



## Wortiooksetyna – nowy wybór w leczeniu depresji i uogólnionego zaburzenia lękowego

*Vortioxetine – a new option in the treatment of depression and general anxiety disorder*

ADAM WYSOKIŃSKI, IWONA KŁOSZEWSKA

Klinika Psychiatrii Dorosłych, II Katedra Chorób Układu Nerwowego, Uniwersytet Medyczny, Łódź

### STRESZCZENIE

**Cel.** Podsumowanie dostępnych informacji na temat wortiooksetyny – nowego wielofunkcyjnego leku przeciwdepresyjnego.

**Poglądy.** Wortiooksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o wielofunkcyjnym mechanizmie działania: inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, agonista receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> oraz antagonist receptorów 5-HT<sub>3A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Wyniki badań klinicznych potwierdzają jej skuteczność przeciwdepresyjną, zaś profil działań ubocznych ma być lepszy niż dla duloksetyny oraz wenlafaksyny. Wyniki badań nad jej skutecznością w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego nie są jednoznaczne. Profil bezpieczeństwa wortiooksetyny jest zbliżony do typowego dla innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI.

**Wnioski.** Dostępne dane kliniczne nie wskazują, aby lek ten przewyższał skutecznością stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne. W dwóch badaniach (w których stosowano dawki 2,5 i 5 mg) nie wykazano różnic względem placebo. Ponadto, wortiooksetyna nie była badana w badaniach klinicznych trwających ponad 20 tygodni, dlatego też nie dysponujemy mocnymi danymi potwierdzającymi skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w leczeniu długoterminowym.

### SUMMARY

**Objectives.** The aim of this publication is to present data available on vortioxetine – a new multimodal antidepressant.

**Review.** Vortioxetine is a new antidepressant of multimodal mechanism of action: inhibitor of serotonin reuptake, agonist of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptors and antagonist of 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>7</sub> receptors. Results of clinical trials confirm its antidepressant activity while its safety profile is supposed to be better than duloxetine or venlafaxine. Results of trials on its efficacy in the treatment of general anxiety disorder are inconclusive. Vortioxetine safety profile is similar to typical for other SSRI antidepressants.

**Conclusions.** Available clinical data does not indicate that the drug is more effective than currently available antidepressants. In two studies (in which doses 2.5 and 5 mg were used) no differences versus placebo were found. Moreover, vortioxetine was not evaluated in studies of more than 20 weeks in duration, thus there is no strong evidence that confirms its efficacy and safety in long-term treatment.

---

**Słowa kluczowe:** depresja / leki przeciwdepresyjne / wortiooksetyna / zaburzenie lękowe uogólnione

**Key words:** depression / antidepressants / vortioxetine / general anxiety disorder

---

Depresja pozostaje jedną z najbardziej inwalidyzujących chorób przewlekłych, stwarzając istotne obciążenie zarówno dla chorych, jak i dla społeczeństwa. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że na terenie Europy zachorowalność na depresję jest przyczyną 6% całkowitej redukcji wskaźnika DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; *disability adjusted life years*, DALYs) spowodowanej przez wszystkie choroby. Szacuje się, że całkowite koszty leczenia depresji na terenie Europy wynosiły w 2004 r. 118 miliardów Euro [1], co sprawia, że depresja jest najkosztowniejszą ze wszystkich chorób psychicznych.

Uwzględniając niezadowalającą skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego (na co wskazują choćby pesymistyczne rezultaty badania STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*) [2]), nikogo nie dziwi znaczne zainteresowanie nowymi możliwościami leczenia przeciwdepresyjnego.

Wortiooksetyna [3] jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o tzw. wielofunkcyjnym mechanizmie działania (pod tym względem przypomina nefazodon i trazodon a z nowych leków – wilazodon oraz będącą na etapie badań tedatioksetynę [4]). Lek ten (o nazwie kodowej Lu AA21004) został opracowany przez kon-

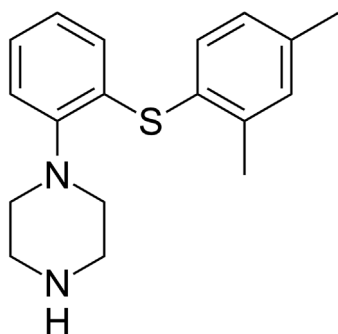
cerny Lundbeck i Takeda. W 2012 roku firmy te złożyły do amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*, EMA) wnioski o rejestrację leku w leczeniu depresji. Wортиoksetyna będzie sprzedawana pod nazwą handlową *Brintelix* (m.in. na terenie Europy) oraz *Rexulti*.

