatkowymi efektami receptorowymi (Hedlund i Sutcliffe 2004; Ramamoorthy i wsp. 2008; Sarkisyan i wsp. 2010; Mørk i wsp. 2012).

**1A.** Lek z grupy SSRI wywołuje uogólnione pobudzenie receptorów serotoninowych, w tym receptorów 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Pobudzenie receptorów 5-HT<sub>1A</sub> jest związane z efektem przeciwdepresyjnym. Pobudzenie pozostałych receptorów może ograniczać efekty przeciwdepresyjne i poszerzać spektrum działań niepożądanych.

**1B.** Wortioksetyna wywołuje wzrost stężenia 5-HT, dodatkowo pobudzając receptory 5-HT<sub>1A</sub> oraz blokując receptory 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Rycina przedstawia model działania wortioksetyny oparty przede wszystkim na wynikach eksperymentalnych badań farmakologicznych (Ramamoorthy i wsp. 2008; Sarkisyan i wsp. 2010; Richelson 2013). Model ten wymaga dalszej weryfikacji w badaniach klinicznych. Dla uproszczenia pominięto niektóre receptory dla 5-HT, które mogą być powiązane z działaniem wortioksetyny (np. receptor 5-HT<sub>1B</sub>).

### Mechanizm działania wortioksetyny – profil farmakologiczny leku

Podobnie jak citalopram czy sertralina, wortioksetyna jest silnym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-HT, który wiąże się, w modelach *in vitro*, z transporterem 5-HT już w stężeniach nanomolarnych. Stężenie leku potrzebne do zahamowania wychwyty zwrotnego serotoniny w 50% (IC<sub>50</sub>) wynosi około 5,4 nM. Lek bardzo słabo wiąże się z transporterami dla norepinefryny (noradrenaliny) i dopaminy, co zasadniczo pozwala uznać go za selektywny inhibitor wychwyty serotoniny (a nie innych monoamin) z dodatkowymi efektami receptorowymi. Lek, w stężeniach zbliżonych do tych potrzebnych do blokowania wychwyty serotoniny, antagonizuje receptor serotoninowy 5-HT<sub>3</sub> (3,7 nM) i 5-HT<sub>7</sub> (19 nM) oraz pobudza receptor serotoninowy 5-HT<sub>1A</sub> (15 nM). Powinowactwo do innych receptorów serotoninowych (5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>) jest nieco słabsze, choć niewykluczone, że również przyczynia się do efektów klinicznych (Gibb i Deeks 2014; Katona i Katona 2014).

Wyniki badań przedklinicznych pozwalają przypuszczać, że pobudzenie receptorów 5-HT<sub>1A</sub> może nasilać efekt przeciwdepresyjny leku. Blokowanie receptorów 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>7</sub> może – pośrednio – przyczyniać się do poprawy funkcji poznawczych lub sprzyjać dobrej tolerancji wortioksetyny przez pacjentów z zaburzeniami tych funkcji. Wiele badań wykonanych w ostatnim czasie poświęcono roli receptorów 5-HT<sub>3</sub>

i 5-HT<sub>7</sub> w regulacji transmisji cholinergicznej i glutaminianergicznej – układów neuroprzekaźnikowych kluczowych dla etiopatogenezy zarówno depresji, jak i otępień (Wesołowska i wsp. 2006; Mørk i wsp. 2012; Gosek i wsp. 2014; Pehrson i Sanchez 2014). W badaniu na zdrowych ochotnikach pojedyncze lub przewlekle podania wortioksetyny w dawce 10 mg na dobę nie wywoływały pogorszenia funkcji poznawczych i zdolności do kierowania pojazdami. W tym samym badaniu pojedyncza dawka mirtazapiny (30 mg) pogarszała sprawność poznawczą (Theunissen i wsp. 2013). Stosowanie wortioksetyny u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem depresji opisano poniżej.

