

ВОРТИОКСЕТИН: МЕХАНИЗМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина

*ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П.Сербского» Минздрава России,
НИИН, лаборатория психофармакологии*

Депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств в современном мире. Несмотря на прогресс психофармакологии за последние десятилетия, вероятность достижения ремиссии при применении первого антидепрессанта составляет лишь 35–45% [80]. Даже в случае желаемого терапевтического ответа переносимость современных антидепрессантов зачастую определяет недостаточную приверженность пациентов лечению в долгосрочной перспективе [47, 50]. Учитывая то, что у значительной части пациентов не удается добиться оптимального результата, клиническая потребность в разработке антидепрессантов с новым механизмом действия по-прежнему остается очень высокой [2, 65].

Основные симптомы депрессии можно разделить на три группы: физические, эмоциональные и когнитивные. Роль когнитивных симптомов зачастую недооценивается, по этой причине когнитивной дисфункции не уделяется должного внимания в процессе терапии депрессии. В то же время, когнитивные расстройства, ассоциированные с депрессией, не только в значительной степени определяют качество жизни пациентов, но и влияют на их социальную, профессиональную и семейную состоятельность [13, 85]. У многих пациентов когнитивная дисфункция развивается задолго до манифестации клинических симптомов депрессии и продолжается в течение многих лет после достижения ремиссии, усугубляясь с каждым новым перенесенным депрессивным эпизодом [48]. Такая обособленная клиническая динамика, а также низкая чувствительность к тимоаналептической терапии [65] позволяют рассматривать когнитивные и аффективные нарушения как независимые клинические проявления депрессии. Даже в ремиссии пациентов по-прежнему могут беспокоить трудности концентрации внимания, вербализации мыслей, рассеянность, ухудшение памяти, медлительность, сложности с принятием решений, планированием дел и досуга, трудности с поддержанием и расширением социальных связей, проблемы с доведением дел до конца, откладывание

важных дел на потом, избегание трудностей, низкая фрустрационная толерантность, снижение творческих способностей и волевой дефицит. Таким образом, достижение ремиссии отнюдь не означает достижения функционального выздоровления – возвращения пациента к тому наиболее работоспособному и активному уровню функционирования, который предшествовал дебюту депрессии [13, 27, 48, 78, 85].

Недавно одобренный в РФ антидепрессант вортиоксетин (бринтелликс) – представитель нового фармакологического класса антидепрессантов с мультимодальным механизмом действия. Вортиоксетин эффективен у пациентов, не ответивших на терапию СИОЗС(Н), и обладает дополнительным независимым прокогнитивным действием. Вортиоксетин является антидепрессантом сбалансированного действия и не вызывает астенических нарушений. Фармакологический профиль вортиоксетина также определяет его лучшую переносимость по сравнению с другими современными антидепрессантами по ряду параметров. В частности, вортиоксетин не нарушает сексуальные функции, не влияет на способность управлять транспортным средством, не имеет синдрома отмены, не провоцирует расстройства сна и не вызывает увеличения массы тела при длительном применении. Таким образом, применение вортиоксетина предоставляет новую возможность повышения качества проводимого лечения и улучшения приверженности долгосрочной терапии, направленной на достижение полного функционального выздоровления.

Настоящая работа посвящена обзору механизма действия и эффектов вортиоксетина, наблюдавшихся в доклинических и клинических исследованиях.

Фармакологические свойства вортиоксетина

Вортиоксетин обладает фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов. Он ингибирует серотониновый транспортер (SERT) и связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов:

5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇. В отношении 5-HT_{1A} рецептора вортиоксетин выступает в роли полного агониста (эффективность агонизма E_{max}=96% от серотонина), в отношении 5-HT_{1B} – в роли функционального антагониста (частичного агониста с низкой E_{max}=22% от серотонина) и в отношении 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторов – в роли антагониста. Основные фармакодинамические и фармакокинетические характеристики вортиоксетина представлены в табл. 1.

Таблица 1

Фармакологические свойства вортиоксетина

ФАРМАКОДИНАМИКА		
Мишень	Активность	Аффинность (K _i , нМ)
SERT	ингибитор	1,6
5-HT _{1A}	полный агонист	15
5-HT _{1B}	частичный агонист (функциональный антагонист)	33
5-HT _{1D}	антагонист	54
5-HT ₃	антагонист	3,7
5-HT ₇	антагонист	19
ФАРМАКОКИНЕТИКА		
Биодоступность	75%	
Влияние приема пищи на фармакокинетику	отсутствует	
T _{max}	7-11 ч	
T _{1/2}	66 ч	
C _{ss} – равновесная плазменная концентрация	2 недели	
Связь с белками	98 – 99%	
Активные метаболиты	нет	
Метаболизм	преимущественно CYP2D6	
Активность CYP ₄₅₀	не ингибирует, не индуцирует	
Sanchez et al. [69]		

Вортиоксетин имеет линейную фармакокинетику в диапазоне доз от 2,5 до 75 мг/сут. Метаболизируется до неактивных метаболитов с участием изоферментов CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 и CYP2B6. Наибольшее значение имеет CYP2D6, что необходимо учитывать при совместном применении с мощными ингибиторами этого изофермента. Сам вортиоксетин не ингибирует никакие изоферменты цитохрома P450.

Зависимость между дозой вортиоксетина, его плазменной концентрацией и степенью занятости SERT изучалась с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у здоровых добровольцев

в диапазоне доз от 2,5 до 60 мг/сут [4, 77]. Средняя степень занятости (оккупированности) SERT после многократного введения (в состоянии равновесной плазменной концентрации) составляла 50% для дозы 5 мг/сут, 65% для дозы 10 мг/сут и >80% для дозы 20 мг/сут. Согласно данным клинических исследований, антидепрессивная эффективность вортиоксетина наблюдается, начиная с дозы 5 мг/сут. В то же время для развития антидепрессивного действия в случае СИОЗС и СИОЗСН необходимо достичь степени занятости SERT не менее, чем на 80% [52]. Эта разница отражает вклад рецепторного взаимодействия вортиоксетина в его клиническую эффективность. Сопоставляя рецепторные аффинности (табл. 1) с данными ПЭТ, можно ожидать, что все мишени будут заняты вортиоксетинем лишь в верхнем диапазоне терапевтических доз. В низких дозах вортиоксетин значительно оккупирует лишь SERT и 5-HT₃ рецепторы [68].

Проблемы номенклатуры в современной психофармакологии

Современная классификация психофармакологических агентов не является оптимальной и уже не отражает прогресса, достигнутого в понимании клинической актуальности их фармакодинамического профиля [87]. Проблема совершенствования номенклатуры встает все острее и в связи выходом на рынок препаратов с новыми механизмами действия. Разработка классификации психотропных средств, связывающей фармакодинамику с клиническими эффектами, является непростой задачей. Эта амбициозная инициатива осуществляется Европейской (ECNP), Американской (ACNP), Азиатской (AsCNP), Международной (CINP) коллегиями нейропсихофармакологии и Международным союзом фармакологии (IUPHAR) в сотрудничестве с представителями фарминдустрии. В разрабатываемой «NbN»-номенклатуре [Neuroscience-based Nomenclature], классификация производится только по фармакологическим мишеням и механизму действия (см. nbomenclature.org), что принципиально отличает ее от действующей нозологически-ориентированной номенклатуры ВОЗ.

С целью совершенствования номенклатуры, инициативной группой из представителей ECNP, ACNP, AsCNP и CINP было проведено несколько опросов профильных специалистов. Опросы проводились в рамках специализированных сессий трех международных конгрессов (ECNP в 2011 г. в Париже и в 2012 г. в Вене, а также EPA в 2012 г. в Праге) и одного интернет опроса. В общей сложности было опрошено 1 232 специалиста (психиатры, неврологи, нейробиологи, фармакологи и др.). Вопросы касались адекватности существующих и предлагаемых терминов, механизмов действия психотропных средств и др. [86]. Для двух антидепрессантов, одновременно воздействующих на обратный

захват и рецепторы серотонина, были предложены разные термины. Для вилазодона, являющегося частичным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов и ингибитором обратного захвата серотонина, был выбран термин SPARI – Serotonin Partial Agonist Reuptake Inhibitor (парциальный агонист и ингибитор обратного захвата серотонина). Для вортиоксетина ввиду множества каскадных эффектов на другие нейромедиаторные системы был выбран термин «мульти-модальный нейротрансмиттерный энхансер (усилитель)» [multimodal neurotransmitter enhancer] [86].

Представленная на сайте nbomenclature.org информация пока во многом противоречива и требует терминологического уточнения. Согласно представленной на данный момент информации выделяют 10 модальностей. Мультимодальным считается фармакологический агент, механизм действия которого укладывается более чем в три модальности. Так, для механизма действия вортиоксетина актуальными являются пять модальностей: 1) ингибирование обратного захвата: SERT, 2) блокирование ионного канала: 5-HT₃ рецептор, 3) агонизм: 5-HT_{1A} рецептор, 4) частичный агонизм: 5-HT_{1B} рецептор и 5) антагонизм: 5-HT_{1D} и 5-HT₇ рецепторы.

Механизм действия вортиоксетина

Влияние вортиоксетина на динамические характеристики нейротрансмиссии. Повышение синаптического уровня нейромедиатора возможно за счет влияния на несколько динамических характеристик нейротрансмиссии:

1) *синаптический клиренс* – скорость «очистения» синаптической щели от нейромедиатора, например, за счет его обратного захвата;

2) *синаптический выброс* – количество высвобождающегося нейромедиатора в момент прохождения импульса;

3) *частота импульсов* – количество «выбросов» нейромедиатора в единицу времени (частота разряда нейрона).

