

## О.В. Буковская. Расширенный реферат статьи К.П.Гарнок-Джонс ВОРТИОКСЕТИН: ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЬШОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ <sup>1</sup>

*Московский научно-исследовательский институт психиатрии*

Во введении автор отмечает важную роль антидепрессантов в лечении больных с большим депрессивным расстройством (БДР). При этом подчеркивается, что диапазон психофармакотерапевтических средств достаточно широк, и первоначальный выбор, по мнению автора, обычно зависит от вероятных побочных эффектов, фармакологических свойств препарата и предшествующего опыта лечения антидепрессантами самого больного.

Отмечается, что в современных руководствах рекомендуется начинать лечение с СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина, миргазапина или бупропиона [3]. Однако на первую схему терапии отвечают лишь 50–75% больных [60]. В остальных случаях на фоне отсутствия эффекта после оптимизации суточных доз препарата рекомендуется замена на другой препарат первой линии, либо аугментация препаратом первой линии из другой фармакологической группы. Вместе с тем, последнее может усилить выраженность побочных эффектов [60].

По мнению автора статьи, более предпочтительным является выбор препарата, взаимодействующего с различными нейротрансмиттерными системами, чем комбинировать несколько препаратов, действие каждого из которых узконаправлено, так как один препарат переносится лучше, чем комбинация нескольких. К тому же у пациентов с БДР обычно отмечается тревога и когнитивные нарушения, воздействовать на которые гораздо удобнее, используя препарат с несколькими механизмами действия [60].

Вортиоксетин (Бринтелликс®) является ингибитором транспортера серотонина (5-НТ), который также действует на 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>1А</sub> рецепторы [42, 43].

Механизм действия вортиоксетина установлен не полностью. По имеющимся данным, он модулирует серотонинергическую активность ЦНС путем ингибирования обратного захвата серотонина [42, 43]. Препарат проявляет антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>7</sub> и

5-НТ<sub>1D</sub>, является агонистом 5-НТ<sub>1А</sub> и частичным агонистом 5-НТ<sub>1В</sub>-рецепторов [42, 43]. Таким образом, он модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической системах. Именно с этим автор статьи связывает антидепрессивную и противотревожную активность препарата, а также улучшение когнитивных функций, памяти и обучения на фоне его приема, что наблюдалось в исследованиях на животных [43].

В исследовании [77] было показано, что вортиоксетин не влияет на процессы реполяризации сердечной мышцы у здоровых добровольцев. Авторы исследования показали, что препарат не оказывает клинически значимого эффекта на интервалы QT, QTc, PR и QRS.

В дозировке 20 мг препарат существенно не влиял на время опорожнения желудка, при этом отмечалось существенное сокращение времени транзита содержимого по тонкой кишке [30].

В ряде исследований показано положительное влияние вортиоксетина на когнитивные функции [36, 46, 51, 73]. В группе больных БДР пожилого возраста, получавших вортиоксетин в суточной дозе 5 мг на протяжении 8 недель, наблюдалось значимое улучшение ( $p < 0,05$ ) когнитивных показателей по сравнению с группой плацебо [36]. Похожие результаты получены после терапии вортиоксетинем в дозе 10 и 20 мг/сут на протяжении 8 недель пациентов с рекуррентным БДР [51]. При этом показано, что улучшение когнитивных функций связано не только с редукцией депрессивной симптоматики [36, 46, 51].

Вортиоксетин обладает линейным, дозозависимым фармакокинетическим профилем, применяется один раз в сутки в дозе от 2,5 до 60 мг [42, 43]. Стабильная концентрация препарата в плазме крови достигается в течение 2 недель, биодоступность составляет 75%. Препарат активно распределяется в экстраваккулярном пространстве. Также он обладает высоким сродством к белкам плазмы (>98%).

Вортиоксетин метаболизируется в печени преимущественно путем окисления рядом цитохромов P450,

<sup>1</sup> Garnock-Jones K.P. Vortioxetine: A review of its use in major depressive disorder // CNS Drugs. 2014. DOI 10.1007/s40263-014-0195-x.

включая СYP2D6, СYP3A4/5, СYP2C19, СYP2C9 и др. [31, 42, 43] с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Приблизительно 59% однократной дозы препарата выделяется с мочой, 26% – с фекалиями [42]. При одновременном применении с сильными ингибиторами цитохромов, такими как бупропион, флуоксетин, пароксетин доза вортиоксетина должна быть снижена, и увеличена в случае одновременного приема с сильными индукторами цитохромов (рифампицин, карбамазепин, фенитоин) [14, 42, 43].

Фармакокинетика вортиоксетина не зависит от пола, расы [21, 42], нарушения функции почек (от легкой степени до терминальной стадии почечной недостаточности) [42, 43] и печени (легкой/средней степени) [42, 43, 76].

Этанол и аспирин не оказывают влияния на фармакокинетику вортиоксетина. Нет необходимости корректировать дозировку при одновременном приеме с такими препаратами как дулоксетин, бупропион, S-варфарин, диазепам, венлафаксин, будесонид и дигоксин. Также не требуется коррекция дозы при одновременном назначении лития, аспирина и варфарина. Применение вортиоксетина с варфарином не оказывало значимого влияния на МНО [42, 43]. Не обнаружено значимого эффекта препарата на фармакокинетику комбинированных оральных контрацептивов [14, 43].