Badania neuroradiologiczne z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazały, że u człowieka wysycenie transportera dla serotoniny wzrasta wraz z dawką wortioksetyny i osiąga około 50% dla podawanej przewlekle dawki 5 mg na dobę, 65% dla 10 mg na dobę i ≥80% dla 20 mg na dobę (Areberg i wsp. 2012; Stenkrona i wsp. 2013; Gibb i Deeks 2014). Wyniki te sugerują, że nawet stosowanie dawki 5 mg na dobę może pozwolić na osiągnięcie efektu farmakologicznego, zwłaszcza przy założeniu, że poza wysyceniem transportera 5-HT lek wiąże się ze wspomnianymi wyżej receptorami serotoninowymi. Z drugiej strony, można założyć, że do osiągnięcia silniejszych efektów farmakologicznych, zwłaszcza w monoterapii, potrzebne mogą być jednak dawki wyższe niż 5 mg na dobę (Citrome 2013; Jain i wsp.

2013; Mahableshwarkar i wsp. 2013). Ostrożna ekstrapolacja badań neurochemicznych na zwierzętach na sytuację kliniczną prowadzi do wniosków zgodnych z powyższą konkluzją. Zablokowanie około 41% transporterów 5-HT w szczurzym hipokampie przekładało się na istotny statystycznie, choć tylko dwukrotny wzrost stężenia serotoniny w tej strukturze mózgu. Był to efekt względnie niewielki w stosunku do maksymalnego efektu serotoninergicznego (kilkunastokrotny wzrost stężenia serotoniny) osiąganego w tej strukturze po podaniach wyższych dawek wortioksetyny (Mørk i wsp. 2012).

Badania farmakokinetyczne z udziałem ludzi – omówione szerzej w kolejnym rozdziale – wydają się potwierdzać, że osoczowe stężenia leku uzyskiwane po przewlekłych podaniach dawek zalecanych klinicznie wystarczą do wiązania leku z transporterem 5-HT i wspomnianymi wyżej receptorami serotoninowymi. (Przy założeniu, że stężenia w OUN nie są niższe niż stężenia we krwi.) Średnie stężenia osoczowe zmierzone po przewlekłych podaniach dawki 5 mg na dobę przekraczały 24 nM, a stężenia osoczowe uzyskiwane po podaniach dawki 20 mg na dobę przekraczały 86 nM, a więc zdecydowanie powyżej wartości potrzebnych do istotnego wysycenia transportera i receptorów serotoninowych w modelach *in vitro* (Citrome 2013). Przy okazji zwraca uwagę fakt, że stężenie leku w osoczu narasta proporcjonalnie do dawki w szerokim przedziale dawkowania, co jest cechą korzystną z punktu widzenia wydoby i bezpieczeństwa stosowania.

Na rycinie 1 przedstawiono teoretyczny model działania farmakologicznego wortioksetyny opracowany przede wszystkim na podstawie wyników badań przedklinicznych. W kolejnych rozdziałach zwrócono szczególną uwagę na te wyniki badań klinicznych, które mogą ilustrować wspomniany wyżej model farmakologiczny. Wydaje się, że z klinicznego punktu widzenia złożony mechanizm działania wortioksetyny może przekładać się na uzyskiwanie efektów przeciwdepresyjnych przy dawkach niższych (10–15 mg) niż dawki potrzebne do pełnego zablokowania transportera serotoniny (20 mg i więcej). Jednocześnie można zakładać, że nawet niskie dawki leku (np. 5 mg) mogą być skuteczne w terapii dodanej do leku przeciwdepresyjnego pozbawionego wyraźnych dodatkowych efektów receptorowych (Bang-Andersen i wsp. 2011; Betry i wsp. 2013; Citrome 2013); ryc. 1B. Stosowanie wortioksetyny w politerapii wymaga jednak dalszych badań.

