

Nov antidepressiv, nov način učinkovanja – vortioksetin in njegov način učinkovanja

Dragan Terzič

Korespondenca:

prim. Dragan Terzič, dr. med., spec. psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje

Članek je bil pripravljen v sodelovanju s farmacevtskim podjetjem Lundbeck-Pharma d.o.o.

Uvod

Velika depresivna motnja ali bolezen prizadene več kot 350 milijonov svetovnega prebivalstva in je med najpogostejšimi boleznimi sploh (1). Letos bo minilo točno 60 let od uvedbe prvih antidepresivov v klinično uporabo (2). V letu 1957 sta prvič v klinični praksi uporabljena antidepresiva imipramin iz skupine heterocikličnih antidepresivov in iproniazid iz skupine inhibitorjev encima monoamino oksidaze. Kmalu zatem so v relativno kratkem času sintetizirani številni antidepresivi iz teh dveh skupin, ki so povsem spremenili potek zdravljenja in prognozo depresivne motnje ali bolezni. Po uvedbi novih skupin antidepresivov v 80-tih in 90-tih letih se je njihova uporaba zelo stopnjevala zaradi učinkovitosti in varnosti tako, da so danes med najpogosteje predpisanimi skupinami zdravil. Kljub temu, da število depresivnih bolnikov postopoma iz leta v leto narašča in v povprečju za depresijo zbolevajo vse mlajše osebe, ni bilo v zadnjih letih, z izjemo vortiooksetina, sintetiziranih novih antidepresivov. Čeprav je depresija med vsemi boleznimi na prvem mestu, kot bolezen, ki najbolj onemogoča posameznika v najbolj aktivnem obdobju njegovega življenja (15 - 44 leta starosti) (3) in je v tem življenjskem obdobju, v razvitih državah, tudi najpogostejši vzrok smrti (samomor, tvegano vedenje ne glede na posledice, zloraba substanc) se je razvoj novih antidepresivov praktično ustavil. Letno več kot milijon oseb na svetu konča življenje s samomorom. Večini samomorov je vzrok depresija. Prevalenca velike depresije na letni ravni je med 6% in 7% (okrog 6,6%) (4). Le manjši del depresivnih bolnikov dobiva ustrezno antidepresivno terapijo. Velika depresija se mora obvezno zdraviti z antidepresivi v izogib hudim posledicam, kot so samomor, razvoj komorbidnih psihičnih in telesnih bolezni, neučinkovito šolanje, izguba službe, zdrs na socialni lestvici itd. Če se ne zdravi, velika depresija skrajša pričakovano življenjsko dobo posameznika za vsaj pet ali več let in ga oropa za približno petnajst aktivnih delovnih let (5). Kljub več kot štiridesetim antidepresivom, ki so danes v uporabi v klinični praksi in pri zdravljenju z različnimi kombinacijami in augmentacijami antidepresivne terapije je najmanj 15 % depresivnih bolnikov rezistentnih na terapijo (6). Celo se ocenjuje, da po ocenjevalnih lestvicah za depresijo (MADRS, HAM-D) eden od treh depresivnih bolnikov ne bo dosegel simptomatske remisije in to kljub uporabi treh različnih strategij zamenjave antidepresiva in /ali augmentacije antidepresivne terapije. Toda tudi bolniki, ki so v remisiji ne bodo čutili, da so popolnoma okrevali.