## METODOLOGIA

Celem niniejszej publikacji jest podsumowanie dostępnych informacji na temat wортиoksetyny – nowego wielofunkcyjnego leku przeciwdepresyjnego. W tym celu dokonano przeglądu piśmiennictwa zawartego w bazie danych Medline/PubMed. Użyto następujących słów kluczowych: „vortioxetine” (wортиoksetyna) oraz „Lu AA21004” (kod badawczy substancji). Znalaziono w ten sposób 24 pozycje piśmiennictwa, które przeanalizowano pod kątem przedstawianego problemu badawczego.

### Właściwości farmakologiczne wортиoksetyny

Pod względem chemicznym wортиoksetyna jest pochodną arylopiiperazyny: 1-(2-((2,4-dimetylofenylo)tylo)fenylo)piperazyna [5, 6]. Wzór strukturalny wортиoksetyny przedstawiono na ryc. 1.



Rycina 1. Wzór strukturalny wортиoksetyny.

Figure 1. The structural formula of Vortioxetine.

Biodostępność wортиoksetyny po podaniu doustnym wynosi 75% a średni okres półtrwania ( $T_{1/2}$ ) wynosi 57 godzin [7]. Nie stwierdzono różnic zależnych od płci w zakresie ekspozycji na lek. Metabolizm wортиoksetyny zachodzi w wątrobie przy udziale cytochromów P450: CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4/5 oraz CYP2A6 [8].

Ze względu na szczególnie mechanizm działania wортиoksetyna jest określana jako „modulator i stymulator przekąźnictwa serotonergicznego” o dużym po-

winowactwie wobec transportera serotoniny (5-HTT) [9]. Stwierdzono następujące właściwości farmakologiczne wортиoksetyny [6]:

- hamowanie transportera serotoniny (SERT) –  $K_i=1,6$  nM,
- częściowy agonizm wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub> –  $K_i=15$  nM, przy wysokiej aktywności wewnętrznej (IA=80%),
- częściowy agonizm wobec receptora 5-HT<sub>1B</sub> –  $K_i=33$  nM,
- antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>3A</sub> –  $K_i=3,7$  nM,
- antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>7</sub> –  $K_i=19$  nM.

Ponadto, wортиoksetyna ma powinowactwo do receptora adrenergicznego  $\beta_1$  ( $K_i=46$  nM), co jednak wydaje się mieć znaczenie jedynie w kontekście działań ubocznych leku [6].

Częściowo agonistyczne działanie wobec receptora 5-HT<sub>1A</sub> może przekładać się na szybszy efekt kliniczny. Aktywacja somatodendrytycznych receptorów 5-HT<sub>1A</sub> powoduje zahamowanie neuronów serotoninowych jądra szwu, co powoduje zahamowanie uwalniania serotoniny i może powodować opóźnione działanie przeciwdepresyjne leków serotoninowych [10]. Zastosowanie częściowego agonisty receptora 5-HT<sub>1A</sub> prowadzi do szybkiej desensytyzacji puli receptorów somatodendrytycznych i odhamowania uwalniania serotoniny, która aktywuje postsynaptyczne receptory 5-HT<sub>1A</sub>, co wiąże się z działaniem przeciwdepresyjnym [11]. Z kolei antagonizm wobec receptora 5-HT<sub>7</sub> może wspomagać działanie przeciwdepresyjne leku zachodzące w mechanizmie hamowania wychwytu zwrotnego serotoniny [12]. Szczególne znaczenie przypisuje się wpływowi wортиoksetyny na receptory 5-HT<sub>1B</sub> i 5-HT<sub>3A</sub>. W modelu zwierzęcym stwierdzono, że blokada transportera serotoniny (SERT) oraz receptora 5-HT<sub>1B</sub> powoduje zwiększenie stężenia serotoniny w korze przedczołowej, zaś działanie agonistyczne wobec tego receptora zwiększa częstotliwość wyładowań neuronów serotoninowych w jądrze szwu [13]. W przeciwieństwie do innych receptorów serotoninowych (będących receptorami metabotropowymi), receptor 5-HT<sub>3A</sub> jest sprzężony z kanałem jonowym dla sodu, potasu i wapnia. Związanie serotoniny z receptorem powoduje otwarcie kanału i depolaryzację komórki. W badaniach przedklinicznych i modelach zwierzęcych wykazano, że ondansetron – antagonist receptoru 5-HT<sub>3A</sub> – potencjalizuje przeciwdepresyjne i przeciwlękowe działanie leków z grupy SSRI i SNRI [14, 15]. Pehrson i wsp. wykazali, że u szczurów wортиoksetyna zwiększa stężenie serotoniny w obrębie hipokampa, kory przedczołowej oraz jądra półleżącego. W obrębie hipokampa i kory przedczołowej stwier-