Автор приводит данные многочисленных исследований, посвященных изучению эффективности вортиоксетина на различных этапах терапии БДР. Эффективность вортиоксетина исследовалась при купирующей терапии (в том числе у пожилых пациентов), в качестве противорецидивной терапии и в открытых долгосрочных исследованиях.

В ряде исследований [2, 7, 13, 29, 34, 35, 44, 45, 48] была продемонстрирована эффективность вортиоксетина для купирующей терапии в сравнении с плацебо. В качестве активного контроля использовался венлафаксин [2] и дулоксетин [7, 13, 44, 48].

В исследовании вортиоксетина с венлафаксином и плацебо (фаза II) пациенты, получающие вортиоксетин, продемонстрировали статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) улучшение по шкале MADRS в сравнении с плацебо к 6 неделе исследования [2]. У получавших венлафаксин также отмечалось выраженное улучшение по MADRS в сравнении с плацебо. Значимые отличия по MADRS выявлялись со 2 недели в группе вортиоксетина (10 мг/сут), а с 3 недели в группах вортиоксетина (5 мг/сут) и венлафаксина. Более того, пациенты, получавшие вортиоксетин в дозировках 5 мг/сут и 10 мг/сут, продемонстрировали значимое ( $p < 0,01$ ) улучшение по шкалам HAMD, НАМА, CGI-S, CGI-I. По сравнению с группой плацебо, пациенты этих двух групп быстрее отвечали на терапию, ремиссия достигалась быстрее ( $p < 0,01$ ).

В ряде плацебо-контролируемых исследований III фазы пациенты рандомизировались по приему вортиоксетина (1, 2, 5, 10, 15 мг/сут), дулоксетина

(60 мг/сут) или плацебо [7, 13, 29, 34, 35, 44, 45, 48]. Для исследований отбирались пациенты в возрасте 18–75 лет с установленным диагнозом БДР, текущим большим депрессивным эпизодом продолжительностью от 3 месяцев, баллами по MADRS не менее 22, по CGI-S не менее 4 [7, 12, 13, 29, 34, 35, 44, 45, 48, 52, 67, 70, 71]. Критериями исключения было наличие других психических заболеваний, неврологические заболевания в анамнезе, высокий суицидальный риск и депрессивные симптомы, резистентные к двум предшествующим курсам терапии (каждый не менее 6 недель), а также отсутствие улучшения при лечении дулоксетином и одновременный прием других препаратов. Результаты лечения оценивали, анализируя динамику по шкале MADRS через 8 недель приема терапии [7, 13, 29, 44, 45] и по шкале HAMD на 6 [35] и 8 [29, 44] неделе.

Результаты исследований продемонстрировали большую эффективность вортиоксетина в высоких дозах (15–20 мг/сут) в виде улучшения по шкалам MADRS [7, 13, 34, 44, 45] и HAMD [29, 35, 48] в сравнении с плацебо; при этом в относительно низких дозах (5–10 мг/сут); статистически значимый результат был получен только в одном исследовании [29]. По данным авторов [29], на 8 неделе исследования в группах пациентов, получавших вортиоксетин 5 мг/сут и 10 мг/сут отмечалось значимое улучшение по шкале HAMD в сравнении с плацебо. Быстрота ответа на терапию в ряде исследований [46, 47] была выше в группе вортиоксетина (57–70% в дозах 15–20 мг/сут, 44–49% в дозах 5–10 мг/сут), чем плацебо (23–38%).

Также в ряде работ [13, 29] было показано, что вортиоксетин в высоких дозах чаще, чем плацебо приводит к ремиссиям к 8 неделе; похожие данные были получены и для низких доз препарата [29]. Имеются наблюдения о благоприятном воздействии вортиоксетина на симптомы тревоги, оценку которой проводили по шкале НАМА [7, 13, 29, 35, 48, 67].

Данные разных авторов относительно улучшения по шкалам CGI-I и CGI-S расходятся. В работе [13] указывается на статистически значимое снижение баллов по сравнению с плацебо, работы [34, 67] подтверждают эти результаты лишь для доз вортиоксетина 20 мг/сут (авторы [29] отмечают значимое улучшение даже в малых дозах 5–10 мг/сут). Однако в исследованиях [7, 35, 44, 45, 48] значимых различий обнаружено не было.

Мета-анализ данных по купирующей терапии вортиоксетином больных с БДР (4 работы с оценкой результатов по шкале SF-36, 7 работ – по шкале SDS, а также несколько работ с использованием шкалы EQ-5D) показал, что в дозировках 5 мг/сут и 20 мг/сут отмечалось выраженное улучшение по опроснику SF-36 (рубрика «психическое здоровье») в сравнении с плацебо. Суточная доза в 10 мг была эффективнее плацебо при оценке по EQ-5D ( $p < 0,05$ ), а также вортиоксетин в дозах 10 и 20 мг/сут ассоциировался

с улучшением оценки по шкале SDS ( $p < 0,01$ ). Обработка данных проводилась для всех включенных в работу пациентов с использованием смешанной модели для повторных измерений.

