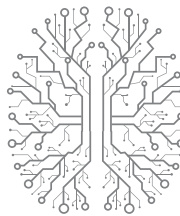


АГНЕСТІ®

Agomelatine



Фармак

- Як тобі не сором! - сказала собі Аліса. - Щоб така велика дівчинка отак розпустила рюмси! Зараз же перестань, чуєш? Л.-Керрол, "Аліса в Країні Чудес"⁸



Агнесті – мелатонінергічний антидепресант:

- Ресинхронізує циркадні ритми, відновлює фазність сну та сприяє секреції мелатоніну¹
- Ефективний у пацієнтів з тривогою, анергією та ангедонією²
- Немає потреби у поступовому зниженні дози при припиненні лікування¹

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АГНЕСТІ®: Склад діюча речовина: агомелатин; 1 таблетка містить сокристалу агомелатину та лимонної кислоти – 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин – 25 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силікатизована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, крошпівідон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Похмоаналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X22. Показання: Лікування великих депресивних епізодів у дорослих. Спосіб застосування: Для перорального застосування. Дозування: Рекомендована доза становить 25мг 1 раз на добу, перед сном. Протипоказання: Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини лікарського засобу. Порушення функції печінки (цироз печінки або активна фаза захворювання печінки) або підвищення рівня трансаміназ більше ніж у 3 рази від верхньої межі показників норми. Застосування у комбінації з сильнодіючими інгібіторами СYP1A2 (флувоксамін, ципрофлоксацин). Застосування у період вагітності та годування груддю. Бажано уникати застосування лікарського засобу Агнесті® у період вагітності та годування груддю. Діти. Не рекомендується призначати препарат Агнесті® для лікування депресії в дітей, оскільки безпека та ефективність агомелатину не були встановлені в цій групі пацієнтів. Побічні реакції. Побічні реакції зазвичай виникали під час перших 2 тижнів лікування та були слабо або помірно виражені. Найчастішими побічними реакціями були головний біль, нудота та запаморочення. Ці побічні реакції зазвичай мали тимчасовий характер і, як правило, не призводили до припинення терапії. Особливості застосування. Агнесті® слід призначати з обережністю та ретельно наглядати за всіма пацієнтами протягом періоду лікування, особливо при наявності факторів ризику порушення функції печінки або в разі одночасного застосування лікарських засобів, що можуть зумовити виникнення порушень функції печінки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Не потребує температурних обмежень. Зберігати в недоступному для дітей місці. Упаковка. По 14 таблеток у блистері. По 2 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. АТ «Фармак» (вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk фірми-виробника МЕДІС Інтернешнл А.С., завод (виробниче підприємство) у м. Болатіце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентіва К.С., Чеська Республіка), Місцезнаходження, Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату АГНЕСТІ®. 1. Інструкція; 2. Stephen M. Stahl's Essential Psychopharmacology, The Prescriber's Guide 6th edition, 2017 р.8. 8. Л.Керрол, Аліса в Країні Чудес. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. РЛ № UA/18245/01/01; [Наказ МОЗ України від 11.08.2020р. № 1843] УКР/ПРОМО/01/2021/АГ/ДМ/001. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 496-87-87 e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua

С.Г. Бурчинський, к.м.н., керівник відділу інформаційного аналізу та міжнародних наукових програм,
ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Біологічні ритми, афективні розлади та COVID-19: можливості патогенетичної фармакотерапії



С.Г. Бурчинський

Питання фізіології та патофізіології біологічних ритмів, аналізу їхньої ролі в патогенезі різноманітних захворювань (як і значення хронобіології та хрономедицини загалом) – сьогодні одними з найактуальніших у клінічній практиці для лікарів усіх спеціальностей – від неврологів і ендокринологів до сімейних лікарів. Це пояснюється тим, що дослідження механізмів циклічності процесів життєдіяльності організму від молекулярного до системного рівнів дозволили наблизитися до розуміння можливостей їхньої спрямованої фармакологічної регуляції при різних формах патології, пов'язаних насамперед із порушеннями функцій центральної нервової системи (ЦНС).

Порушення циклу «сон – неспання», подальші зміни в секреції гормонів і нейромедіаторів сьогодні розглядаються як важливий фактор старіння мозку, розвитку стрес-індукованих реакцій та вагомий компонент патогенезу різних психоневрологічних, а також терапевтичних захворювань, але насамперед афективних розладів (дистимії, депресії), тривоги [2, 5, 21].

