

# Какие когнитивные домены улучшаются под влиянием терапии вортиоксетином?

## Введение

Симптомы когнитивной дисфункции, такие как трудности мышления, концентрации или принятия решений, длительное время считались характерной чертой большого депрессивного расстройства (БДР) и одними из наиболее постоянных симптомов как при текущем эпизоде БДР, так и в фазе ремиссии [4]. Объективное тестирование когнитивных функций показывает, что вышеупомянутые нарушения являются ранними признаками БДР и их выраженность достигает клинически значимого уровня [13]. Хорошо известно, что способность к выполнению когнитивных тестов снижается в острой фазе БДР [8, 15, 20]. Страдают все основные когнитивные домены, включая исполнительное функционирование, внимание, обучаемость и память. Когнитивная дисфункция присутствует и при первых эпизодах депрессии, и при повторных, и при депрессии в пожилом возрасте [4, 13, 24]. Также доказано, что с каждым повторным эпизодом БДР когнитивный дефицит прогрессирует. Более того, у некоторых пациентов дисфункция сохраняется даже после достижения ремиссии БДР [11].

Стандартные когнитивные тесты составляются таким образом, чтобы их результаты максимально ассоциировались с функциональными исходами [5]. Кодировочные тесты, такие как тест замены цифровых символов (Digit Symbol Substitution Test, DSST [23]), отражают координацию и скорость процессов распознавания, сопоставления и моторных действий и чувствительны к выявлению широкого спектра нарушений развития и клинических состояний. Эти параметры часто трактуются как простые показатели скорости обработки информации. Однако успешное выполнение DSST также во многом зависит от функциональной интеграции праксиса, рабочей памяти и навыков удержания внимания. DSST был выбран в качестве теста исполнительной функции для применения у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [6], а также недавно был одобрен в качестве хронометрированного метода оценки исполнительной функции Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA).

Лечение вортиоксетином улучшало результаты выполнения DSST пожилыми пациентами с БДР [12] и пациентами в возрасте 18–65 лет с БДР [14, 17]. С целью определения домена (доменов) когнитивных функций, которые были нарушены, мы использовали дополнительные тесты специфических когнитивных навыков во втором исследовании [17]. Целью данного апостериорного анализа было оценить эффективность лечения вортиоксетином в дозе 10 или 20 мг/сут через 1 и 8 нед в отношении когнитивных доменов исполнительной функции, внимания / скорости обработки информации и памяти.

## Методы

### Пациенты

В общей сложности 602 пациента 18–65 лет с БДР в рамках двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (NCT01422213) распределялись в соотношении 1:1:1 в три группы: вортиоксетин 10 мг/сут, вортиоксетин 20 мг/сут или плацебо [17]. Двойная слепая фаза лечения длилась 8 нед. Пациенты, рандомизированные в группу приема вортиоксетина 20 мг/сут, проходили этап титрации дозы, поэтому в первую неделю принимали препарат в дозе 10 мг/сут. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации. Локальные этические комитеты одобрили дизайн исследования, все пациенты дали письменное информированное согласие на участие.

## Статистический анализ

Для оценки когнитивных функций исходно, а также через 1 и 8 нед терапии использовались следующие девять показателей:

1. Количество правильно названных символов в тесте DSST.
2. Результаты слухового вербального теста обучения Рея (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT) — немедленное воспроизведение для попыток с 1 по 3 из списка А.
3. Отсроченное воспроизведение в тесте RAVLT.
4. Время до завершения теста последовательных соединений (Trail Making Test, TMT), части А.
5. Время до завершения теста TMT, части В.
6. Время до завершения теста Струпа с конгруэнтными стимулами.
7. Время до завершения теста Струпа с неконгруэнтными стимулами.
8. Среднее время задержки правильного ответа в простом тесте на реакцию (Simple Reaction Time test, SRT).
9. Среднее время задержки правильного ответа в тесте на реакцию с выбором (Choice Reaction Time test, CRT).

## Результаты

Когнитивные домены, которые оценивались по девяти показателям в этом исследовании, показаны на рисунке 1.

На первой неделе вортиоксетин в дозе 10 мг/сут достоверно по сравнению с плацебо улучшал:

- исполнительную функцию, стандартизованное композитное Z-значение 0,20 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,02–0,37;  $p=0,0274$ );
- внимание / скорость обработки информации, стандартизованное композитное Z-значение 0,21 (95% ДИ 0,03–0,38;  $p=0,0238$ );
- количество правильно названных символов в тесте DSST, со стандартизованным размером эффекта 0,18 (95% ДИ 0,004–0,35;  $p=0,0458$ ) (рис. 2).