В двойном слепом рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании в фазе III с применением активного контроля [36] изучалось применение вортиоксетина у пожилых пациентов с рекуррентным БДР. Пациенты получали вортиоксетин в дозе 5 мг/сут, плацебо либо дулоксетин 60 мг/сут, выбранный в качестве активного контроля. В исследование включались пациенты старше 65 лет с установленным первичным диагнозом БДР и набравшие не менее 26 баллов по шкале MADRS, у которых текущий депрессивный эпизод продолжался не менее 4 недель, и которые перенесли, по крайней мере, один большой депрессивный эпизод в возрасте до 60 лет. Критериями исключения являлись низкий (менее 24) балл по шкале MMSE, наличие текущего психического расстройства, помимо БДР, хроническая болезнь печени, инфаркт миокарда за последние 6 месяцев, повышенное внутриглазное давление, нестабильная функция щитовидной железы, недавно перенесенное онкологическое заболевание. Не допускался также прием ряда препаратов, однако разрешались антиаритмики, определенные гипотензивные средства, ингибиторы протонной помпы и аспирин. Конечной целью исследования являлась оценка динамики баллов по шкале HAMD к 8 неделе для всех включенных в работу пациентов, которая проводилась с использованием ковариационного анализа ANCOVA для метода переноса данных последнего наблюдения вперед. Также оценивались изменения к 1, 2, 4 и 6 неделям терапии. Результаты исследования показали, что прием вортиоксетина в дозе 5 мг/сут было значительно эффективнее плацебо в отношении изменений по шкале HAMD к 8 ( $p = 0,0011$ ) и 6 ( $p = 0,024$ ) неделям, но не к 4 неделе. Дулоксетин также оказался значительно эффективнее плацебо к 8 и 6 неделям ( $p < 0,001$ ). На фоне приема вортиоксетина к 8 неделе терапии отмечалась значительная ( $p < 0,01$ ) динамика по шкалам MADRS, HAMA, CGI-S и CGI-I. Скорость наступления ремиссии и ответа на терапию в группе вортиоксетина были значительно выше, чем в группе плацебо.

В исследовании [52] сравнивалась эффективность вортиоксетина и агомелатина в качестве купирующей терапии при БДР. Для исследования отбирались пациенты с текущим депрессивным эпизодом, не купирующимся СИОЗС/СИОЗН. При этом в процессе исследования допускалась коррекция дозы препаратов (от 10 до 20 мг/сут для вортиоксетина и 25–50 мг/сут для агомелатина). В качестве конечной цели была выбрана динамика по шкале MADRS к 8 неделе терапии. Вортиоксетин оказался эффективнее агомелатина в отношении снижения баллов по шкалам MADRS ( $p < 0,01$ ), HAM ( $p < 0,001$ ), CGI-S и CGI-I ( $p < 0,01$ ). Скорость наступления ремиссии и ответа на

терапию в группе вортиоксетина были значительно выше.

В другом исследовании [75] проводилось аналогичное изучение сравнительной эффективности вортиоксетина в дозе 10 мг/сут и пролонгированной формы венлафаксина 150 мг/сут в качестве купирующей терапии у пациентов из Азии в возрасте 18–65 лет с БДР и общим баллом по шкале MADRS не менее 22. Оценивалась динамика по шкале MADRS для всех включенных в работу пациентов, при этом использовался пакет ANCOVA для метода переноса данных последнего наблюдения вперед. Было установлено, что вортиоксетин не менее эффективен, чем венлафаксин в качестве купирующей терапии. К 8 неделе исследования общий балл по шкале MADRS составил 13,6 в группе вортиоксетина и 14,8 в группе венлафаксина. В обеих группах частота ответа по MADRS к 8 неделе составила 66,5 и 61,4% соответственно, частота ремиссии – 43,1 и 41,4%. Также к 8 неделе отмечалось улучшение по шкалам HAMD, CGI, SDS и Q-LES-Q.

По данным J.-P.Boulenger и соавт. [12], вортиоксетин может применяться в качестве противорецидивной терапии у больных с БДР на этапе ремиссии. Для исследования были отобраны 400 пациентов из числа получавших вортиоксетин для купирования большого депрессивного эпизода, находящихся на момент начала исследования в состоянии ремиссии. Пациентам назначался вортиоксетин в дозах 5 и 10 мг/сут либо плацебо, результаты лечения оценивались на протяжении 24 недель. Было показано, что на фоне приема вортиоксетина ухудшение состояния наступало значительно позже (рецидив заболевания имел место у 13% больных против 26% в группе плацебо,  $p < 0,0013$ ), при этом по шкале HAMD существенных различий между вортиоксетином и плацебо не отмечалось.

По данным многочисленных исследований [1, 6, 7, 13, 23, 25, 29, 32, 34, 44, 45, 48], изучавших вортиоксетин в качестве длительной терапии (продолжительность приема препарата во всех исследованиях составила 52 нед.), отмечалось снижение баллов по шкале MADRS до 50% от первоначальных результатов, частота ответа по MADRS и частота ремиссии к 52 неделе значительно возросли. Также наблюдалась аналогичная убедительная динамика по шкале HAMD. В одном исследовании [6] из 226 пациентов, находящихся в состоянии ремиссии на момент его начала, у 9,7% развился рецидив заболевания (оценка по шкале MADRS выросла до 22 и более).