Эти характеристики для образного понимания можно обозначить как «длительность», «мощность» и «интенсивность» нейротрансмиссии. Эти динамические характеристики взаимосвязаны по принципу отрицательной обратной связи. Таким образом, усиление нейротрансмиссии за счет одних динамических характеристик приводит к ее снижению за счет других. Например, унимодальные антидепрессанты, такие как СИОЗС, повышают уровень нейромедиатора, снижая его синаптический клиренс. Это, в свою очередь, увеличивает его воздействие на 5-HT_{1D} и 5-HT_{1B} рецепторы, локализующиеся на пресинаптической мембране серотонинергических нейронов. 5-HT_{1B/D} рецептор сопряжен с ингибиторным G-белком (Gi) и тормозит высвобождение серотонина. Воздействуя на другие подтипы 5-HT рецепторов, в том числе расположенные на ГАМКергических нейронах, серотонин ингибирует серотони-

нергические нейроны дорсального ядра шва (DRN) и снижает частоту их спонтанных разрядов [8, 63, 64, 75]. Таким образом, активация контуров отрицательной обратной связи предотвращает возможность повышения серотонинергической трансмиссии под действием СИОЗС выше определенного предельного уровня, когда дальнейшее повышение дозы уже не сопровождается приростом концентрации серотонина в синаптической щели (эффект насыщения SERT).

В соответствии с приведенными динамическими характеристиками нейротрансмиссии, фармакологические мишени вортиоксетина можно разделить на 3 группы: 1) серотониновый транспортер (SERT); 2) 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} рецепторы; 3) 5-HT_{1A}, 5-HT₃, 5-HT₇ рецепторы.

5-HT_{1D} рецептор является пресинаптическим ауторецептором, выполняющим роль отрицательной обратной связи в серотонинергическом синапсе, а 5-HT_{1B}, кроме того, еще и пресинаптическим гетерорецептором, опосредующим ингибиторное влияние серотонина на нейротрансмиссию в других моноаминергических и холинергических синапсах. Далее мы подробно рассмотрим механизм влияния вортиоксетина на частоту разряда нейронов и роль 5-HT_{1A}, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторов в регуляции моноаминергической (серотонин, норадреналин, дофамин, гистамин) и холинергической нейротрансмиссии в коре головного мозга и гиппокампе.

«Сетевые» эффекты вортиоксетина. Частота спонтанных разрядов отдельно взятого нейрона в каждый конкретный момент времени зависит от результата суммации возбуждающих и тормозных ионных токов на его мембране. Активация ГАМКергических «входов» снижает, а глутаматергических – повышает вероятность генерации потенциала действия нейроном. Таким образом, снижение частоты разряда (торможение) нейрона происходит как в результате повышения активности ГАМКергических, так и в результате снижения активности глутаматергических входов. Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС. Пирамидные нейроны представляют обширную популяцию глутаматергических нейронов коры головного мозга и гиппокампа. Различные подтипы пирамидных нейронов неокортекса образуют многочисленные связи с соседними нейронами и другими регионами коры головного мозга, осуществляя интеграцию поступающей информации [64]. Префронтальная кора (PFC) является частью неокортекса, обеспечивающей когнитивные функции, включая обучение, оперативную память, внимание, прогнозирование/планирование, а также целенаправленность и гибкость поведения [63]. Помимо этого, пирамидные нейроны глубоких слоев PFC посылают возбуждающие эфференты в подкорковые и стволовые структуры, где они образуют синапсы на телах и дендритах моноаминергических и холинер-

гических нейронов [63, 64]. Функцией этих нисходящих возбуждающих пирамидных влияний является поддержание достаточного уровня активности моноаминергических нейронов в покое. Активность пирамидных нейронов регулируется обширной популяцией ГАМКергических нейронов, локализующихся в более высоких слоях коры. ГАМКергические интернейроны ПФС являются гетерогенной популяцией нервных клеток, по-разному модулирующих активность пирамидных нейронов [15, 63]. Многочисленные разновидности вставочных ГАМКергических нейронов коры можно разделить на две основные популяции – экспрессирующие (PV+) и не экспрессирующие (PV–) белок парвальбумин [63]. Каждый PV+ интернейрон иннервирует порядка 200–1000 пирамидных нейронов [76]. PV+ интернейроны имеют регулярный паттерн биоэлектрической активности и образуют сети. Их функцией является не торможение, а синхронизация спайковой активности в группах пирамидных нейронов в пределах функциональных модулей, что приводит к генерации гамма-ритма, который рассматривается многими исследователями как механизм интеграции результатов обработки информации, выполняемых локальными участками мозга, определяющий, в частности, объем оперативной памяти [12, 26]. Другой многочисленной и гетерогенной популяцией ГАМКергических нейронов неокортекса являются PV– интернейроны. Они имеют нерегулярный характер биоэлектрической активности и оказывают тормозное влияние на пирамидные нейроны [63].

Прежде чем рассматривать влияние вортиоксетина на частоту разряда моноаминергических и холинергических нейронов, напомним о реципрокном характере отношений серотонинергической системы с другими моноаминергическими системами головного мозга [22, 79]. В частности, неспецифическое потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС приводит к снижению уровня норадреналина и дофамина в коре головного мозга и лимбических структурах. Такой ингибиторный характер влияния серотонинергической системы определяется принципом строения этих нейронных сетей, предусматривающим наличие тормозного ГАМКергического звена в структуре контуров, соединяющих серотонинергический и катехоламинергический нейроны (рис. 1).

Локальные ГАМКергические интернейроны ствола мозга экспрессируют возбуждающие серотониновые рецепторы и непосредственно иннервируют тела моноаминергических нейронов. На уровне коры головного мозга и гиппокампа ингибиторное влияние серотонина на моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию опосредуется возбуждением PV– интернейронов, что приводит к торможению пирамидных нейронов. Кроме того, PV– интернейроны образуют тормозные аксо-аксо-

нальные синапсы на моноаминергических и холинергических терминалях, подавляя процесс экзоцитоза нейромедиатора (рис. 1).

Также следует отметить, что 5-НТ3 и 5-НТ7 рецепторы экспрессируются некоторыми локальными ГАМКергическими интернейронами ствола мозга и схожим образом контролируют активность моноаминергических и холинергических нейронов [7, 24, 31, 63].

Таким образом, ингибиторное влияние серотонина на частоту разряда моноаминергических и холинергических нейронов происходит как в результате повышения активности ГАМКергических, так и в результате снижения активности глутаматергических входов.

Влияние серотонина на нейрон может быть как возбуждающим (через 5-НТ2, 5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ6 и 5-НТ7 рецепторы), так и ингибиторным (через 5-НТ1 и 5-НТ5 рецепторы), в зависимости от его рецепторного фенотипа. Кроме того, аффинность серотонина к различным подтипам серотониновых рецепторов сильно различается. Так, например, наиболее высокую аффинность серотонин имеет к 5-НТ1А рецепторам. В то же время, его аффинность к 5-НТ2А рецепторам в 2–6 раз, а к 5-НТ3 – на несколько порядков [63] ниже. Таким образом, возбуждающим или тормозным действием будет обладать серотонин на конкретный нейрон, зависит не только от соотношения тормозных и возбуждающих подтипов рецепторов на его мембране, но и от внеклеточной концентрации серотонина [74].

Электрофизиологические исследования показывают, что результирующий эффект серотонина на активность PV– интернейронов – возбуждающий, а пирамидных – ингибиторный. Так, показано, что хроническое введение СИОЗС повышает активность ГАМКергической и снижает – глутаматергической нейротрансмиссии [29, 74]. В отличие от СИОЗС, введение вортиоксетина, напротив, снижает активность PV– интернейронов и повышает активность пирамидных нейронов [18, 64, 74] (см. рис. 2). Такое диаметрально противоположное влияние вортиоксетина и СИОЗС на активность глутаматергических эфферентов ПФС и гиппокампа, по-видимому, связано с его антагонизмом в отношении 5-НТ3 и агонизмом в отношении 5-НТ1А рецепторов, которые располагаются на телах и дендритах PV – интернейронов. Показано, что ГАМКергические интернейроны гиппокампа экспрессируют также 5-НТ7 рецепторы [82]. В ПФС также наблюдается высокий уровень экспрессии 5-НТ7 рецепторов, причем максимальная экспрессия наблюдается в слоях I–III. Здесь и располагаются PV– ГАМКергические интернейроны [58]. Паттерн экспрессии 5-НТ7 рецепторов в слоях префронтальной коры очень схож с паттерном экспрессии 5-НТ3 рецепторов, максимальная плотность которых также наблюдается в слоях I – III [25, 55, 66]. Это дает основания пред-

