

AXS-05 И ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПО ОТНОШЕНИЮ ДЕПРЕССИВНОМУ РАССТРОЙСТВУ

Авторы: Фасфоус Язан Фаез (КФУ им. В.И. Вернадского)

Научный руководитель: Усеинова Асие Наримановна (КФУ им. В.И. Вернадского)

Аннотация: Хотя в настоящее время доступные антидепрессанты повышают уровень моноамина вскоре после начала лечения, терапевтические преимущества часто задерживаются на несколько недель, и большинство пациентов с основным депрессивным расстройством не могут достичь адекватного ответа на терапию первой или второй линии, нацеленную на моноамины. Недавнее одобрение антагониста NMDA (N-methyl-d-aspartate) эскетамина, вводимого интраназально для устойчивой к лечению депрессии, усилило потребность в агентах с быстрым началом с альтернативными механизмами действия. Декстрометорфан / бупропион является одним из таких кандидатов

Ключевые слова: AXS-05, депрессивное расстройство, бупропион, декстрометорфан, кетамин

AXS-05 - это новый пероральный исследовательский препарат, состоящий из декстрометорфана (DM) и бупропиона, находящийся на поздней стадии клинической разработки для лечения резистентной к лечению депрессии и возбуждения, связанных с болезнью Альцгеймера (AD). Данный препарат используется для лечения депрессии и является антагонистом рецепторов NMDA, агонистом рецепторов sigma-1 и ингибитором транспортеров серотонина и норадреналина. [1] Бупропион служит для повышения биодоступности резистентной к лечению депрессии и является ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина. Бупропион также является антагонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и обладают противовоспалительными свойствами. Биологические пути, на которые нацелены эти фармакологические действия, были вовлечены в депрессивные расстройства и в нервно-психические симптомы болезни Альцгеймера. Сообщалось, что лечение кетамином приводит к быстрой и значительной эффективности антидепрессантов у пациентов с депрессией.[1] Ограничения кетамина включают необходимость парентерального введения, возможность злоупотребления и зависимости, психотомиметические эффекты и узкое терапевтическое окно. Сходство между декстрометорфановым компонентом AXS-05 и кетамином с точки зрения фармакологии рецепторов и фармакодинамических эффектов предполагает потенциальную эффективность антидепрессантов с AXS-05 без ограничений кетамина.[1] Декстрометорфан/бупропион в настоящее время находится на поздней стадии (3 стадии) клинической разработки для лечения большого депрессивного расстройства (включая резистентную к терапии депрессию), агитации при болезни Альцгеймера и отказа от курения. [4] Моноаминовая теория. Нетрадиционные антидепрессивные механизмы и мультимодальные терапевтические подходы. Классическая моноаминовая гипотеза депрессии в упрощенной форме постулирует, что депрессия возникает из-за дефицита моноаминовых нейротрансмиттеров. Хотя прямые доказательства моноаминовой гипотезы отсутствуют, практически все доступные в