По данным, полученным автором статьи из многочисленных исследований, вортиоксетин хорошо переносится пациентами с БДР [1, 2, 6, 7, 12, 13, 23, 25, 29, 32, 34–36, 42–45, 48, 52, 68, 75]. В большинстве случаев побочные эффекты были слабо или умеренно выражены, транзиторны, не приводили к отказу от терапии и наблюдались в первые две недели лечения. В качестве наиболее частого побочного эффекта автор выделяет тошноту, особенно характерную для женщин [42,

43]. Данный побочный эффект был дозозависим, слабо или умеренно выражен, обычно возникал на первой неделе исследования и длился около двух недель [42]. В процессе купирующей терапии вортиоксетином побочные эффекты наблюдались у 42–74% больных из группы вортиоксетина и у 43–64% больных, получавших плацебо [7, 13, 29, 34, 35, 48].

В группе вортиоксетина тошнота встречалась значительно чаще, чем в группе плацебо ( $p < 0,05$ ) [7], при этом диарея чаще развивалась в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Серьезные побочные эффекты встречались в менее чем 2% случаев. Не было зарегистрировано ни одного летального исхода [7, 13, 29, 35, 48].

В исследовании с агомелатином побочные эффекты были выявлены у 54% больных из группы вортиоксетина и у 53% из группы агомелатина [52]. Чаще всего отмечалась тошнота (16 и 9%), головная боль (10 и 13%), головокружение (7 и 12%) и сонливость (4 и 8%). Отказ от терапии по причине развития побочных эффектов имел место в 6 и 8% случаев соответственно. Препараты практически не нарушали сексуальную функцию (менее 1% и 0% соответственно), не ассоциировались с суицидальным поведением. В данном исследовании серьезные побочные эффекты наблюдались в 1% случаев в группе вортиоксетина и в 2% в группе агомелатина.

После резкой отмены вортиоксетина 15 или 20 мг/сут пациенты отмечали головную боль, напряжение в мышцах, перепады настроения, вспышки гнева, головокружение и насморк в первую неделю после отмены [42], однако значительных отличий от отмены плацебо обнаружено не было [43].

У пожилых пациентов частота отказа от терапии вследствие побочных эффектов была выше, в частности, в дозе 20 мг/сут препарат вызывал тошноту (42%) и запоры (15%) [43]. В другом исследовании как минимум один побочный эффект у данной категории больных отмечался в 62% случаев в группе вортиоксетина 5 мг/сут и в 61% случаев в группе плацебо. Серьезных побочных эффектов не отмечалось, не было зафиксировано летальных исходов.

Как и при назначении других антидепрессантов в качестве купирующей терапии, необходимо помнить о риске активизации суицидального поведения и оценивать присутствие биполярности у больного. При изучении действия вортиоксетина побочные эффекты, связанные с суицидальным поведением, встречались крайне редко и не отличались по частоте от группы плацебо [7, 13, 29, 35, 48].

Сексуальная дисфункция может являться симптомом депрессии, так же как и побочным эффектом ряда препаратов. По разным данным, данное нарушение встречается у 3–5% мужчин и менее, чем у 1% женщин, получающих вортиоксетин, чаще всего в дозировке 20 мг/сут. [42] В исследовании [33] было показано, что вортиоксетин значительно эффективнее устраняет нарушения сексуальной функции, чем эсциталопрам ( $p = 0,013$ ) у пациентов с терапевтической ремис-

сией БДР, у которых данные нарушения возникли на фоне длительного приема других антидепрессантов (в том числе циталопрама, сертралина и пароксетина).

Вортиоксетин не влияет на лабораторные показатели (биохимию крови, за исключением содержания натрия, общий анализ крови и мочи), на вес и жизненно важные функции. На фоне приема вортиоксетина отмечались случаи гипонатриемии, чаще у пожилых пациентов [42, 43].

Препарат повышает риск развития серотонинового синдрома, особенно в комбинации с другими серотонинергическими средствами или лекарствами, влияющими на обмен серотонина. Противопоказан одновременный прием вортиоксетина с ингибиторами МАО, интервал между препаратами должен составлять не менее 14–21 дня.

При совместном применении вортиоксетина с аспирином, НПВС, варфарином и другими антикоагулянтами возрастает риск развития кровотечений. Также при применении антидепрессантов возможны судороги [42, 43].

Передозировка вортиоксетина может вызвать побочные эффекты [42, 43]. Однократный прием препарата в дозе 40–75 мг вызывал тошноту, головокружение, диарею, дискомфорт в области живота, генерализованный кожный зуд, сонливость и гиперемию кожных покровов [42, 43].

По данным, приводимым автором, вортиоксетин хорошо переносится при длительном применении. В статье указывается на ряд исследований, оценивавших действие препарата на протяжении 52 недель [1, 6, 23, 25, 32]. Примерно у 71–86% пациентов отмечались мягко либо умеренно выраженные побочные эффекты, чаще всего тошнота, головная боль, назофарингит и головокружение. Серьезные побочные эффекты в процессе терапии отмечались у 3–4% пациентов, и 6–11% отказались от продолжения терапии из-за побочных эффектов [1, 6, 23, 25, 32].