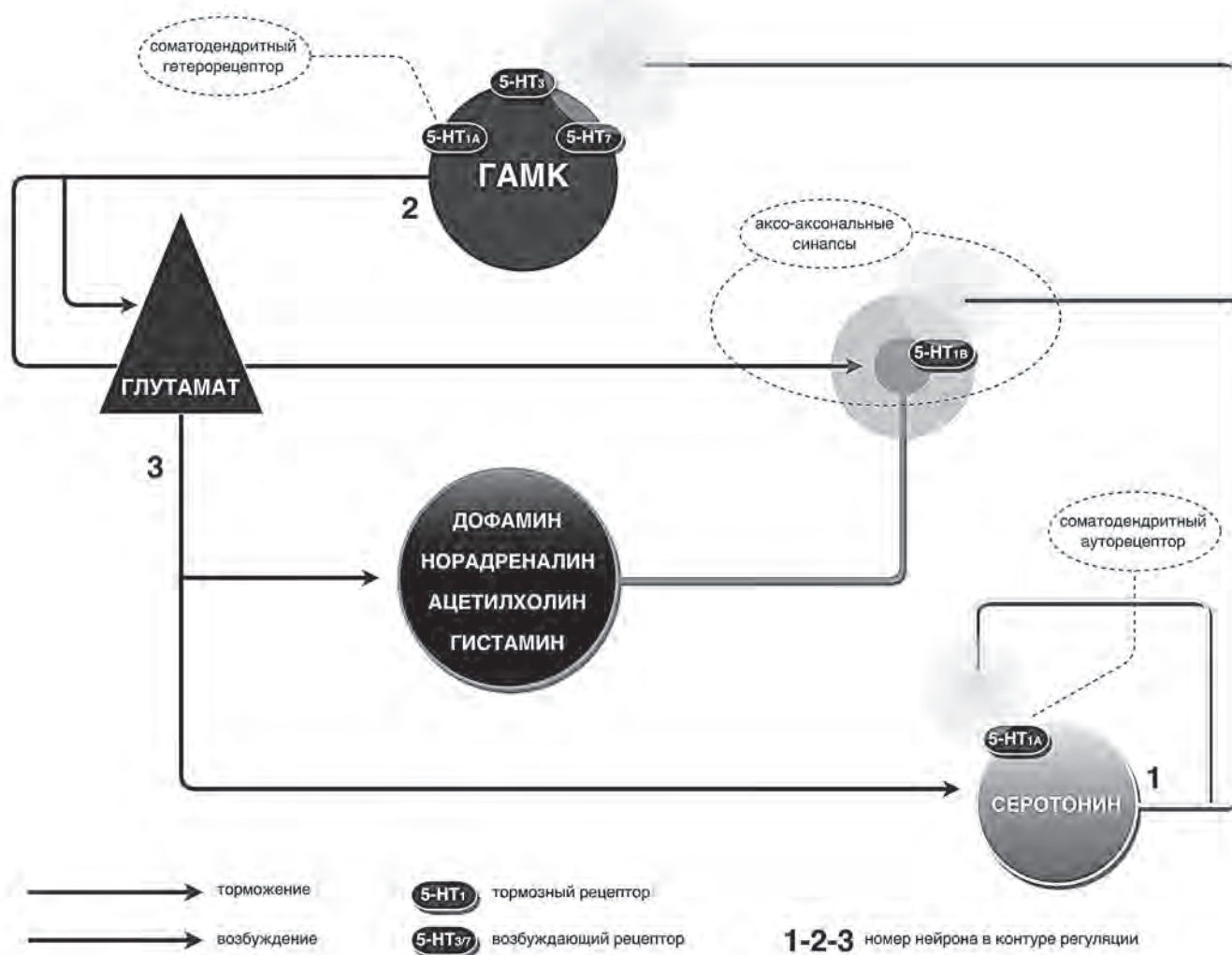


Рис. 1. Принципиальная схема взаимодействия серотонинергической системы с другими моноаминергическими и холинергическими системами головного мозга.

Примечания: Ингибиторное влияние серотонинергической системы на дофаминергическую, норадренергическую, гистаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в PFC и гиппокампе осуществляется, по крайней мере, через 3 нейронных контура. Для простоты их можно обозначить как 1-, 2- и 3-нейронный.

1-нейронный контур: серотонинергические нейроны образуют тормозные аксо-аксональные синапсы на пресинаптических окончаниях и ингибируют высвобождение дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина за счет активации ингибиторных пресинаптических 5-НТ_{1В} гетерорецепторов;

2-нейронный контур: через возбуждающие 5-НТ₂, 5-НТ₃ и 5-НТ₇ рецепторы, серотонинергические нейроны активируют тормозные ГАМКергические интернейроны в коре, гиппокампе и подкорковых моноаминергических ядрах. В PFC эти интернейроны образуют тормозные аксо-аксональные синапсы и ингибируют высвобождение перечисленных нейромедиаторов за счет активации ГАМК рецепторов, локализующихся на пресинаптических терминалях. На уровне ствола мозга, ГАМКергические интернейроны образуют тормозные синапсы на телах моноаминергических нейронов, снижая их активность;

3-нейронный контур: в PFC и гиппокампе активация серотонином PV⁻ интернейронов вызывает торможение пирамидных нейронов и снижает их фоновое возбуждающее влияние на частоту разряда соответствующих нейронов моноаминергических и холинергических нейронов.

полагать схожий паттерн распределения этих рецепторов и в популяциях ГАМКергических нейронов.

Эффект серотонина на активность ГАМКергических PV-интернейронов можно представить в виде результирующей возбуждающих и ингибиторных мембранных токов, вызванных активацией соответствующих рецепторов. В случае СИОЗС, возбуждающее влияние серотонина за счет стимуляции 5-НТ₃ и 5-НТ₇ рецепторов преобладает над ингибиторным эффектом стимуляции 5-НТ_{1А} рецепторов [74]. В случае же вортиоксетина, 5-НТ₃

и 5-НТ₇ рецепторы заблокированы и равновесие смещается в сторону ингибиторных эффектов активации 5-НТ_{1А} рецепторов (рис. 2), во-первых, за счет прямого агонизма самого вортиоксетина и, во-вторых, за счет повышения уровня серотонина в результате ингибирования его обратного захвата и дезингибирования высвобождения. Устранение тормозного влияния ГАМКергических PV-интернейронов на пирамидные нейроны усиливает их нисходящее активирующее влияние на ствольные и подкорковые моноаминергические

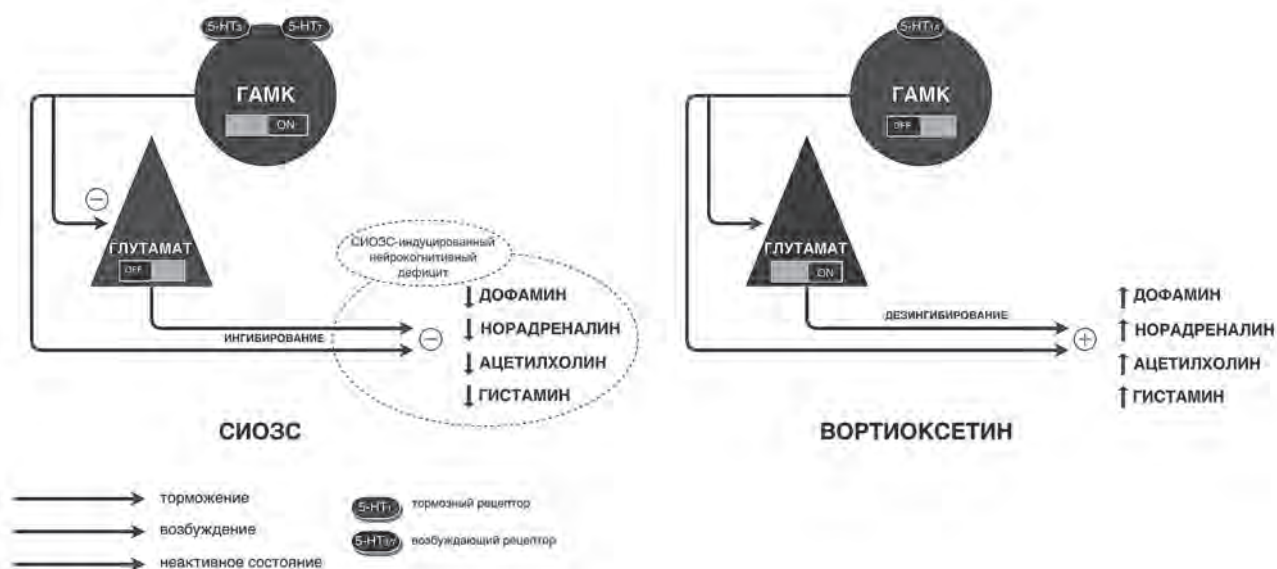


Рис. 2. Влияние СИОЗС и вортиоксетина на баланс ГАМКергической и глутаматергической нейротрансмиссии

и холинергические нейроны. Таким образом, в результате синергизма между блокадой 5-НТ₃, 5-НТ₇ и стимуляцией 5-НТ_{1А} рецепторов вортиоксетином, уровень четырех прокогнитивных нейромедиаторов – дофамина, норадреналина, гистамина и ацетилхолина в РРС и гиппокампе повышается, а не снижается, как в случае СИОЗС [74–76].

Ингибиторное влияние серотонина на уровень центральной катехоламинергической и холинергической нейротрансмиссии подтверждается и клинически. Общая неспецифическая активация серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС часто сопровождается развитием нейрокогнитивного дефицита, проявляющегося когнитивными нарушениями и эмоционально-волевым дефицитом. В недавней работе D.Роровиc и соавт. [65] исследовалась когнитивная переносимость длительного применения СИОЗС у пациентов с депрессивным и тревожным расстройством (с хорошим ответом на терапию). Более 20% пациентов сообщили о наличии когнитивных, аффективных и мотивационных симптомов, включая упадок сил, апатию, невнимательность, трудности концентрации внимания и нарушения памяти. Эти нарушения у большей части пациентов имели умеренную или тяжелую степень. Значимых различий в частоте симптомов между группой депрессивных и тревожных пациентов не наблюдалось, поэтому данные симптомы не являлись резидуальными симптомами депрессии, а были характерным побочным эффектом СИОЗС. Учитывая тот факт, что в данное исследование включались только пациенты с полным и стойким ответом на монотерапию СИОЗС, авторы полагают, что данные симптомы могут представлять еще большую актуальность для пациентов с неполным ответом на СИОЗС [65]. Помимо работы D.Роровиc и соавт. [65], нам удалось найти ряд других публикаций, описыва-

ющих симптомы дефицита положительных эмоций и апатии, развивающихся в результате применения СИОЗС, в виде притупления как отрицательных так и положительных эмоций (радости, удивления, интереса, творческого вдохновения), снижения уверенности в себе, эмпатии, а также энергетического и гедонического потенциала. Следует еще раз подчеркнуть, что для данного синдрома характерна манифестация симптомов после начала применения СИОЗС, прямая зависимость выраженности симптомов от дозы и полное разрешение после отмены или снижения дозы СИОЗС.

