

Vortioxetin: přehled nového antidepresiva

prof. MUDr. Pavel Mohr, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Tomáš Melicher^{1,2,3}, MUDr. Pavel Knytl^{1,2}

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany

²3. lékařská fakulta UK Praha

³University of Texas Health Science Center at Houston, USA

Vortioxetin je nové antidepresivum s tzv. multimodálním mechanismem účinku, působí jako antagonist 5-HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} receptorů, agonista 5-HT_{1A}, parciální agonista 5-HT_{1B} receptorů a inhibuje serotoninový transportér. Antidepresivní účinnost vortioxetinu v dávce 10–20 mg prokázalo celkem 13 krátkodobých a 1 dlouhodobá kontrolovaná studie. Ve 3 placebem kontrolovaných studiích vortioxetin také pozitivně ovlivnil kognitivní funkce, a to nezávisle na zlepšení depresivních příznaků. Vortioxetin je dobře tolerován, s nízkou incidencí sexuálních dysfunkcí. Nejčastějším nežádoucím účinkem je přechodná a na dávce závislá nauzea a zvracení. Vortioxetin je v ČR schválen v indikaci léčby depresivní poruchy u dospělých. Úvodní a doporučená terapeutická dávka vortioxetinu je 10 mg jednou denně, dávkovací rozmezí je dle odpovědi, snášenlivosti a věku 5–20 mg denně.

Klíčová slova: vortioxetin, deprese, antidepresiva, kognice.

Vortioxetine: a review of new antidepressant

Vortioxetine is a novel antidepressant with multimodal mechanism of action, acting as 5-HT_{3A}, 5-HT₇, and 5-HT_{1D} receptor antagonist, 5-HT_{1A} agonist, 5-HT_{1B} partial agonist, and serotonin transporter inhibitor. Antidepressant efficacy of vortioxetine 10–20 mg daily has been shown in the total of 13 acute short-term and 1 relapse-prevention controlled trials. Moreover, in 3 placebo-controlled trials vortioxetine improved cognitive functions, independent of antidepressive effects. Vortioxetine was well-tolerated, with low incidence of sexual dysfunction. Most frequently reported side effects were transient and dose-dependent nausea and vomiting. Initial and recommended therapeutic dose is 10 mg of vortioxetine once a day, the dosing range, according to response, tolerability, and age, is 5–20 mg daily.

Key words: vortioxetine, depression, antidepressants, cognition.

Úvod

Depresivní onemocnění patří mezi nejčastější duševní poruchy, v Evropě jím trpí přibližně 7 % populace, tzn. více než 30 miliónů obyvatel (1). V současné době je k dispozici celá řada účinných a bezpečných antidepresiv, nicméně mnoho pacientů na dostupná farmaka nereaguje, medikaci netoleruje, zlepší se jen částečně a přetrvávají u nich reziduální symptomy anebo jsou na léčbu rezistentní.

Mechanismus antidepresivního působení je zprostředkován buď inhibicí zpětného vychytávání neurotransmiterů, inhibicí jejich biodegradace, anebo přímým ovlivněním re-

ceptorů. Tzv. multimodální antidepresiva kombinují působení na několik farmakologických cílů (působí na více receptorových systémech) při využití více než jednoho mechanismu účinku (např. inhibice zpětného vychytávání a receptorová aktivita). Mezi nejnovější multimodální antidepresiva patří vortioxetin (2).

Farmakodynamika

Vortioxetin působí jako antagonist serotoninových 5-HT_{3A}, 5-HT₇ a 5-HT_{1D} receptorů, agonista 5-HT_{1A} receptorů, parciální agonista 5-HT_{1B} receptorů a inhibitor serotoninového transportéru (3).

Agonismus 5-HT_{1A} receptorů urychluje desenzitizaci presynaptických inhibičních 5-HT_{1A} autoreceptorů a omezením negativní zpětné vazby serotoninových neuronů akceleruje nástup antidepresivního účinku SSRI. Blokáda 5-HT₃ receptorů zvyšuje prostřednictvím GABA interneuronů uvolňování noradrenalinu a acetylcholinu. Antagonismus 5-HT₃ receptorů je také zodpovědný za antiemetický účinek, redukuje nauzeu a potencuje efekt SSRI a SNRI. Blokáda aktivity 5-HT₇ receptorů posiluje účinek SSRI, má vlastní antidepresivní efekt, zlepšuje kognici a urychluje nástup účinku antidepresiva (3).

Serotoninergní působení vortioxetinu moduluje i další neurotransmitery regulující náladu a kognici: noradrenalin, dopamin, acetylcholin, glutamát. V animálních studiích vortioxetin zvýšil extracelulární koncentrace acetylcholinu a histaminu v mediálním prefrontálním kortexu a vedl k proliferaci neuronů v hipokampu (3).