Končni, brezpogojni cilj zdravljenja je odprava vseh simptomov depresije, zlasti tistih, ki so pogosti rezidualni simptomi in ki direktno vplivajo na bolnikovo vsakodnevno življenje, kot so to kognitivni simptomi in vrnitev na predbolezenski nivo funkcioniranja – občutki zadovoljstva v vsakodnevnih aktivnostih in medsebojnih odnosih, vitalnost, pozitivno psihično počutje (7). Zdravljenje je potrebno začeti čim prej in se mora že na začetku uporabiti najučinkovitejša terapija z antidepresivi, ker se s tem izboljša prognoza bolezni in preprečuje njena kronifikacija (8). Ker je depresija bolezen s ponavljajočim se potekom in se z vsako novo epizodo stopnjuje verjetnost njene kronifikacije in rezistentnosti na terapijo je vsak novi antidepresiv, zlasti z drugačnim načinom učinkovanja pomembna pridobitev v zdravljenju teh bolnikov. Potrebno pa je poudariti, da je zdravljenje depresije dolgotrajno, pogosto trajajoče vrsto let ali celo doživeljsko in je na ta način to podobno zdravljenju drugih kroničnih bolezni.

Delitev antidepresivov

Antidepresive lahko smiselno razvrstimo, glede na način učinkovanja, v enajst skupin. Danes se daleč najpogosteje uporabljajo antidepresivi iz skupin inhibitorjev privzema serotonina (5-HT) ali SSRI v presinaptične neurone (escitalopram, citalopram, sertralin, paroksetin, fluoksetin) in iz skupine inhibitorjev privzema noradrenalina (NA) in 5-HT ali SNRI v presinaptične neurone (duloksetin, venlafaksin, milnacipram, desvenlafaksin, levomilnacipram). Nekoliko pogosteje se uporabljajo tudi antidepresivi iz skupin NA in selektivnih 5-HT antidepresivov ali NASSA (mirtazapin), ki delujejo na neuroreptorskem nivoju, inhibitorjev privzema NA in dopamina (DA) v presinaptične neurone ali NDRI (bupropion) in melatonergičnih receptorskih agonistov ali MERA (agomelatine). Starejši antidepresivi iz skupin HCA in IMAO se uporabljajo le še izjemoma, predvsem v primeru rezistentnih oblik depresij. Antidepresivi dosegajo klinični učinek z normalizacijo aktivnosti 5-HT, NA in DA. Določeno vlogo igrajo tudi nekateri drugi neurotransmiterski sistemi, kot sta glutamat in acetilholin. Najpogosteje uporabljeni antidepresivi dosegajo antidepresivni učinek z inhibicijo privzema neurotransmiterjev v presinaptične neurone (SSRI in SNRI). Vortiooksetin, ki je edini resnično novi antidepresiv v zadnjih letih, dosega antidepresivni učinek na kompleksnejši način in sicer z inhibicijo privzema 5-HT v serotonergične neurone, z inhibicijo serotonergičnega transporterja (SERT) in z modulacijo številnih

5-HT neuroreceptorjev. Preko teh učinkuje na aktivnost drugih neurotransmiterjev, ki so povezani z razvojem depresije.(9)