### **Profil farmakokinetyczny wortioksetyny**

Jak wspomniano wyżej, stężenie wortioksetyny narasta liniowo w szerokim przedziale dawkowania, tj. od 2,5 mg do 60 mg. Okres biologicznego półtrwania,

$T_{1/2}$ , wynosi prawie 3 dni (ok. 66 h), co przekłada się na względnie długi czas potrzebny do osiągnięcia stężenia stacjonarnego we krwi przy podaniach przewlekłych, oceniany – na podstawie badań klinicznych – na 2 tygodnie (Citrome 2013; Katona i Katona 2014). Lek charakteryzuje dobre, choć przedłużone, wchłanianie z przewodu pokarmowego. Biodostępność po podaniu doustnym oceniana jest na 75%, jednak stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) po podaniu pojedynczym pojawia się dość późno, bo po 7–11 godzinach od podania. Długi czas potrzebny do osiągnięcia stężenia maksymalnego oraz długi czas niezbędny do ustabilizowania się stężenia leku w tzw. stanie stacjonarnym nakazuje pewną ostrożność przy próbach „szybkiej” oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku. Konkluzja ta dotyczy wielu leków psychotropowych o długim  $T_{1/2}$  (Schatzberg i Nemeroff 2009).

Duża objętość dystrybucji, typowa dla wielu leków psychotropowych, jest powiązana z dobrą penetracją wortioksetyny do tkanek, w tym do OUN. Pula leku obecna we krwi wiąże się istotnie z białkami osocza (98%). Po uwzględnieniu różnic w masie ciała nie zaobserwowano wyraźnych różnic w stężeniu leku między kobietami i mężczyznami. Lek jest intensywnie metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P-450, w tym przede wszystkim przez izoenzym 2D6. W drugim etapie metabolizmu lek podlega sprzężaniu z kwasem glukuronowym (Geeb i Deeks 2014). Aktywność izoenzymu 2D6 jest silnie uwarunkowana genetycznie. Nie jest więc zaskoczeniem, że stężenie wortioksetyny u tzw. powolnych metabolizatorów było dwukrotnie większe niż u osób charakteryzujących się dużą aktywnością izoenzymu. Metabolity wortioksetyny nie wydają się być aktywne farmakologicznie (Katona i Katona 2014). Lek jest wydalany z moczem (ok. 59%) i z kałem (ok. 26%). Niewydolność nerek lub wątroby nie zmienia jednak zasadniczo tempa eliminacji wortioksetyny. Bupropion, ketokonazol i flukonazol zwiększają stężenie wortioksetyny, najprawdopodobniej hamując metabolizm wątrobowy leku (Katona i Katona 2014).

### **Najważniejsze wyniki badań klinicznych dotyczące zastosowania wortioksetyny w terapii depresji**

Działanie przeciwdepresyjne wortioksetyny oceniano w licznych badaniach klinicznych, do których kwalifikowano przede wszystkim pacjentów z rozpoznaniem dużej depresji według DSM-IV. Wyniki tych badań były przedmiotem szczegółowych analiz w co najmniej dwóch opublikowanych niedawno pracach przeglądowych (patrz: Citrome 2013; Katona i Katona 2014). Wobec powyższego, w niniejszym

opracowaniu przedstawiono jedynie krótki przegląd wyników badań obrazujących te cechy wortioksetyny, które – zdaniem autorów – mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej.

Zgodnie z opisanym wyżej wyraźnie zależnym od dawki profilem wiązania leku do ludzkich transporterów serotoninowych, efekty przeciwdepresyjne wortioksetyny są również wyraźnie zależne od dawki. Wydaje się, że dawki 2,5–5 mg na dobę, wysycające najprawdopodobniej mniej niż 50% transporterów 5-HT, są zbyt niskie, by wywoływać istotne efekty kliniczne – zwłaszcza w monoterapii u młodszych pacjentów. Dawki powyżej 10 mg wykazywały zwykle silniejsze efekty przeciwdepresyjne w badaniach klinicznych niż dawki poniżej 10 mg na dobę (Baldwin 2012; Jain i wsp. 2013). Ze statystycznego punktu widzenia dawki te nie ustępowały skutecznością lekom stosowanym jako tzw. aktywne kontrole, tj. wenlafaksynie i duloksetynie (Alvarez i wsp. 2012; Henigsberg i wsp. 2012; Mahableshwarkar i wsp. 2013). Do badania Alvareza i wsp. (2012) włączano pacjentów z wyjściową punktacją w Skali Depresji Montgomery-Åsberg (MADRS)  $\geq 30$  pkt. Wортиoksetyna podawana w dawce 10 mg na dobę nie ustępowała skutecznością wenlafaksynie stosowanej w dawce 225 mg na dobę w zakresie redukcji objawów depresji (Skala MADRS) i lęku (Skala Oceny Lęku Hamiltona, HAM-A).

