

# Nové antidepresívum s multimodálnym účinkom – vortioxetín

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a UNB, Bratislava

Depresívna porucha je jedným z najzávažnejších zdravotných problémov a je v obojsmernom vzťahu s výskytom telesných ochorení. Pri neurologických poruchách môže byť depresia jedným z primárnych cieľov liečby. Liečba depresie sa riadi podľa všeobecných odporúčení, pričom v nej má podstatné zastúpenie liečba antidepresívami. Nové antidepresívum s multimodálnou aktivitou – vortioxetín – viacerými spôsobmi ovplyvňuje sérotonínový systém a sekundárne ďalšie signalizačné a neuronálne okruhy. Bol preukázaný jeho pozitívny vplyv na kognitívne funkcie a bezpečnosť podávania u starších pacientov. Cieľom práce je informovať o farmakologických vlastnostiach a výsledkoch klinického skúšania vortioxetínu.

**Kľúčové slová:** depresia, antidepresíva, vortioxetín, sérotonín.

## Vortioxetine – the antidepressant with multimodal activity

Depressive disorder is one of the most serious health problems and is in two-way relationship with various physical diseases. Depression could be one of the primary goals of treatment in coincidence with neurological disorders. The treatment follows the general recommendations including a substantial role of treatment with antidepressants. The new antidepressant with multimodal activity – vortioxetine – has influence by multiple ways on the serotonin system and secondary influence on different signaling systems and neuronal circuits. The positive effect on cognitive functions and safety use in elderly patients has been demonstrated. The aim of this article is to inform about the pharmacological properties and results of clinical trials with vortioxetine.

**Key words:** depression, antidepressants, vortioxetine, serotonin.

Neurol. praxi 2015; 16 (3): 171–173

## Úvod

Depresívna porucha je celospoločenský problém. V roku 2010 bola na základe DALYs klasifikovaná ako druhý najzávažnejší zdravotný problém po kardiovaskulárnych ochoreniach (Ferrari et al., 2010). Depresia je čoraz viac vnímaná ako relatívne univerzálny stav, ktorý je síce fenomenologicky primárne vyjadrený psychickým prežívaním, ale je vo vzťahu k rôznym patofyziologickým procesom (Mravec, 2013). Zvýšená incidencia depresie je spojená s rôznymi neurologickými ochoreniami (Anders et al., 2005) a liečba depresívnej poruchy môže byť jedným zo základných cieľov starostlivosti o neurologického pacienta.

Kriteriálne symptómy pre diagnózu sú stanovené platnými klasifikačnými systémami (MKCH-10 1993; American Psychiatric Association 2013). V klinickej praxi stále pracujeme s konceptom štyroch základných etiologických príčin depresie – organická, reaktívna, spôsobená psychoaktívnymi látkami a endogénna – no diagnostické kritériá sú nezávislé od etiológie. V diferenciálnej diagnostike je dôležité odlíšiť depresívnu epizódu, ktorá je súčasťou bipolárnej afektívnej poruchy. V klasifikácii MKCH-10 je možnosť kódovať depresívnu epizódu viazanú na telesné ochorenie v rámci samostatnej skupiny duševných porúch (kód F06.3 Organické poruchy nálady). V klasifikácii DSM-5 (American

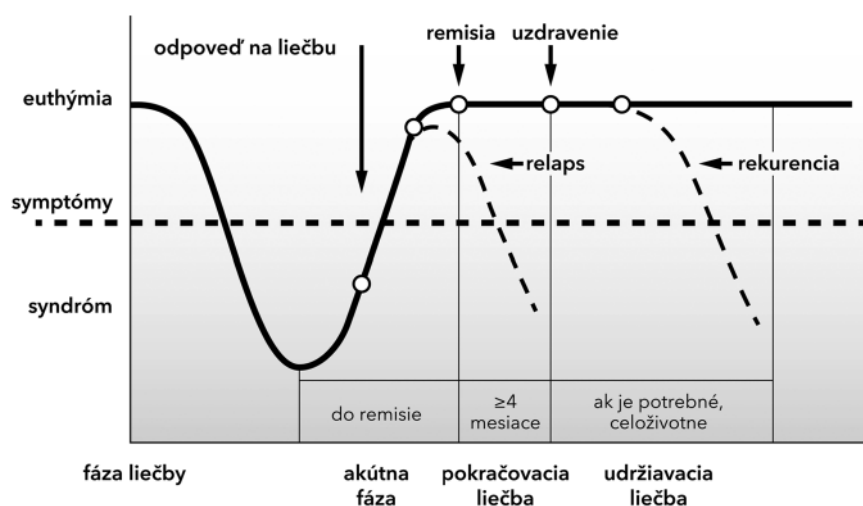
Psychiatric Association 2013) sú takéto poruchy zahrnuté do kapitoly „depresívne poruchy“ a vyžaduje sa špecifikácia telesného ochorenia s uvedením jeho kódu.