настоящее время антидепрессанты непосредственно воздействуют на одну или несколько систем моноаминовых нейротрансмиттеров. Однако, несмотря на то, что такие препараты повышают уровень моноаминов вскоре после начала лечения, терапевтический эффект часто откладывается на несколько недель. [1] В результате внимание теперь сместилось с самих нейротрансмиттеров на их рецепторы и последующие молекулярные события, запускаемые этими рецепторами, чтобы объяснить механизм действия антидепрессантов. Например, повышенное внимание привлекают опосредованные антидепрессантами изменения в нейрогенезе и нейропластичности. Было показано, что лечение агентами, воздействующими на моноаминовый путь, такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), усиливает нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [5]. Эти эффекты могут быть опосредованы активацией цАМФ (циклического аденозинмонофосфата) белка, связывающего элемент ответа (БСЭО), который может вызывать экспрессию многочисленных генов, участвующих в нейропластичности, включая нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ) [1]. Клинические исследования показали, что длительное лечение антидепрессантами может восстанавливать аномально низкие уровни НФГМ, и такое восстановление коррелирует со снижением показателей по шкале оценки депрессии [6]. Кроме того, считается, что глутаматергическая передача сигналов играет роль в поддержании нейропластичности. Опосредованная глутаматом активация рецепторов АМРА (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) приводит к активации регулируемой внеклеточным сигналом киназы/протеинкиназы В или каскада передачи сигнала АКТ (это путь передачи сигнала, который способствует выживанию и росту в ответ на внеклеточные сигналы. Ключевым белком является протеинкиназа В), запуская мишень пути рапамицина у млекопитающих. Сообщалось, что активация пути рапамицина увеличивает экспрессию синаптических белков, что приводит к увеличению плотности дендритных шипиков [1][7]. Синаптические и внутриклеточные события, стимулированные кетамином, позволяют предположить, что антагонизм NMDA вызывает «всплеск глутамата», который затем, как предполагается, увеличивает поток рецепторов АМРА/NMDA, стимулируя внутриклеточные сигнальные каскады. Исследования показали, что как кетамин, так и декстрометорфан требуют активации рецепторов АМРА, чтобы опосредовать их антидепрессивные эффекты [1][8][9][10][11]. Декстрометорфан/бупропион сочетает в себе механизмы действия нескольких различных терапевтических классов антидепрессантов в одном терапевтическом средстве. И декстрометорфан, и бупропион увеличивают доступность норадреналина, ингибируя обратный захват и действуя как антагонисты альфа-4-бета-2 никотина. Кроме того, бупропион увеличивает доступность дофамина, блокируя обратный захват, в то время как декстрометорфан снижает действие глутамата, действуя как антагонист рецепторов NMDA, и серотонина (действуя как ингибитор обратного захвата серотонина и повышая активность серотонина в дорсальном шве посредством агонизма σ -1) [1]. Наблюдение за тем, что субанестетические дозы кетамина вызывают немедленный антидепрессивный эффект у пациентов с резистентной к лечению униполярной или биполярной депрессией, стимулировало поиск препаратов с аналогичными фармацевтическими свойствами. Кетамин и декстрометорфан проявляют активность в одних и тех же рецепторах; однако декстрометорфан проявляет как более высокое сродство в качестве антагониста

рецептора NMDA, так и более высокую активность в отношении sigma-1 сайта, чем кетамин, в некоторых клеточных системах анализа [1][12][13][14][15]. Соображения по поводу большого депрессивного расстройства и резистентной к лечению депрессии Большое депрессивное расстройство продолжает оставаться ведущей причиной бремени болезней, как в РФ, так и во всем мире. По оценкам, в 2017 году 17,3 миллиона взрослых старше 18 лет в Соединенных Штатах испытали, по крайней мере 1 эпизод большой депрессии, в то время как, по оценкам, более 300 миллионов человек во всем мире страдают от депрессии. [21] [22]. Исследования показывают, что большинство пациентов неадекватно реагируют на моноамин-таргетную терапию. Приблизительно у 63% пациентов не удалось достичь ремиссии после первоначального лечения СИОЗС [23]. А из тех пациентов, у которых не наступила ремиссия, 69% не достигли ремиссии при переходе на второй антидепрессант. У пациентов, достигших ремиссии, обычны остаточные симптомы, включая бессонницу, увеличение массы тела и нарушение концентрации внимания/принятия решений [24][25]. В настоящее время только несколько вариантов лечения были одобрены FDA для лечения резистентной депрессии или в качестве дополнения к антидепрессантам при большом депрессивном расстройстве: SYMBYAX® (оланзапин в комбинации с флуоксетином), SPRAVATO™ (эскетамин), ABILIFY® (арипипразол). и REXULTI® (брекспипразол). [26][27][28][29]. Однако использование SPRAVATO™ у пациентов с резистентной к терапии депрессией было ограничено утвержденными медицинскими учреждениями из-за риска седативного эффекта, диссоциации и злоупотребления/неправильного использования, что подчеркивает необходимость в более легкодоступных агентах. с меньшим количеством побочных эффектов [27]. Исследования показывают, что комбинированная терапия мультимодальными препаратами более эффективна, чем монотерапия антидепрессантами. В то время как 25% пациентов, получавших только СИОЗС в течение 6 недель, достигли ремиссии, 52% пациентов, получавших СИОЗС в сочетании с норадренергическим и специфическим серотонинергическим антидепрессантом (NaSSA), и 46% пациентов, получавших NaSSA в сочетании с бупропионом, достигли ремиссии [30]. Мультимодальная фармакологическая активность терапии декстрометорфаном/бупропионом также способствует более быстрой эффективности, чем монотерапия антидепрессантами. В Фазе 2, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании ASCEND (Оценка клинических эпизодов депрессии) 80 пациентов с подтвержденным диагнозом большого депрессивного расстройства средней и тяжелой степени были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения 45 препаратов. мг декстрометорфана/105 мг бупропиона (n=43) или бупропиона (105 мг) (n=37) два раза в день в течение 6 недель. Лечение декстрометорфаном/бупропионом привело к значительно более низким общим баллам по шкале оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) ко 2-й неделе по сравнению с монотерапией бупропионом. Кроме того, 26% пациентов, получавших декстрометорфан/бупропион, достигли ремиссии на 2-й неделе по сравнению с 3% пациентов, получавших монотерапию. Результаты всех опубликованных ранее этапов 1 стадия Были завершены три исследования фазы 1 для оценки фармакокинетики декстрометорфана после введения AXS-05 более чем у 100 здоровых добровольцев. В этих исследованиях использовались различные дозы декстрометорфана и бупропиона. Продолжающееся рандомизированное двойное