Особливо значимою сьогодні є проблема порушень біологічних ритмів в умовах пандемії COVID-19.

Одним з найочевидніших наслідків пандемії стало різке збільшення частоти психоемоційних розладів (насамперед дистимії та депресії) у населення земної кулі загалом. Так, порівняно із частотою виявлення депресивних розладів у глобальній популяції у 2017 р., що дорівнювала 3,44%, аналогічна оцінка, отримана на основі проведеного великого метааналізу даних із різних країн на кінець 2020 р., склала в середньому 25%, тобто зазначений показник за неповний рік пандемії зріс у 7 (!) разів [22]. Приблизно аналогічний показник – 20–30% (за різними авторами) отримано і для тривожних розладів [9]. Важливо зауважити, що в 75–80% випадків виявлялися поєднані тривожно-депресивні розлади [19] з переважанням у кожному конкретному випадку тієї чи іншої симптоматики, при цьому особи з афективними розладами та тривогою можуть розглядатися як група ризику щодо захворюваності на COVID-19 у зв'язку зі зниженням у них показником звертання по медичну допомогу чи частим ігноруванням карантинних норм. Отже, стратегія виявлення, профілактики та терапії осіб із дистимічними та тривожними розладами на тлі пандемії COVID-19 набуває особливого значення.

Що стосується значення психоемоційних розладів на тлі захворюваності на COVID-19 з погляду лікаря загальної практики / сімейної медицини (як в осіб, котрі перенесли COVID-19, так і в популяції загалом), то необхідно виокремити групу афективних розладів (дистимії).

Чому саме дистимія є однією з найактуальніших проблем для сімейного лікаря в епоху пандемії? Насамперед тому, що вони сьогодні – дуже часта супутня скарга при багатьох видах соматичної патології (не кажучи вже про COVID-19). І саме сімейний лікар повинен обрати оптимальну стратегію лікування зазначених розладів з точки зору попередження подальшого розвитку вже класичних депресивних станів, коли фармакотерапія стає надто складною і тривалою.

Дистимія – це стани психоемоційної сфери, що характеризуються мінливою настрою або переважанням зниженого психоемоційного фону, відчуттям пригніченості, байдужості, які не є стабільними та періодично змінюються «нормальним» сприйняттям себе й оточення. Такі стани, які не є депресіями в жорсткому нозологічному сенсі цього терміна, можуть бути попередником депресивного розладу, а можуть бути відносно стабільними впродовж тривалого часу. Зокрема, дистимія, окрім COVID-19, – досить типова ознака сезонного афективного розладу, кліматеричного синдрому, передменструального дисфоричного синдрому, різних станів, пов'язаних із хронічним стресом («синдром менеджера», синдром хронічної втоми), вегетативної дисфункції та різних форм психосоматичної патології.

Хоча на сьогодні ще не проводилися масштабні популяційні дослідження частоти дистимії в умовах пандемії COVID-19, немає сумніву, що вона суттєво перевершує частоту клінічно значимих депресивних розладів і становить окрему проблему (надзвичайно важливу як у медичному, так і в соціальному сенсі).

Величезну роль у патогенезі всіх форм афективних розладів мають порушення біологічних ритмів і сну зокрема, що є одним із найповніших їхніх клінічних проявів, а також одночасно суттєвим патогенетичним чинником розвитку дистимії та депресії [1]. Порушення сну при афективних розладах – одна з найтипівіших діагностичних ознак цієї патології [16], яка спостерігається, наприклад, у 80–90% депресивних пацієнтів [8]; до них належать порушення засинання і пробудження, дезорганізація структури сну, що поєднуються зі зниженням секреції мелатоніну [1, 5, 12]. В більшості випадків спостерігається чітка кореляція між вираженістю афективного компонента та тяжкістю інсомнії [6], при цьому порушення сну можуть передувати, супроводжувати чи погіршувати перебіг патологічного процесу. Особливо слід підкреслити те, що зазначені порушення розвиваються паралельно зі зниженням секреції мелатоніну. В результаті утворюється хибне коло: зменшення біосинтезу

мелатоніну зумовлює прогресування нейромедіаторного дисбалансу, який, своєю чергою, є фундаментом подальшого пригнічення утворення мелатоніну. На ранніх стадіях зазначеного процесу формується клінічна картина дистимії, а при вираженіших патофізіологічних порушеннях – депресивних розладів, причому майже завжди на тлі тих або інших проявів інсомнії. Хибне коло спостерігається і в клінічній практиці: розвиток афективних розладів переважно супроводжується порушеннями сну, які ще більше посилюють депресивну симптоматику, сприяють наростанню супутньої тривожності, розвитку психосоматичної патології тощо. Зокрема, афективні розлади погіршують прогноз і перебіг інфекційних захворювань та можуть розглядатися як один із предикторів летального ризику при COVID-19, а в рамках постковідного синдрому – як фактор тривалої десоціалізації пацієнтів [4].