Liečba depresie by mala vychádzať zo všeobecne prijatých odporúčení a pri vyhodnocovaní sa používa štandardná terminológia (obrázok 1). Odpoveď na liečbu („response“) je definovaná ako zlepšenie závažnosti príznakov o najmenej 50 % a termín remisia ako minimálny počet príznakov, respektíve skóre použitej škály

(Riedel et al., 2010). Zásady liečby depresie a odporúčenia pre výber antidepresíva i augmentačných postupov sú spracované v metodickom liste racionálnej farmakológie (Kořínková et al., 2011).

V liečbe depresie sú, napriek dostupnosti širokej škály antidepresív, mnohé nenaplnené ciele. Jedným z nich je dosiahnutie remisie a zlepšenie funkčnosti u pacientov, na čo poukazujú aj výsledky štúdie STAR\*D (Rush, 2007). Okrem jadrových príznakov (depresívna nálada, anhedónia)

**Obrázok 1.** Fázy liečby depresie a štandardná terminológia (podľa Rush et al., 2006)



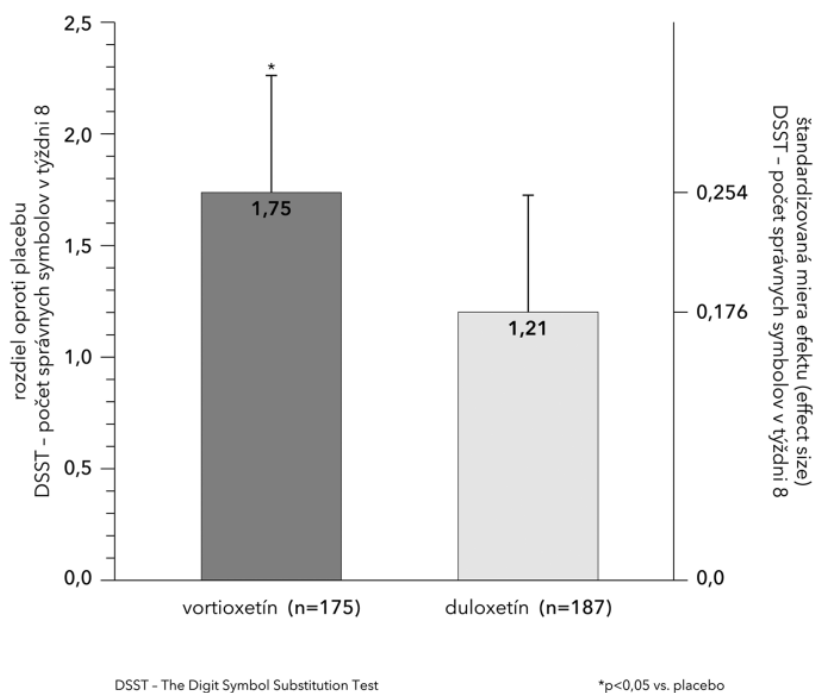
a ďalších známych symptómov depresívneho syndrómu môžu funkčnosť významne ovplyvňovať kognitívne deficity spojené s depresiou. Z kritériálnych symptómov sa sem zaraďuje problém s rozmyšľaním a pozornosťou. Narušenie kognitívnych funkcií však súvisí aj s nerozhodnosťou, problémami s výbavnosťou pamäti, spomalenosťou myslenia a s poruchou výkonových – exekutívnych funkcií. Tieto poruchy sú považované za jeden z primárnych faktorov vo vzťahu k funkčnému narušeniu (Lam et al., 2014). V rámci kognitívnej psychológie je rozpracovaná tzv. horúca („hot“) kognícia, ktorá súvisí s negatívnym atribučným štýlom („všetko vidím čierne“, „nič nemá význam“) a je podkladom na intervencii pri kognitívno-behaviorálnej psychoterapii. Pri depresii sú však narušené aj základné kognitívne procesy (tzv. studená, „cold“ kognícia) a ich pozitívne ovplyvnenie môže prispieť k úplnej remisii a návratu plnej funkčnosti pacienta (Roiser et Sahakian, 2013; Jarema et al., 2014).