На 8-й неделе вортиоксетин в дозах 10 и 20 мг/сут достоверно по сравнению с плацебо улучшал:

- внимание / скорость обработки информации, стандартизованное композитное Z-значение 0,49 (95% ДИ 0,27–0,70;  $p<0,0001$ ) в дозе 10 мг/сут и 0,35 (95% ДИ 0,14–0,56;  $p=0,0014$ ) в дозе 20 мг/сут;
- исполнительную функцию, стандартизованное композитное Z-значение 0,40 (95% ДИ 0,19–0,61;  $p=0,0003$ ) в дозе 10 мг/сут и 0,44 (95% ДИ 0,24–0,65;  $p<0,0001$ ) в дозе 20 мг/сут;
- память, стандартизованное композитное Z-значение 0,31 (95% ДИ 0,10–0,52;  $p=0,0036$ ) в дозе 10 мг/сут и 0,22 (95% ДИ 0,02–0,43;  $p=0,0349$ ) в дозе 20 мг/сут;
- количество правильно названных символов в тесте DSST, стандартизованный размер эффекта 0,51 (95% ДИ 0,31–0,72;  $p<0,0001$ ) в дозе 10 мг/сут и 0,52 (95% ДИ 0,31–0,72;  $p<0,0001$ ) в дозе 20 мг/сут (рис. 3).

С целью исключения псевдоспецифичности когнитивных эффектов анализа корректировали по изменению тяжести депрессии, используя изменение от исходного по шкале Монтгомери-Асберг (MADRS) в качестве медиатора. Согласно результатам скорректированного анализа вортиоксетин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал внимание / скорость обработки информации (стандартизованное композитное Z-значение 0,18;  $p=0,0448$ ; рис. 4).

На 8-й неделе вортиоксетин в дозе 10 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал исполнительную функцию, внимание / скорость обработки информации, память и результаты DSST после введения поправок на уменьшение тяжести депрессии: стандартизованное композитное Z-значение от 0,21 до 0,34 (все  $p<0,05$ ).

Вортиоксетин в дозе 20 мг/сут по сравнению с плацебо улучшал исполнительную функцию: стандартизованное композитное Z-значение 0,24 ( $p=0,019$ ) и результаты DSST со стандартизованным Z-значением 0,27 ( $p=0,007$ ; рис. 5).

## Обсуждение

Результаты данного анализа показывают, что когнитивный дефицит у пациентов с БДР поддается фармакотерапии вортиоксетином. В предыдущих исследованиях вортиоксетин [12, 14] показано улучшение результатов DSST. Вместе с тем для успешного выполнения данного теста необходима функциональная слаженность между различными когнитивными доменами. Поэтому нарушения, связанные с расстройством, или улучшения, связанные с терапией, могли быть обусловлены изменениями в доменах внимания, рабочей памяти, праксиса или исполнительной функции. Наше намерение увеличить количество и разнообразие заданий в этом исследовании (FOCUS [17]) было продиктовано целью определить, какие когнитивные домены улучшаются под влиянием терапии.

Результаты указывают на отсутствие специфического вовлечения какого-либо из доменов. Напротив, лечение вортиоксетином улучшает различные когнитивные функции.

Важно подчеркнуть, что, хотя отдельные когнитивные тесты часто привязывают к оценке определенных доменов, в действительности они всегда оценивают совокупность когнитивных функций. Например, RAVLT известен как тест для оценки эпизодической вербальной памяти, но очевидно, что для его выполнения также требуются рабочая память, исполнительные навыки и знание языка. Подобным образом, DSST часто описывается как тест на психомоторную скорость, но это описание не отражает истинного спектра функций, которые задействованы в выполнении DSST.