Ważnym z klinicznego punktu widzenia wyjątkiem od powyższych obserwacji dotyczących zależności efektu terapeutycznego od dawki było badanie Katony i wsp. (2012) przeprowadzone u pacjentów w podeszłym wieku ( $>65$  r.ż.) z dużą depresją. Pacjentom tym podawano placebo, wortioksetynę w dawce 5 mg na dobę lub duloksetynę w dawce 60 mg na dobę, przez 8 tygodni. Wортиoksetyna we względnie niskiej dawce 5 mg była równie skuteczna jak duloksetyna pod względem redukcji liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D). Terapia wortioksetyną prowadziła natomiast do większej poprawy funkcji poznawczych w zakresie tempa przetwarzania informacji, uczenia się i zapamiętywania informacji językowych. Co ważne, techniki statystyczne pozwoliły ustalić, że przynajmniej częściowo poprawa funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku z rozpoznaniem depresji nie zależała od samego efektu przeciwdepresyjnego wortioksetyny. Ta ostatnia obserwacja sugeruje, że mniejsze dawki wortioksetyny mogą być szczególnie wskazane u pacjentów z depresją i współistniejącymi zaburzeniami poznawczymi – tak pierwotnymi, jak i wtórnymi do objawów depresji (Katona i wsp. 2012).

Z praktycznego punktu widzenia na szczególną uwagę wydaje się też zasługiwać badanie Hågströma

i wsp. (2013), w którym podawano wortioksetynę lub agomelatynę pacjentom z dużą depresją, którzy wykazywali niepełną poprawę po podawanych wcześniej lekach z grupy SSRI lub SNRI. Terapia wortioksetyną (10–20 mg na dobę) prowadziła do istotnej redukcji punktacji w skali MADRS. Wортиoksetyna była bardziej skuteczna pod tym względem niż agomelatyna (25–50 mg na dobę). Kluczowym wnioskiem z tego badania jest możliwość uzyskania poprawy po wortioksetynie u pacjentów leczonych wcześniej lekiem o innym, w tym węższym, profilu działania (SNRI, SSRI).

Zdaniem autorów badań klinicznych wortioksetyna jest lekiem dobrze tolerowanym, również na tle innych preparatów przeciwdepresyjnych (Alvarez i wsp. 2012; Baldwin i wsp. 2012; Citrome 2013). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku należą nudności oraz zawroty i bóle głowy. W niektórych badaniach lek był lepiej tolerowany niż leki przeciwdepresyjne stosowane jako tzw. aktywne kontrole. Alvarez i wsp. (2012) zaobserwowali niższy odsetek pacjentów wykluczanych z badania z powodu działań niepożądanych w grupie leczonej wortioksetyną (5 mg, 3%; 10 mg, 7%) niż w grupie leczonej wenlafaksyną (14%). Podobne obserwacje poczynili Hågström i wsp. (2013), porównując wortioksetynę z duloksetyną u młodszych pacjentów, oraz Katona i wsp. (2012), porównując wortioksetynę i duloksetynę u pacjentów w podeszłym wieku. W tym ostatnim badaniu terapia duloksetyną, w porównaniu z leczeniem wortioksetyną, wiązała się z większym ryzykiem takich działań niepożądanych, jak: nudności, zaparcia, suchość w ustach oraz nadmierne pocenie i senność.

