

Вортиоксетин: обзор эффективности, безопасности и переносимости с акцентом на когнитивные симптомы при большом депрессивном расстройстве

В течение последних двух десятилетий несколько классов антидепрессантов с разными механизмами действия получили одобрение Агентства по контролю лекарственных средств и продуктов питания (FDA) США для симптоматического лечения большого депрессивного эпизода в рамках большого депрессивного расстройства (БДР). Но несмотря на достаточно широкий выбор фармакологических средств для терапии БДР, данные исследований по оценке эффективности и результативности терапии показывают, что у большинства пациентов с БДР отмечаются неудовлетворительные исходы лечения. Они включают (хотя и не ограничиваются только этим) сохранение клинически значимых симптомов депрессии и/или появление побочных эффектов, ограничивающих лечение. Среди симптомов могут быть соматические жалобы и когнитивные нарушения, а не только подавленное настроение. Вышеизложенные неудовлетворенные потребности обусловили потребность в открытии, разработке и получении одобрения регуляторных органов инновационных средств для лечения пациентов с расстройствами настроения.

Вортиоксетин — фармакодинамически новый антидепрессант, который был классифицирован как мультимодальный, поскольку оказывает влияние на серотонин (5-НТ), норадреналин, дофамин, аминокислоты (например, глутамат и гамма-аминомасляную кислоту, ГАМК), гистамин и холинергическую систему. Фармакодинамический профиль вортиоксетина включает не только антидепрессивный эффект, но и независимый прокогнитивный эффект у взрослых пациентов с БДР. В клинических испытаниях была подтверждена эффективность вортиоксетина в уменьшении тяжести симптомов депрессии у взрослых пациентов разного возраста; ключевые исследования этого препарата уже опубликованы или готовятся к печати. Кроме того, в нескольких обзорах литературы суммирована имеющаяся информация по эффективности вортиоксетина в симптоматическом лечении БДР. В этом обзоре кратко рассмотрен фармакологический профиль препарата, а также его безопасность, переносимость и влияние на когнитивные функции у взрослых пациентов с БДР.

Фармакокинетика

После перорального приема вортиоксетин медленно всасывается с абсолютной биодоступностью на уровне 75%. Пик концентрации в плазме крови 9–33 нг/мл достигается через 7–11 ч после многократного приема вортиоксетина в дозе 5–10 мг/сут. Продукты питания не влияют на абсорбцию вортиоксетина, поэтому его можно принимать без учета приема пищи. Препарат в высокой степени связывается с белками (98–99%), поэтому хорошо проникает в периферические ткани с относительно большим объемом распределения (в среднем 2600 л).

Вортиоксетин метаболизируется несколькими изоферментами цитохрома P450, включая CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 и CYP2B6. Биотрансформация изоферментом CYP2D6 считается ключевым путем метаболизма препарата, посредством которого вортиоксетин превращается в свой основной фармакологически неактивный метаболит. Также в биотрансформации вортиоксетина определенную роль играют алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа и альдегидоксидаза. Тем не менее согласно результатам исследований *in vitro* ни вортиоксетин, ни его метаболиты не вызывают клинически значимого ингибирования какого-либо изофермента цитохрома P450 или транспортера р-гликопротеина.

Примерно две трети неактивных метаболитов вортиоксетина выводится с мочой, а остальное — с калом. Поскольку препарат практически полностью метаболизируется в печени, лишь небольшое количество неизмененного лекарственного средства выводится из организма с мочой.

Фармакодинамика

Вортиоксетин имеет уникальный фармакологический профиль и мультимодальный механизм действия с влиянием на несколько нейромедиаторных систем. Помимо повышения синаптического уровня серотонина за счет ингибирования переносчика серотонина (SERT), он также взаимодействует с несколькими рецепторами серотонина, модулируя их эффекты. Так, вортиоксетин является агонистом 5-HT_{1A}, частичным агонистом 5-HT_{1B} и антагонистом 5-HT_{1D}-, 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторов. Предполагается, что перечисленные серотонинергические эффекты препарата обуславливают также модуляцию других нейромедиаторов, причастных к регуляции настроения и реализации когнитивных функций, в частности норадреналина, ацетилхолина и глутамата. В доклинических исследованиях вортиоксетина было обнаружено увеличение внеклеточного уровня серотонина, норадреналина, ацетилхолина, гистамина и допамина в областях мозга, имеющих отношение к настроению и когнитивным функциям.

Ингибирование транспортера серотонина. Считается, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) обеспечивают облегчение симптомов депрессии в первую очередь за счет ингибирования SERT. Исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии показали, что применение СИОЗС и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСиН) в рекомендуемых

терапевтических дозах приводит к связыванию примерно 80% SERT. По сравнению с ними вортиоксетин в меньшей степени подавляет SERT. Так, клинически значимые суточные дозы препарата — 5, 10 и 20 мг — демонстрируют связывание приблизительно 50, 65 и 80% SERT соответственно.

