

# Nowe i proponowane leki w zaburzeniach nastroju

Patrick Ying, MD

- W ciągu ostatnich kilku lat do leczenia zaburzeń nastroju rejestrowano leki już istniejące lub ich pochodne.
- Nowe leki do terapii zaburzeń nastroju opierają się na istniejących monoaminergicznym i nowych mechanizmach działania.
- Trwają badania nad lekami działającymi na tachykininy, glutaminian i oś podwzgórze-przysadka-nadnercza.
- Nowsze mechanizmy działania mogą wykazywać lepszą skuteczność, tolerancję i szybkość reakcji.

## Streszczenie

*Bardzo potrzebne jest opracowanie nowych metod leczenia zaburzeń nastroju. W ciągu ostatnich 2 lat zarejestrowano tylko jeden lek do terapii dużej depresji (major depressive disorder) – deswenlafaksynę. W tym okresie zarejestrowano inne leki do leczenia depresji lub zaburzeń dwubiegunowych – atypowe leki przeciwpsychotyczne, które wcześniej zostały już zarejestrowane do leczenia schizofrenii. Trwają jednak badania nad wieloma lekami do terapii zaburzeń nastroju. Agomelatyna jest agonistą receptorów melatoninowych  $MT_1$  i  $MT_2$  i antagonistą receptora serotoninowego  $5-HT_{2C}$  który znajduje się w III fazie badań. Wilazodon, będący obecnie w III fazie badań klinicznych, jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny, wykazującym również działanie agonistyczne wobec receptorów  $5-HT_{1A}$ . Trwają również badania nad potrójnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego, które selektywnie hamują wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Trwają również badania nad lekami, których mechanizm działania nie zależy bezpośrednio od wpływu na funkcje monoaminergiczne. Oceniano skuteczność antagonistów receptorów glukokortykoidów i antagonistów czynnika 1 uwalniającego kortykotropinę, które mają modulować oś podwzgórze-przysadka-nadnercza w depresji jednobiegunowej. Leki modyfikujące układ glutaminergiczny, takie jak riluzol i ketamina, były oceniane w leczeniu depresji w przebiegu jedno- i dwubiegunowych zaburzeń nastroju. W artykule dokonano przeglądu argumentów i dowodów przemawiających za stosowaniem tych proponowanych leków w terapii zaburzeń nastroju.*

## Wprowadzenie

Jest silna potrzeba opracowania nowych, skutecznych metod leczenia zaburzeń nastroju. W badaniu STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression)<sup>1</sup> relacjonowano skumulowany odsetek remisji w wysokości 67% po czterech etapach terapeutycznych. Nie dość jednak, że 33% pacjentów nie osiągnęło remisji, to wśród pacjentów, którzy uzyskali remisję w trzecim lub czwartym etapie częstość nawrotów wynosiła od 41 do 50%.<sup>1</sup> Podobnie w Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder<sup>2</sup> wykazano, że zaledwie 58,5% chorych doświadczających epizodów maniakałnych, mieszanych lub depresyjnych osiągało

stan poprawy wolny od objawów w ciągu 2-letniej obserwacji, a z tych, u których udało się to uzyskać, u 48,5% dochodziło do nawrotów.<sup>2</sup> Obydwa finansowane przez National Institute of Mental Health (NIMH) badania, których celem było wypracowanie leczenia opartego na najlepszej praktyce, dostosowanego do pacjentów w rzeczywistych warunkach, dostarczyły dobrego obrazu skuteczności leków stosowanych obecnie w zaburzeniach nastroju.

Niektórzy autorzy sugerują, że od wielu dziesiątków lat nie stworzono prawdziwie rewolucyjnego leku do terapii zaburzeń nastroju. Leki rejestrowane ostatnio przez FDA do leczenia jedno- i dwubiegunowych zabu-

Dr Ying, director, New York University (NYU) Behavioral Health Programs, clinical assistant professor, NYU School of Medicine, New York City.

Autor nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

W artykule omówiono następujące leki, które nie są zarejestrowane do leczenia depresji ani zaburzeń dwubiegunowych: aprepitant, ketamina, memantyna, mifepriston, paliperidol i riluzol.

Adres do korespondencji: Patrick Ying, MD, Director, NYU Behavioral Health Programs, Clinical Assistant Professor, NYU School of Medicine, Faculty Practice Tower, 530 First Ave, #7D, New York, NY 10016, Stany Zjednoczone; e-mail: yingp02@med.nyu.edu

rzeń nastroju były to związki już wcześniej zarejestrowane do leczenia innych zaburzeń lub opracowane ponownie preparaty lub metabolity już dostępnych leków. Farmakologiczne leczenie zaburzeń nastroju pozostaje jednak obszarem intensywnych i ekscytujących badań. Oceniano wiele pomysłów, które wydają się obiecujące. Niektóre rodzą nadzieję na poszerzenie istniejących paradygmatów w psychofarmakologii zaburzeń nastroju.<sup>3-5</sup>

### Atypowe leki przeciwpsychotyczne

Trwa poszerzanie wskazań do stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych o zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Kwetiapina została zarejestrowana do podtrzymującego leczenia zaburzeń dwubiegunowych jako uzupełnienie litu lub diwalproeksu. Trwają starania o zarejestrowanie przez FDA kwetiapiny o przedłużonym uwalnianiu do leczenia epizodów manii i depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych jednobiegunowych. (W tabeli przedstawiono kolejne etapy ubiegania się o rejestrację przez FDA.<sup>6</sup>) Wskazania do stosowania aripiprazolu zostały poszerzone o doraźne leczenie epi-

zodów maniakalnych i mieszanych u dzieci. Być może najbardziej znamienne wskazanie FDA do stosowania aripiprazolu to wykorzystanie tego leku w potencjalizacji leczenia depresji jednobiegunowej. Jest to pierwsze wskazanie do stosowania atypowego leku przeciwpsychotycznego w leczeniu depresji jednobiegunowej. Co ciekawe, w dwóch dużych badaniach<sup>7</sup> nie wykazano skuteczności aripiprazolu w monoterapii depresji jednobiegunowej.