### Vortioxetín

Vortioxetín je cielene dizajnované antidepresívum s primárnym účinkom na sérotonínový systém. Ovplyvňuje dostupnosť sérotonínu v synaptickej štrbine blokadou transportéra pre sérotonín (SERT) a zároveň má špecifický vplyv na niektoré sérotonínové receptory – agonistický účinok na 5-HT<sub>1A</sub> receptory, parciálny agonistický účinok na 5-HT<sub>1B</sub> receptory a antagonistický účinok na 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> a 5-HT<sub>7</sub> receptory. Týmto mechanizmom ovplyvňuje, hlavne prostredníctvom aktivity na uvedených receptoroch exprimovaných na excitačných glutamátových a inhibičných GABA interneurónoch, ďalšie signalizačné systémy a neuronálne okruhy. Pre tento komplexný účinok je označovaný ako multimodálne antidepresívum (Pehrson et Sanchez, 2014). Základné farmakokinetické informácie o vortioxetíne sú uvedené v tabuľke č. 1.

Vortioxetín bol extenzívne skúmaný v štúdiách fáz II a III klinického skúšania. Uskutočnilo sa 11 krátkodobých, dvojito zaslepených štúdií kontrolovaných placebom, v časti z nich bola zahrnutá aj vetva s overenou aktívnou liečbou

**Obrázok 2.** Porovnanie výkonnosti v teste DSST pri liečbe vortioxetínom a duloxetínom oproti placebu (podľa Mahableshwarkar et al., 2015)



(duloxetín, venlafaxín), primárnym cieľom však nebolo porovnávanie účinnosti aktívnych látok. Súhrnné výsledky boli spracované v metaanalýze (EMA, 2015a), ktorá potvrdila klinickú účinnosť vortioxetínu v liečbe depresívnej poruchy v dávkach, ktoré boli pre klinické použitie stanovené v rozsahu od 5 mg do 20 mg/deň. Okrem primárneho cieľa ovplyvnenia depresie boli v realizovaných štúdiách sledované aj iné ukazovatele – najmä zameranie sa na kognitívne funkcie a funkčnosť pacientov. V stručnom prehľade uvedieme niektoré vybrané informácie.

Mahableshwarkar et al. (2015) publikovali výsledky štúdie, v ktorej bolo vyhodnocovanie zmien kognitívnych funkcií primárnym cieľom dvojito zaslepeného porovnania liečby vortioxetínom (10 mg alebo 20 mg/deň), duloxetínom (60 mg/deň) alebo placebom v trvaní 8 týždňov. Okrem hodnotenia kognitívnych funkcií sa použili aj metodiky na vyhodnotenie funkčnosti. Primárne definovaným ukazovateľom bol výkon v teste Digit Symbol Substitution Test (DSST),

ktorý je založený na nahradzovaní čísel určenými symbolmi a úspešnosť odráža komplexný kognitívny výkon, predovšetkým rýchlosť spracovania informácií. Po 8-týždňovej liečbe bolo zlepšenie vo výkone pri podávaní vortioxetínu signifikantné (obrázok 2). Zistilo sa aj signifikantne lepšie ovplyvnenie funkčnosti pacientov na základe hodnotenia pomocou škály University of San Diego Performance-Based Skills Assessment (UPSA) pri liečbe vortioxetínom.