dzono zwiększenie stężenia noradrenaliny i dopaminy [16]. Ponadto, zaobserwowano u szczurów zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia acetylocholiny i histaminy z towarzyszącą poprawą w zakresie pamięci kontekstualnej i epizodycznej [17].

## ZASTOSOWANIE KLINICZNE WORTIOKSETYNY

W randomizowanym, kontrolowanym placebo i prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym Alvarez i wsp. ocenili skuteczność przeciwdepresyjną wortiooksetyny w porównaniu z wenlafaksyną i placebo [18]. Do badania włączono 429 pacjentów z epizodem dużej depresji. Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1:1 do grup otrzymujących wortiooksetynę w dawkach 5 mg lub 10 mg, placebo oraz wenlafaksynę w dawce 225 mg. Wyjściowo u wszystkich pacjentów nasilenie depresji wynosiło co najmniej 30 punktów w skali depresji Montgomery-Åsberg (MADRS). Po 6 tygodniach leczenia stwierdzono, że, podobnie jak wenlafaksyna, wortiooksetyna w obu dawkach przewyższała skutecznością placebo ( $p < 0,0001$  dla obu dawek, analiza LOCF) (*last observation carried forward*), przy czym średnia różnica względem placebo wynosiła odpowiednio 5,9 (5 mg,  $n=108$ ) oraz 5,7 (10 mg,  $n=100$ ) punktów. Tolerancja wortiooksetyny w dawce 5 mg była porównywalna z placebo, zaś dawki 10 mg – lepsza niż wenlafaksyny.

Baldwin i wsp. ocenili skuteczność wortiooksetyny w leczeniu depresji [19]. W tym trwającym 8 tygodni, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym ( $n=766$ ) wortiooksetynę (w dawkach 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg) porównano z placebo oraz duloksetyną (w dawce 60 mg). Analiza pierwszorzędowych punktów końcowych badania (średnia zmiana punktacji w skali depresji MADRS) przy zastosowaniu analizy metodą LOCF nie wykazała różnic pomiędzy placebo, duloksetyną (zmiana -2,0 punkty względem placebo) oraz poszczególnymi dawkami wortiooksetyny (odpowiednio -1,4, -1,7 oraz -1,5 dla dawki 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg/dobę). Po zastosowaniu analizy metodą modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów (*mixed model, repeated measures*, MMRM) wykazano przewagę nad placebo dla wortiooksetyny w dawkach 5 i 10 mg oraz duloksetyny.

Kolejne badanie kliniczne leku zostało opublikowane przez Henigsberg i wsp. [20]. Autorzy porównali skuteczność przeciwdepresyjną trzech dawek wortiooksetyny (1 mg, 5 mg i 10 mg) z placebo u 560 pa-

cjentów z depresją (randomizacja 1:1:1:1). Leczenie prowadzono metodą podwójnie ślepej próby przez okres 8 tygodni. Wykazano skuteczność kliniczną wortiooksetyny w dawce 10 mg w odniesieniu do głównego wybranego punktu końcowego – poprawa w skali depresji Hamiltona (HDRS). W zakresie pozostałych punktów końcowych (całkowita punktacja w skalach HDRS, ogólnego wrażenia klinicznego (CGI-I) oraz MADRS) stwierdzono przewagę nad placebo wszystkich zbadanych dawek wortiooksetyny. Mimo poprawy objawowej, nie stwierdzono poprawy w zakresie nasilenia niepełnosprawności ocenianej przy użyciu skali niepełnosprawności Sheehana (SDS).