Таблетированная форма вортиоксетина применяется при БДР в США и ЕС [42, 43]. Для пациентов моложе 65 лет рекомендуемая начальная доза – 10 мг/сут. Принимать препарат следует один раз в день независимо от приема пищи. Доза препарата может меняться в зависимости от переносимости от 20 мг/сут до 5 мг/сут, рекомендованная продолжительность лечения – не менее 6 месяцев после исчезновения симптомов [42, 43].

Для профилактики синдрома отмены рекомендуется постепенное снижение дозы препарата (с 20–15 мг/сут до 10 мг/сут в течение одной недели с последующей отменой) [42].

Для пациентов с нарушениями метаболизма CYP2D6 не рекомендуется прием более 10 мг вортиоксетина в сутки. Следует уменьшить дозу вортиоксетина в два раза при одновременном приеме с сильным ингибитором CYP2D6 (таким как бупропион). При одновременном длительном (более 14 дней) применении с сильным индуктором цитох-

ромов (например, рифампицин) следует увеличить дозу вортиоксетина.

Препарат хорошо переносится пожилыми пациентами, однако этой категории пациентов не рекомендуется назначать больше 10 мг/сут. Этническая принадлежность, пол, нарушение функции почек и печени (от легкой до средней степени) не требуют коррекции дозы препарата.

### Место вортиоксетина в лечении большого депрессивного расстройства

Вортиоксетин – один из немногих новых антидепрессантов, появившихся за последние несколько лет. В связи со способностью связываться с различными рецепторами, он оказывает целый ряд эффектов на ЦНС, в том числе антидепрессивный, анксиолитический и ноотропный.

Препарат подтвердил свою эффективность при БДР в многочисленных клинических исследованиях, в том числе в 24-недельном исследовании в качестве препарата для профилактики рецидивов в дозе 5 и 10 мг/сут после купирующей терапии вортиоксетин, и в качестве поддерживающей терапии в 52-недельных исследованиях.

В сравнительном исследовании вортиоксетина и агомелатина у пациентов, ранее безуспешно получавших терапию СИОЗС/Н, вортиоксетин оказался более эффективным.

Европейское Медицинское Агентство опубликовало подробный научный отчет об эффективности вортиоксетина [22], в котором говорится о доказанной эффективности, как минимум, в одной дозировке в 9 из 12 исследований, а также о клинически значимом отличии от плацебо в отношении динамики по шкалам MADRS и HAM-D.

Вортиоксетин хорошо переносится, его побочные эффекты обычно слабо или умеренно выражены как

при купирующей терапии, так и при длительном применении. Чаще всего отмечалась тошнота, значительно реже (в основном при дозировке 20 мг/сут) – сексуальная дисфункция.

Препарат благоприятно влияет на когнитивные нарушения, характерные для пациентов с БДР, улучшая общий балл по шкалам RAVLT и DSST.

Необходимы дальнейшие сравнительные исследования вортиоксетина с другими антидепрессантами для определения места препарата в лечении БДР. Несмотря на имеющиеся данные по исследованиям вортиоксетина с активным контролем (дулоксетин, венлафаксин), эти исследования были недостаточно мощными, чтобы напрямую статистически сравнить препараты. В исследовании с агомелатином отбирались только пациенты, ранее получавшие СИОЗС/Н без эффекта.

В заключение, необходимо отметить, что вортиоксетин, в целом, эффективен при краткосрочном применении у пациентов с БДР, в том числе у пожилых, и эффективнее агомелатина в случаях предшествующего неэффективного лечения СИОЗС/Н. Вортиоксетин также не менее эффективен, чем венлафаксин в отношении улучшения показателей по шкалам депрессий у пациентов с БДР, проживающих на территории Азии. Он также продемонстрировал эффективность в плацебо-контролируемом исследовании в качестве противорецидивной терапии и в открытых долгосрочных исследованиях. Вортиоксетин улучшает когнитивные функции у пациентов с БДР. Он хорошо переносится, но в высоких дозах может вызывать сексуальные нарушения, однако они менее выражены, чем при приеме эсциталопрама. Вортиоксетин расширяет возможности терапии больных с БДР, и необходимо дальнейшее изучение эффективности вортиоксетина в сравнении с другими антидепрессантами, что позволит ему занять свое определенное место среди используемых препаратов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Alam M.Y., Jacobsen P.L., Chen Y. et al. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2013. Vol. 29, N 1. P. 36–44.
2. Alvarez E., Perez V., Dragheim M. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 15, N 5. P. 589–600.
3. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the treatment of major depressive disorder. 2010. <http://psychiatryonline.org/content.aspx?bookid=28&sectionid=1667485>. Accessed 19 June 2014.
4. Areberg J., Luntang-Jensen M., Sogaard B. et al. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 110, N 4. P. 401–404.
5. Areberg J., Sogaard B., Hojer A.-M. The clinical pharmacokinetics of Lu AA21004 and its major metabolite in healthy young volunteers // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2012. Vol. 111, N 3. P. 198–205.
6. Baldwin D.S., Hansen T., Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28, N 10. P. 1717–1724.
7. Baldwin D.S., 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. Vol. 22, N 7. P. 482–491.
8. Baldwin D.S., 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. Vol. 27, N 4. P. 197–207.
9. Bang-Andersen B., Ruhland T., Jorgensen M. et al. 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. Vol. 54, N 9. P. 3206–3221.
10. Bertry C., Pehrson A.L., Etiervant A. et al. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 5. P. 1115–1127.
11. Bidzan L., Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P. et al. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22, N 12. P. 847–857.
12. Boulenger J.P., Loft H., Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder // *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 2012. Vol. 26, N 11. P. 1408–1416.
13. Boulenger J.P., Loft H., Olsen C.K. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 3. P. 138–149.
14. Chen G., Lee R., Hojer A.-M. et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant // *Clin. Drug. Investig.* 2013. Vol. 33, N 10. P. 727–736.
15. Chen G., Lee R., Zhao Z. et al. A Phase 1 study to assess the effect of LU AA21004 on the steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy male subjects [abstract no. PI-84] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol.