Наразі з'являється необхідність застосування в пацієнтів з афективними розладами (насамперед із дистиміями) відповідної патогенетичної фармакотерапії, спрямованої на корекцію порушень біологічних ритмів і пов'язаної з цим клінічної симптоматики як у пацієнтів, котрі перенесли COVID-19, так і в популяції загалом. Особливу увагу слід звернути саме на частоту дистимії, отже, й на можливість лікарських засобів, які можуть бути як ефективними тимостабілізаторами, так і (в тяжких випадках) «справляючими» як антидепресантами.

Необхідно зазначити, що найпростіший (на перший погляд) шлях – спроби екзогенного введення мелатоніну як потенційного тимостабілізатора й антидепресанта не виправдали покладених на нього надій. Екзогенно введений мелатонін у деяких випадках (переважно в осіб віком >55 років із легкими формами інсомнії) міг бути ефективним снодійним засобом, але не проявляв певного клінічно значимого тимостабілізаторного чи антидепресивного ефекту, причому як в умовах експериментальних моделей депресії, так і в клінічній практиці [13]. Саме тому єдиним засобом з унікальною хронобіологічною, тимостабілізаторною, антидепресивною і анкіолітичною дією сьогодні є агомелатин.

Агомелатин (на відміну від мелатоніну) здатен впливати як на специфічні рецептори мелатоніну (MT-1, MT-2), стимулюючи їх суттєво потужніше за ендогенний мелатонін [10], так і на певний підтип серотонінових рецепторів (5-HT_{2C}), блокуючи їхню надмірну активність при дистиміях і депресіях [16]. Отже, агомелатин поєднує специфічні можливості стабілізатора нейромедіаторного дисбалансу, характерного для афективних розладів, і своєрідного «гармонізатора» фізіологічних функцій організму, що реалізується через вплив на мелатонінергічні рецептори, зокрема забезпечує нормалізацію біологічних ритмів. Клінічно це виражається в наявності значимого тимостабілізаторного ефекту на тлі зменшення супутньої тривожності та порушень сну [11]. Особливо слід підкреслити одну з головних практичних переваг агомелатину – швидкість настання позитивного ефекту щодо афективної симптоматики. Зазначений ефект був клінічно значимим уже на 2-му тижні лікування, тоді як у традиційних антидепресантів (трициклічних – ТЦА, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну – СІЗС) клінічна дія проявляється лише наприкінці 3-го – на початку 4-го тижня лікування [14]. Така властивість агомелатину має неабияку цінність з погляду досягнення компенсації та підвищення прихильності пацієнтів до лікування.

Також відомо, що однією з характерних ознак афективних розладів після перенесеного COVID-19 є синдром ангедонії – втрата цікавості до всіх попередніх пріоритетів у житті, байдужість до всього оточуючого, песимістичні погляди на майбутнє тощо [18]. Прояви ангедонії дуже складно корегувати навіть найпотужнішими антидепресантами (не кажучи вже про тимостабілізатори). Варто зазначити про виявлену ефективність агомелатину саме при цьому синдромі, причому вже наприкінці 1-го – на початку 2-го тижня лікування [3, 15].

З погляду широти фармакологічного впливу агомелатину на організм слід зауважити, що в клініко-фізіологічних дослідженнях агомелатину, крім тимостабілізаторного й анкіолітичного ефектів, спостерігається їхня кореляція з нормалізацією циркадних ритмів, структури сну та показників ЕЕГ, а також температури тіла, секреції кортизолу, гормона росту та тиреотропного гормону, порушення якої відіграє суттєву роль у розладах настрою [8]. Саме завдяки цьому можна говорити про значно ширший вплив агомелатину на організм

загалом і циркадні ритми й афективні розлади зокрема (ніж просто наявність тимоаналептичного ефекту, притаманна більшості «класичних» антидепресантів).