Вортиоксетин, в отличие от СИОЗС, дозозависимо повышает внеклеточный уровень дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе, но не в стриатуме [56, 57, 62]. В дополнение к этому, вортиоксетин также повышает внеклеточный уровень гистамина в медиальной префронтальной коре [57]. В соответствии с приведенными выше данными, показано, что вортиоксетин значительно превосходит СИОЗС по влиянию на нейропластичность/нейрогенез и процесс ветвления дендритов в гиппокампе [69].

Влияние вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию. Влияние вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию заслуживает отдельного рассмотрения. Оно складывается из прямого воздействия вортиоксетина на серотонинергический синапс и сетевого эффекта его взаимодействия с 5-НТ_{1А}, 5-НТ₃ и 5-НТ₇ рецепторами.

Как было сказано выше, 5-НТ_{1В} и 5-НТ_{1D} ауторецепторы, локализующиеся на серотонинергических нервных терминалах, выполняют функцию отрицательной обратной связи в масштабах синапса, угнетая высвобождение медиатора. Показано, что комбинация антагониста 5-НТ_{1В} рецепторов и СИОЗС приводит к более выраженному повы-

шению уровня серотонина в префронтальной коре, чем введение одного лишь СИОЗС [21]. Аналогичным образом антагонисты 5-HT_{1D} рецепторов потенцируют серотонинергический эффект СИОЗС [67]. В соответствии с этим, вортиоксетин вызывает более выраженное повышение уровня серотонина в сравнении с СИОЗС за счет потенцирования его высвобождения [63, 73].

Соматодендритные 5-HT_{1A} гетерорецепторы, локализованные в коре, гиппокампе и стриатуме, являются главным подтипом серотониновых рецепторов, ответственным за развитие антидепрессивного ответа на СИОЗС. Селективные агонисты постсинаптических 5-HT_{1A} гетерорецепторов оказывают быстрое и выраженное антидепрессивное действие [9, 16, 46]. Другой, не менее важной популяцией 5-HT_{1A} рецепторов, являются соматодендритные ауторецепторы, локализующиеся на телах и дендритах серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва (DRN). Известно, что значимое ингибирование обратного захвата серотонина достигается уже через несколько часов после начала применения СИОЗС, тем не менее, развитие антидепрессивного эффекта обычно отсрочено на 2–3 недели. Это объясняется тем, что повышение уровня серотонина в переднем мозге, которое должно происходить в результате ингибирования его обратного захвата, компенсируется гомеостатическим снижением частоты разряда серотонинергических нейронов DRN. Аксоны серотонинергических нейронов дают возвратные ветви, заканчивающиеся синапсами на собственных телах и дендритах. Эти ветви выполняют гомеостатическую функцию отрицательной обратной связи, препятствующей повышению серотонинергической нейротрансмиссии. Показано, что экспрессия SERT в DRN в 2–4 раза выше, чем в других областях головного мозга [19]. Таким образом, в результате ингибирования обратного захвата уровень серотонина, в первую очередь, повышается в DRN. Вследствие стимуляции 5-HT_{1A} рецепторов активность серотонинергических нейронов падает настолько, что уровень серотонина в переднем мозге сначала может даже снижаться [70]. Электрофизиологические исследования показали, что нарастание уровня серотонина при хроническом введении СИОЗС происходит по мере восстановления активности серотонинергических нейронов, вследствие десенситизации 5-HT_{1A} ауторецепторов DRN в течение 2–3 недель [8].

В связи с этим одной из стратегий совершенствования механизма действия антидепрессантов с целью ускорения наступления терапевтического эффекта стала идея о дополнении механизма действия СИОЗС способностью инактивировать соматодендритные 5-HT_{1A} ауторецепторы. Идеи такого подхода происходят из клинических наблюдений, показавших, что добавление антагониста 5-HT_{1A} ауторецепторов

пиндолола к СИОЗС ускоряет [10] и потенцирует антидепрессивный эффект [35]. В дальнейшем было показано, что 5-HT_{1A} агонизм является еще более удачной стратегией усиления терапевтического эффекта, поскольку дополнительная стимуляция 5-HT_{1A} ауторецепторов вызывает их быструю десенситизацию. Первым, вышедшим на рынок антидепрессантом с таким комбинированным механизмом действия, стал вилазодон (в РФ не зарегистрирован). Было показано, что вилазодон в два раза превосходит флуоксетин по способности повышать уровень серотонина в PFC и гиппокампе. Вортиоксетин, как и вилазодон, вызывает быструю (24 ч) десенситизацию 5-HT_{1A} рецепторов в DRN. Тем не менее, вилазодон не является агонистом постсинаптических 5-HT_{1A} гетерорецепторов, поэтому не повышает уровень дофамина и норадреналина в PFC и гиппокампе [20, 34]. Вортиоксетин, в отличие от вилазодона, не селективен в отношении пресинаптических 5-HT_{1A} ауторецепторов и стимулирует постсинаптические 5-HT_{1A} гетерорецепторы, повышая уровень катехоламинов в префронтальной коре [83].

Едва ли не более важную роль в потенцировании серотонинергической нейротрансмиссии вортиоксетином играет его антагонизм в отношении 5-HT₃ рецепторов. Селективный антагонист 5-HT₃ рецепторов ондансетрон потенцирует вызванное СИОЗС повышение уровня серотонина. Так, добавление ондансетрона к циталопраму приводило к вдвое большему повышению уровня серотонина в медиальной префронтальной коре и вентральном гиппокампе по сравнению с одним лишь циталопрамом. Учитывая эксклюзивную экспрессию 5-HT₃ рецепторов ГАМКергическими нейронами, можно предположить, что влияние 5-HT₃ рецепторов на активность серотонинергических нейронов опосредовано активацией ГАМКергических нейронов в PFC и гиппокампе и осуществляется посредством 2- и 3-нейронных контуров [56, 60]. Также показано, что блокада 5-HT₃ рецепторов в префронтальной коре и гиппокампе играет роль и в раннем (24 ч) восстановлении частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов DRN. Так, скорость восстановления частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов DRN при хроническом введении вортиоксетина и флуоксетина сильно различалась. Статистически значимых различий с контролем (плацебо) не наблюдалось в группе вортиоксетина уже через 24 ч, в то время как в группе флуоксетина – лишь через 14 дней [8].

Еще один ГАМКергический контур отрицательной обратной связи находится на уровне DRN и контролируется 5-HT₇ рецепторами. Повышение уровня серотонина в DRN в результате ингибирования SERT возбуждает локальные ГАМКергические интернейроны, экспрессирующие 5-HT₇ рецепторы [73]. Показано, что селективные антагонисты 5-HT₇ рецепторов оказывают антидепрессивное действие,

а в комбинации с СИОЗС дополнительно повышают внеклеточный уровень серотонина в префронтальной коре [11].

Описанные фармакодинамические эффекты вортиоксетина на серотонинергическую нейротрансмиссию можно резюмировать следующим образом:

- Влияние вортиоксетина на серотонинергический синапс не ограничивается ингибированием обратного захвата серотонина. Вортиоксетин также дезингибирует серотонинергическую нейротрансмиссию, усиливая высвобождение серотонина из пресинаптических нервных терминалей за счет блокады 5-HT_{1B} и 5-HT_{1D} ауторецепторов.

- Снижение частоты разряда серотонинергических нейронов на 50% наблюдается при рецепторной занятости вортиоксетином всего лишь 53% SERT. В то же время, аналогичное снижение, в случае флуоксетина достигалось лишь при занятости 90% SERT дней [8].

- На фоне введения вортиоксетина наблюдается раннее восстановление частоты спонтанных разрядов серотонинергических нейронов. Вортиоксетин вызывает быструю десенситизацию 5-HT_{1A} ауторецепторов в DRN, а также блокирует 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторы, снижая тормозное влияние ГАМКергических нейронов на активность серотонинергических. Так, спустя всего лишь 24 ч от начала введения вортиоксетина частота разряда нейронов DRN уже статистически значимо не отличалась от контрольной группы. В то же время, для флуоксетина аналогичный период экспозиции составлял 2 недели. Кроме того, к концу второй недели введения вортиоксетина наблюдалась тенденция к повышению частоты разряда серотонинергических нейронов до значений, превышавших исходные (контрольные) [8].

В результате, при одинаковых значениях оккупированности SERT, вортиоксетин вызывает более раннее и более выраженное повышение уровня серотонина в коре головного мозга и гиппокампе чем СИОЗС [63]. Кроме того, вортиоксетин вызывает выраженное повышение уровня серотонина даже при низком (41%) уровне занятости SERT [56]. Таким образом, профиль серотонинергической активности вортиоксетина значительно отличается от СИОЗС, для развития терапевтического эффекта которых необходима занятость, по крайней мере, 80% SERT и длительное (2 нед.) введение.