Farmakokinetika

Při perorálním podání je vortioxetin pomalu a dobře absorbován, maxima plazmatické hladiny dosahuje během 7–11 hodin (2, 3). Při opakovaných dávkách 5, 10 nebo 20 mg/den byly střední hodnoty C_{max} v rozmezí 9–33 ng/ml. Absolutní biologická dostupnost je 75 %, farmakokinetika není ovlivněna příjmem potravy. Vortioxetin má extenzivní extravaskulární distribuci, ve vysoké míře (98 až 99 %) se váže na plazmatické bílkoviny, nezávisle na plazmatické koncentraci.

Vortioxetin je metabolizován v játrech, primárně oxidací izoenzymem CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9, s následnou konjugací s kyselinou glukuronovou. Vortioxetin je slabý substrát a inhibitor glykoproteinu P. Hlavní metabolit vortioxetinu není farmakologicky aktivní (2, 3).

Střední hodnota vylučovacího poločasu je 66 hodin a perorální clearance 33 l/h. Přibližně 2/3 neaktivních metabolitů vortioxetinu se vylučují do moči a 1/3 do stolice. Pouze zanedbatelné množství samotného vortioxetinu se vylučuje do stolice. Ustáleného stavu plazmatické koncentrace se dosáhne zhruba za 2 týdny (2, 3).

Klinická účinnost

Akutní antidepresivní účinnost vortioxetinu byla prokázána v celkem 13 krátkodobých studiích (6–12 týdnů) (4, 5). V jedenácti z nich byla testována účinnost vortioxetinu 5, 10, 15 a 20 mg denně oproti placebu (v jedné byl jako referenční látka použit také duloxetin) a ve dvou byl srovnáván s aktivním komparátorem (agomelatin, respektive venlafaxin). V sedmi z těchto studií byl vortioxetin významně účinnější než placebo, v jedné byl efektivnější než agomelatin a v jedné prokázal noninferioritu vůči venlafaxinu. NNT (number needed to treat) pro odpověď na léčbu vortioxetinem oproti placebu bylo 7 (95% CI 6–9) a pro dosažení remise 11 (95% CI 8–17) (6).

Dlouhodobou účinnost vortioxetinu prokázala 64týdenní studie prevence relapsu (7). V otevřené fázi této studie bylo 639 pacientů léčeno

vortioxetinem 5 nebo 10 mg denně. Pacienti, kteří dosáhli remise ($MADRS \leq 10$) v 10. a 12. týdnu sledování ($n = 396$), byli randomizováni k léčbě vortioxetinem nebo placebem. Čas do relapsu byl signifikantně delší u vortioxetinu než u placeba (Hazard Ratio 2,1). Z nemocných dostávajících vortioxetin relabovalo 13 %, v placebové skupině 26 %, vyjádřeno NNT 8 (95% CI 5–20). Dlouhodobá účinnost byla ověřována i ve dvou otevřených sledováních, která byla pokračováním krátkodobých akutních studií, až po dobu 1 roku. V obou případech léčba vortioxetinem vedla k další redukci depresivní symptomatiky a zvýšení počtu respondérů i pacientů v remisi (4).

V kontrolovaných studiích vortioxetin rovněž zlepšil kognitivní funkce (4). V zaslepené studii se zkříženým designem se 24 zdravými dobrovolníky 10 mg vortioxetinu nijak nenarušilo kognitivní výkon, zatímco 30 mg mirtazapinu přechodně zhoršilo kognitivní a psychomotorické funkce a řídicí schopnosti (8). Ve třech 8týdenních, placebem kontrolovaných studiích s celkem 728 depresivními pacienty, z nichž pouze 1 studie byla se staršími nemocnými nad 65 let, vortioxetin v dávkě 5–20 mg denně (nižší dávka u starších pacientů, ostatní 10–20 mg) oproti placebu signifikantně zlepšil objektivní i subjektivní hodnocení kognitivních funkcí (9, 10, 11). Zlepšení bylo zaznamenáno v neuropsychologických testech hodnotících exekutivní funkce, pozornost, rychlost zpracování informací, verbální učení a paměť. Zlepšení kognitivních funkcí se promítlo i do zlepšení testu každodenního fungování. Post-hoc analýzy ukázaly, že prokognitivní efekt vortioxetinu je primárně důsledkem přímého účinku látky a nejedná se o pouhý nepřímý důsledek zlepšení depresivních příznaků (9, 10, 11).