слепое 12-недельное исследование 3-й фазы с активным контролем (STRIDE-1) оценивает эффективность и безопасность AXS-05 у пациентов с TRD. Это исследование состоит из 6-недельного открытого периода введения бупропиона и 6-недельного периода двойного слепого лечения. Общий балл по шкале оценки депрессии Монтгомери-Осберга (MADRS) является основным показателем эффективности в этом исследовании. РЕЗУЛЬТАТЫ: В исследованиях фазы 1, в которых было рандомизировано более 100 пациентов, совместное применение бупропиона и декстрометорфана приводило к значительному повышению уровня декстрометорфана в плазме крови, измеряемого по AUC и C_{max}. Не наблюдалось существенных различий в частоте или типах нежелательных явлений между группами, получавшими только AXS-05 и бупропион. Ожидается, что в исследовании TRD примут участие около 350 человек. ВЫВОД: TRD и возбуждение, связанные с болезнью Альцгеймера, по-прежнему испытывают недостаток в надлежащих безопасных и эффективных методах лечения. Наряду с убедительным клиническим и механистическим обоснованием разработки AXS-05 в качестве новой комбинации декстрометорфана и бупропиона в фиксированных дозах для лечения этих состояний, результаты фазы 1 демонстрируют фармакокинетический синергизм с повышенной биодоступностью декстрометорфана.

Клинические программы на поздней стадии с использованием AXS-05. 2 стадия

МЕТОДЫ: Эффективность и безопасность AXS-05 оцениваются в ходе клинических испытаний на поздней стадии. Потенциал AXS-05 в лечении возбуждения, связанного с БА, оценивается в исследовании ADVANCE Phase 2/3, рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, в котором субъекты рандомизированы на лечение AXS-05, плацебо или бупропионом. Потенциальные эффекты AXS-05 при MDD оцениваются в исследовании ASCEND, рандомизированном двойном слепом активно контролируемом исследовании, в котором пациенты рандомизируются для лечения AXS-05 или бупропионом. Основной переменной эффективности исследования ASCEND является шкала оценки депрессии Монтгомери Осберга. Потенциальные эффекты AXS-05 при TRD оцениваются в исследовании STRIDE-1, которое представляет собой рандомизированное, двойное слепое, активно контролируемое исследование с открытым введением бупропиона. Неадекватно реагирующие на бупропион пациенты рандомизируются для лечения препаратом AXS-05 или бупропионом. РЕЗУЛЬТАТЫ: • AXS-05 достиг первичной конечной точки, продемонстрировав статистически значимое среднее снижение по сравнению с исходным уровнем общего балла MADRS, рассчитанного в каждый момент времени в исследовании и усредненного, на 13,7 балла для AXS-05 по сравнению с 8,8 для бупропиона ($p < 0,001$). • На 6-й неделе AXS-05 продемонстрировал снижение общего балла MADRS на 17,2 балла по сравнению со снижением на 12,1 балла для бупропиона ($p = 0,013$). ВЫВОД: AXS-05 - это инновационный пероральный исследовательский препарат с новыми глутаматергическими, моноаминергическими и противовоспалительными механизмами действия, который может иметь отношение к лечению различных нервно-психических расстройств, включая MDD, TRD. 3 стадия В исследовании GEMINI оценивалась эффективность и безопасность AXS-05 по сравнению с плацебо у пациентов с TDR. В общей сложности 327 пациентов с подтвержденным диагнозом среднетяжелого или тяжелого TDR были рандомизированы для получения AXS-05 (таблетка 45 мг декстрометорфана/105 мг бупропиона) ($n = 163$) или плацебо ($n = 164$) один раз в день в течение первого 3 дня, а затем два раза в день, в общей сложности 6 недель.