W dwóch dużych randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo<sup>8,9</sup> wykazano skuteczność aripiprazolu w potencjalizacji leczenia depresji jednobiegunowej. Oba badania rozpoczęły się od fazy przesiewowej, w której u pacjentów rozpoznawano epizod dużej depresji trwający od co najmniej 8 tygodni. Wymagano, aby przeszli oni 1-3 odpowiednie próby leczenia lekiem przeciwdepresyjnym, podczas których uzyskano <50% reakcji, zaś wynik w skali depresji Hamiltona (Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D))<sup>17</sup> wynosił >18. Jeżeli pacjenci spełniali te kryteria, przechodzili do trwającej 8 tygodni fazy leczenia prospektywnego. Stosowano u nich różne leki z zachowaniem warunków pojedynczo ślepej próby: escitalopram, paroksetynę, sertralinę, fluoksetynę

lub wenlafaksynę, a jako dodatek – placebo. Lek przeciwdepresyjny dobierano na podstawie oceny klinicznej badacza. Po 8 tygodniach pacjenci, którzy nie zareagowali na leczenie, przechodzili do randomizowanej fazy badania z zachowaniem warunków podwójnie ślepej próby, w której otrzymywali aripiprazol lub placebo jako dodatek do leku przeciwdepresyjnego wybranego przez badacza. Leczenie zaczynano od dawki 5 mg, którą w przypadku dobrej tolerancji zwiększano do 10 mg – w przypadku złej tolerancji możliwe było zmniejszenia dawki do 2 mg. Badacze mogli również zwiększać dawkę od 5 do 20 mg/tygodniowo w przypadku braku reakcji. U pacjentów w obydwu badaniach stwierdzono istotne zmniejszenie pierwszorzędowego badanego parametru, całkowitego wyniku w skali MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). W obydwu badaniach w 2 tygodniu rozpoczęła się oddzielenie wyniku placebo. W obydwu badaniach częstość remisji po 6 tygodniach była istotna statystycznie i wynosiła 25,4 do 26,0% w porównaniu z 15,2 do 15,7% w grupie otrzymującej placebo. Średnia dawka aripiprazolu wynosiła 11,1-11,8 mg, nieco poniżej dawki stosowanej w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym i schizofrenii.<sup>8,9</sup>

### TABELA Etapy w ubieganiu się o rejestrację leku przez FDA<sup>6</sup>

Badania przedkliniczne (na zwierzętach)	Ocena działań toksycznych i farmakologicznych leku w badaniach <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> na zwierzętach laboratoryjnych. Przeprowadza się przesiewowe badanie genotoksyczności, a także badania wchłaniania i metabolizmu leku, toksyczności jego metabolitów i szybkości, z jaką metabolity leku są usuwane z organizmu.
Zastosowania IND	Wyszczególnienie propozycji sponsora nowego leku dotyczących badań klinicznych u ludzi. Szczegółowe przedstawienie danych uzasadniających rzeczywistą potrzebę przeprowadzenia badań u ludzi z udziałem tego leku.
Badania 1 fazy	Wstępne zastosowanie badanego leku u ludzi. Przeważnie przeprowadzane u zdrowych ochotników. Służą określeniu metabolicznych i farmakologicznych następstw działania leku u człowieka, a także ustaleniu działań niepożądanych związanych ze zwiększaniem dawki, a także, jeżeli to możliwe, zgromadzeniu wstępnych dowodów skuteczności leku. Całkowita liczba uczestników badania przeważnie mieści się w zakresie 20-80 osób.
Badania 2 fazy	Wczesne kontrolowane badania kliniczne przeprowadzane w celu uzyskania wstępnych danych dotyczących skuteczności leku w określonych wskazaniach lub wskazaniu u pacjentów z określoną chorobą lub stanem. Określenie częstych krótkoterminowych działań niepożądanych i zagrożeń związanych ze stosowaniem leku. Przeważnie prowadzone u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów, zazwyczaj obejmują kilkaset osób.
Badania 3 fazy	Prowadzone w celu zdobycia dodatkowych informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa, niezbędnych w celu określenia ogólnego współczynnika korzyści/ryzyko dla leku oraz stworzenia wystarczających podstaw do ekstrapolowania wyników na populację ogólną i przełożenia informacji na ulotkę. Zazwyczaj obejmują od kilkuset do kilku tysięcy osób.
Przedłożenie NDA	Formalny krok podejmowany przez sponsora w celu zwrócenia się do FDA z prośbą o zarejestrowanie nowego leku do sprzedaży w USA. NDA uwzględnia wszystkie dane z badań na zwierzętach i u ludzi oraz ich analizę, a także informację o tym, w jaki sposób lek zachowuje się w organizmie i jak jest wytwarzany.
Przeгляд zastosowań	Zespół badawczy FDA ocenia, czy badania przedstawione przez sponsora wykazują, że lek jest skuteczny i bezpieczny dla proponowanych zastosowań.
Wprowadzanie NDA	Badacze FDA rejestrują zastosowanie leku lub zaznaczają problem „pełnej reakcji”, wskazujący na niedostatki w zastosowaniu leku u wymieniają jego rekomendowane zastosowania.
Badania 4 fazy	Przeprowadzane po zarejestrowaniu leku, który znajduje się już na rynku. Służą poszerzeniu wiedzy na temat zagrożeń związanych z długotrwałym stosowaniem leku, korzyści, optymalnego stosowania lub zbadania produktu w różnych grupach pacjentów, np. u dzieci.

FDA – Food and Drug Administration, IND – nowy badany lek, NDA – nowe zastosowanie leku,

Ying P., *Primary Psychiatry*, Vol. 15, No 12, 2008.