91. Suppl. P. 39.
16. Chen G., Wang Y., Lee R.D. et al. Effects of multiple doses of Lu AA21004 on the single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of diazepam [abstract no. 1123287] // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51, N 9. P. 1350.
  17. 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. Vol. 68, N 1. P. 60–82.
  18. Dale E., Zhang H., Leiser S.C. et al. Vortioxetine (Lu AA21004) disinhibits pyramidal cell output and enhances theta rhythms and long-term plasticity in the hippocampus [abstract no. P.2.e.004] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 394.
  19. Du Jardin K.G., Jensen J.B., Sanchez C. et al. Vortioxetine dose dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonism and 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonism // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24, N 1. P. 160–171.
  20. Du Jardin K.G., Liebenberg N., Muller H. et al. Single dose vortioxetine or ketamine but not fluoxetine increases expression of neuroplasticity related genes in the rat prefrontal cortex [abstract no. P.2.e.001] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 392.
  21. Dudkowski C., Lee R., Wu R. et al. A phase 1 study to assess the effect of age, gender and race on the pharmacokinetics of single and multiple doses of Lu AA21004 in healthy subjects [abstract no. PII-48] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 91, (Suppl.) P. 69.
  22. European Medicines Agency. Vortioxetine: assessment report for an initial marketing authorization application. 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002717/WC500159447.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf). Accessed 20 June 2014.
  23. Filippov G., Christens P.F. Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder [abstract no. P.2.b.011] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23 (Suppl. 2). P. 325.
  24. Florea I., Danchenko N., Loft H. et al. The effect of vortioxetine (Lu AA21004) on health-related quality of life (HRQOL) in patients with major depressive disorder (MDD) [abstract no. PMH55] // *Value Health.* 2013. Vol. 16, N 3. P. 65.
  25. Florea I., Dragheim N., Loft H. The multimodal antidepressant Lu AA21004: open-label long-term safety and tolerability study in major depressive disorder [abstract no. P.2.c.010] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22, Suppl. 2. P. 255–256.
  26. Gaudiano B.A., Herbert J.D. Methodological issues in clinical trials of antidepressant medications: perspectives from psychotherapy outcome research // *Psychother. Psychosom.* 2005. Vol. 74, N 1. P. 17–25.
  27. Guilloux J. P., Mendez-David I., Pehrson A. et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice // *Neuropharmacology.* 2013. Vol. 73. P. 147–59.
  28. Haddjeri N., Etievant A., Pehrson A. et al. Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition [abstract no. P.2.h.002] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22, Suppl. 2. P. 303.
  29. Henigsberg N., Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P. et al. 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. Vol. 73, N 7. P. 953–959.
  30. Hojer A.M., Sogaard B., Areberg J. Investigation of the absorption profile of Lu AA21004 [abstract no. P 27] // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2011. Vol. 15. P. 25.
  31. Hvenegaard M.G., Bang-Andersen B., Pedersen H. et al. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the *in vitro* oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004 // *Drug Metab. Dispos.* 2012. Vol. 40, N 7. P. 1357–1365.
  32. Jacobsen P., Harper L., Serenko M. et al. A phase 3, long-term, open-label extension study evaluating the safety and tolerability of 15 and 20 mg vortioxetine in subjects with major depressive disorder [abstract no. 017] // 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver.
  33. Jacobsen P., Mahableshwarkar A.R., Chen Y. et al. Randomized, double-blind, head-to-head, flexible-dose study of vortioxetine vs escitalopram in sexual functioning in adults with well controlled major depressive disorder experiencing treatment-emergent sexual dysfunction [abstract no. 018] // 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver.
  34. Jacobsen P., Mahableshwarkar A.R., Serenko M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 and 20 mg in adults with major depressive disorder [abstract no. NR9-06] // In: 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18–22 May 2013; San Francisco.
  35. Jain R., Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P.L. et al. 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. Vol. 16, N 2. P. 313–321.
  36. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. 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. Vol. 27, N 4. P. 215–223.
  37. Lee R.D., Wang Y., Zhao Z. et al. Effects of multiple doses of Lu AA21004 on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin [abstract no. 1122787] // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51, N 9. P. 1346.
  38. Leiser S.C., Pehrson A.L., Robichaud P.J. et al. Preclinical studies of the multimodal antidepressant vortioxetine support a potential for improvement of cognitive functions [abstract no. M157] // *Neuropsychopharmacology.* 2012. Vol. 38 (Suppl.) P. 164–165.
  39. Li Y., Pehrson A.L., Budac D.P. et al. A rodent model of premenstrual dysphoria: progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants // *Behav. Brain Res.* 2012. Vol. 234, N 2. P. 238–247.
  40. Lundbeck H. Randomised placebo-controlled duloxetine-referenced efficacy and safety study of 2.5, 5 and 10 mg of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT00635219] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 30 June 2014.
  41. Lundbeck H. Randomised placebo-controlled duloxetine-referenced study of efficacy and safety of 15 and 20 mg of vortioxetine (Lu AA21004) in acute treatment of major depressive disorder in adults [ClinicalTrials.gov identifier NCT01140906] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 30 June 2014.
  42. Lundbeck H. Brintellix<sup>TM</sup> (vortioxetine hydrobromide tablets): US prescribing information // 2013. [http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf). Accessed 20 June 2014.
  43. Lundbeck H. Brintellix<sup>TM</sup> (vortioxetine tablets): EU summary of product characteristics. // 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002717/WC500159449.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf). Accessed 20 June 2014.
  44. Mahableshwarkar A., Jacobsen P.L., Serenko M. A duloxetine-referenced fixed dose study comparing efficacy and safety of 2 vortioxetine doses in the acute treatment of adult patients with MDD [abstract no. NR9-01] // 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18–22 May 2013; San Francisco.
  45. Mahableshwarkar A., Jacobsen P.L., Serenko M. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder [abstract no. NR9-02] // 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; 18–22 May 2013; San Francisco.
  46. Mahableshwarkar A., Zajecka J., Jacobson W. et al. Efficacy of vortioxetine on cognitive function in adult patients with major depressive disorder: results of a randomized, double-blind, active-referenced, placebo-controlled trial [abstract no. 016] // 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 22–26 June 2014, Vancouver.
  47. Mahableshwarkar A., Jacobsen P.L., Chen Y. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder // *Int. J. Clin. Pract.* 2014. Vol. 68, N 1. P. 49–59.
  48. Mahableshwarkar A., Jacobsen P.L., Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29, N 3. P. 217–226.
  49. Mahableshwarkar A., Jacobsen P.L., Serenko M. et al. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder // *Hum. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 64–72.
  50. Mayer M., Xie J., Serenko M. Effect of formulation and food on the pharmacokinetics of Lu AA21004 in healthy subjects [abstract no. PII-49] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 91, Suppl. P. 69–70.
  51. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. doi:10.1017/S1461145714000546.
  52. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H. et al. A randomized, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenalin reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine // *Hum. Psychopharmacol.* 2014. doi:10.1002/hup.2424.
  53. Mork A., Brennum L., Fallon S. et al. Pharmacological profile of Lu AA21004, a novel multi-target drug for the treatment of mood disorders [abstract no. P.2.d.017] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. Vol. 19, Suppl. P. 439.
  54. Mork A., Montezinho L.P., Miller S. et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 105. P. 41–50.