W dwóch badaniach wykazano, że dawki 2,5 mg i 5 mg nie są skuteczniejsze od placebo w zakresie działania przeciwdepresyjnego. W pierwszym z nich [21] wortiooksetynę w dawce 5 mg porównano z placebo u 600 pacjentów ambulatoryjnych (uwagę zwraca szeroki zakres wieku badanych osób – 18-75 lat). Po randomizacji do jednej z grup (wortiooksetyna lub placebo) i leczeniu trwającym 6 tygodni, u wszystkich pacjentów zastosowano 2-tygodniowy okres odstawienia leków. Istotną różnicę w zakresie całkowitej punktacji w skali HAMD w stosunku do placebo stwierdzono jedynie w podgrupie pacjentów, u których nasilenie lęku oceniane skalą lęku Hamiltona (HAM-A) przekraczało 19 punktów. Nie stwierdzono różnic w zakresie innych punktów końcowych (całkowita punktacja w skalach MADRS oraz CGI, zmiana w punktacji HAMD). W drugim z badań [22] dokonano porównania wortiooksetyny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo oraz duloksetyną w dawce 60 mg u 611 pacjentów z depresją. Obie dawki wortiooksetyny nie różniły się istotnie od placebo w zakresie żadnego z wybranych punktów końcowych, podczas gdy w grupie otrzymującej duloksetynę odnotowano poprawę dla każdego z nich. Co ciekawe, częstość zaburzeń seksualnych ocenianych skalą Arizona (ASEX) była największa w grupach otrzymujących wortiooksetynę (odpowiednio 51%, 37%, 47% i 33% dla wortiooksetyny 2,5 mg i 5 mg, duloksetyny i placebo). Być może przyczyną tych rozbieżności w porównaniu z innymi badaniami były zbyt krótki okres obserwacji, zbyt duża heterogenność pod względem wieku w badanej grupie lub nasilenie objawów zbyt małe, aby ujawnić działanie przeciwdepresyjne niższych dawek wortiooksetyny.

Katona i wsp. ocenili skuteczność przeciwdepresyjną i bezpieczeństwo wortiooksetyny w populacji pacjentów w wieku podeszłym [23]. W trwającym 8 tygodni, randomizowanym badaniu klinicznym lek ten porównano z placebo oraz duloksetyną (w dawce

60 mg/dobę) u pacjentów (średni wiek 70,6 lat) z nawracającym zaburzeniem depresyjnym. Oba leki okazały się skuteczniejsze od placebo, zaś wortioksetyna była lepiej tolerowana od duloksetyny. Oprócz działania przeciwdepresyjnego wykazano przewagę wortioksetyny nad placebo w zakresie poprawy pamięci, szybkości przetwarzania informacji oraz uczenia się werbalnego.

W prowadzonym na terenie Europy i Afryki badaniu Bidzan i wsp. ocenili skuteczność wortioksetyny w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego (*general anxiety disorder*, GAD) [24]. Do badania włączono 301 pacjentów z GAD w nasileniu  $\geq 20$  punktów w skali HAM-A. Badanie trwało 8 tygodni, pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej wortioksetynę w dawce 5 mg (n=150) lub placebo (n=151). Stosując analizę MMRM stwierdzono istotną przewagę wortioksetyny nad placebo (średnia poprawa -14,30 vs. -10,49,  $p < 0,001$ ). Analogiczne badanie prowadzili w USA Rothschild i wsp. Trzystu czterech pacjentów zrandomizowano do dwóch grup – wortioksetyna w dawce 5 mg (n=152) i placebo (n=152). Nasilenie lęku mierzono skalą HAM-A. Nasilenie objawów depresyjnych u badanych pacjentów wynosiło maksymalnie 16 punktów w skali MADRS. Po 8 tygodniach leczenia nie stwierdzono poprawy względem placebo w zakresie jakiegokolwiek punktu końcowego [25]. Autorzy przytaczają szereg hipotez mogących wytłumaczyć tę rozbieżność wyników: w badaniu Bidzana i wsp. średnie nasilenie GAD było nieco większe, większy odsetek pacjentów był uprzednio leczony farmakologicznie, mniejszy odsetek pacjentów przedwcześnie zakończył udział w badaniu. Ponadto, w badaniu Bidzana i wsp. uczestniczyły niemal wyłącznie osoby rasy kaukaskiej, mające większe prawdopodobieństwo uzyskania remisji, na co wskazują wyniki badania STAR\*D.