## Deswenlafaksyna

Deswenlafaksyna została zarejestrowana do leczenia MDD w 2008 roku. Jej najważniejszym aktywnym metabolitem jest wenlafaksyna. Podobnie jak wenlafaksyna, deswenlafaksyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Deswenlafaksyna w porównaniu z wenlafaksyną w większym stopniu działa na wychwyt zwrotny noradrenaliny niż serotoniny, chociaż podobnie do wenlafaksyny jej ogólny wpływ na wychwyt zwrotny serotoniny jest większy w porównaniu z wpływem na wychwyt zwrotny noradrenaliny. Deswenlafaksyna nie jest metabolizowana przede wszystkim przez układ enzymów cytochromu P450 (CYP) i jest eliminowana przede wszystkim przez metabolizm fazy II. Skutkiem tego jest mniejszy potencjał interakcji lekowych, szczególnie zależnych od szlaku CYP 2D6. Przypuszcza się, że teoretyczna przewaga deswenlafaksyny nad wenlafaksyną polega na większej przewidywalności proporcji hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny do wychwytu zwrotnego serotoniny. Ponieważ wenlafaksyna jest przekształcana do deswenlafaksyny z udziałem CYP 2D6, u chorych leczonych inhibitorami CYP 2D6 lub z uwarunkowanym genetycznie wolniejszym metabolizmem z udziałem tego enzymu, proporcja wenlafaksyny do deswenlafaksyny będzie większa i dlatego u tych chorych hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny w porównaniu z hamowaniem wychwytu zwrotnego serotoniny będzie stosunkowo mniejsze.<sup>10</sup>

Skuteczność deswenlafaksyny wykazano w czterech kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą i ustalonymi dawkami leku.<sup>11-14</sup> W dwóch badaniach<sup>11,12</sup> oceniano dawki 50 i 100 mg, natomiast w trzecim<sup>13</sup> – dawki 100, 200 i 400 mg. W ostatnim badaniu<sup>14</sup> badano dawki 200 i 400 mg. Deswenlafaksyna wykazała przewagę nad placebo we wszystkich czterech badaniach, biorąc pod uwagę zmniejszenie wyników w skali HAM-D,<sup>17</sup> chociaż w jednym z badań nie różniła się istotnie od placebo przy dawce 100 mg. W sumie nie stwierdzono istotnego zwiększenia skuteczności przy dawkach >50 mg. Stosowanie większych dawek wiązało się z większym odsetkiem rezygnacji z leczenia i większym nasileniem działań niepożądanych. Dlatego zaleca się stosowanie deswenlafaksyny w dawce 50 mg.<sup>15</sup> W jednym z opublikowanych badań,<sup>11</sup> w którym stosowano rekomendowaną dawkę 50 mg, odsetek remisji wynosił 34%, istotnie więcej niż w grupie placebo, w której sięgał 24%. W innym badaniu<sup>12</sup> odsetek reakcji przy dawce 50 mg był istotnie większy niż w grupie kontrolnej (65 vs 50%), natomiast odsetek remisji nie różnił się istotnie w porównaniu z placebo (37 vs 29%).

Deswenlafaksyna wydaje się dobrze tolerowana. Do najczęstszych działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku należały: nudności (4%), zawroty głowy (2%), bóle głowy (2%) i wymioty (2%). Nudności były opisywane przez 22% pacjentów przyjmujących deswenlafaksynę w dawce 50 mg, zaś częstość ich występowania zwiększała się w stopniu zależnym od dawki do 41% u pacjentów przyjmujących lek w dawce 400 mg.<sup>15</sup> Podobnie, jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym, istnieją przeciwwskazania do łączenia ich z inhibitorami monoaminoksydazy (MAOI). Stosowanie leków przeciwdepresyjnych o działaniu serotoninergicznym często jest związane z przyrostem masy ciała i występowaniem dysfunkcji seksualnych. W badaniach przed wprowadzeniem leku na rynek<sup>15</sup> u mężczyzn opisywano zmniejszenie libido, opóźnienie ejakulacji i zaburzenia wzdruwania – szczególnie przy stosowaniu leku w większych dawkach, natomiast u kobiet występowanie anorgazmii było wyraźne przy dawce 400 mg. Jeżeli chodzi o przyrost masy ciała, okazało się, że pacjenci w badaniach krótkoterminowych tracieli na wadze przeciętnie 0,4-1,1 kg.<sup>15</sup> W jednym z długotrwałych badań<sup>15</sup> nie stwierdzono różnic dotyczących średniej zmiany masy ciała między pacjentami przyjmującymi przez 6 miesięcy deswenlafaksynę lub placebo. Podobnie jak w przypadku wenlafaksyny stosowanie deswenlafaksyny jest związane z trwałym podwyższeniem ciśnienia tętniczego. Wenlafaksyna podwyższa ciśnienie tętnicze, jeżeli jest stosowana w większych dawkach; natomiast deswenlafaksyna powoduje trwałe nadciśnienie rozkurczowe w pełnym zakresie dawek. Co ciekawe, nie ma ewidentnej zależności reakcji od dawki. Częstość występowania trwałego nadciśnienia wynosi 1,3% dla 50 mg deswenlafaksyny, 7% dla dawki 100 mg, 1,1% dla dawki 200 mg, 2,3% dla dawki 400 mg i 0,5% dla placebo. Wiadomo, że zaprzestanie stosowania wenlafaksyny powoduje istotne objawy odstawiennne, związane z jej krótkim okresem półtrwania i działaniem serotoninergicznym. Czas półtrwania deswenlafaksyny wynosi w przybliżeniu 11 godzin, a przerwanie jej stosowania nie prowadzi do objawów odstawiennych. Ze względu na to, że deswenlafaksyna jest dostępna w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, których nie należy przecinać ani dzielić, stopniowego odstawiania leku można dokonać poprzez wydłużanie odstępów między kolejnymi dawkami.<sup>15</sup>

Kliniczna przewaga deswenlafaksyny nad lekiem macierzystym pozostaje kwestią otwartą. Ważną korzyścią pozostaje zmniejszenie ryzyka interakcji lekowych. Nie jest jednak jasne, czy większy odsetek hamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny

w porównaniu z wychwytem zwrotnym serotoniny przez deswenlafaksynę, ma znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę skuteczność i tolerancję.

Pamiętając o względnym niedostatku nowych leków w terapii zaburzeń nastroju, ważne jest dokonanie przeglądu leków, nad którymi trwają obecnie badania. Obecnie ponad 50 leków znajduje się w I, II lub III fazie badań klinicznych w leczeniu depresji i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.<sup>16</sup> Poniżej przytoczono nie tyle wyczerpujący przegląd, ale raczej ogólne omówienie związków, które mogą zostać niedługo zarejestrowane lub charakteryzujących się nowym mechanizmem działania.