Отже, основними клінічними перевагами агомелатину можна назвати:

- 1) максимально широкий серед відомих тимостабілізаторів і антидепресантів спектр клініко-фармакологічних ефектів (стабілізація біологічних ритмів, тимостабілізаторна й антидепресивна дія, нормалізація сну, гормонального балансу тощо), що є надзвичайно важливим у постковідних пацієнтів;
- 2) максимально швидкий початок проявів клініко-фармакологічних ефектів;
- 3) високий ступінь безпеки.

На останньому слід зупинитися окремо.

Як відомо, проблеми клінічного застосування мелатоніну, крім недостатньої ефективності як тимостабілізатора й антидепресанта, певною мірою можуть бути пов'язані з його неспецифічною дією на різноманітні рецепторні структури в ЦНС. Загалом добре відомою є класична аксіома фармакології: що селективніше діє той чи інший лікарський препарат на ту чи іншу рецепторну систему, то безпечнішим він є з погляду ризику розвитку побічних ефектів. У цьому сенсі заслуговує на увагу вплив агомелатину на серотонінергічну систему мозку, зокрема, як уже зазначалося, блокада тільки 5-HT_{2C}-рецепторів, із гіперактивністю яких значною мірою пов'язаний розвиток афективних розладів. Однак, на відміну від інших антидепресантів (зокрема, ТЦА та СІЗС) агомелатин не впливає на інший тип серотонінових рецепторів – 5-HT_{1A}, із блокадою яких пов'язують розвиток побічних ефектів у зазначених препаратах, у т. ч. сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, порушень сну. Крім того, в агомелатину відсутній властивий ТЦА, СІЗС та іншим антидепресантам синдром відміни (вельми типовий, наприклад, для пароксетину, флувоксаміну, флуоксетину) при різкому припиненні прийому препарату [17].

Побічні ефекти за прийому зазначеного засобу не належать до категорії серйозних і можуть проявлятися у вигляді головного болю, нудоти, запаморочення, які не потребують відміни препарату. Хибна думка про гепатотоксичність агомелатину з'явилася внаслідок казуїстичних спостережень підвищення рівня сироваткових трансаміназ у деяких хворих (≈0,1%), але, по-перше, цей ефект є досить непоширеним, по-друге, при лікуванні агомелатином пацієнтів із клінічно значимими порушеннями функції печінки слід зменшити дозу препарату та забезпечити постійний контроль за станом гепатобіліарної системи.

Важливим клінічним критерієм обрання агомелатину, тісно пов'язаним з його безпекою та комплаєнсом, є простота дозового режиму в процесі лікування. Стартува (і водночас підтримувальна) терапевтична доза – 25 мг/добу (одноразово ввечері перед сном), яка лише в деяких випадках може бути підвищена до 50 мг/добу (зазвичай у психіатричній практиці). Прийом агомелатину не потребує застосування складної процедури титрування дози, типової для більшості «класичних» антидепресантів. Тривалість лікування зазвичай складає 6 міс із подальшою оцінкою ефективності препарату та необхідності консультації психіатра.

Отже, саме агомелатин з огляду на поєднання високої ефективності та безпеки можна вважати препаратом вибору для лікування порушень біологічних ритмів у пацієнтів після перенесеного COVID-19 і тісно пов'язаних із цим клінічних синдромів, як-от дистимія, інсомнія, тривожність тощо.

На фармацевтичному ринку України єдиний генеричний препарат агомелатину – Агнесті виробництва компанії «Фармак», що містить 25 мг агомелатину в 1 таблетці. Агнесті є повністю біоеквівалентним оригінальному препарату агомелатину, а також найдоцільнішим агомелатином в Україні, що з огляду на необхідність тривалого багатомісячного лікування депресії заслуговує на особливу увагу.

Слід наголосити, що проблема афективних розладів в умовах пандемії COVID-19 потребує застосування лікарських засобів із максимальною широтою клініко-фармакологічної дії та максимально селективним впливом на конкретні ланки розвитку зазначених порушень у ЦНС. Цю надзвичайно складну задачу можливо вирішити за допомогою застосування препаратів «нової генерації», що поєднують властивості тимостабілізаторів, антидепресантів, анкіолітиків, снодійних та центральних адаптогенів у широкому розумінні цього терміна. Саме агомелатин (Агнесті) в цьому сенсі заслуговує на особливу увагу та подальші дослідження своїх клінічних можливостей у «ковідну еру».