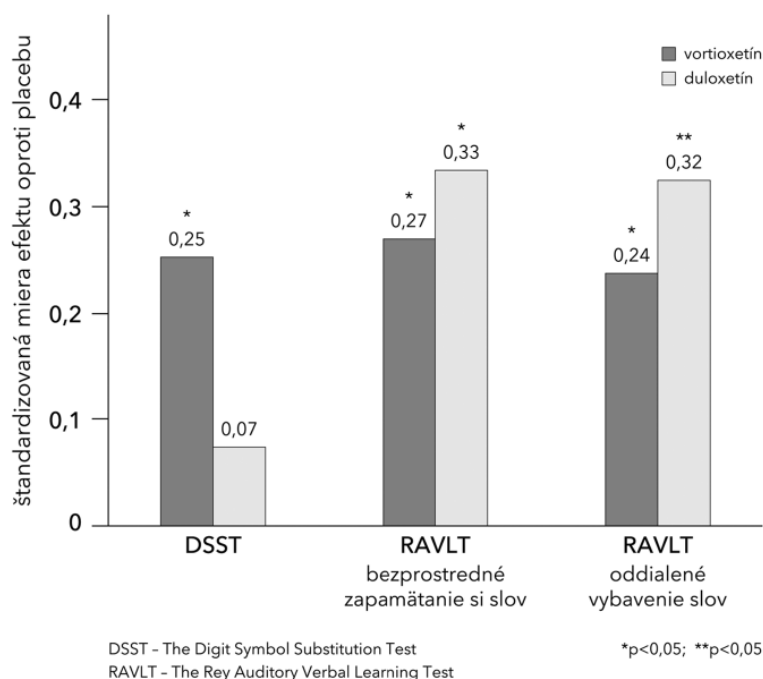
Pozitívny vplyv na kognitívne funkcie sa zistil aj v štúdií so staršími pacientmi vo veku nad 65 rokov bez výraznejšieho kognitívneho deficitu (Katona et al., 2012). Pacienti boli randomizovaní na liečbu vortioxetínom v dávke 5 mg, duloxetínom 60 mg/deň a na podávanie placeba. Kognitívne funkcie sa posudzovali pomocou The Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), testu zameraného na schopnosť a presnosť verbálneho učenia a tiež DSST. Okrem účinnosti oboch látok na zlepšenie závažnosti depresie malo podávanie vortioxetínu aj duloxetínu signifikantný vplyv na vyšší výkon v RAVLT oproti placebu a podávanie vortioxetínu signifikantný vplyv na výkon v DSST (obrázok 3).

Pomocou tzv. path analýzy sa stanovoval podiel priameho alebo nepriameho efektu vortioxetínu na zlepšenie kognitívnych funkcií. U mladších pacientov (Mahableshwarkar et al., 2015) vysvetľuje priamy efekt vortioxetínu 75,7 % zlepšenia a u starších pacientov až 83 % zlepšenia kognitívnych funkcií.

**Tabuľka 1.** Základné farmakokinetické údaje o vortioxetíne (EMA 2015a,b)

|                                                            |                                                            |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| biologická dostupnosť                                      | 75 %                                                       |
| viazanosť na bielkoviny                                    | do 99 %                                                    |
| čas do maximálnej plazmatickej hladiny (C <sub>max</sub> ) | ~ 8 hod.                                                   |
| eliminačný polčas (t <sub>1/2</sub> )                      | 66 hod.                                                    |
| distribučný objem                                          | 2 600 l                                                    |
| najdôležitejšie metabolické cesty                          | izoenzymy P450: CYP 2D6 CYP 3A4/5, CYP 2C9, P-glykoprotein |
| užívanie v súvislosti s príjmom potravy                    | nezávislé od príjmu potravy                                |

**Obrázok 3.** Vplyv liečby vortioxetínom a duloxetínom na výkonnosť v kognitívnych testoch u starších pacientov (podľa Katona et al., 2012)



V ďalších štúdiách bola preukázaná efektívnosť vortioxetínu na prevenciu relapsov, účinnosť pri dlhodobej liečbe (Baldwin et al., 2012; Boulenger et al., 2012), u pacientov s predchádzajúcim nedostatočným účinkom antidepresív so skupiny SSRI a SNRI a vyššia miera remisie v porovnaní s agomelatínom (Montgomery et al., 2014).