## Nowe atypowe leki przeciwpyschotyczne

Powodzenie atypowych leków przeciwpyschotycznych w terapii zaburzeń nastroju doprowadzi do wypróbowywania również nowszych atypowych leków przeciwpyschotycznych w zaburzeniach nastroju. Paliperidon, aktywny metabolit risperidonu, zarejestrowany ostatnio do leczenia schizofrenii, znajduje się w III fazie badań nad leczeniem epizodów maniакаlnych i mieszanych. Ase-napina, antagonist receptorów 5-HT<sub>2A/D<sub>2</sub></sub>, została zgłoszona do rejestracji przez FDA do leczenia manii i schizofrenii. Bifeprunoks, częściowy agonista dopaminy, który nie uzyskał rejestracji do leczenia schizofrenii, znajduje się w III fazie badań klinicznych do leczenia depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej.<sup>16</sup>

## Agomelatyna

Agomelatyna, agonista receptorów MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> dla melatoniny i antagonist receptorów 5-HT<sub>2C</sub> znajduje się w III fazie badań klinicznych w USA w terapii MDD. Uważa się, że zablokowanie receptorów 5-HT<sub>2C</sub> na interneuronach, w których neuroprzekaznikiem jest kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, prowadzi do zwiększenia stężenia noradrenaliny i dopaminy w korze przedczołowej. Ponad to sądzi się, że jej działanie na receptory MT<sub>1</sub> i MT<sub>2</sub> wywiera pozytywny wpływ na promocję snu i regulację rytmów dobowych.<sup>17</sup> Skuteczność agomelatyny w MDD wykazano w trzech opublikowanych, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą.<sup>18-20</sup> Pierwsze z tych badań<sup>18</sup> obejmowało 711 pacjentów z depresją w przebiegu MDD lub zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu II. Porównywano w nim agomelatynę stosowaną w dawkach 1, 5 i 25 mg z paroksetyną w dawce 20 mg i placebo. W grupie przyjmującej 25 mg agomelatyny i 20 mg paroksetyny stwierdzono statystycznie istotne

zmniejszenie wyniku w skali HAM-D. W obu grupach odsetek osób osiągających remisję był istotnie wyższy niż w grupie kontrolnej – 30,5% w grupie przyjmującej 25 mg agomelatyny i 25,7% w grupie leczonej paroksetyną – w porównaniu z 15,7% w grupie otrzymującej placebo.<sup>18</sup> W dwóch kolejnych badaniach,<sup>19,20</sup> które charakteryzowało elastyczne dawkowanie od dawki 25 mg do 50 mg, zwiększanej po dwóch tygodniach w przypadku braku reakcji, również wykazano istotną poprawę wyniku w skali HAM-D i znaczny odsetek reakcji po upływie 6 tygodni. We wszystkich trzech badaniach przeprowadzono subanalizy, które wykazały istotną poprawę u osób z ciężką depresją, u których wyniki w skali HAM-D wynosiły >25 punktów.<sup>21</sup>

Wydaje się, że agomelatyna jest dobrze tolerowana. W trzech wspomnianych powyżej badaniach<sup>18-20</sup> agomelatyna nie powodowała istotnie więcej działań niepożądanych niż placebo. W oddzielnych badaniach stwierdzono, że agomelatyna wykazuje przewagę nad wenlafaksyną, biorąc pod uwagę występowanie dysfunkcji seksualnych,<sup>22</sup> a jej stosowanie nie było związane z pojawieniem się objawów odstawiennych.<sup>23</sup> Co ważne, w trwającym 24 tygodnie badaniu nad zapobieganiem nawrotom<sup>6</sup> pacjenci przyjmujący agomelatynę nie doświadczyli istotnych zmian dotyczących funkcji seksualnych, masy ciała,

wpływu na układ krążenia czy zmian w wynikach badań laboratoryjnych.

Agomelatyna początkowo została odrzucona przez komisje regulacyjne w Unii Europejskiej ze względu na brak potwierdzonej skuteczności, szczególnie w badaniach długoterminowych, jakkolwiek w Europie i USA nie ustawały wysiłki zmierzające do zarejestrowania tego leku. Chociaż wydaje się, że agomelatyna nie posiada istotnej przewagi nad innymi lekami w zakresie skuteczności, to jej zaletą jest dobra tolerancja, szczególnie w odniesieniu do przyrostu masy ciała i dysfunkcji seksualnych.

### Wilazodon

Wilazodon, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), jest również częściowym agonistą receptora 5-HT<sub>1</sub>. Znajduje się w III fazie badań klinicznych w leczeniu depresji. Uważa się, że częściowe działanie agonistyczne wobec receptora 5-HT<sub>1</sub> wzmacnia działanie SSRI, być może poprzez przyspieszenie desensytyzacji autoreceptorów somatodendrytycznych. Lek został dostrzeżony z klinicznego punktu widzenia podczas badań wskazujących na skuteczność buspironu, częściowego agonisty receptora 5-HT<sub>1</sub>, stosowanego w potencjalizacji leczenia SSRI, najdobitniej w badaniu

STAR\*D. Uważa się także, że aktywność wobec receptora 5-HT<sub>1</sub> może ograniczać niekorzystne działanie SSRI na sferę seksualną. Istnieją również pewne dowody na to, że buspiron jest skuteczny w leczeniu dysfunkcji seksualnych powodowanych przez SSRI, chociaż wyniki są cokolwiek niejednoznaczne. W trwającym 8 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą<sup>24</sup> przeprowadzonym w grupie 410 pacjentów wilazodon powodował istotne zmniejszenie wyników w skalach HAM-D i MADRS, począwszy od pierwszego tygodnia. W grupie leczonej tym lekiem obserwowano istotnie większy odsetek osób reagujących na leczenie i osiągających remisję. Do najważniejszych działań niepożądanych należały biegunki, nudności i senność. Dysfunkcje seksualne oceniano za pomocą Arizona Sexual Experiences Scale, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną i kontrolną. Co więcej, badacze zidentyfikowali genetyczny biomarker, pozwalający na identyfikację pacjentów z istotnie większą poprawą po 8 tygodniach leczenia wilazodonom. Pacjenci posiadający ten biomarker leczenia wilazodonom uzyskiwali istotnie większą poprawę w porównaniu z pacjentami nieposiadającymi biomarkera i przyjmującymi ten lek lub otrzymującymi placebo, niezależnie od obecności biomarkera.<sup>24</sup>