Co ciekawe, w badaniu Alvareza i wsp. (2012) ryzyko dysfunkcji seksualnych przy stosowaniu wortioksetyny było porównywalne z ryzykiem obserwowanym w grupie przyjmującej placebo. Zgodnie z powyższym, w badaniu Katony i wsp. (2012) obejmującym pacjentów w podeszłym wieku (średnia wieku  $>70$  lat) wortioksetyna, w odróżnieniu od agomelatyny, nie wywoływała dysfunkcji seksualnych. Na minimalne ryzyko dysfunkcji seksualnych i przyrostu masy ciała zwracali też uwagę Alam i wsp. (2014), obserwując pacjentów leczonych wortioksetyną przez 52 tygodnie.

## PODSUMOWANIE

Rejestracja wortioksetyny wydaje się poszerzać grupę leków przeciwdepresyjnych, w profilu których intencjonalnie „zaakcentowano” dodatkowe efekty receptorowe nakierowane na nasilenie efektów terapeutycznych i ograniczenie działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych lek wykazywał skuteczność zbliżoną do wenlafaksyny i duloksetyny, z którymi najczęściej był porównywany. W tych samych badaniach obserwowano, że wortioksetyna była dobrze tolerowana, w tym także u pacjentów w podeszłym wieku – często lepiej niż inne leki przeciwdepresyjne. U pacjentów w podeszłym wieku do rozważenia pozostaje stosowanie leku w celu łagodzenia dysfunkcji poznawczych (Katona i wsp. 2012; Citrome 2013).

Co oczywiste, wiele cytowanych w niniejszej pracy badań miało charakter eksperymentalny lub charak-

ter rejestracyjnych badań klinicznych. Dlatego szereg stwierdzeń zawartych w artykule wymaga dalszej weryfikacji w eksperymentalnych i klinicznych badaniach porejestracyjnych. Tak jak w przypadku każdego niedawno zarejestrowanego leku, stosowanie wortioksetyny powinno odbywać się z należytą ostrożnością, a wszelkie nowe obserwacje dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania leku powinny być udostępniane ogółowi lekarzy w formie publikacji.

Wybrane cechy wortioksetyny, które mogą być istotne w praktyce klinicznej, zebrano w tabeli 1.

**Tabela 1.** Wybrane cechy profilu farmakologicznego i klinicznego wortioksetyny, które mogą rzutować na praktyczne aspekty terapii depresji

Cecha wortioksetyny jako leku	Postulowany mechanizm/element profilu farmakologicznego wortioksetyny
Złożony, „multimodalny” mechanizm działania obejmujący transportery serotoninowe oraz receptory 5-HT <sub>1A</sub> , 5-HT <sub>3</sub> i 5-HT <sub>7</sub> * odróżniający lek od wielu związków z grupy SSRI i SNRI	• hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny + dodatkowe efekty receptorowe leku nasilające działanie terapeutyczne i/lub ograniczające niektóre działania niepożądane („SSRI+”)
Wyraźna dawkozależność działania przeciwdepresyjnego leku	• liniowa farmakokinetyka leku, tj. liniowe narastanie stężenia leku we krwi w szerokim przedziale dawkowania • wzrost wysycenia transporterów serotoninowych wraz z dawką leku
Dobra tolerancja leku w badaniach klinicznych	• dodatkowe efekty receptorowe leku ograniczające niektóre działania niepożądane typowe dla leków serotoninergicznych
Korzystne efekty leku w zakresie funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku	• dodatkowe efekty receptorowe leku (np. antagonizm wobec receptorów 5-HT <sub>3</sub> i 5-HT <sub>7</sub> ) przekładające się na nasilenie korowej transmisji glutaminianergicznej i cholinergicznej
Silniejsze działanie przeciwdepresyjne leku w podgrupie pacjentów z dużym nasileniem lęku	• poza blokowaniem transportera serotoniny – dodatkowe efekty receptorowe leku (m.in. pobudzanie receptorów 5-HT <sub>1A</sub> , antagonizm wobec receptorów 5-HT <sub>3</sub> i 5-HT <sub>7</sub> )
Możliwe interakcje leku z bupropionem, flukonazolem, ketokonazolem, rifampicyną	• metabolizm wątrobowy leku przez „popularne” izoenzymy cytochromu P-450

Zebrano na podstawie: Wesolowska i wsp. 2007; Henigsberg i wsp. 2012; Citrome 2013; Jain i wsp. 2013; Richelson 2013; Katona i Katona 2014. Zobacz także ryc. 1B.