Эффекты вортиоксетина

Доклинические исследования. Показано, что вортиоксетин эффективен при использовании стандартных экспериментальных моделей тревоги и депрессии, в которых также эффективны СИОЗС(Н) [30]. Кроме того, вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС(Н)-нечувствительных моделях депрессии, в частности, в модели «острой отмены прогестерона» [43]. Как известно, острая отмена проге-

стерона вызывает физические и эмоциональные симптомы депрессии, включая тоску, ангедонию, тревогу, раздражительность и социальную изоляцию. Показано, что острая отмена прогестерона не сопровождается изменением уровня серотонина в РФС и гиппокампе, но связана с изменением ГАМКергической нейротрансмиссии [44]. В данной модели ондансетрон (антагонист 5-HT₃) и флесиноксан (агонист 5-HT_{1A}) обладают антидепрессивной активностью [44]. Таким образом, эффективность вортиоксетина в данной модели депрессии, вероятно, определяется именно этими мишенями. Помимо гормональной модели депрессии, вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС-нечувствительной модели депрессии у возрастных (12-месячных) мышей [45].

Вортиоксетин показал высокую эффективность в различных животных моделях когнитивных нарушений [56]. В частности, вортиоксетин, но не СИОЗС(Н), нивелировал нарушения памяти, вызванные истощением запасов серотонина р-хлорфенилаланином – ингибитором триптофангидроксилазы (ключевого фермента цепи синтеза серотонина) [23, 38]. Ондансетрон и флесиноксан также нивелировали нарушения памяти в данной модели [23]. Также вортиоксетин оказался эффективен в СИОЗС-нечувствительной модели нарушений визуально-пространственной памяти у возрастных (12-месячных) мышей [45]. Помимо этого, вортиоксетин устранял нарушения исполнительных функций, обучения и внимания, вызванные р-хлорфенилаланином [83] или антагонистом NMDA рецепторов – фенциклидином [64].

Исследования ЭЭГ показали выраженные различия эффектов вортиоксетина и СИОЗС(Н) на биоэлектрическую активность коры головного мозга. Количественный спектральный анализ ЭЭГ показал, что вортиоксетин повышает мощность θ (4–8 Гц), α (8–12 Гц) и γ (30–50 Гц) ритмов во фронтальной коре, дулоксетин не влияет на θ - и γ -ритмы и снижает мощность α -ритма, а эсциталопрам вообще не вызывает никаких изменений [42]. В этом же исследовании, ондансетрон и селективный 5-HT₇-антагонист SB-269970 (занятость рецепторов \approx 31–35%) повышали мощность θ -ритма. Флесиноксан (занятость 5-HT_{1A} рецепторов \approx 41%) повышал мощность θ - и γ -ритмов [42]. Таким образом, взаимодействие вортиоксетина по крайней мере с 5-HT_{1A}, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторами определяет его способность потенцировать θ -, α - и γ -осцилляции в префронтальной коре.

Показано, что 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₃ и 5-HT₇ рецепторы играют важную роль в регуляции сна [1, 32, 54]. Так, стимуляция 5-HT_{1A} рецепторов способствует повышению уровня бодрствования. Кроме того, стимуляция 5-HT_{1A} и блокада 5-HT₇ рецепторов укорачивает REM-фазу сна [12, 28, 32]. В исследованиях на животных показано, что введение селективного антагониста 5-HT₇ рецепторов предотвращает возникновение СИОЗС-индуцированных

микропробуждений во время сна (сон, прерываемый короткими 10-секундными эпохами бодрствования на ЭЭГ) – эквивалента наблюдаемой в клинике фрагментации сна при применении СИОЗС [12].

Клиническая эффективность вортиоксетина.

При большом депрессивном расстройстве, вортиоксетин в суточных дозах 5 мг, 10 мг, 15 мг и 20 мг изучался в 12 краткосрочных (6-, 8- и 12-недельных) и 1 долгосрочном рандомизированных двойных-слепых контролируемых клинических исследованиях. Из них 11 исследований были плацебо-контролируемыми, а в одном в качестве контроля использовался агомелатин. В 5 исследованиях помимо плацебо в качестве препарата сравнения использовался дулоксетин (60 мг/сут) и в 1 – венлафаксин (225 мг/сут). В 9 из них вортиоксетин показал статистически значимое превосходство над плацебо [53, 69]. Долгосрочное исследование противорецидивной эффективности показало, что частота рецидива депрессии на фоне длительного применения вортиоксетина была в два раза ниже, чем на фоне приема плацебо (13% vs 26%) [14].

Результаты, полученные в исследованиях эффективности вортиоксетина при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР), противоречивы. Из пяти исследований, вортиоксетин показал значительное превосходство над плацебо только в двух (одно из них было исследованием долгосрочной эффективности) [60]. Тем не менее, мета-анализ четырех краткосрочных исследований показал значимое превосходство вортиоксетина над плацебо, особенно у пациентов с тяжелой формой ГТР (общий балл по шкале HAM-A > 25) [61].

Эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов депрессии оценивалась в двух исследованиях – у взрослых (средний возраст менее 65 лет) [47] и у пожилых (средний возраст – 70,6 лет) [40]. Когнитивные функции оценивались посредством тестов Рея на слухоречевое заучивание (RAVLT) и шифрования цифровых символов (DSST) [40]. В тесте RAVLT как вортиоксетин, так и дулоксетин оказались статистически значимо эффективнее плацебо. В то же время в тесте DSST только вортиоксетин значимо превосходил плацебо. RAVLT характеризует показатели памяти, а DSST – исполнительные функции, скорость обработки информации и концентрацию внимания [69]. Ретроспективный и статистический анализ причинных связей показал, что улучшение когнитивных функций не являлось следствием антидепрессивного эффекта, а было независимым прямым эффектом вортиоксетина [40, 47, 69]. Более того, в равной степени выраженное улучшение когнитивных показателей наблюдалось и среди пациентов, не ответивших на терапию вортиоксетином [47].

Наличие у вортиоксетина дополнительного собственного прокогнитивного действия заставляет задуматься о его возможной эффективности при

синдроме дефицита внимания у взрослых, а также в отношении когнитивных и негативных симптомов шизофрении. На момент написания настоящей обзорной работы стартовало два, спонсируемых разработчиком, клинических исследования вортиоксетина по этим показаниям (соответственно, NCT02327013 и NCT02357797).

Безопасность и переносимость вортиоксетина.

В клинических исследованиях вортиоксетин хорошо переносился здоровыми добровольцами, а также взрослыми и пожилыми пациентами с депрессией. Частота выбывания пациентов из клинических исследований в связи с нежелательными явлениями в группе «вортиоксетин» была близка к таковой в группе «плацебо» [69]. Нежелательные реакции были легкой и умеренной степени тяжести, наблюдались в течение первых двух недель терапии и не требовали отмены препарата.

Единственной нежелательной побочной реакцией, наблюдавшейся в ходе клинических исследований, достигшей статистически значимых различий с плацебо, была тошнота, обычно легкой и умеренной степени тяжести [47]. У большинства пациентов тошнота наблюдалась только на первой неделе приема вортиоксетина. Риск возникновения тошноты зависел от дозы вортиоксетина и составлял 21% при использовании дозы 5 мг/сутки и 32% – 15–20 мг/сутки [41]. Таким образом, риск тошноты существенно превосходил этот показатель в группе «плацебо» (9%), но не превышал этот показатель в группах, получавших препараты сравнения – венлафаксин (33,6%) и дулоксетин (34,1%) [6]. Тошнота является очень частым побочным эффектом ингибиторов обратного захвата серотонина, а также селективных агонистов 5-HT_{1A} рецепторов [33]. Антагонизм вортиоксетина в отношении 5-HT₃ рецепторов, по крайней мере частично, должен компенсировать его эметогенный потенциал, поскольку селективные антагонисты 5-HT₃ рецепторов широко применяются в качестве противорвотных средств, в том числе снижают выраженность тошноты, вызванной СИОЗС [51].

Риска удлинения интервала QTc у здоровых добровольцев при продолжительном применении вортиоксетина в дозе 40 мг в сутки обнаружено не было [84].

Сексуальная дисфункция. В исследованиях вортиоксетина использовалась Аризонская шкала оценки сексуального опыта (ASEX). В клинических исследованиях вортиоксетина «сексуальная дисфункция» определялась как TESD – Treatment Emergent Sexual Dysfunction (сексуальная дисфункция, возникшая после начала лечения) и зарегистрированная не менее чем на двух последовательных визитах исследования. Ни в одной из групп, получавших различные дозы вортиоксетина (в диапазоне от 5 мг до 20 мг/сут) не наблюдалось статистически значимого повышения частоты TESD по сравнению с группой «плацебо» [37]. Совокупный анализ 7 краткосрочных исследований вортиоксетина, включивший 1 115 пациентов без сексу-

альной дисфункции до начала лечения, показал, что общая частота TESD клинически значимо не отличалась от плацебо и составляла 37% и 32% соответственно. В то же время, в группе дулоксетина (60 мг/сут) частота TESD была статистически значимо выше и составляла 48,2%. При использовании различных доз вортиоксетина наблюдалась зависимость частоты TESD от дозы препарата. В группе вортиоксетина 5 мг/сут, частота TESD была ниже, чем в группе плацебо, и составляла 25,7%, а в группе вортиоксетина 10 мг/сут была схожей с плацебо – 35,3%. Клинически значимое по сравнению с плацебо повышение частоты TESD наблюдалось в группе вортиоксетина 15 мг/сут – 42,9% и 20 мг/сут – 46,1% [37].