### Nežiaduce účinky

Veľmi častým nežiaducim účinkom (frekvencia  $\geq 1/10$ ) je nauzea. Je častejšia u žien, väčšinou miernej alebo strednej intenzity a má prechodné trvanie. Ďalšími nežiaducimi účinkami (frekvencia  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) je zníženie apetítu, živé sny, závraty, diareja, obštipácia, vracanie a pruritus. Pre neurologickú prax môže mať význam skupinové upozornenie pre serotonergické antidepresíva o možnosti ovplyvnenia zrážavosti krvi. Výhodou vortioxetínu je skutočnosť, že ani pri dávkach, ktoré prekročujú odporúčané klinické dávky, nedochádzalo k predĺžovaniu QTc intervalu. Sledované laboratórne ukazovatele sa neodlišovali od účinku placebo a nebolo zistené, že by liečba vortioxetínom viedla k rozvoju či zhoršeniu metabolického syndrómu alebo zvyšovaniu hmotnosti (EMA, 2015b; Alvarez et al., 2014). Pre možné klinicky významné farmakokinetické interakcie je nutná opatrnosť pri súčasnom podávaní silných inhibítorov izoenzýmu CYP 2D6 (napríklad bupropión, paroxetín). Takáto kombinácia si môže vyžadovať zníženie dávky

vortioxetínu, iné interakcie typu liek-liek klinicky významné nie sú (EMA, 2015b).

### Záver

Vortioxetín je novým dizajnovaným antidepresívom s multimodálnym účinkom. Po extenzívnych predklinických výskumoch bol overovaný v rôznych populáciách pacientov (podrobný dostupný prehľad Anders et al., 2013; Mohr et al., 2014). Okrem antidepresívnej účinnosti sa preukázali priame pro-kognitívne účinky vortioxetínu. Jednoduchosť dávkovania, profil nežiaducich účinkov, málo frekventné rizikové farmakokinetické interakcie a overenie účinnosti u starších pacientov sú predpokladmi, od ktorých sa dá očakávať jeho použitie v širokom spektre pacientov s depresiou, a to aj u pacientov s komorbidnými telesnými ochoreniami.

### Literatúra

1. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 1297–1307.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5 (5th ed.). Arlington, American Psychiatric Publishing, 2013: 991.
3. Anders M, Uhrová T, Roth J. Depresivní porucha v neurologické praxi. Praha: Galén; 2005. 280 s.
4. Anders M, Albrecht J. Nové antidepresívum s multimodálnym mechanizmom účinku – vortioxetín (Lu-AA21004). *Psychiatrie* 2013; 17(1): 35–42.
5. 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: 1717–1724.

6. 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: 1408–1416.
7. EMA. European Medicines Agency. Brintellix. Assessment report for an initial marketing authorisation application. [Internet]; Cit z: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002717/WC500159447.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf) prístup 10.4.2015a.
8. EMA. Brintellix. Súhrn charakteristických vlastností lieku. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); prístup 11.4.2015b
9. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJL. Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Hay PJ, editor. *PLoS Med*. 2013; 10(11): e1001547.
10. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Cognitive dysfunctions in depression – underestimated symptom or new dimension? *Psychiatr Pol*. 2014; 48: 1105–1116.
11. 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.
12. Kořínková V, Novotný V, Vavrušová L. Racionálna liečba depresie. 49 Metodický list racionálnej farmakoterapie 49. 2011; 14 (1–2).
13. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: Effects on Psychosocial Functioning and Implications for Treatment. *Can J Psychiatry* 2014; 59: 649–654.
14. Mahabeshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacol* 2015; doi: 10.1038/npp.2015.52. [Epub ahead of print].
15. MKCH – 10. Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb a príbuzných zdravotných problémov. 10. revízia. Obzor; 1993: 171.
16. Mohr P, Anders M, Masopust J. Vortioxetin v liečbe depresívnej poruchy a možnosti zlepšenia kognitívnych funkcií. *Psychiatrie* 2014; 18(4): 206–211.
17. 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: 470–482.
18. Mravec B. Nervový systém: patofyziológia. Bratislava: SAP; 2013: 132.
19. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr*. 2014; 19: 121–133.
20. Riedel M, Möller H-J, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression – a validation of current practice. *J Psychiatr Res*. 2010; 44: 1063–1068.
21. Roiser JP, Sahakian BJ. Hot and cold cognition in depression. *CNS Spectr*. 2013; 18: 139–149.
22. Rush AJ. STAR\*D: what have we learned? *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 201–204.

Článok doručen redakci: 7. 5. 2015

Článok prijat k publikaci: 9. 6. 2015

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](mailto:jan.pecenak@sm.unb.sk)