Первичной конечной точкой было изменение балла по шкале оценки депрессии Монтгомери - Асберга (MADRS) по сравнению с исходным уровнем до 6-й недели. Ключевыми вторичными конечными точками были изменение общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем на 1-й неделе, изменение общего балла MADRS по сравнению с исходным уровнем на 2-й неделе, ремиссия по MADRS на 2-й неделе и клинический ответ по MADRS на 6-й неделе. В исследовании AXS-05 продемонстрировал быстрое, существенное и статистически значимое улучшение симптомов депрессии и индукцию ремиссии по сравнению с плацебо. Изменение показателя MADRS от исходного уровня к 6-й неделе было значительно больше в группе AXS-05, чем в группе плацебо (-15,9 балла против -12,0 балла; разность средних по методу наименьших квадратов = -3,87; $p = 0,002$). Изменение оценки по шкале MADRS при применении AXS-05 было значительно больше, чем при применении плацебо, на 1-й неделе, в первый момент времени и в каждый последующий момент времени (1-я неделя: -7,20 против -4,97 балла; разность средних по методу наименьших квадратов = -2,23; $p = 0,007$). Частота ремиссий была значительно выше при использовании AXS-05 на 2-й неделе и в каждый последующий момент времени (6-я неделя: 39,5% против 17,3%; разница в лечении = 22,2%; $p < 0,001$). Вывод AXS-05 хорошо переносился в ходе испытания. Наиболее частыми побочными эффектами при применении AXS-05 были головокружение, тошнота, головная боль, диарея, сонливость и сухость во рту. AXS-05 не ассоциировался с психотомиметическими эффектами, увеличением веса или усилением сексуальной дисфункции. Интересно, что антагонизм опиоидных рецепторов за счет введения налтрексона перед внутривенным введением кетамина ослаблял антидепрессивные эффекты (но не диссоциативные эффекты) кетамина у взрослых с резистентной депрессией, предполагая, что острые антидепрессивные эффекты кетамина требуют активации опиоидов, но диссоциативных эффектов нет [16]. Одним из объяснений этого наблюдения является то, что взаимодействие между передачей сигналов, опосредованной опиоидными рецепторами, и передачей сигналов, опосредованной рецепторами NMDA, препятствует способности кетамина активировать mTOR [17]. Однако лечение пациентов ингибитором mTOR рапамицином до инфузии кетамина потенцировало, а не блокировало антидепрессивные эффекты кетамина [18]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения роли опиоидной передачи сигналов в антидепрессивных эффектах кетамина. [19][20] Список литературы: 1. Stahl, SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2013. Google Scholar 2. NUEDEXTA® Prescribing Information. Aliso Viejo, CA: Avanir Pharmaceuticals, Inc.; January 2019. 3. WELLBUTRIN® Prescribing Information. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; August 2017. 4. O'Gorman, C, Iosifescu, DV, Jones, A, et al. Clinical development of AXS-05 for treatment resistant depression and agitation associated with Alzheimer's disease. P7-122. Presented at the APA Annual Meeting 2018; May 5-9, 2018; New York, NY. 5. Crupi, R, Marino, A, and Cuzzocrea, S. New Therapeutic Strategy for Mood Disorders. *Curr Med Chem*. 2011; 18(28):4284-98. DOI: 10.2174/092986711797200417 6. Sen, S, Duman, R, and Sanacora, G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 2008; 64:527-532. DOI: 10.1038/sj.npp.1300053 7. Deyama, S, Bang, E, Wohleb, ES, et al. Role of neuronal VEGF signaling in the prefrontal cortex in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Am J*