В исследовании переключения пациентов с TESD, находящихся в ремиссии на фоне приема СИОЗС, на вортиоксетин или эсциталопрам наблюдалось выраженное улучшение качества сексуального функционирования по большинству параметров краткой Шкалы изменений сексуального функционирования (CSFQ-14) во всех трех фазах интимной близости, при переключении на вортиоксетин по сравнению с переключением на эсциталопрам [38].

Одним из возможных объяснений отсутствия значимого отрицательного влияния вортиоксетина на качество сексуального функционирования могут служить данные доклинических исследований. Было показано, что добавление эффективного агониста 5-HT_{1A} рецепторов устраняет вызванные введением СИОЗС нарушения сексуального поведения у животных [3, 72]. Таким образом, дополнительная стимуляция 5-HT_{1A} рецепторов в условиях повышенного уровня серотонина может снижать его негативное влияние на сексуальные функции [59, 69]. Кроме того, важным, на наш взгляд, является то, что потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии вортиоксетином достигается при значительно меньшем уровне занятости SERT. Значимо меньший вклад снижения синаптического клиренса в общее потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии может обуславливать низкую частоту специфичных для СИОЗС побочных эффектов.

Синдром отмены. Симптомы, возникающие в результате одномоментной отмены вортиоксетина, исследовались в рамках трех клинических исследований и были схожими по частоте и выраженности с плацебо. Таким образом, возможна одномоментная отмена вортиоксетина. Отчасти это можно объяснить его длительным периодом полувыведения (66 ч) [69].

Влияние на способность управлять транспортным средством. В двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании у 24 здоровых добровольцев, вортиоксетин в дозе 10 мг/сут не отличался от плацебо по влиянию на способность управлять транспортным средством и психомоторные функции [81].

Нарушения сна. В клинических исследованиях частота развития нежелательных реакций, связанных со

сном (бессонница, ранняя бессонница, средняя бессонница, поздняя бессонница, гипосомния, диссомния, снижение качества сна), на фоне приема вортиоксетина составляла 2,0 – 5,1% и значимо не отличалась от плацебо (4,4%) [5], в отличие от СИОЗС(Н) [69].

Полисомнографическое исследование вортиоксетина обнаружило супрессию REM-сна у здоровых добровольцев [69]. По сравнению с пароксетином, при одном и том же уровне занятости SERT, вортиоксетин в значительно меньшей степени влиял на REM-сон.

Более подробная информация по безопасности и переносимости вортиоксетина представлена в российской инструкции по медицинскому применению препарата Бринтелликс.

Заключение

Как известно, антидепрессанты, воздействующие более чем на одну нейротрансмиттерную систему, эффективны в отношении более широкого спектра симптомов депрессии. Однако СИОЗС(Н) вызывают повышение уровня норадреналина во всех структурах ЦНС и на периферии, в связи с чем вызывают симпатомиметические побочные эффекты. Альтернативной стратегией, предоставляющей возможности регионально-специфичного повышения уровня дофамина и норадреналина лишь в определенных структурах ЦНС, является дополнение механизма действия СИОЗС прямым воздействием на определенные рецепторы моноаминов. Вортиоксетин – антидепрессант с новым, мультимодальным механизмом действия, заключающимся в ингибировании обратного захвата серотонина и модуляции некоторых рецепторов серотонина. Прямое воздействие на 5-HT рецепторы приводит к отключению механизмов, сдерживающих моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и гиппокампе – структурах ЦНС, играющих ключевую роль в регуляции настроения и когнитивных функций. В доклинических исследованиях вортиоксетин был эффективен в СИОЗС(Н)-нечувствительных моделях депрессивных, тревожных и когнитивных расстройств. Аналогичным образом, в клинических исследованиях вортиоксетин оказался эффективен у пациентов, не ответивших на предшествующую монотерапию первым антидепрессантом из группы СИОЗС или СИОЗС(Н). Известно, что в начале лечения, введение СИОЗС вызывает резкий спад активности серотонинергических нейронов дорсального ядра шва (DRN) за счет активации механизмов отрицательной обратной связи. Считается, что задержка антидепрессивного ответа на антидепрессанты группы СИОЗС связана с отсроченным восстановлением их активности. На фоне введения вортиоксетина, восстановление частоты разряда серотонинергических нейронов DRN до исходного уровня наблюдалось уже спустя 24 часа, в то время как на фоне введения СИОЗС для этого требовалось 2 недели. Отсроченное

начало антидепрессивного эффекта в клинических исследованиях вортиоксетина, в значительной степени может объясняться сроками установления терапевтической плазменной концентрации, ведь расчет рекомендованной суточной дозы зависит от периода полувыведения, который для вортиоксетина составляет 66 часов, соответственно время установления равновесной концентрации (C_{ss}) составляет 2 недели. В сравнительных исследованиях, как у животных, так и у человека, было показано, что при одинаковых значениях занятости серотонинового транспортера (SERT), вортиоксетин вызывает значительно более выраженное и раннее повышение уровня серотонина в структурах ЦНС, чем СИОЗС. Кроме того, вортиоксетин не обнаруживает статистически значимого риска развития специфических

нежелательных побочных реакций, связанных с ингибированием обратного захвата серотонина, таких как сексуальная дисфункция. Способность повышать уровень трех прокогнитивных моноаминов (дофамина, норадреналина, гистамина) и ацетилхолина селективно в префронтальной коре и гиппокампе определяет особый прокогнитивный клинический профиль вортиоксетина. Прокогнитивное действие вортиоксетина является прямым и независимым от антидепрессивного. Учитывая высокую распространенность резидуальной когнитивной дисфункции, даже среди пациентов, находящихся в ремиссии, собственный прокогнитивный потенциал вортиоксетина особенно актуален в контексте достижения полного функционального выздоровления пациентов с депрессией.

ЛИТЕРАТУРА

- Adrien J. Neurobiological bases for the relation between sleep and depression // *Sleep Med. Rev.* 2002. Vol. 6, N 5. P. 341–351.
- Al-Harbi K.S. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions // *Patient Preference Adherence.* 2012. Vol. 6. P. 369–388. doi:10.2147/PPA.S29716.
- Angoa-Pérez M., Kuhn D.M. Neuroanatomical dichotomy of sexual behaviors in rodents: a special emphasis on brain serotonin // *Behav. Pharmacol.* 2015. Vol. 26, N 6. P. 595–606. doi: 10.1097/FBP.0000000000000157.
- Areberg, J., Luntang-Jensen, M., Sogaard, B., Nilausen, D.O. 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. P. 401–404.
- Baldwin D.S., Chrones L., Florea I. et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies // *J. Psychopharmacology.* 2016. Vol. 30, N 3. P. 242–252. doi:10.1177/0269881116628440.
- Baldwin D.S., Serenko M., Palo W., Lophaven S., Matz J. (2013). The safety and tolerability of vortioxetine (Lu AA21004) in the treatment of adults with major depressive disorder (MDD): a pooled analysis // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2013. Vol. 17, Suppl. 2. P. 16–17.
- Baumgarten H.G., Göthert M. Serotonergic Neurons and 5-HT Receptors in the CNS // Springer Science & Business Media, 2012.
- Bétry C., Pehrson A.L., Etiévant A., Ebert B., Sánchez C., Haddjeri N. The rapid recovery of 5HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5HT₃ receptor antagonism // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013. Vol. 16, N 5. P. 1115–1127.
- Blier P., Bergeron R. Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression // *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995. Vol. 15. P. 217–222.
- Blier P., Bergeron R., de Montigny C. Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response // *Neuropsychopharmacology.* 1997. Vol. 16. P. 333–338.
- Bonaventure P., Dugovic C., Kramer M., De Boer P., Singh J., Wilson S., Bertelsen K., Di J., Shelton J., Aluisio L., Dvorak L., Fraser I., Lord B., Nepomuceno D., Ahnaou A., Drinkenburg W., Chai W., Dvorak C., Sands S., Carruthers N., Lovenberg T.W. Translational evaluation of JNJ-18038683, a 5-hydroxytryptamine type 7 receptor antagonist, on rapid eye movement sleep and in major depressive disorder // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012. Vol. 342, N 2. P. 429–440. doi: 10.1124/jpet.112.193995. Epub 2012 May 8.
- Bonaventure P., Kelly L., Aluisio L. et al. Selective blockade of 5-hydroxytryptamine (5HT)₇ receptors enhances 5HT neurotransmission, antidepressant-like behavior and rapid eye movement sleep suppression induced by citalopram in rodents // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. Vol. 3, N 2. P. 690–698.
- Bortolato B., Miskowiak K.W., Köhler C.A. et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? // *BMC Medicine.* 2016. Vol. 14, N 9. doi:10.1186/s12916-016-0560-3.
- 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.* 2012. Vol. 26, N 11. P. 1408–1416. doi: 10.1177/0269881112441866. Epub 2012 Apr 9.
- Carlén M., Meletis K., Siegle J.H. et al. A critical role for NMDA receptors in parvalbumin interneurons for gamma rhythm induction and behavior // *Molecular Psychiatry.* 2012. Vol. 17, N 5. P. 537–548. doi:10.1038/mp.2011.31.
- Celada P., Bortolozzi A., Artigas F. Serotonin 5-HT_{1A} receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research // *CNS Drugs.* 2013. Vol. 27, N 9. P. 703–716. doi: 10.1007/s40263-013-0071-0.
- Dale E., Pehrson A.L., Jeyarajah T. et al. Effects of serotonin in the hippocampus: how SSRIs and multimodal antidepressants might regulate pyramidal cell function // *CNS Spectrums.* 2016;21(2):143–161. doi:10.1017/S1092852915000425.
- Dale E., Zhang H., Leiser SC, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus // *J. Psychopharmacol.* 2014. Vol. 28, N 10. P. 891–902. doi:10.1177/0269881114543719.
- Dankoski EC, Wightman RM. Monitoring serotonin signaling on a subsecond time scale // *Frontiers Integrative Neurosci.* 2013. Vol. 7. P. 44. doi:10.3389/fnint.2013.00044.
- Dawson LA, Watson JM. Vilazodone: a 5-HT_{1A} receptor agonist/serotonin transporter inhibitor for the treatment of affective disorders // *CNS Neurosci. Ther.* 2009. Vol. 15, N 2. P. 107–117.
- De Groote L., Klompmaekers A.A., Olivier B., Westenberg H.G. Role of extracellular serotonin levels in the effect of 5-HT_{1B} receptor blockade // *Psychopharmacology.* 2003. Vol. 167. P. 153–158.
- Dremencov E., El Mansari M., Blier P. Effects of sustained serotonin reuptake inhibition on the firing of dopamine neurons in the rat ventral tegmental area // *J. Psychiatry Neurosci.* 2009. Vol. 34, N 3. P. 223–229.
- du Jardin K.G., Jensen J.B., Sanchez C., Pehrson A.L. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: a potential role for 5-HT_{1A} receptor agonism and 5-HT₃ receptor antagonism // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. P. 160–171.
- Engleman E.A., Rodd Z.A., Bell R.L., Murphy J.M. The Role of 5-HT₃ Receptors in Drug Abuse and as a Target for Pharmacotherapy // *CNS Neurol. Dis. Drug Targets.* 2008. Vol. 7, N 5. P. 454–467.
- Gehlert D.R., Gackenheim S.L., Wong D.T., Robertson D.W. Localization of 5-HT₃ receptors in the rat brain using [3H] LY278584 // *Brain Res.* 1991. Vol. 5, N 1. P. 149–154.
- Gonzalez-Burgos G., Lewis D.A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2008. Vol. 34. P. 944–961.
- Goodwin G.M. Major depressive disorder: treat the disability, not the diagnosis // *J. Clin. Psychiatry.* 2015. Vol. 76, N 6. P. 830–831. doi: 10.4088/JCP.15com09857.
- Grace K.P., Liu H., Horner R.L. 5-HT_{1A} receptor-responsive pedunculopontine tegmental neurons suppress REM sleep and respiratory motor activity // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32, N 5. P. 1622–1633. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5700-10.2012.
- Gronier B.S., Rasmussen K. Electrophysiological effects of acute and chronic olanzapine and fluoxetine in the rat prefrontal cortex // *Neurosci. Lett.* 2003. Vol. 3, N 3. P. 196–200.
- Guilloux J.P., Mendez-David I., Pehrson A., Guiard B.P., Reperant C., Orvoen S., Gardier A.M., Hen R., Ebert B., Miller S., Sanchez C., David D.J. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice // *Neuropharmacology.* 2013. Vol. 73. P. 147–159.
- Hauser S.R., Hedlund P.B., Roberts A.J., Sari Y., Bell R.L., Engleman