Способность вортиоксетина оказывать выраженный клинический эффект при более низком уровне связывания SERT по сравнению с традиционными ингибиторами этого транспортера убедительно указывает на то, что у этого препарата в отличие от СИОЗС есть дополнительные серотонинергические и несеротонинергические механизмы действия, опосредующие антидепрессивный и прокогнитивный эффект.

Воздействие на рецепторы серотонина. Вортиоксетин обладает плейотропными эффектами благодаря воздействию на пресинаптические 5-HT_{1A}-ауторецепторы и одновременно на постсинаптические 5-HT_{1A}-рецепторы. Ранее было показано, что добавление пиндолола (частичного агониста 5-HT_{1A}-рецепторов) к СИОЗС ускоряет наступление их терапевтических эффектов. Таким образом, одновременное воздействие вортиоксетина на серотонинергические рецепторы и транспортеры серотонина может способствовать потенцированию его антидепрессивного эффекта.

Антагонизм вортиоксетина к 5-HT₃-рецепторам также имеет ряд физиологических эффектов. Считается, что 5-HT₃-рецепторы оказывают ингибирующее действие на высвобождение норадреналина и ацетилхолина, а воздействие на эти рецепторы антагонистами, соответственно, нивелирует этот эффект и повышает высвобождение указанных нейромедиаторов. В то же время есть доказательства того, что антагонист 5-HT₃-рецепторов ондансетрон, не оказывающий прямого влияния на базальный внеклеточный уровень серотонина, может потенцировать повышение его концентрации при

добавлении к СИОЗС циталопраму. Следовательно, увеличение внеклеточного уровня норадреналина и ацетилхолина также может лежать в основе антидепрессивного и прокогнитивного эффектов вортиоксетина.

Связь между рецепторами серотонина и глутаматом. Предполагается, что терапевтическое действие вортиоксетина опосредовано не только описанными выше эффектами в отношении SERT и рецепторов серотонина, но и серотонин-опосредованной модуляцией глутаматной нейротрансмиссии. Некоторые глутаматергические средства (например, кетамин, тианептин) показали антидепрессивные или антидепрессант-подобные эффекты в клинических и доклинических испытаниях, хотя механизмы такого действия пока неясны. Более того, подобные эффекты наблюдались при применении как повышающих, так и снижающих нейротрансмиссию глутамата средств.

В то время как связь между модуляцией нейротрансмиссии глутамата и антидепрессивными эффектами до конца не выяснена, принято считать, что глутамат играет важную роль в реализации когнитивных функций и что повышение глутаматной нейротрансмиссии ассоциируется с прокогнитивным эффектом. В частности, глутамат задействован в фиксации памяти и кодировании новой информации. Однако бесконтрольное повышение глутаматергической активности может ухудшать когнитивные функции вследствие эксайтотоксичности, что является серьезной проблемой для разработки глутаматергических нейротропных препаратов. В свою очередь, косвенное потенцирование системы глутамата в физиологически релевантных областях мозга может оказаться лучшей терапевтической мишенью. В частности, некоторые из рецепторов серотонина (например, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃ и 5-HT₇), на которые воздействует вортиоксетин, модулируют трансмиссию глутамата, либо непосредственно взаимодействуя с глутаматными рецепторами, либо посредством других медиаторов (например, через ГАМК-интернейроны). Предполагается, что именно этим объясняется независимый прокогнитивный эффект этого препарата.

В таблице суммированы предполагаемые эффекты вортиоксетина на различные рецепторы и их клиническое значение.

Таблица. Предполагаемые эффекты вортиоксетина на различные рецепторы и их клиническое значение			
Рецептор/протеин	Модулируемые нейротрансмиттеры	Действие вортиоксетина	Клинический эффект
SERT	Серотонин	Ингибирование	Улучшение настроения за счет увеличения синаптического уровня серотонина
5-HT _{1A}	Серотонин, глутамат	Агонист	Усиление действия вортиоксетина посредством десенситизации пресинаптических ауторецепторов и постсинаптической активации Анксиолитические эффекты
5-HT _{1B}	Серотонин, глутамат	Частичный агонист	Улучшение когнитивных функций
5-HT _{1D}	Серотонин	Антагонист	Потенцирование повышения синаптического уровня серотонина
5-HT ₃	Серотонин, глутамат, норадреналин, ацетилхолин	Антагонист	Улучшение когнитивных функций
5-HT ₇	Серотонин, глутамат	Антагонист	Улучшение настроения и когнитивных функций

Терапевтическая эффективность Влияние на аффективную симптоматику

Краткосрочную эффективность вортиоксетина при большом депрессивном эпизоде оценивали в восьми ключевых 6–8-недельных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Их участники на момент включения имели большой депрессивный эпизод от умеренной до тяжелой степени по шкале Монтомгери-Асберга (MADRS). Суточная доза вортиоксетина в этих исследованиях варьировала от 1 до 20 мг, но наиболее широко применяемой была доза 10 мг. Пять из этих испытаний показали достоверный эффект вортиоксетина по сравнению с плацебо для всех или как минимум одной из исследуемых доз препарата.