Следующий аспект, который мы хотим прокомментировать, — это значение выбранных когнитивных показателей для функциональных исходов. Методики оценки функционирования, такие как шкала Калифорнийского университета (UCSD), не применялись в исследовании FOCUS, но эффект вортиоксетина в отношении

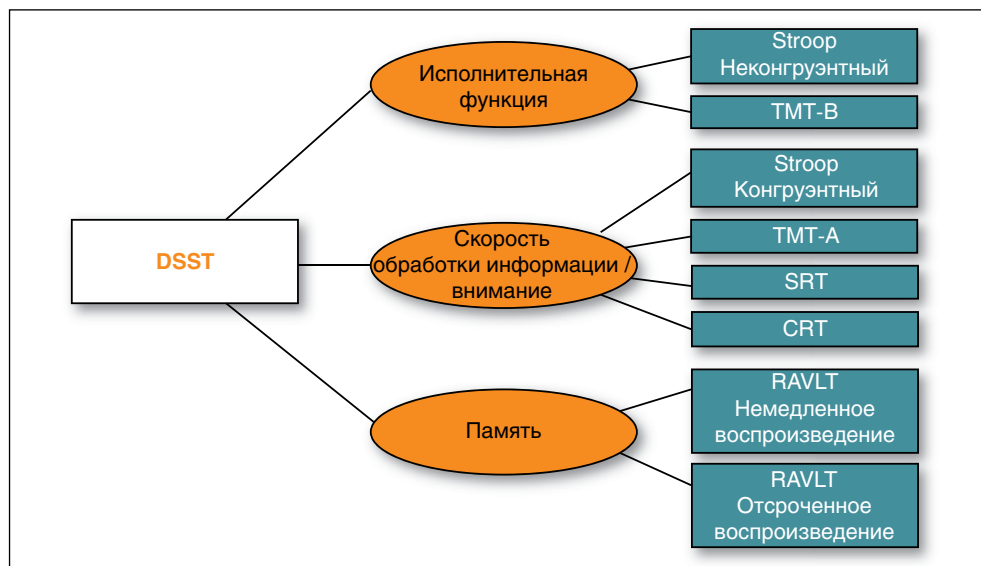


Рис. 1. Когнитивные домены, которые оценивались по показателям тестов

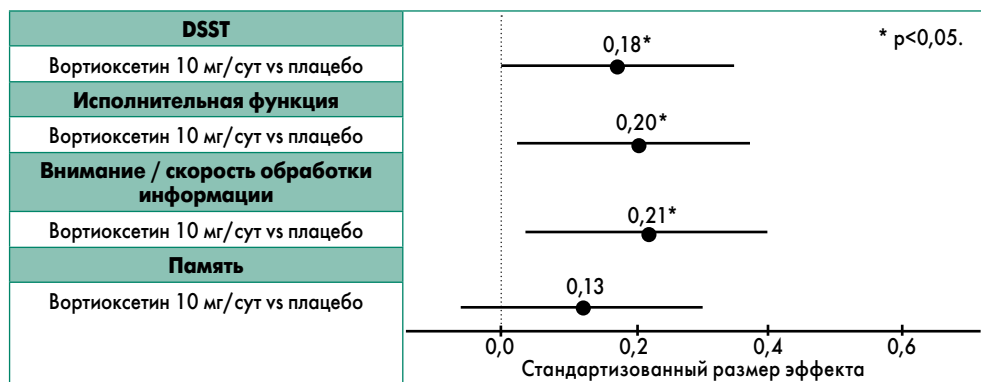


Рис. 2. Распределение композитных Z-значений на первой неделе для четырех когнитивных доменов (средние значения и 95% ДИ)