Vortiooksetin - novi multimodalni antidepressiv

Vortiooksetin je prišel v klinično uporabo v letu 2013 (9). Ima drugačen način učinkovanja od antidepressivov iz skupin SSRI in SNRI. Zato ga ne moremo uvrstiti v nobeno od teh skupin in je glede na način učinkovanja blizu skupine SARI – serotonergični inhibitorji privzema in 5-HT receptorski modulatorji. Inhibira SERT črpalko in s tem privzem 5-HT v presinaptične neurone. Na ta način se zviša aktivnost 5-HT. Prav tako deluje agonistično na 5-HT1A neuroreceptorje in delno agonistično na 5-HT1B neuroreceptorje. S tem načinom učinkovanja dodatno stimulira aktivnost 5-HT in vpliva na številne simptome depresivne in drugih motenj.(9,10) Agonistično učinkovanje na 5-HT1A neuroreceptorje je povezano z antidepressivnim, anksiolitičnim, antipaničnim, antifobičnim in antiobsesivnim učinkom. Agonistično učinkovanje na 5-HT1A avtoreceptorje poveča sproščanje DA in se s tem okrepi njegova aktivnost, kar vpliva na izboljšanje spomina, koncentracije in občutke zadovoljstva. Deluje tudi antagonistično na 5-HT3, 5HT1D in 5-HT7 neuroreceptorje. Učinek na 5-HT7 neuroreceptorje potencira SERT inhibicijo in se s tem dodatno poveča aktivnost 5-HT. 5-HT7 neuroreceptorji so povezani s cirkadianimi ritmi in se s tem vpliva na njihovo normalizacijo (11). Inhibicija 5-HT3 neuroreceptorjev je povezana z regulacijo nauzeje in emeze. V CZS so številni interneuroni regulirani s 5-HT3 neuroreceptorji in njihova blokada poveča aktivnost 5-HT, DA, NA, histamina, acetilholina, glutamata in GABA (10, 12). S tem mehanizmom učinkovanja vpliva na razpoložensko, somatsko in kognitivno simptomatiko depresivne motnje. Tako 5-HT sistem ni povezan samo z regulacijo in modulacijo čustev, temveč regulira in normalizira kognitivne funkcije. Potrebno je poudariti, da je cilj zdravljenja velike depresije med drugim doseči t.i. »kognitivno remisijo«, ker so kognitivne funkcije bistvenega pomena za doseganje resnične remisije (13). Kognitivni simptomi depresije vztrajajo tudi v obdobju remisije pri polovici depresivnih bolnikov (izvršilne funkcije, psihomotorična hitrost, spomin, pozornost itd.). 5-HT neuroreceptorji, predvsem 5-HT3, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT6 in 5-HT7 modulirajo in povečajo aktivnost neurotransmiterjev, ki so povezani s kognitivnimi funkcijami – DA, NA, glutamat, Ach, histamin (10, 12). Vortiooksetin aktivira kortikalne

neuronske povezave, ki so ključnega pomena za kognitivne funkcije s 5-HT1A agonizmom, 5-HT3 in 5-HT7 antagonizmom, obenem pa s 5-HT3 receptorskim antagonizmom blokira aktivirajoči učinek 5-HT na GABA transmisijo (14). S tem se krepi aktivnost 5-HT (10, 15). Tako igrajo 5-HT3 neuroreceptorji ključno vlogo v načinu učinkovanja vortiooksetina (10). Vplivajo na izboljšanje pozornosti, spomina, koncentracije, verbalnega učenja, psihomotorične hitrosti, izvršilnih funkcij (načrtovanje, reševanje problemov, fleksibilnost itd.). Ti neuroreceptorji so pogosti v CZS, zlasti v področju prefrontalnega režnja in hipokampus, oziroma tistih področjih, ki igrajo ključno vlogo v depresiji in kognitivnih funkcijah. Zanimivo je, da se z višanjem odmerka vortiooksetina ne krepi njegov učinek na kognitivne funkcije tako, da je mehanizem antidepressivnega učinka in učinka na kognitivne funkcije ločen. Z višanjem odmerka vortiooksetina se stopnjuje njegova vezava na neuroreceptorje po stopnji 15% na 5 mg vortiooksetina.

Presnavlja se večinoma s CYP2D6 in tudi s CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 in CYP2B6 (9). Iz telesa se izloča 59% preko seča in 26% preko fecesa (16). Njegov razpolovni čas je 66 ur in se zato odmerja enkrat dnevno. Presnovki vortiooksetina so neaktivne substance (9). Nepomembna količina vortiooksetina se izloča nespremenjena v urinu. Vsi odmerki vortiooksetina so pomembno zmanjšali simptomatiko depresivne motnje na koncu drugega in osmega tedna zdravljenja (15). Glede na razpolovni čas se lahko ukine takoj, priporoča pa se postopni umik iz terapije. Najpogostejši neželeni učinki so bili nauzea pri 7,9% do 15,7%, glavoboli pri 5% do 11,4% in vrtooglavice pri 0,7% do 6,5% bolnikov (16). Vortiooksetin povzroča precej manj spolnih motenj, kot antidepressivi iz skupin SNRI in SSRI in nekaj več, kot placebo. Pri odmerku 20 mg vortiooksetina je bilo pri bolnikih na placebo 14,5% spolnih motenj in pri moških depresivnih bolnikih 29%, medtem ko je bilo pri ženskih depresivnih bolnicah 34% in pri bolnicah na placebo 20 % spolnih motenj. Sodi v C rizično skupino v nosečnosti. Ne vpliva pomembneje na telesno težo (17). Zelo majhna je verjetnost preklopa v hipomanijo ali manijo in je ta možnost manjša, kot 0,1% (9).