## Potrójne inhibitory wychwytu zwrotnego

U podstaw opracowania dostępnych obecnie leków przeciwdepresyjnych i związków prototypowych leży monoaminergiczna hipoteza depresji. Uważa się, że wszystkie dostępne leki przeciwdepresyjne wpływają na nastrój poprzez wpływ na serotoninę, noradrenalinę lub dopaminę. Większość leków przeciwdepresyjnych wywiera istotny wpływ tylko na serotoninę i noradrenalinę. Istnieją znaczące dowody przemawiające za znaczeniem szlaków dopaminergicznych w depresji. Uważa się, że z deficytem dopaminergicznym związane są szczególnie takie objawy, jak anhedonia i brak motywacji. Uważa się, że wśród dostępnych leków przeciwdepresyjnych bupropion działa poprzez zwiększenie stężenia dopaminy i noradrenaliny. Tylko MAOI, których stosowanie niesie ze sobą znaczne ryzyko interakcji lekowych i problemy dotyczące tolerancji, działają prawdopodobnie na wszystkie trzy neuroprzekaźniki. Potrójne inhibitory wychwytu zwrotnego, związki które dodatkowo blokują transporter dopaminy oraz hamują wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny, powinny zwiększać stężenia wszystkich trzech neuroprzekaźników przy tolerancji porównywalnej do SSRI oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny.<sup>25</sup>

Potrójne inhibitory były zaliczane do leków o szerokim spektrum działania, które mogą wpływać na szeroki zakres objawów, wynikających z deficytów serotonergicznych, noradrenergicznych, czy dopaminergicznych. Teoretycznie taki lek mógłby charakteryzować się szybszym początkiem działania i większym odsetkiem remisji. Sugerowano również korzyści dotyczące tolerancji. Aktywność dopaminergiczna może znosić zależne od działania serotonergicznego niekorzystne działania w postaci dysfunkcji seksualnych i przyrostu masy ciała.<sup>26</sup> Leki o działaniu dopaminergicznym, działające również na układ nagrody, mogą wiązać się jednak z ryzykiem nadużywania. Leki wpływające na transporter dopaminy, powodujące jego zablokowanie w >50%, po 15 minutach mają działanie nagradzające.<sup>27</sup>

Wiele potrójnych inhibitorów dało obiecujące rezultaty na modelach zwierzęcych i przeszło do badań klinicznych. DOV 21947 ukończył osiem badań I fazy i obecnie trwa rekrutacja do badań klinicznych II fazy w leczeniu MDD. DOV 21947 jest enancjomerem DOV 216 303, który także był opracowywany jako potrójny inhibitor wychwytu zwrotnego, chociaż zastrzeżenia patentowe dotyczące ewentualnego zagrożenia życia powstrzymały jego rozwój. Wyniki badania I fazy z podwójnie ślełą próbą dotyczącego DOV 216 303 wykazały znaczne zmniejszenie wyniku w skali HAM-D po 2 tygodniach

leczenia. Ograniczeniem badania był brak placebo i krótkie ramy czasowe. Czas trwania badania ograniczał liczbę dostępnych w tym czasie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku. Zamiast grupy przyjmującej placebo w badaniu wykorzystano aktywną grupę odniesienia leczoną citalopramem w dawce 20 mg dwa razy na dobę, w której także stwierdzono istotne zmniejszenie wyniku w skali HAM-D w tym samym czasie.<sup>28</sup> Inny potrójny inhibitor wychwytu zwrotnego, GSK 372475 również znajduje się w II fazie badań klinicznych nad leczeniem depresji, Trzeci, SEP 225289, wszedł do I fazy badań klinicznych.<sup>15</sup> Pojęciowo, potrójne inhibitory wychwytu zwrotnego wydają się całkiem obiecujące i stanowią naturalne przedłużenie monoaminergicznej hipotezy depresji, chociaż pozostają wątpliwości dotyczące tego, jaka równowaga między neuroprzekaźnikami wiązałaby się z największą skutecznością leczenia przeciwdepresyjnego.

## Nowe mechanizmy działania: poza monoaminami

Zaburzenia osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) u pacjentów z zaburzeniami nastroju badano od lat 50. XX wieku. W normalnych warunkach w reakcji na stres podwzgórze wytwarza czynnik uwalniający kortykotropinę (CRH), który stymuluje przysadkę do wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). ACTH pobudza nadnercza do produkowania kortyzolu. Wysokie stężenie kortyzolu uruchamia sprzężenie zwrotne ujemne, hamując wydzielanie czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRH), co z kolei w rezultacie prowadzi do normalizacji stężeń kortyzolu. U pacjentów z depresją te mechanizmy regulacyjne nie funkcjonują jednak prawidłowo. U chorych na depresję obserwowano podwyższone stężenia kortyzolu, nasiloną reakcję nadnerczy na ACTH i niemożność hamowania wydzielania kortyzolu po podaniu syntetycznego glikokortykoidu, deksametazonu. Uważa się, że przewlekłe podwyższenie stężeń kortyzolu przyczynia się do zmniejszenia objętości hipokampa i być może do rozwoju neuropoznawczych objawów depresji. Co więcej, skuteczne leczenie depresji prowadzi do normalizacji stężeń kortyzolu i regulacji osi HPA. Przypuszcza się więc, że modulowanie osi HPA i wyrównywanie stężeń kortyzolu doprowadzi do zmniejszenia objawów depresji i poprawy funkcji neuropoznawczych.<sup>29</sup>

Wypróbowywano liczne strategie regulacji osi HPA w leczeniu depresji. Badano stosowanie inhibitorów syntezy steroidów, takich jak ketokonazol, metyrapon i aminoglutemid, uzyskując niejednoznaczne rezultaty.<sup>30</sup> Szczególnie aktywnie badano grupy leków o dwóch

mechanizmach działania w terapii zaburzeń nastroju: antagonistów receptora dla glikokortykoidów i antagonistów receptora CRF-1.