Критерии включения были в целом одинаковыми для всех этих исследований, но в одном испытании принимали участие только пожилые пациенты. Это имеет большое значение, поскольку в очень небольшом количестве плацебо-контролируемых клинических исследований оценивали эффективность и безопасность применения антидепрессантов у пожилых лиц с монополярным БДР.

В дополнение к краткосрочным испытаниям было проведено несколько средне- и долгосрочных исследований. Так, целью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Boulenger и соавт. (2012) была оценка эффективности фиксированной дозы вортиоксетина в предотвращении рецидива БДР. В него включили пациентов из 17 стран с текущим большим депрессивным эпизодом от умеренной до тяжелой степени (оценка по MADRS ≥ 26 баллов). После 12-недельного периода открытого лечения вортиоксетином 5 или 10 мг 400 пациентов, достигших ремиссии (оценка по MADRS ≤ 10 баллов), рандомизировали в группы продолжения лечения вортиоксетином (n=206) или перевода на плацебо (n=194). Первичной конечной точкой исследования было время до рецидива БДР в течение 24 недель после рандомизации. Этот показатель оказался значительно лучше в группе вортиоксетина (p=0,035). По вторичным конечным точкам (показатели по шкалам MADRS, HAMD-17 и CGI-S) вортиоксетин также превзошел плацебо.

В двух открытых исследованиях с целью оценки долгосрочной эффективности и безопасности препарата проводилось последующее наблюдение за пациентами с БДР, завершивших участие в краткосрочных плацебо-контролируемых испытаниях. В рамках этих долгосрочных исследований пациенты открыто получали лечение вортиоксетином в дозе 2,5–10 мг/сут. В одной из этих программ, в которой приняли участие 535 пациентов, средняя оценка по шкале MADRS через 52 недели снизилась на 8 баллов от исходного показателя на момент включения в открытое исследование. Кроме того, доля пациентов, ответивших на лечение, увеличилась с 63 до 94% пациентов, а частота ремиссии — с 42 до 83%. Вторая программа была продолжением сразу двух краткосрочных исследований и включила в общей сложности 834 пациента. На заключительном визите средний показатель по шкале HAMD-24 снизился на 7,9 балла, а частота ответа на терапию и ремиссии составили 51 и 55,6% соответственно.

На основании результатов краткосрочных и длительных исследований вортиоксетин был одобрен для лечения БДР у взрослых пациентов в суточных дозах 5, 10, 15 и 20 мг. Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 10 мг для взрослых пациентов и 5 мг для пожилых лиц (старше 65 лет).

Первым клиническим испытанием, специально спланированным для сравнения вортиоксетина с другим антидепрессантом, стала работа Montgomery и соавт. (2014).

В этом исследовании принял участие 501 взрослый пациент с депрессией и неадекватным ответом на терапию СИОЗС или ИОЗСиН. Больные были рандомизированы в группы лечения вортиоксетином 10–20 мг/сут или агомелатином (серотонинергический и мелатонинстимулирующий антидепрессант) 25–50 мг в сутки в течение 12 недель. В этом исследовании вортиоксетин продемонстрировал значительно большую, чем у агомелатина, эффективность как по первичной конечной точке (изменение показателя MADRS через 8 недель от исходного уровня; p<0,01), так и по большинству вторичных конечных точек. При этом различий по частоте досрочного прекращения

лечения в связи с побочными эффектами между группами отмечено не было.

В двойном слепом рандомизированном исследовании Wang и соавт. (2015) типа pop-inferiority сравнивали эффективность вортиоксетина и венлафаксина (ИОЗСиН). В нем приняли участие 443 пациента с умеренной или тяжелой депрессией, которых рандомизировали для 8-недельной терапии фиксированной суточной дозой вортиоксетина 10 мг или венлафаксина 150 мг. Среднее изменение показателя по шкале MADRS (первичная конечная точка) составило –19,4 балла для вортиоксетина и –18,2 балла для венлафаксина (разница = –1,2 балла; 95% ДИ от –3,03 до +0,63). Таким образом, это исследование продемонстрировало не меньшую

эффективность вортиоксетина по сравнению с венлафаксином. И хотя частота нежелательных явлений была в целом сопоставима, достоверно большее количество пациентов досрочно прекратили исследование в группе венлафаксина по сравнению с группой вортиоксетина.