- E.A. The 5-HT7 receptor as a potential target for treating drug and alcohol abuse // *Frontiers Neurosci.* 2014. Vol. 8. P. 448. doi:10.3389/fnins.2014.00448.
32. Hedlund P.B. The 5-HT7 receptor and disorders of the nervous system: an overview // *Psychopharmacology.* 2009. Vol. 206, N 3. P. 345–354. doi:10.1007/s00213-009-1626-0.
 33. Heiser J.F., Wilcox C.S. Serotonin 5-HT1A receptor agonists as antidepressants: pharmacological rationale and evidence for efficacy // *CNS Drugs.* 1998. Vol. 10. P. 343–353.
 34. Hughes Z.A., Starr K.R., Langmead C.J., Hill M., Bartoszyk G.D., Hagan J.J., Middlemiss D.N., Dawson L.A. Neurochemical evaluation of the novel 5-HT1A receptor partial agonist/serotonin reuptake inhibitor, vilazodone // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. Vol. 75, N 1–2. P. 49–57.
 35. Isaac M.T. Review: combining pindolol with an SSRI improves early outcomes in people with depression // *Evid. Based Ment. Health.* 2004. Vol. 7, N 4. P. 107.
 36. Jacobsen P.L., Mahableshwarkar A.R., Chen Y., Chrones L., Clayton A.H. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction // *J. Sex Med.* 2015b. Vol. 12, N 10. P. 2036–2048. doi: 10.1111/jsm.12980. Epub 2015 Aug 31.
 37. Jacobsen P.L., Mahableshwarkar A.R., Palo W.A., Chen Y., Dragheim M., Clayton A.H. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis // *CNS Spectr.* 2015a. Vol. 17. P. 1–12.
 38. Jensen J.B., du Jardin K.G., Song D., Budac D., Smagin G., Sanchez C., Pehrson A.L. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: evidence for direct 5-HT receptor modulation // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24. P. 148–159.
 39. 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. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283542457.
 40. Katona C.L., Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder // *Neuropsychiatric Disease Treatment.* 2014 Vol. 10. P. 349–354. doi:10.2147/NDT.S39544.
 41. Kelliny M., Croarkin P.E., Moore K.M., Bobo W.V. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature // *Therapeutics Clinical Risk Management.* 2015. Vol. 11. P. 1193–1212. doi:10.2147/TCRM.S55313.
 42. Leiser S.C., Pehrson A.L., Robichaud P.J., Sanchez C. Multimodal antidepressant vortioxetine increases frontal cortical oscillations unlike escitalopram and duloxetine – a quantitative EEG study in rats // *Br. J. Pharmacol.* 2014. Vol. 171, N 18. P. 4255–4272. doi:10.1111/bph.12782.
 43. Li Y., Pehrson A.L., Budac D., Sánchez C., Gulinello M. 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. P. 238–247.
 44. Li Y., Raaby K.F., Sanchez C., Gulinello M. Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats // *Behav. Brain Res.* 2013a. Vol. 256. P. 520–528.
 45. Li Y., Sanchez C., Gulinello M. Memory impairment in old mice is differentially sensitive to different classes of antidepressants // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013b. Vol. 23, Suppl. 2. P. S282.
 46. Lladó-Pelfort L., Assié M.-B., Newman-Tancredi A., Artigas F., Celada P. Preferential in vivo action of F15599, a novel 5-HT1A receptor agonist, at postsynaptic 5-HT1A receptors // *Br. J. Pharmacology.* 2010. Vol. 160, N 8. P. 1929–1940. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00738.x.
 47. Masand P.S. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy // *Clin. Ther.* 2003. Vol. 25, N 8. P. 2289–2304.
 48. McIntyre R.S., Cha D.S. Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities. Cambridge: University Press, 2016. 370 p.
 49. 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. Vol. 17, N 10. P. 1557–1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
 50. McMahon F.J. Prediction of treatment outcomes in psychiatry—where do we stand? // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014. Vol. 16, N 4. P. 455–464.
 51. McManis P.G., Talley N.J. Nausea and vomiting associated with selective serotonin reuptake inhibitors – incidence, mechanisms and management // *CNS Drugs.* 1997. Vol. 8. P. 394–402.
 52. Meyer J. H., Wilson A.A., Sagrati S., Hussey D., Carella A., Potter W.Z., Ginovart N., Spencer E.P., Cheok A., Houle S. Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [¹¹C]DASB positron emission tomography study // *Am. J. Psychiatry.* 2004. Vol. 161. P. 826–835.
 53. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H., Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine // *Hum. Psychopharmacology.* 2014. Vol. 29, N 5. P. 470–482. doi:10.1002/hup.2424.
 54. Monti J.M., Jantos H. Activation of the serotonin 5-HT3 receptor in the dorsal raphe nucleus suppresses REM sleep in the rat // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 15, N 4. P. 940–947. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.12.024. Epub 2008 Jan 11.
 55. Morales M., Battenberg E., Bloom F.E. Distribution of neurons expressing immunoreactivity for the 5HT3 receptor subtype in the rat brain and spinal cord // *J. Comp. Neurol.* 1998. Vol. 4, N 3. P. 385–401.
 56. Mørk A., Pehrson A., Brennum L.T., Nielsen S.M., Zhong H., Lassen A.B., Miller S. Westrich L., Boyle N.J., Sánchez C., Fischer C.W., Liebenberg N., Wegener G., Bundgaard C., Hogg S., Bang-Andersen B., Stensbøl T.B. 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. doi: 10.1124/jpet.111.189068. Epub 2011 Dec 9.
 57. Mørk A., Montezinho L.P., Miller S., Trippodi-Murphy C., Plath N., Li Y., Gulinello M., Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2013. Vol. 105. P. 41–50.
 58. Neumaier J.F., Sexton T.J., Yracheta J., Diaz A.M., Brownfield M. Localization of 5-HT(7) receptors in rat brain by immunocytochemistry, in situ hybridization, and agonist stimulated cFos expression // *J. Chem. Neuroanat.* 2001. Vol. 21, N 1. P. 63–73.
 59. Oosting R.S., Chan J.S., Olivier B., Banerjee P., Choi Y.K., Tarazi F. Differential effects of vilazodone versus citalopram and paroxetine on sexual behaviors and serotonin transporter and receptors in male rats // *Psychopharmacol.* 2016. Vol. 233, N 6. P. 1025–1034. doi: 10.1007/s00213-015-4198-1. Epub 2016 Jan 13.
 60. Orsolini L., Tomasetti C., Valchera A., Iasevoli F., Buonaguro E.F., Vellante F., Fornaro M., Fiengo A., Mazza M., Vecchiotti R., Perna G., de Bartolomeis A., Martinotti G., Di Giannantonio M., De Berardis D. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine // *Exp. Rev. Neurother.* 2016. Vol. 16, N 5. P. 483–495. doi: 10.1586/14737175.2016.1173545. Epub 2016 Apr 18.
 61. Pae C.U., Wang S.M., Han C., Lee S.J., Patkar A.A., Masand P.S., Serretti A. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Res.* 2015. Vol. 64. P. 88–98. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017. Epub 2015 Mar 11.
 62. Pehrson A.L., Cremers T., Bétry C., van der Hart M.G., Jørgensen 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. Vol. 23, N 2. P. 133–145. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. Epub 2012 May 20.
 63. Pehrson A.L., Jeyarajah T., Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: a systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission // *CNS Spectr.* 2016. Vol. 21, N 2. P. 162–183. doi: 10.1017/S1092852915000486. Epub 2015 Aug 7.
 64. Pehrson A.L., Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction // *CNS Spectrums.* 2014. Vol. 19, N 2. P. 121–133. doi:10.1017/S1092852913000540.
 65. Popovic D., Vieta E., Fornaro M., Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants // *J. Affect. Disord.* 2015. Vol. 1, N 173. P. 211–215. doi: 10.1016/j.jad.2014.11.008. Epub 2014 Nov 15.
 66. Puig M.V., Santana N., Celada P., Mengod G., Artigas F. In vivo excitation of GABA interneurons in the medial prefrontal cortex through 5-HT3 receptors // *Cerebr. Cortex.* 2004. Vol. 14, N 12. P. 1365–1375.
 67. Pullar I.A., Boot J.R., Broadmore R.J., Eyre T.A., Cooper J., Sanger G.J., Wedley S., Mitchell S.N. The role of the 5-HT1D receptor as a presynaptic autoreceptor in the guinea pig. *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 493. P. 85–93.
 68. Riga M.S., Sánchez C., Celada P., Artigas F. Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission // *Neuropharmacology.* 2016. Vol. 108. P. 73–81. doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.023. Epub 2016 Apr 20.
 69. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 145. P. 43–57. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.07.001. Epub 2014 Jul 9.
 70. Scorza C., Silveira R., Nichols D.E., Reyes-Parada M. Effects of