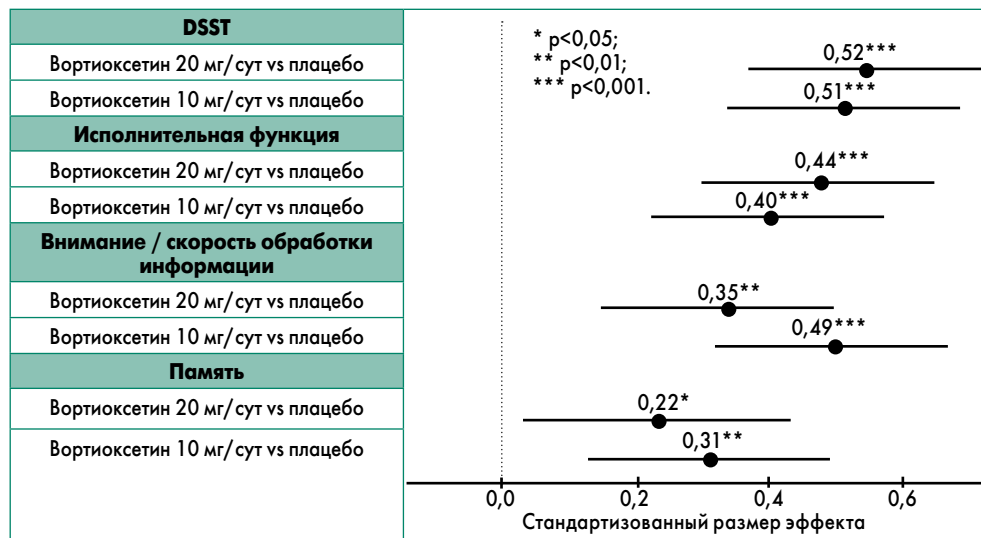
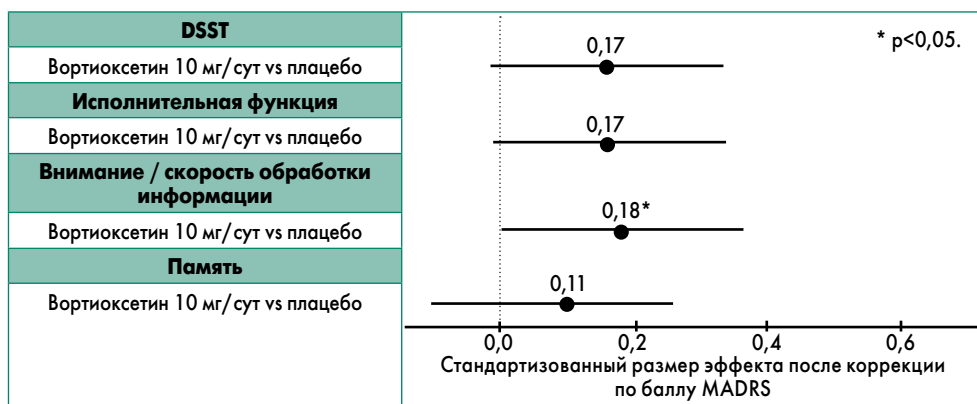


Рис. 3. Распределение композитных Z-значений на 8-й неделе для четырех когнитивных доменов (средние значения и 95% ДИ)



**Рис. 4. Распределение композитных Z-значений на первой неделе для четырех когнитивных доменов после введения поправки на уменьшение выраженности депрессии по шкале MADRS (средние значения и 95% ДИ)**

данного показателя был показан в исследовании CONNECT [14]. Также в исследовании CONNECT терапия вортиоксетином улучшала результаты DSST, хотя и с меньшим размером эффекта, чем в исследовании FOCUS. Главный вопрос: реализуются ли эти статистически достоверные улучшения результатов когнитивных тестов в клинически значимое улучшение психосоциального функционирования? Возможно, этот вопрос полезно изучать в контексте эффективности препаратов, получивших регистрацию по другим показаниям. Например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, которые показаны для лечения болезни Альцгеймера, в высоких дозах обеспечивали улучшение когнитивных функций со стандартизованным размером эффекта 0,28 (от 0,01 до 0,31) [21]. Если принять это значение за ориентир в лечении пациентов с БДР, то результаты нашего исследования указывают на клинически значимый эффект вортиоксетина. В контексте современных представлений о фундаментальных дефицитах, наблюдаемых у пациентов с БДР, авторы недавно опубликованного обзора [18] подчеркивают, что снижение скорости обработки информации «является центральной, выраженной и практически универсальной характеристикой расстройства» (с. 144). Следует также учесть, что и в DSM-5, и в Международной классификации болезней 10-го пересмотра отмечается присутствие при БДР психомоторной заторможенности. По нашему мнению, скорость психомоторных реакций или скорость обработки информации не составляют независимый когнитивный домен, а наилучшим образом подходят на роль показателя исхода. Мы считаем, что дефицит выполнения даже таких заданий, как тест SRT, которые традиционно рассматриваются как относительно несовершенные тесты на скорость психомоторных реакций, лучше объясняется в связи с дефицитами в других когнитивных доменах, таких как внимание, рабочая память и исполнительная функция. Мы убеждены, что подобно тому как успех выполнения DSST зависит от функционального взаимодействия внимания, рабочей памяти, праксиса и др., то же самое требуется для выполнения «простых» тестов, таких как SRT.

Несмотря на повсеместное признание в рамках концепции когнитивного дефицита при БДР, оценка скорости психомоторных реакций в качестве отдельного когнитивного домена, по-видимому, бесполезна. Мы предлагаем рассматривать плохие результаты типичных тестов на психомоторную реакцию и скорость обработки информации как совокупность дефицитов на разных уровнях обработки стимулов при выполнении задания.