W dwóch badaniach oceniono skuteczność wortioksetyny w profilaktyce nawrotów zaburzeń nastroju i lękowych. Boulenger i wsp. wykazali skuteczność wortioksetyny w profilaktyce nawrotów depresji [26]. Pacjenci (n=639) przez 12 tygodni otrzymywali w otwartej fazie badania wortioksetynę w dawkach 5 mg lub 10 mg albo placebo. Pacjenci, którzy w 10 i 12 tygodniu byli w remisji (punktacja w skali MADRS  $\leq 10$  punktów) byli losowo przydzielani do jednej z 2 grup: wortioksetyna (dawka jak w 8. tygodniu badania) lub placebo. Po kolejnych 8 tygodniach obserwacji odnotowano, że w grupie otrzymującej wortioksetynę odsetek nawrotów wynosił 13% (n=27), podczas gdy dla placebo wynosił on 26% (n=50). Z kolei Baldwin i wsp. ocenili wpływ

wortioksetyny na zapobieganie nawrotom zaburzenia lękowego uogólnionego [27]. Przez 20 tygodni 687 pacjentów z GAD otrzymywało wortioksetynę. Następnie, 459 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie włączono do trwającej 24-50 tygodni podwójnie zaślepionej fazy badania, w której pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej wortioksetynę lub placebo. Stwierdzono, że w porównaniu z placebo stosowanie wortioksetyny było związane z istotnie mniejszym ryzykiem nawrotu (współczynnik ryzyka względnego HR=2.71,  $p < 0,001$ ).

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA WORTIOKSETYNY

Profil działań ubocznych wortioksetyny jest zbliżony do typowego dla innych leków z grupy SSRI i obejmuje nudności, wymioty, biegunki, bóle i zawroty głowy. W trakcie leczenia wortioksetyną nie odnotowano zmian w zapisie EKG, istotnego klinicznie przyrostu masy ciała [18], zaś częstość dysfunkcji seksualnych była niższa niż dla wenlafaksyny [3].

Theunissen i wsp. ocenili wpływ wortioksetyny na sprawność poznawczą i psychomotoryczną [28]. Lek stosowano przez okres 15 dni w dawce 10 mg/dobę w grupie 24 zdrowych osób. Badanie było randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo i aktywnym komparatorem (mirtazapina w dawce 30 mg/dobę). Nie stwierdzono, aby jednorazowe oraz powtarzane stosowanie wortioksetyny wywierało niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz sprawność poznawczą i psychomotoryczną.

## WNIOSKI

Wortioksetyna jest nowym lekiem przeciwdepresyjnym o wielofunkcyjnym mechanizmie działania, który obejmuje hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, agonizm wobec receptorów 5-HT<sub>1A</sub> i 5-HT<sub>1B</sub> oraz antagonizm wobec receptorów 5-HT<sub>3A</sub> i 5-HT<sub>7</sub>. Wyniki badań klinicznych potwierdzają jej skuteczność przeciwdepresyjną, zaś profil działań ubocznych ma być lepszy niż dla duloksetyny oraz wenlafaksyny. Jednakże, w dwóch dość dużych badaniach (obejmujących łącznie ponad 1200 pacjentów) nie wykazano przewagi wortioksetyny nad placebo, podczas gdy różnicę taką stwierdzono dla duloksetyny. Ponadto, w jednym z tych badań duloksetyna rzadziej niż wortioksetyna powodowała zaburzenia seksualne. Być może wynika to z faktu, że niskie