Bezpečnost a snášenlivost

Údaje ze studií ukazují, že vortioxetin má dobrý bezpečnostní profil a je obecně dobře tolerován (2, 6). V krátkodobých i dlouhodobých studiích s vortioxetinem (5–20 mg denně) byla většina vedlejších nežádoucích účinků mírné nebo střední intenzity a vyskytly se zpravidla během prvních dvou týdnů léčby. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s léčbou vortioxetinem byly nauzea, bolest hlavy a závrať. Pouze nauzea a zvracení se objevily u více než 5 % léčených a nejméně dvakrát častěji než u placeba. Nauzea při léčbě vortioxetinem byla

většinou přechodná, s délkou trvání mezi 10 a 16 dny a závislá na dávce. Incidence nauzey a obtěpice byla vyšší u pacientů starších 65 let při dávkách 20 mg vortioxetinu a více (42 % a 15 %, respektive). Gastrointestinální nežádoucí účinky byly častěji zaznamenány u žen než u mužů.

NNH (number needed to harm) pro přerušení léčby vortioxetinem pro nežádoucí účinky bylo 36. NNH pro nejčastější nežádoucí účinky vortioxetinu ve srovnání s placebem bylo: nauzea 6 (95% CI 6–7), zácpa 64 (95% CI 37–240) a zvracení 28 (95% CI 23–38) (6). Celková incidence závažných nežádoucích účinků při podávání vortioxetinu je nízká (< 3%). Vortioxetin se nelišil od placeba v laboratorních parametrech, v hodnotách vitálních funkcí, tělesných parametrech (včetně tělesné hmotnosti) ani na EKG (2, 6). Sexuální dysfunkce, typická pro serotonergní antidepresiva, se vyskytovala jen v nízké míře, obdobné jako u placeba, a to při krátkodobém i dlouhodobém podávání vortioxetinu (12). Díky relativně dlouhému vylučovacímu poločasu vortioxetinu se nevyskytly výrazné příznaky z vysazení; pouze u pacientů nad 65 let věku byly ve studiích u dávek ≥ 10 mg vortioxetinu zaznamenány častější příznaky z vysazení.

Klinická aplikace

Vortioxetin je u nás registrován pod obchodním názvem Brintellix (firma Lundbeck) a je schválen v indikaci léčby depresivní poruchy u dospělých (2). Úvodní a doporučená dávka vortioxetinu je 10 mg jednou denně u dospělých mladších 65 let, bez ohledu na jídlo. V závislosti na individuální odpovědi pacienta může být dávka zvýšena na maximálně 20 mg nebo snížena na nejnižší možnou dávku 5 mg vortioxetinu. Nejnižší účinná dávka 5 mg vortioxetinu musí být vždy použita jako úvodní dávka u pacientů starších než 65 let. Užívání vortioxetinu lze ukončit náhle, bez nutnosti postupného snižování dávky, avšak při ukončování léčby vyšší dávkou vortioxetinu se z důvodu možných bolestí hlavy a svalového napětí doporučuje nejprve snížit dávku na 10 mg denně, podávat ji po dobu jednoho týdne a teprve potom zcela vysadit. Pacientům se sníženou funkcí ledvin není potřeba dávku upravovat.

V závislosti na individuální odpovědi pacienta je třeba zvážit nižší dávku, pokud je vortioxetin kombinován se silným inhibitorem CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin)

a zvážit úpravu dávky, pokud je k vortioxetinu přidán silný induktor cytochromu P450 (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin).

Kontraindikací vortioxetinu je hypersenzitivita na účinnou nebo pomocnou látku a současné

užívání s neselektivními inhibitory monoaminoxidázy nebo selektivními MAO-A inhibitory. Údaje o bezpečnosti podávání v těhotenství a laktaci jsou omezené, vortioxetin je v kategorii C rizik při podávání v těhotenství podle FDA.

Práce byla podpořena výzkumnými projekty PRVOUK P34 a Národní ústav duševního zdraví (NUDZ) č. CZ.1.05/2. 1. 00/03.0078, z Evropského fondu regionálního rozvoje.

LITERATURA

1. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21(9): 655–679.
2. EMA, http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf (accessed December 23, 2015).
3. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43–57.
4. Mohr P, Anders M, Masopust J. Vortioxetin v léčbě depresivní poruchy a možnosti zlepšení kognitivních funkcí. *Psychiatrie* 2014; 18(4): 206–211.
5. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(3): 421–431.
6. 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(1): 60–82.
7. Boulenger JP, Loft H, Florea I. Randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26(11): 1408–1416.
8. Theunissen EL, Street D, Højer 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(6): 493–501.
9. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27(4): 215–223.
10. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(10): 1557–1567.
11. Mahableshwarkar 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. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40(8): 2025–2037.
12. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr* 2015; 12(10): 2036–2048.