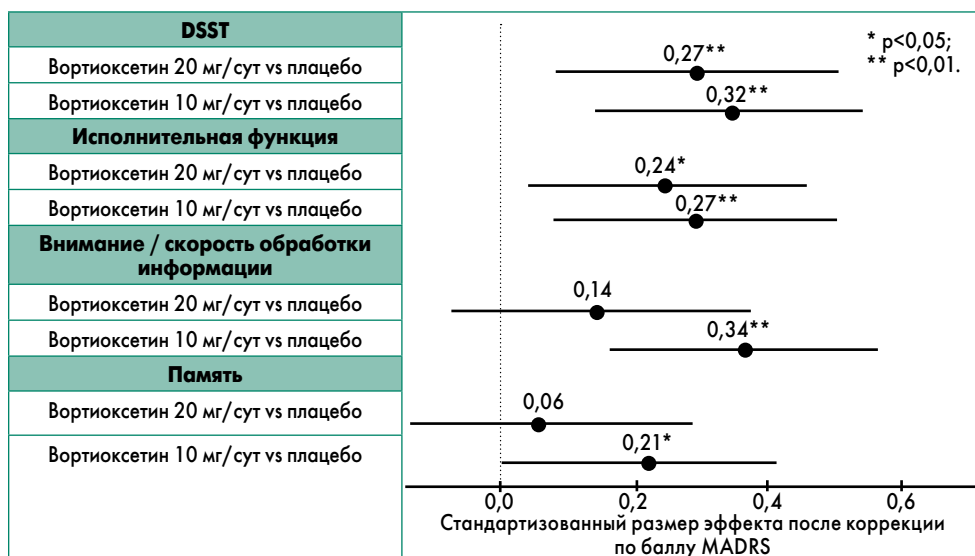
Два недавних обзора на тему когнитивной дисфункции при БДР указывают на то, что когнитивные нарушения оказывают существенное влияние на исходы заболевания, персистируют как резидуальные симптомы в фазу ремиссии и не поддаются адекватной коррекции существующими терапевтическими средствами. В обоих обзорах сделан вывод о том, что при данном расстройстве нарушаются такие домены, как скорость психомоторных реакций, внимание, память и исполнительная функция [19, 22]. Более того, когнитивный дефицит может быть более точным предиктором трудоспособности взрослых пациентов с БДР, чем тяжесть симптомов депрессии. Современное лечение БДР помогает облегчить симптомы нарушенного настроения у многих пациентов.

но других оставляет с резидуальными симптомами, в том числе с когнитивными нарушениями [4]. Антидепрессанты потенциально могут в некоторой степени улучшать когнитивное функционирование у пациентов с БДР, однако малые размеры выборки и методологическое несовершенство исследований ограничивают значение полученных результатов [2, 3, 16]. Дальнейший анализ данных из исследований вортиоксетина может быть полезным для изучения этого вопроса, а также других факторов, которые могут влиять на терапевтический ответ.

В заключение следует отметить, что вортиоксетин (10 и 20 мг/сут) достоверно улучшал результаты когнитивного тестирования пациентов с БДР сразу в нескольких доменах, включая исполнительную функцию, внимание / скорость обработки информации и память, и это подтверждает результаты, полученные ранее у пожилых пациентов с БДР [14]. Положительное влияние на результаты DSST в этом исследовании, по-видимому, связано с улучшением в многочисленных когнитивных доменах. Улучшение когнитивного функционирования у пациентов с БДР сохранялось после поправки на уменьшение тяжести депрессии.