dawki leku (takie jak stosowane w tych badaniach – 2,5 mg i 5 mg) nie wywierają wystarczająco silnego działania przeciwdepresyjnego. Z drugiej strony, w innych badaniach potwierdzono przewagę wortiooksetyny w dawce 5 mg nad placebo. Wyniki badań nad jej skutecznością w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego nie są jednoznaczne. W jednym z dwóch badań (dość podobnych metodologicznie) stwierdzono przewagę nad placebo, której nie udało się wykazać drugiej grupie badaczy. Profil bezpieczeństwa wortiooksetyny jest zbliżony do typowego dla innych leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Dostępne dane kliniczne nie wskazują jednak, aby lek ten przewyższał skutecznością stosowane obecnie leki przeciwdepresyjne. Ponadto, wortiooksetyna nie była badana w badaniach klinicznych trwających ponad 20 tygodni (tylko jedno badanie trwające dłużej), dlatego też nie dysponujemy mocnymi danymi potwierdzającymi skuteczność i bezpieczeństwo tego leku w długoterminowym leczeniu.

## PIŚMIENNICTWO

- Sobocki P, Jonsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ*. 2006; 9: 87-98.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 1905-1917.
- Adell A. Lu-AA21004, a multimodal serotonergic agent, for the potential treatment of depression and anxiety. *IDrugs*. 2010; 13: 900-910.
- Stahl SM, Lee-Zimmerman C, Cartwright S, Ann Morrisette D. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets*. 2013; 14: 578-585.
- Uldam HK, Juhl M, Pedersen H, Dalgaard L. Biosynthesis and identification of an N-oxide/N-glucuronide metabolite and first synthesis of an N-O-glucuronide metabolite of Lu AA21004. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39: 2264-2274.
- Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, Zhong H, Nielsen SM, Hogg S, Mork A, Stensbol TB. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl) phenyl] piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011; 54: 3206-3221.
- Areberg J, Sogaard B, Hojer AM. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 111: 198-205.
- Hannan AJ, Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, Jorgensen M, Puschl A, Dalgaard L. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *IDrugs Drug Metab Dispos*. 2010; 13: 607-9-1357-65.
- Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HTT and 5-HT (1A) receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 [Epub ahead of print].
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry*. 2003; 53: 193-203.
- Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT Receptors as Targets for Agents to Treat Psychiatric Disorders: Rationale and Current Status of Research. *CNS Drugs*. 2013 [Epub ahead of print].
- Bonaventure P, Kelly L, Aluisio L, Shelton J, Lord B, Galici R, Miller K, Atack J, Lovenberg TW, Dugovic C. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5-HT) 7 receptors enhances 5-HT transmission, antidepressant-like behavior, and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321: 690-698.
- Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, Miller S, Westrich L, Boyle NJ, Sanchez C, Fischer CW, Liebenberg N, Wegener G, Bundgaard C, Hogg S, Bang-Andersen B, Stensbol TB. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340: 666-675.
- Costall B, Naylor RJ. 5-HT3 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004; 3: 27-37.
- Ramamoorthy R, Radhakrishnan M, Borah M. Antidepressant-like effects of serotonin type-3 antagonist, ondansetron: an investigation in behaviour-based rodent models. *Behav Pharmacol*. 2008; 19: 29-40.
- Pehrson AL, Cremers T, Betry C, van der Hart MG, Jorgensen L, Madsen M, Haddjeri N, Ebert B, Sanchez C. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters – a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013; 23: 133-145.
- Mork A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, Gulino M, Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013; 105: 41-50.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15: 589-600.
- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22: 482-491.
- Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73: 953-959.
- Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013; 16: 313-321.
- Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2,5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29: 217-226.
- 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.
- Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results

- of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 847-857.
25. Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 858-866.
26. Boulenger JP, 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.
27. Baldwin DS, Loft H, Florea I. Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012; 27: 197-207.
28. Theunissen EL, Street D, Hojer AM, Vermeeren A, van Oers A, Ramaekers JG. 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 [Epub ahead of print].

*Nadesłano/Submitted: 20.05.2013. Zrecenzowano/Reviewed: 18.07.2013. Przyjęto/Accepted: 7.08.2013.*

*Adres/Address: Dr n med. Adam Wysokiński, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, e-mail: adam.wysokinski@gmail.com*