Psychiatry. 2019;176:388–400. doi: 10.1176/appi.ajp.2018.17121368 8.Niciu, MJ, Ionescu, DF, Richards, EM, Zarate, CA. Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014;121(8):907–924. PMID: 24318540 PMCID: PMC4048804 DOI: 10.1007/s00702-013-1130-x 9.Freudenberg, F, Celikel, T, Reif, A. The role of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: central mediators of pathophysiology and antidepressant activity? *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;52:193–206. PMID: 25783220 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.005 10.Zarate, C, Machado-Vieira, R, Henter, I, et al. Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18(5):293–303. doi: 10.3109/10673229.2010.511059 11.Nguyen, L, Matsumoto, RR. Involvement of AMPA receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan in mice. *Behav Brain Res*. 2015;295:26–34. PMID: 25804358 DOI: 10.1016/j.bbr.2015.03.024 12.Berman, FW, Murray, TF. Characterization of [3H]MK-801 binding to N-methyl-D-aspartate receptors in cultured rat cerebellar granule neurons and involvement in glutamate-mediated toxicity. *J Biochem Toxicol*. 1996;11(5):217–226 PMID: 9110243 DOI: 10.1002/(SICI)1522-7146(1996)11:5<217::AID-JBT2>3.0.CO;2-N 13.Werling, LL, Keller, A, Frank, JG, Nuwayhid, SJ. A comparison of the binding profiles of dextromethorphan, memantine, fluoxetine and amitriptyline: treatment of involuntary emotional expression disorder. *Exp Neurol*. 2007;207(2):248–257. PMID: 17689532 DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.06.013 14.Robson, MJ, Elliott, M, Seminerio, MJ, Matsumoto, RR. Evaluation of sigma (σ) receptors in the antidepressant-like effects of ketamine in vitro and in vivo. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22(4):308–317. PMID: 21911285 DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.08.002 15.Lauterbach, EC. An extension of hypotheses regarding rapid-acting, treatment-refractory, and conventional antidepressant activity of dextromethorphan and dextrophan. *Med Hypotheses*. 2012;78(6):693–702. PMID: 22401777 DOI: 10.1016/j.mehy.2012.02.012 16.Williams, NR, Heiferts, BD, Blasey, C, et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry*. 2018;175(12):1205–1215. PMID: 30153752 PMCID: PMC6395554 DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18020138 17.Wang, M and Kaplin, A. Explaining naltrexone's interference with ketamine's antidepressant effect. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):410–11. PMID: 31039639 DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010044 18.Heiferts, BD, Williams, NR, Blasey, C, et al. Rigorous translational models are key to studying ketamine's antidepressant mechanism: Response to Wang and Kaplin. *Am J Psychiatry*. 2019;176(5):412. 19.Gaginella, TS, Bertko, RJ, Kachur, JF. Effect of dextromethorphan and levomethorphan on gastric emptying and intestinal transit in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987;240(2):388–391. PMID: 3806403 20.Kachur, JF, Morgan, DW, Gaginella, TS. Effect of dextromethorphan on guinea pig ileal contractility in vitro: comparison with levomethorphan, loperamide, and codeine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1986;239(3):661–667. PMID: 3795034 21.National Institute of Mental Health. Major depression. NIMH website. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depr...> Updated February 2019. Accessed May 19, 2019. 22.World Health Organization. Fact sheets: depression. WHO website. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depr..> Published March 22, 2018. Accessed May 19, 2019. 23.Rush, AJ, Trivedi, MH, Wisniewski, SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905–1917. PMID: 17074942 DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905 24.Nierenberg, AA, Husain, MM, Trivedi, MH, et al. Residual

symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR*D report. *Psychol Med.* 2010;40(1):41–50. PMID: 19460188 PMCID: PMC5886713 DOI: 10.1017/S0033291709006011

25. McClintock, SM, Husain, MM, Wisniewski, SR, et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2):180–186.

26. SYMBYAX® Prescribing Information. Indianapolis, IN: Lilly USA, LLC; March 2018. Google Scholar

27. SPRAVATO™ Prescribing information. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals; May 2019.

28. ABILIFY® Prescribing Information. Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd; February 2018.

29. REXULTI® Prescribing Information. Tokyo, Japan: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd; February 2018.

30. Blier, P, Ward, HE, Tremblay, P, et al. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):281–288. PMID: 20008946 DOI: 10.1176/appi.ajp.2009.09020186

31. Anderson, A, Iosifescu, DV, Jacobson, M, et al. Efficacy and safety of AXS-05, an oral NMDA receptor antagonist with multimodal activity, in major depressive disorder: results of a phase 2, double-blind, active-controlled trial. W43. Presented at the ASCP Annual Meeting 2019; May 28-31, 2019; Scottsdale, AZ.

32. Tabuteau H, Jones A, Anderson A, et al. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: a randomized double-blind controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2022 PMID: 35582785 DOI: 10.1176

33. Axsome Therapeutics announces publication of pivotal ascend phase 2 trial of AXS-05 in major depressive disorder in the American Journal of Psychiatry. PRNewswire. News release. May 18, 2022. Accessed May 19, 2022.