55. Mork A., Pehrson A., Brennum L.T., et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 340, N 3. P. 666–675.
56. Naik H., Chan S., Vakilynejad M. et al. A population pharmacokinetic (pk)-pharmacodynamic (pd) meta-analysis of vortioxetine (Lu AA21004) in patients with major depressive disorder (MDD) [abstract no. NR9-03 plus poster] // 166th Annual Meeting of the American Psychological Association; 18–22 May 2013; San Francisco.
57. Pehrson A., Li Y., Haddjeri N. et al. Vortioxetine, a novel multimodal antidepressant, modulates GABA and glutamate neurotransmission via serotonergic mechanisms [abstract no. P.1.g.014] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, Suppl. 2. P. 196–197.
58. Pehrson A., Plath N., Sanchez C. Vortioxetine (LU AA21004), an investigational multimodal antidepressant, reverses executive function deficits in rats treated subchronically with PCP [abstract no. NR11-56] // 166th annual meeting of the American Psychiatric Association; 18–22 May 2013; San Francisco.
59. Pehrson A.L., Cremers T., Bertry C. et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters—a rat microdialysis and electrophysiology study // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, N 2. P. 133–145.
60. Richelson E. Multi-modality: a new approach for the treatment of major depressive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 6. P. 1433–1442.
61. Riga M.S., Celada P., Sanchez C. et al. Role of 5-HT<sub>3</sub> receptors in the mechanism of action of the investigational antidepressant vortioxetine [abstract no. P.2.e.003] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, Suppl. 2. P. 393–394.
62. Rothschild A.J., Mahableshwarkar A.R., Jacobsen P. et al. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 22, N 12. P. 858–866.
63. Sanchez C., Pehrson A.L., Bertry C. et al. Vortioxetine (LU aa21004), an investigational multimodal antidepressant: differentiation from currently used antidepressants in preclinical rodent models [abstract] // *Biol. Psychiatry.* 2013. Vol. 9 (Suppl. 1) P.106–107.
64. Sanchez C. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant // *Neurotherapeutics.* 2012. Vol. 9, N 3. P. 681–682.
65. Servier. Valdoxan (agomelatine tablets): EU summary of product characteristics // 2009. <http://valdoxan.com/sites/default/files/Valdoxan%20SPC.pdf>. Accessed 20 June 2014.
66. Stenkrona P., Halldin C., Lundberg J. 5-HTT and 5-HT<sub>1A</sub> receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, N 10. P. 1190–1198.
67. Takeda. Efficacy and safety study of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT01163266] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 20 June 2014.
68. Takeda. Efficacy and safety study of vortioxetine (Lu AA21004) for treatment of major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT01255787] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 20 June 2014.
69. Takeda. Efficacy study of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT00735709] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 7 July 2014.
70. Takeda. Safety and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in adults with major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT01153009] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 20 June 2014.
71. Takeda. Safety and efficacy study of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder [ClinicalTrials.gov identifier NCT01179516] // US National Institutes of Health, ClinicalTrials.gov. 2013. <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed 20 June 2014.
72. Thase M.E., Mahableshwarkar A., Dragheim M. The efficacy of vortioxetine vs. placebo in the treatment of adults with major depressive disorder: patient level data from 10 short-term studies and a meta-analysis [abstract no. T142] // *Neuropsychopharmacology.* 2013. Vol. 38 (Suppl.) P. 363–364.
73. Theunissen E.L., Street D., Hojer A.M. 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. Vol. 93, N 6. P. 493–501.
74. Trivedi M.H., Rush A.J., Wisniewski S.R. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163, N 1. P. 28–40.
75. Wang G., Gislum M., Filippov G. Randomised, double-blind study of vortioxetine versus venlafaxine in adults with major depressive disorder (MDD) [abstract no. 033] // 29th CINP World Congress of Neuropsychopharmacology; 22–26 June 2014; Vancouver.
76. Wang Y., Munsaka M., Serenko M. et al. Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of Lu AA21004 and its metabolites in subjects with and without hepatic impairment [abstract no. PIII-13] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 89, Suppl. 1. P. 71.
77. Wang Y., Nomikos G.G., Karim A. et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2013. Vol. 2, N 4. P. 298–309.
78. Whiting D., Cowen P.J. Drug information update: agomelatine // *Psychiatr. Online.* 2013. Vol. 37. P. 356–358.
79. Wilson S., Buchbjerg J., Hojer A.M. et al. Effects of vortioxetine versus paroxetine on polysomnography in man: a pharmacokinetic/pharmacodynamic study [abstract no. P.1.g.013] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 23, Suppl. 2. P. 195–196.