Mifepriston jest antagonistą receptora dla glikokortykoidów typu 2 i receptora dla progesteronu, zarejestrowanym do przerywania ciąży na wczesnym etapie. W licznych opublikowanych badaniach oceniano jego skuteczność w leczeniu depresji i psychozy. We wczesnych badaniach otwartych wykazano szybką i trwałą reakcję po zaledwie 4-6 dniach leczenia mifepristonem w dawce 600 mg.<sup>31</sup> W dużym kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą<sup>32</sup> w grupie >200 pacjentów 58,1% chorych przyjmujących mifepriston w dawce 600 mg uzyskało 50-procentowe zmniejszenie objawów w Brief Psychiatric Rating Scale - Positive Symptoms Subscale po tygodniu. Poprawa utrzymywała się do czwartego tygodnia. Podobne efekty uzyskano u 38,1% chorych z grupy otrzymującej placebo. Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w wynikach w skali HAM-D pomiędzy grupą leczoną mifepristonem i otrzymującą placebo. Chociaż w badaniach III fazy z udziałem mifepristonu nie wykazano jego większej skuteczności w porównaniu z placebo w leczeniu depresji z objawami psychotycznymi, kontynuowano badanie z oceną większych dawek - wysokości 1200 mg. Dwaj inni antagoniści receptora 2 dla glikokortykosteroidów, ORG 34517 i ORG 34850 znajdują się obecnie w II fazie badań.<sup>15</sup>

Próbowano opracować wielu antagonistów receptora CRF-1 do leczenia depresji i zaburzeń lękowych. W otwartym badaniu na grupie 20 pacjentów u chorych otrzymujących R121919 w dawce 40-80 mg stwierdzono istotne zmniejszenie wyników w skali HAM-D i Skali depresji Becka (Beck Depression Inventory, BDI) po upływie 30 dni. Badania elektroencefalograficzne podczas snu wskazywały na ustąpienie towarzyszących depresji zmian architektury snu. Badania nad tymi lekami zostały jednak przerwane po wykryciu odwracalnych zmian aktywności enzymów wątrobowych w testach bezpieczeństwa, jak uważano niezwiązane z głównym mechanizmem działania leków.<sup>33</sup> Pomimo tej komplikacji trwają niezwykle aktywne badania nad antagonistami receptora CRF-1 w leczeniu depresji i zaburzeń lękowych. Pekacerfont znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych, zaś trzy inne związki są w trakcie badań I lub II fazy.<sup>15,16</sup>

## Tachykininy

Substancja P, neurokinina A i neurokinina B to trzy najczęściej występujące tachykininy. Są one neuroprzekaźnikami będącymi krótkołańcuchowymi peptydami (złożonymi z 11-13 aminokwasów) o wspólnej sekwencji

od końca C. Tachykininy działają poprzez receptory sprzężone z białkami G, zwane neurokininami, NK1, NK2 i NK3.<sup>34</sup> Substancja P wiąże się preferencyjnie z NK1, neurokinina A – z NK2, a neurokinina B – z NK3, chociaż wszystkie trzy tachykininy powodują działanie agonistyczne na wszystkie trzy receptory. Tachykininy – szczególnie substancja P – wzbudziły zainteresowanie jako potencjalne leki psychiatryczne, ponieważ te neuropeptydy i ich receptory znajdowano w rejonach mózgu mających znaczenie w stresie, odczuwaniu lęku i reakcjach emocjonalnych (w ciele migdałowatym, hipokampie, podwzgórzu i korze czołowej), ściśle nakładających się z rejonem występowania neuronów serotonergicznymi i noradrenergicznymi.<sup>35</sup>

Stwierdzono, że antagoniści receptorów NK1 i NK2 powodują działanie przeciwdepresyjne na modelach zwierzęcych i rozpoczęto badania kliniczne z ich udziałem. Szczególnie antagoniści NK1 od wielu lat byli badani jako potencjalne środki do leczenia depresji. Natomiast wyniki badań z udziałem wielu związków dały rozczarowujące rezultaty<sup>35</sup>

Aprepitant (MK-836) okazał się obiecujący w dwóch wczesnych badaniach.<sup>36,37</sup> W pierwszym z nich<sup>37</sup> MK-836 przewyższał skutecznością placebo i wykazywał skuteczność równą skuteczności paroksetyny przy lepszej tolerancji. Został okrzyknięty potencjalnym przełomowym lekiem. Z działań niepożądanych tylko senność występowała częściej niż przy stosowaniu placebo. Objawy takie jak przyrost masy ciała, dysfunkcje seksualne, nudności i wymioty nie stanowiły istotnego problemu.<sup>37</sup> W innym badaniu,<sup>36</sup> w którym aprepitant i fluoksetyna nie różniły się istotnie od placebo, analiza *post hoc* wskazywała na skuteczność przeciwdepresyjną aprepitantu w podgrupie pacjentów z ciężką depresją. Natomiast w analizie<sup>38</sup> pięciu badań klinicznych obejmujących ponad 750 pacjentów nie wykazała przewagi leku nad placebo. Co więcej, stosując paroksetynę w dawce 20 mg w charakterze aktywnego leku porównawczego badacze w tych samych badaniach kolejny raz wykazali jej przewagę nad placebo.<sup>38</sup> W końcu badania z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej wykazują, że dawki leku stosowane w badaniach klinicznych doprowadziłyby do zajęcia 95% receptorów NK1.<sup>38</sup>

Oceniano również L-759274, podobny związek o lepszej penetracji do mózgu i większej biodostępności po podaniu doustnym. W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślełą próbą<sup>39</sup> w grupie 162 pacjentów wykazał swoją przewagę nad placebo u pacjentów z depresją z cechami melancholizacji, chociaż w badaniu mierzącym do określenia dawki leku<sup>40</sup> nie wykazano różnicy w porównaniu z placebo. Powstrzymano

prace nad opracowywaniem tych dwóch związków do terapii zaburzeń nastroju, chociaż aprepitant został zarejestrowany jako lek wspomagający do leczenia wymiotów indukowanych chemioterapią. Niemniej antagoniści NK1 nadal są badani w terapii depresji i zaburzeń lękowych.<sup>16</sup>

Saredutant jest antagonistą receptora NK2, który dotarł do etapu, kiedy wydawało się, że zaraz zostanie zarejestrowany do leczenia depresji. Wyniki badań nad skutecznością tego leku okazały się jednak dość niejednoznaczne. Z czterech opublikowanych badań III fazy tylko w dwóch wykazano istotną statystycznie przewagę leku nad placebo.<sup>3</sup> Następnie w badaniu długoterminowym,<sup>41</sup> w którym porównywano zdolność saredutantu do zapobiegania nawrotom u pacjentów, którzy już wcześniej zareagowali na ten związek stosowany przez 3 miesiące, nie wykazano jego przewagi nad placebo. Wskutek tego wstrzymano jego rejestrację do czasu uzyskania wyników prowadzonych obecnie badań, w których saredutant jest stosowany w połączeniu z citalopramem lub paroksetyną.