- 5-HT-releasing agents on the extracellular hippocampal 5-HT of rats. Implications for the development of novel antidepressants with a short onset of action // *Neuropharmacology*. 1999. Vol. 38, N 7. P. 1055–1061.
71. Snoeren E.M., Veening J.G., Olivier B., Oosting R.S. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in female rats: a review // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014a. Vol. 121. P. 43–52. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.017. Epub 2013 Nov 22.
 72. Snoeren E.M., Veening J.G., Olivier B., Oosting R.S. Serotonin 1A receptors and sexual behavior in male rats: a review // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014b. Vol. 121. P. 102–114. doi: 10.1016/j.pbb.2013.11.007. Epub 2013 Nov 15.
 73. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT₇ receptors) // *CNS Spectr.* 2015a. Vol. 20, N 2. P. 93–97. doi: 10.1017/S1092852915000139.
 74. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release // *CNS Spectr.* 2015b. Vol. 20, N 4. P. 331–336. doi: 10.1017/S1092852915000334. Epub 2015 Jun 11.
 75. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): blocking 5HT₃ receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine // *CNS Spectr.* 2015c. Vol. 20, N 5. P. 455–449. doi: 10.1017/S1092852915000346. Epub 2015 Jun 30.
 76. Stahl S.M. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters // *CNS Spectr.* 2015d. Vol. 20, N 6. P. 515–519. doi: 10.1017/S1092852915000358. Epub 2015 Jun 11.
 77. 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. Vol. 23. P. 1190–1198.
 78. Stotland N.L. Recovery from depression // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2012. Vol. 35, N 1. P. 37–49
 79. Szabo S.T., Montigny C de., Blier P. Modulation of noradrenergic neuronal firing by selective serotonin reuptake blockers // *Br. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 126, N 3. P. 568–571. doi:10.1038/sj.bjp.0702343.
 80. Thase M.E., Entsuah A.R., Rudolph R.L. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors // *Br. J. Psychiatry.* 2001. Vol. 178. P. 234–241.
 81. Theunissen D., Street A.M., Hojer A., Vermeeren A., van Oers J.G. Ramaekers. 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. P. 493–501
 82. Tokarski K., Kusek M., Hess G. 5-HT₇ receptors modulate GABAergic transmission in rat hippocampal CA1 area // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. Vol. 6, N 5. P. 535–540.
 83. Wallace A., Pehrson A.L., Sánchez C., Morilak D.A. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 17, N 10. P. 1695–1706. doi:10.1017/S1461145714000571.
 84. 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. Pharm. Drug Dev.* 2013. Vol. 2. P. 298–309.
 85. Woo Y.S., Rosenblat J.D., Kakar R., Bahk W.-M., McIntyre R.S. Cognitive Deficits as a Mediator of Poor Occupational Function in Remitted Major Depressive Disorder Patients // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2016. Vol. 14, N 1. P. 1–16. doi:10.9758/cpn.2016.14.1.1.
 86. Zohar J., Nutt D.J., Kupfer D.J., Moller H.J., Yamawaki S., Spedding M., Stahl S.M. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014. Vol. 24, N 7. P. 1005–1014. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.08.004. Epub 2013 Sep 18.
 87. Zohar J., Stahl S., Moller H.J., Blier P., Kupfer D., Yamawaki S., Uchida H., Spedding M., Goodwin G.M., Nutt D. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015. Vol. 25, N 12. P. 2318–2325. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.019. Epub 2015 Sep 7.

ВОРТИОКСЕТИН: МЕХАНИЗМЫ МУЛЬТИМОДАЛЬНОСТИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Ф.Ш. Шагиахметов, П.К. Анохин, И.Ю. Шамакина

Вортиоксетин – антидепрессант с новым механизмом действия. Помимо ингибирования обратного захвата серотонина, вортиоксетин непосредственно связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇). В отличие от СИОЗС, эффект которых определяется неспецифической стимуляцией всех подтипов серотониновых рецепторов, вортиоксетин более «селективен» в отношении 5-HT_{1A} рецептора – главного подтипа, ответственного за развитие антидепрессивного эффекта. Антагонистический характер взаимодействия вортиоксетина с серотониновыми рецепторами, стимуляция которых клинически нежелательна, определяет его лучшую переносимость по сравнению с СИОЗС. Важным результатом блокады возбуждающих 5-HT₃ и 5-HT₇ и стимуляции ингибиторных 5-HT_{1A} рецепторов является эффект вортиоксетина на моноаминергическую и холинергическую нейротрансмиссию в префронтальной коре и гиппокампе, обуславливающий наличие проког-

нитивной активности препарата. Вортиоксетин значительно превосходит СИОЗС по влиянию на процесс нейрогенеза в гиппокампе. В клинических исследованиях вортиоксетин обнаруживал исключительно хорошую переносимость, не уступал по эффективности СИОЗС и СИОЗСН, и был эффективен у пациентов, не ответивших на терапию этими антидепрессантами. Важным преимуществом вортиоксетина перед СИОЗС и СИОЗСН представляется отсутствие такого побочного эффекта как сексуальная дисфункция. Таким образом, эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных симптомов депрессии в сочетании с отсутствием значимого влияния на качество сексуальных и психомоторных функций представляет высокую клиническую актуальность.

Ключевые слова: вортиоксетин, бринтелликс, серотониновый рецептор, когнитивная дисфункция, клиническая эффективность, безопасность, переносимость.

VORTIOXETINE: MULTIMODALITY MECHANISMS AND CLINICAL EFFICACY

F.Sh. Shaghiakhmetov, P.K. Anokhin, I.Yu. Shamakina

Vortioxetine is an antidepressant with a new mechanism of action. Besides inhibiting serotonin reuptake, vortioxetine directly binds to five subtypes of serotonin receptors (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ and 5-HT₇). While SSRI drugs provide non-specific stimulation of all serotonin receptors, vortioxetine is more 'selective' towards 5-HT_{1A} receptor that appears to play a key role in antidepressive effect. Antagonistic relation of vortioxetine to serotonin receptors that should not be stimulated for clinical purpose makes it better tolerated in comparison with SSRI drugs. Due to inhibition of excitatory 5-HT₃ and 5-HT₇ and stimulation of inhibitory 5-HT_{1A} receptors vortioxetine influences monoaminergic and cholinergic neurotransmission in prefrontal cortex and hippocampus that leads to procognitive effect of this

medication. Vortioxetine is superior to SSRI in influencing the neurogenesis in hippocampus. Clinical trials showed that vortioxetine is very well tolerated, its efficacy is similar to that of SSRI and SNRI and it is effective in patients that do not respond to other antidepressants. An important advantage of vortioxetine is absence of sexual dysfunction – a common side effect in patients treated with SSRI and SNRI. The efficacy of vortioxetine for cognitive symptoms of depression in combination with absence of significant negative effects on the quality of sexual and psychomotor function make this medication important for clinical practice.

Key words: vortioxetine, brintellix, serotonin receptor, cognitive dysfunction, clinical efficacy, safety, tolerability.

Шагиахметов Фарид Шамильевич – аспирант лаборатории психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Анохин Петр Константинович – младший научный сотрудник лаборатории психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Шамакина Инна Юрьевна – кандидат биологических наук, зав. лабораторией психофармакологии научно-исследовательского института наркологии – филиала ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России