Zaključek

Vortiooksetin je povsem nov, kompleksno, multimodalno delujoči antidepressiv, katerega način učinkovanja ni povsem raziskan (9). S svojim multimodalnim načinom učinkovanja na SERT in 5-HT neuroreceptorje odpravlja psihično, telesno in

kognitivno simptomatiko depresivne motnje. Učinkovit je v zdravljenju depresije in vzdrževanju dosežene remisije (9). Ima zelo ugoden profil neželenih učinkov in njegovo odmerjanje je enostavno. Čeprav deluje direktno na 5-HT sistem, posredno regulira

številne druge neurotransmitterske sisteme, med drugim DA, NA, Ach in GABA in s tem učinkovito izboljša in/ali odpravlja kognitivne motnje, ki so najpogostejša rezidualna simptomatika(14) depresivne motnje ali bolezni.

Literatura:

1. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (6): 16-22.
2. Healy D. The origin of antidepressants. In: Freeman H ed. *A century of psychiatry*. London: Mosby – Wolfe Medical Communication 1999: 169-72.
3. Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1996.
4. Kessler R, Berglund P, Demler O. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication. (NCS-R). *JAMA* 2003; 289 (23): 3095-3105.
5. Zivin K, Pfeiffer P, Ilgen M et al. Years of potential life lost associated with depression among veterans. *Psych Serv* 2012; 63 (8): 23-26.
6. Pan LA, Martin P, Zimmer T, Segreti AM et al. Neurometabolic disorders: potentially treatable abnormalities in patients with treatment-refractory depression and suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2017; 174 (1): 42-50.
7. Zimmerman M, Martinez JA, Attiullah N et al. Why do some depressed outpatients who are in remission according to Hamilton Depression Rating Scale not consider themselves to be in remission. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (6): 790-795.
8. Habert J, Katzman MA, Oluboka OJ et al. Functional recovery in major depressive disorder: focus on early optimal treatment. *Prim Care Comp CNS Disord* 2016; 18 (5): Sept 01.
9. D'Agostino A, English DC, Rey AJ. Vortioxetine: a new serotonergic antidepressant. *Pharm Ther* 2015; 40 (1): 36-40.
10. Sanchez C, Asin EK, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: reviewed preclinical and clinical data. *Pharmacol Therapeut* 2015; 145: 43-57.
11. Hedlund PB. The 5-HT₇ receptor and disorders of the nervous system: an overview. *Psychopharmacol* 2009; 206 (3): 345-354.
12. Stahl SM, Zimmerman CL, Cartwright S et al. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets* 2013; 14 (5): 578-85.
13. Bortolato B, Miskowiak KW, Kohler CA et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Medicine* 2016; 14 (9): 1-18.
14. Dale E, Zhang H, Leiser S et al. Vortioxetine desinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014; 10: 891-902.
15. Pehrson AL, Jeyarajah T, Sanchez C. Regional distribution serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects on the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission. *CNS spectrum* 2016; 21 (2): 162-83.
16. Henigsberg N, Mahableshwarkor AR, Jacobson P et al. A randomized double-blind, placebo-controlled 8 week trial of efficacy and tolerability of multiple doses of LuAA 21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (7): 953-959.
17. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant- what is number needed to treat, number needed to benefit and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68 (1): 60-82. (PubMed)