### Glutaminian a zaburzenia nastroju

Glutaminian jest najważniejszym neuroprzekaznikiem pobudzającym w mózgu. Coraz większa liczba badań wskazuje na to, że zaburzenia funkcji glutaminergicznych odgrywają ważną rolę w patofizjologii zaburzeń nastroju. Proponowany mechanizm stabilizującego nastrój i przeciwdepresyjnego działania lamotryginy polega na hamowaniu uwalniania glutaminianu poprzez wpływ leku na kanały sodowe. W leczeniu zaburzeń nastroju oceniano wiele związków modulujących układ przekazywania glutaminergicznego.<sup>42</sup>

Riluzol jest jedynym lekiem zarejestrowanym przez FDA do leczenia stwardnienia bocznego zanikowego. Lek ma wiele mechanizmów działania, w tym, podobnie do lamotryginy, hamowanie uwalniania glutaminianu przez kanały sodowe oraz wzmacnianie wychwytu zwrotnego glutaminianu.<sup>43</sup> Lek oceniano w dwóch badaniach otwartych,<sup>44,45</sup> które dotyczyły depresji w przebiegu choroby afektywnej jednobiegunowej i w jednym,<sup>46</sup> które dotyczyło depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej. W pierwszym badaniu<sup>44</sup> riluzol stosowano w dawce 100-200 mg w monoterapii w leczeniu depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej u 19 pacjentów. Wszyscy pacjenci nie zareagowali na jedną próbę leczenia, zaś 53% nie zareagowało na co najmniej dwie próby stosowania leków z różnych grup; 68% pacjentów ukończyło 6-tygodniowe badanie. Odsetek reakcji w skali MADRS wynosił 32% dla wszystkich pacjentów i 46% dla tych, któ-

rzy ukończyli badanie. Odsetek remisji wynosił 21% dla wszystkich pacjentów i 31% dla tych, którzy ukończyli badanie. W innym badaniu<sup>45</sup> riluzol w dawce 100 mg stosowano jako potencjalizację leczenia depresji w chorobie afektywnej jednobiegunowej u pacjentów, których wynik w skali HAM-D<sub>24</sub> przekraczał 21 punktów, pomimo przyjmowania stabilnej dawki leku przez co najmniej 6 tygodni. Po 6 tygodniach przeciętny wynik w skali HAM-D uległ zmniejszeniu o 36%, istotne zmniejszenie wyniku odnotowano po upływie tygodnia. Czterdzieści procent z 10 pacjentów, którzy ukończyli 6 tygodni badania, zareagowało na leczenie, a 30% uzyskało remisję. Wydaje się, że reakcja na leczenie następowała szybko w pierwszym tygodniu i utrzymywała się przez miesiące. W innym otwartym badaniu<sup>46</sup> oceniano riluzol w połączeniu z litem z leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odsetek reakcji i remisji po upływie 8 tygodni wynosił 50%. Co ciekawe, czterech pacjentów, u których uzyskano remisję, w przeszłości nie zareagowało na leczenie lamotryginą. Dwóch z tych pacjentów uzyskało remisję, u jednego obserwowano częściową odpowiedź, zaś u jednego brak reakcji. NIMH sponsoruje badania II fazy w depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych jedno- i dwubiegunowych. Riluzol, jeżeli będzie dostępny, może kosztować powyżej 1000 USD miesięcznie. Ma poszerzony patent względem leku generycznego, który wygasa w 2013 roku.

Receptor dla pobudzającego aminokwasu, N-metylo-D asparagianu (NMDA) jest podtypem receptora glutaminergicznego, który był obiektem badań dotyczących depresji. Ketamina, lek do znieczuleń ogólnych, zwana również klubowym narkotykiem, jest antagonistą receptora dla NMDA. Opublikowano wyniki dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą i grupami skrzyżowanymi.<sup>47,48</sup> W obydwu badaniach pacjenci byli przydzielani losowo do grup, w których stosowano pojedynczą subanestetyczną dawkę (0,5 mg/kg) ketaminy we 40-minutowym wlewie lub roztwór soli fizjologicznej. Co najmniej tydzień później pacjent otrzymywał wlew, którego nie podawano mu za pierwszym razem. Po upływie 110 minut od zakończenia wlewu odnotowywano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji. Poprawa utrzymywała się przez tydzień. W jednym badaniu<sup>48</sup> 71% pacjentów przyjmujących ketaminę uznano za osoby reagujące na leczenie po tygodniu. Nie stwierdzono reakcji terapeutycznej u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej placebo w żadnym momencie.<sup>47,48</sup>

Badania nad ketaminą są ciekawe, nawet jeżeli brać pod uwagę tylko czas reakcji i udowodnienie koncepcji. Konieczność wykonywania wlewów dożylnych i zła sława ketaminy jako leku, który potencjalnie może

być nadużywany, mogą jednak ograniczać jej ostateczną przydatność jako leku przeciwdepresyjnego. Memantyna jest antagonistą NMDA o niskim powinowactwie, stosowanym w leczeniu choroby Alzheimera. W porównaniu z ketaminą nie ma właściwości psychozomimetycznych, jest dobrze tolerowana i dostępna w formie doustnej. W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą,<sup>49</sup> które dotyczyło 32 pacjentów z depresją w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, nie wykazano jednak wpływu terapeutycznego przy dawce memantyny wysokości 20 mg/24 h.

## Podsumowanie

Nadal potrzebne jest opracowywanie nowych metod leczenia w farmakoterapii zaburzeń nastroju. Nowe leki, z których część wykorzystuje znany mechanizm działania w postaci modyfikowania funkcji serotoniny, noradrenaliny lub dopaminy, zaś niektóre posługują się nowymi mechanizmami działania, mogą doprowadzić do bardziej skutecznego leczenia pacjentów. Do nowych mechanizmów działania należy modyfikowanie osi HPA, wpływ na neuroprzekazniki peptydowe, tachykininy, i modulowanie układu glutaminergicznego. Leki te mogą nie tylko umożliwić poprawę skuteczności terapii, ale potencjalnie wpłynąć korzystnie również na szybkość uzyskiwania efektu terapeutycznego i tolerancję leczenia.