## Литература

1. Basso M.R., Bornstein R.A. (1999) Relative memory deficits in recurrent versus first-episode major depression on a word-list learning task. *Neuropsychology* 13: 557-563.
2. Baune B.T., Renger L. (2014) Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression—a systematic review. *Psychiatry Res* 219: 25-50.
3. Biringer E., Rongve A., Lund A. (2009) A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function. *Curr Psychiatry Rev* 5: 164-174.
4. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. (2011) Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 41: 1165-1174.
5. Dickinson D. (2008) Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *Br J Psychiatry* 193: 354-356.
6. Donohue M.C., Sperling R.A., Salmon D.P., Rentz D.M., Raman R., Thomas R.G., Weiner M., Aisen P.S. (2014) The preclinical Alzheimer cognitive composite: measuring amyloid-related decline. *JAMA Neurol* 71: 961-970.
7. Ferris S.H., Lucca U., Mohs R. (1997) Objective psychometric tests in clinical trials of dementia drugs. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11 (S3): 34-8.
8. Hammar A., Ardal G. (2009) Cognitive functioning in major depression—a summary. *Front Hum Neurosci* 3: 26. doi:10.3389/neuro.09.026.2009.
9. Harrison J., Henderson L., Kennard C. (1995) Abnormal refractoriness in patients with Parkinson's disease after brief withdrawal of levodopa treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 499-506.
10. Harrison J.E. (2016) Measuring the mind: detecting cognitive deficits and measuring cognitive change in patients with depression. In: *Cognitive dysfunction in Major Depressive Disorder* (McIntyre R.S., Cha D.S., eds), pp. 229-241. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
11. Hasselbalch B.J., Knorr U., Kessing L.V. (2011) Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord* 134: 20-31.
12. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. (2012) 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* 27: 215-223.
13. Lee R.S., Hermens D.F., Porter M.A., Redoblado-Hodge M.A. (2012) A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord* 140: 113-124.
14. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S.E. (2015) A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind,



**Рис. 5. Распределение композитных Z-значений на 8-й неделе для четырех когнитивных доменов после введения поправки на уменьшение выраженности депрессии по шкале MADRS (средние значения и 95% ДИ)**

flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 40: 2025-2037.

15. McClintock S.M., Husain M.M., Greer T.L., Cullum C.M. (2010) Association between depression severity and neurocognitive function in major depressive disorder: a review and synthesis. *Neuropsychology* 24: 9-34.
16. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K., Woldeyohannes H.O., Gallagher L.A., Kudlow P., Alsuwaidan M., Baskaran A. (2013) Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 30: 515-527.
17. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. (2014) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychoph* 17: 1557-1567.
18. Millan M.J., et al. (2012) Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nat Rev Drug Discov* 11: 141-168.
19. Papakostas G.I. (2014) Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 75: 8-14.

20. Porter R.J., Bourke C., Gallagher P. (2007) Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Aus New Zeal J Psychiatry* 41: 115-128.

21. Rockwood K. (2004) Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 677-685.
22. Trivedi M.H., Greer T.L. (2014) Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 152-154: 19-27.
23. Wechsler D. (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale*, third ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
24. Weisenbach S.L., Boore L.A., Kales H.C. (2012) Depression and cognitive impairment in older adults. *Curr Psychiatry Rep* 14: 280-288.

International Journal of Neuropsychopharmacology,  
2016; 19 (10): 1-6.

Сокращенный перевод с англ.  
**Дмитрия Молчанова**



**БІЛЬШЕ ІНФОРМАЦІЇ  
НА САЙТІ  
[BRINTELLIX.COM.UA](http://BRINTELLIX.COM.UA)**

# Брінтеллікс® вортіоксетин

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

## БРІНТЕЛЛІКС – АНТИДЕПРЕСАНТ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЇ ДІЇ З ПРЯМИМ ВПЛИВОМ НА КОГНІТИВНУ ФУНКЦІЮ

- Брінтеллікс ефективний у лікуванні усіх симптомів депресії у різних груп пацієнтів<sup>1-3</sup>
- Брінтеллікс суттєво поліпшує когнітивні функції у пацієнтів з депресією<sup>2,4</sup>
- Початкова та підтримуюча доза Брінтеллікс 10 мг на добу, немає необхідності поступового зниження дози<sup>5</sup>

**КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСБИ**  
**Торгова назва:** Брінтеллікс®, **Регістраційне посвідчення:** № UA/14150/01/01, № UA/14150/01/02 (Наказ МОЗ України від 12.2014 № 1819), діє до 29.12.2019, **Діяча речовина:** вортіоксетин. 1 таблетка містить вортіоксетину гідрохлориду еквівалентно 10 мг вортіоксетину. **Фармакодинамічна група:** Антидепресанти. Код ATC: N06A K26. **Фармакологічні властивості.** Механізмом дії вортіоксетину пов'язаний з його мультимодальним активністю, яка є поєднанням двох фармакологічних механізмів: прямої модуляції активності рецепторів та інгібування транспортера серотоніну. Вортіоксетин є антагоністом 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>/5-HT<sub>1F</sub> рецепторів, частковим агоністом 5-HT<sub>1B</sub> рецепторів, агоністом 5-HT<sub>1A</sub> рецепторів та інгібітором 5-HT транспортера, викликає модуляцію норадреналінових і дофамінових систем, в тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, гістаміну, ацетилхоліну, ГАМК та глутамату. У дослідженні з даними доз вортіоксетину від 5 до 20 мг на добу ефективність і переносимість у клінічній моделі відповідали результатам досліджень у людських населеннях. Антидепресивна ефективність була продемонстрована у порівнянні з плацебо при депресії (n = 30; балів MADRS) і депресивних пацієнтах з високими рівнями тривожного симптому (n = 20; балів HAM-A). У порівнянні з плацебо в дослідженні пацієнтів з депресією після медикаментозної підготовки на лікування хронічного епізоду CES-D/CBDI вортіоксетин у дозі 10-20 мг на добу статистично значуще ефектніше ніж плацебо в дозі 10-20 мг (за MADRS); у дослідженні впливу на когнітивні процеси виявилось, що ефект вортіоксетину головним чином обумовлений прямим впливом на когнітивну функцію, який неспрямовано через поліпшення симптомів депресії. Вортіоксетин не проявив будь-якого значущого впливу на параметри ЕКГ. Абсолютна біодоступність становить ~75%. Середній період напіврозпаду становить ~66 годин. Стійка концентрація в плазмі досягається приблизно через 2 тижні. **Показання.** Лікування великого депресивного розладу у дорослих. **Протипоказання.** Пацієнти чутливі до будь-якої речовини або до будь-якої складової препарату. Опорожнившись перед прийомом засобу. Не рекомендується застосовувати з несумісними інгібіторами моноаміноксидази (МАО) або селективними інгібіторами MAO-A. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, початкову та підтримуючу дозу становить 10 мг один раз на добу. Забезпечити надійну інформаційну чутливість пацієнта дозу можна збільшити максимум до 20 мг на добу або зменшити мінімум до 5 мг на добу. Після усунення симптомів депресії рекомендується продовжити лікування протягом 6 місяців для зміцнення антидепресивного ефекту. Лікування Брінтелліксом можна припинити різко, немає необхідності поступового зниження дози. Корекція дози для пацієнтів літнього віку виключено на основі віку не потрібна. Застосування дітям не рекомендовано. **Безпеки застосування.** Пацієнтів із схильністю до падіння слід моніторити на наявність порушень координації рухів, супровідної поведінки або думки та незвичайної зв'язки поведінки, також при необхідності звернутися до лікарів неспеціально, якщо виникли ці симптоми. Слід бути обережним при застосуванні антидепресантів. Слід уникати контролювати прояви симптомів серцевого синдрому або нейротрофічного змінюванню синдрому. Брінтеллікс слід призначати з обережністю пацієнтам з наявністю малі/помірної / припинити застосування, якщо набудуть розвитку малі/помірної фази. Як і при застосуванні будь-якого антидепресивного серотонінергічного дії, можливі аномальні кровотечі та кровотеча. Пацієнтам із гіпокоагуляцією додатково приймати застосування Брінтеллікса і розпочати відповідне медичне втручання. Пацієнтам з токсикою нирковою або печінковою недостатністю слід проявити обережність. Не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часті: запора. Часті: зниження апетиту, запорові спазми, замовчування, даремні, біль, болювання, скарбощі опухольовані. Нечасті: бурхливий, рухливий, підвищений у нійчий час. Побічні реакції були значимо вищими або поширенішими, спостерігаються протягом перших днів також лікування, не потрібно, були помірними та зникали при продовженні застосування терапії. **Упаковка.** 14 таблеток у блистері, 2 блистери у картонній коробці. **Категорія випуску.** За рецептом. **Виробник.** Х. Лундбек А/С, Данія. Дата останнього перегляду: 29.12.2014.

\*документи інформації про препарат діють в Інтернеті для медичного застосування лікарського засоби.  
 Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників

1. Akane E et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15(5):589–600.  
 2. Katona C et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215–223.  
 3. Montgomery SA et al. Hum Psychopharmacol 2014;29(5):447S–462.  
 4. McIntyre RS et al. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17(10):1557–1567.  
 5. Brintellix. Summary of Product Characteristics, 2015

Представництво Лундбек А/С в Україні:  
пл. Спортивна 1а, м. Київ, 01601

Lundbeck