## О.В. БУКОВСКАЯ. РАСШИРЕННЫЙ РЕФЕРАТ СТАТЬИ К.П.ГАРНОК-ДЖОНС ВОРТИОКСЕТИН: ОБЗОР ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ БОЛЬШОМ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Статья посвящена обзору данных многочисленных исследований по новому антидепрессанту – ингибитору транспортера серотонина вортиоксетину (Бринтелликс®), который к настоящему времени уже одобрен в США и ЕС для лечения большого депрессивного расстройства (БДР) у взрослых. В статье рассматриваются фармакологические свойства таблетированной формы вортиоксетина, а также его клиническая эффективность и переносимость у данной категории больных. Вортиоксетин эффективен у пациентов с БДР на этапе купирующей терапии (в том числе у пожилых), при профилактике обострений, в качестве препарата для противорецидивной терапии, а также в открытых долго-

срочных исследованиях. Препарат способствует улучшению когнитивных функций у пациентов с БДР. Вортиоксетин хорошо переносится, но в максимальных дозах ассоциируется со значительными нарушениями сексуальной функции. При этом он в большей степени, чем эсциталопрам, улучшает сексуальную функцию, нарушенную на фоне применения других препаратов у больных с БДР. Вортиоксетин расширяет диапазон возможностей лечения больных с БДР, и дальнейшие исследования его сравнительной эффективности относительно других антидепрессантов позволяют уточнить место препарата в арсенале средств лечения БДР.

**Ключевые слова:** вортиоксетин, депрессия, психофармакотерапия.

## O.V. BUKOVSKAYA. EXTENDED RESUME OF GARNOCK-JONES K.P. THE USE OF VORTIOXETINE IN THE TREATMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: A REVIEW

The article assesses multiple studies of a new antidepressant vortioxetine, a serotonin (5-HT) transporter inhibitor approved in the US and the EU for the treatment of adult patients with major depressive disorder (MDD). The article reviews the pharmacological properties of oral vortioxetine and its clinical efficacy and tolerability in these patients. Vortioxetine is generally efficacious in patients with MDD in acute treatment trials (including elderly patients), in a relapse-prevention trial, and in open-label extension trials. It is associated with improved cognitive function in patients with MDD. The

drug is well tolerated, but is associated with significantly increased sexual dysfunction at the highest dosage. However, vortioxetine was shown to improve previous-treatment-emergent sexual dysfunction in patients with well-treated MDD. Vortioxetine extends the available treatment options for patients with MDD, and further investigation of its comparative efficacy versus other antidepressants will allow to specify its position among the treatment options.

**Key words:** vortioxetine, depression, psychopharmacotherapy.

**Буковская Оксана Владимировна** – аспирант отдела внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: boukovskaya@mail.ru