## Piśmiennictwo

- Nelson JC. The STAR\*D study: a four-course meal that leaves us wanting more. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1864-1866.
- Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):217-224.
- Mathew SJ, Manji HK, Charney DS. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(9):2300.
- Norman TR, Burrows GD. Emerging treatments for major depression. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(2):203-213.
- Holtzheimer PE 3rd, Nemeroff CB. Advances in the treatment of depression. *NeuroRx*. 2006;3(1):42-56.
- The New Drug Approval Process. Available at: [www.fda.gov/CDER/HANDBOOK/DEVELOP.HTM](http://www.fda.gov/CDER/HANDBOOK/DEVELOP.HTM), Accessed November 6, 2008.
- Thase ME, Jonas A, Khan A, et al. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):13-20.
- Berman RM, Marcus RN, Swanink R, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(6):843-853.
- Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(2):156-165.
- Stahl S. *Antidepressants*. In: Stahl S. *Stahl's Essential Psychopharmacology, Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008:549-550.
- Boyer P, Montgomery S, Lepola U, et al. Efficacy, safety, and tolerability of fixed-dose desvenlafaxine 50 and 100 mg/day for major depressive disorder in a placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(5):243-253.
- Liebowitz MR, Manley AL, Padmanabhan SK, Ganguly R, Tummala R, Tourian KA. Efficacy, safety, and tolerability of desvenlafaxine 50 mg/day and 100 mg/day in outpatients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(7):1877-1890.
- DeMartini NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(5):677-688.
- Septien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(6):338-347.
- Pristiq [package insert]. Madison, NJ: Wyeth-Ayerst. September 2008.
- Future treatments for depression, anxiety, sleep disorders, psychosis, and ADHD. Available at: [www.neurotransmitter.net/newdrugs.html](http://www.neurotransmitter.net/newdrugs.html). Accessed October 24, 2008.
- San L, Arranz B. Agomelatine: a novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2008;23(6):396-402.
- Lôo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT<sub>2C</sub> antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(5):239-247.
- Kennedy SH, Emsley R. Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16(2):93-100.
- Olié JP, Kasper S. Efficacy of agomelatine, a MT<sub>1</sub>/MT<sub>2</sub> receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007;10(5):661-673.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007;22(5):283-291.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-333.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(5):271-280.
- Rickels K, Athanasiou M, Robinson D, Gibertini M, Whalen H, Reed CR. Vilazodone: evidence for efficacy and tolerability in the treatment of major depressive disorder. Poster presented at: the Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 3-8, 2008; Washington, DC.
- Liang Y, Richelson E. Triple reuptake inhibitors: next-generation antidepressants. *Primary Psychiatry*. 2008;15(4):50-56.
- Skolnick P, Basile AS. Triple reuptake inhibitors („broad spectrum” antidepressants). *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6(2):141-149.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. The slow and long-lasting blockade of dopamine transporters in human brain induced by the new antidepressant drug radafaxine predict poor reinforcing effects. *Biol Psychiatry*. 2005;57(6):640-646.
- Skolnick P, Krieter P, Tizzano J, et al. Preclinical and clinical pharmacology of DOV 216,303, a „triple” reuptake inhibitor. *CNS Drug Rev*. 2006;12(2):123-134.
- Gallagher P, Malik N, Newham J, Young AH, Ferrier IN, Mackin P. Antiglucocorticoid treatments for mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD005168.
- Thomson F, Craighead M. Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis. *Neurochem Res*. 2008;33(4):691-707.
- Schatzberg AF, Lindley S. Glucocorticoid antagonists in neuropsychotic [corrected] disorders. *Eur J Pharmacol*. 2008;583(2-3):358-364.
- DeBattista C, Belanoff J, Glass S, et al. Mifepristone versus placebo in the treatment of psychosis in patients with psychotic major depression. *Biol Psychiatry*. 2006;60(12):1343-1349.
- Ising M, Holsboer F. CRH-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(6):519-528.
- Rupniak NM, Kramer MS. Substance P and related tachykinins. In: Davis K, Charney D, Coyle J, Nemeroff C, *Neuropsychopharmacology, the 5th Generation of Progress*. New York, NY: Lippincott, Williams and Wilkins; 2002:169-176.
- Hafizi S, Chandra P, Cowen J. Neurokinin-1 receptor antagonists as novel antidepressants: trials and tribulations. *Br J Psychiatry*. 2007;191:282-284.
- Herpfer I, Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: rationale for development and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2005;19(4):275-293.
- Kramer MS, Cutler N, Feighner J, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*. 1998;281(5383):1640-1645.
- Keller M, Montgomery S, Ball W, et al. Lack of efficacy of the substance p (neurokinin1 receptor) antagonist aprepitant in the treatment of major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59(3): 216-223.
- Kramer MS, Winokur A, Kelsey J, et al. Demonstration of the efficacy and safety of a novel substance P (NK1) receptor antagonist in major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(2): 385-392.
- Krishnan KR. Clinical experience with substance P receptor (NK1) antagonists in depression. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 11):25-29.
- sanofi-aventis press release, July 31, 2008. Available at: [http://en.sanofi-aventis.com/press/press\\_releases/2008/ppc\\_20376.asp](http://en.sanofi-aventis.com/press/press_releases/2008/ppc_20376.asp) Accessed November 6, 2008.
- Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr*. 2005;10(10):808-819.
- Pittenger C, Coric V, Banasr M, Bloch M, Krystal JH, Sanacora G. Riluzole in the treatment of mood and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2008;22(9): 761-786.
- Zarate CA Jr, Payne JL, Quiroz J, Sporn J, Denicoff KK, Luckenbaugh D, Charney DS, Manji HK. An open-label trial of riluzole in patients with treatment-resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):171-174.
- Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):822-825.
- Zarate CA Jr, Quiroz JA, Singh JB, et al. An open-label trial of the glutamate-modulating agent riluzole in combination with lithium for the treatment of bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2005;57(4):430-432.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000;47(4):351-354.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-864.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(1):153-155.