\*Efekty receptorowe i blokowanie transporterów serotoninowych osiągane są przy porównywalnych stężeniach leku.

## PIŚMIENNICTWO

- Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: result of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014, 29, 36–44.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. 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, Luntang-Jensen M, Sogaard B, et al. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012, 110, 401–404.
- Baldwin DS. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2012, 28, 1717–1724.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012, 22, 482–491.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen 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.
- Betry C, Pehrson AL, Etievant A, et al. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT (3) receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013, 16, 1115–1127.
- Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant – what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014, 68, 60–82.
- Chang T, Fava M. The future of psychopharmacology of depression. *J Clin Psychiatry* 2010, 71, 971–975.
- Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. *Drugs* 2014, 74, 135–145.
- Gosek P, Chojnacka M, Bienkowski P, Swiecicki L. Effectiveness of ketamine in depressed patients resistant to ECT or rTMS therapy. *Psychiatr Pol.* 2014, 48, 49–58.
- Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2013, 45, 54–63.

13. Häggström L, Nielsen RZ, Dragheim M. Randomized, double-blind study of vortioxetine versus agomelatine in adults with MDD after inadequate response to SSRI or SNRI treatment. *Eur Psychiatry* 2013, 28, suppl.
14. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT<sub>7</sub> receptor research. *Trends in Pharmacological Sciences* 2004, 25, 481–486.
15. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple dose of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012, 73, 953–959.
16. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013, 16, 313–321.
17. Katona C, Hansen T, Kurre Olsen C. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012, 27, 215–223.
18. Katona CL, Katona CP. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014, 10, 349–354.
19. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5mg and 5mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* 2013, 29, 217–226.
20. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, Møller Nielsen S, Zhong H, Lassen AB, Miller S, Westrich L, Boyle NJ, Sánchez C, Fischer C W, Liebenberg N, Wegener G, Bundgaard C, Hogg S, Bang-Andersen B, and Bryan Stensbøl T. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Experimental Therapeutics* 2012, 340, 666–675.
21. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 2013, 1, 1–13.
22. Ramamoorthy R, Radhakrishnan M, Borah M. Antidepressant-like effects of serotonin type-3 antagonist, ondansetron: an investigation in behaviour-based rodent models. *Behav Pharmacol* 2008, 19, 29–40.
23. Richelson E. Multi-modality: a new approach for treatment of major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013, 16, 1433–1442.
24. Sarkisyan G, Roberts AJ, Hedlund PB. The 5-HT<sub>7</sub> receptor as a mediator and modulator of antidepressant-like behavior. *Behav Brain Res* 2010, 209, 99–108.
25. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. 4<sup>th</sup> ed., The American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, 2009.
26. Stenkorona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HT<sub>7</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013, 23, 1190–1198.
27. Theunissen EL, Street D, Hojer 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.
28. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR\*D project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007, 9, 449–459.
29. Wesołowska A, Nikiforuk A, Stachowicz K. Potential anxiolytic and antidepressant effects of the selective 5-HT<sub>7</sub> receptor antagonist SB 269970 after intrahippocampal administration to rats. *Eur J Pharmacol*. 2006, 553, 185–190.

---

*Adres do korespondencji:*

*Prof. dr hab. n. med. Przemysław Bienkowski  
Instytut Psychiatrii i Neurologii, Zakład Farmakologii  
ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, Poland  
e-mail: bienkow@ipin.edu.pl*

---