Продолжение в следующем номере.

Перевод с англ. **Наталии Мищенко**

Список литературы находится в редакции.

M. Al-Sukhni, N.A. Maruschak, R.S. McIntyre. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder, Expert Opinion on Drug Safety, 2015, 14: 8, 1291-1304



Брінтеллікс

вортіоксетин

**ВЖЕ
ДОСТУПНИЙ
В АПТЕКАХ
УКРАЇНИ**

**Подбайте про більше,
ніж лише про настрій**

**БРІНТЕЛЛІКС - АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ
З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ³**

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії (за шкалою MADRS) у різних груп пацієнтів¹⁻³**
- Брінтеллікс добре переноситься¹⁻³**
- Початкова, підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози³**

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
Торгова назва: Брінтеллікс®. **Реєстраційне посвідчення** № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України 29.12.2014 № 1019), діє до 29.12.2019. **Діюча речовина:** вортиоксетин. 1 вкрита плівковою оболонкою таблетка містить 5 мг або 10 мг вортиоксетину. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Код АТХ N06A X26. **Фармакологічні властивості.** Механізм дії вортиоксетину пов'язаний з його мультимодальною активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортиоксетин є антагоністом 5-HT₃, 5-HT₇ і 5-HT_{1D} рецепторів, частковим агоністом 5-HT_{1B} рецепторів, агоністом 5-HT_{1A} рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію нейотрансмісії в декількох системах, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У діапазоні доз вортиоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у літніх людей відповідала результатам досліджень у дорослого населення. Антидепресант ефективність була продемонстрована у хворих з тяжкою депресією (≥ 30 балів MADRS) і у депресивних пацієнтів з високим рівнем тривожних симптомів (≥ 20 балів HAM-A). У порівняльному дослідженні гучних доз у пацієнтів з депресією після неадекватної відповіді на лікування існуючого епізоду ЦЗЗС/ЦЗЗН вортиоксетин у добовій дозі 10–20 мг був статистично значно ефективнішим ніж агомелатин у добовій дозі 25–50 мг (за MADRS). У дослідженнях впливу на когнітивні процеси виявилося, що ефект вортиоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, аніж непрямым впливом через поліпшення симптомів депресії. Вортиоксетин не проявляв будь-якого клінічно значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить 75 %. Середній період напіввиведення – 66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої складової препарату. Одночасне застосування з не селективними інгібіторами моноаміноксидаз (MAO) або селективними інгібіторами MAO-A. **Спосіб застосування та дози.** Застосовують внутрішньо, початкова та підтримуюча дози становлять 10 мг один раз на добу. Залежно від індивідуальної чутливості пацієнта дозу можна збільшити максимально до 20 мг на добу або знизити мінімально до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжувати лікування приймачим 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключно на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендується. **Особливості застосування.** Пацієнтів та їх опікунів слід попередити про необхідність моніторингу клінічного погіршення, суїцидальної поведінки або думок та незвичайних змін у поведінці, також про необхідність звернутися до лікаря негайно, якщо наявні ці симптоми. Судоми є потенційним ризиком при застосуванні антидепресантів. Слід уважно контролювати прояви симптомів серотонінового синдрому або нейролептичного злоякісного синдрому. Брінтелліксом слід призначати з обережністю пацієнтам з анамнезом манії/гіпоманії і припинити застосування, якщо набуває розвитку маніакальна фаза. Як і при застосуванні будь-якого антидепресанту серотонінергічної дії, можливі аномальні крововиливи та кровотечі. Пацієнтам із гіпонатріємією доцільно припинити застосування Брінтелліксу і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнтам з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю слід проявляти обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: нудота. Часті: зниження апетиту, патологічні сновидіння; запаморочення; діарея, запор, бльовання; свербіж генералізований. Нечасті: бруксизм; рух/ін'єкція; літність у нічний час. Побічні реакції були звичайно легкими або помірними, спостерігалися протягом перших двох тижнів лікування, як правило, були мимущими та зазвичай не призводили до припинення терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Оттілпавен 9, 2500 Валбі, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

*докладну інформацію про препарат див. в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

1. Montgomery S et al. Hum Psychopharmacol. 2014 Sep;29(5):470-82. doi: 10.1002/hup.2424.
2. Alvarez E et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2012; 15(5): 589-600.
3. Brintellix. Summary of Product Characteristics. 2015

Представництво Лундбек Експорт А/С в Україні:
площа Спортивна 1а, м. Київ, 01601
044 490 29 10

Lundbeck