

Хронобіологічна стратегія фармакотерапії депресії: можливості та перспективи

Проблема розроблення та впровадження в клінічну практику нових високоефективних і безпечних антидепресантів наразі є однією з найактуальніших не лише для психіатрії, а й для медицини та суспільства загалом [1, 4, 13, 28, 37]. Це визначається значимістю депресивних розладів із медичної, медико-соціальної й економічної точок зору. Сьогодні, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (неповними), понад 4% населення світу страждають на ті чи інші форми депресивних розладів, при цьому лише за 10 років (2005-2015 рр.) кількість діагностованих випадків депресій збільшилася майже на 20% [8]. Депресії є однією з найважливіших причин втрати працездатності, підвищення захворюваності та збільшення ризику смертності. Саме тому пошук ефективних і безпечних інструментів для лікування зазначеної патології привертає особливу увагу як дослідників-фармакологів, так і практичних лікарів.

Антидепресанти – найбільший (а також такий, що найстрімкіше розвивається) сегмент фармацевтичного ринку психотропних засобів; вони посідають третє місце (після анальгетиків і антибіотиків) серед усіх груп лікувальних засобів і перше – серед усіх нейро- та психотропних препаратів за частотою призначення [31]. Широкий вибір оригінальних і генеричних засобів цієї групи, здавалося би, має задовольнити запити сучасної медицини щодо обрання оптимального інструменту фармакотерапії депресивних розладів різного генезу.

Проте сьогодні спостерігається досить високий рівень незадоволеності лікуванням депресій як серед клініцистів, так і серед пацієнтів [28], пов'язаний із такими факторами:

1) наявність досить значної (близько 30%) популяції пацієнтів, резистентних до терапії відомими препаратами антидепресантів;

2) наявність значної затримки в часі (2-4 тиж) розвитку клінічних ефектів цих препаратів;

3) наявність значимих із клінічної точки зору побічних ефектів практично в усіх засобів цієї групи [13, 16].

Результатом цього є досить низький ступінь комплаєнсу в процесі фармакотерапії антидепресантами. Виявлено, що $\approx 1/2$ пацієнтів, яким прописувалися препарати антидепресантів, не дотримуються рекомендованої схеми лікування, а ще $\approx 1/2$ хворих припиняють прийом препарату протягом першого місяця (переважно внаслідок розвитку побічних ефектів) [28]. Окрім того, з огляду на дані більшості мета-аналізів [6] антидепресанти мають загалом зіставну клінічну ефективність (що аж ніяк не суперечить ранжуванню цих препаратів при оцінці доцільності їх застосування в рамках окремих клінічних форм депресивних розладів). Саме тому, на думку Американської психіатричної асоціації, головними критеріями обрання конкретного препарату є безпека, вибір пацієнтів і вартість [11].

Отже, значні вимоги до поєднання ефективності та безпеки фармакотерапії депресій дедалі помітніше суперечать можливостям сьогоdnішнього вибору конкретних антидепресантів. Проте до зазначеного переліку причин актуальності пошуку нових засобів цієї групи варто додати ще одну, пов'язану з прогресом знань у галузі нейрохімії депресій і механізмів дії антидепресантів [5, 37].

Останнім часом стало зрозумілим, що селективність або потужність впливу на конкретну ланку нейромедіації (насамперед на зворотне захоплення серотоніну та/або норадреналіну) сама собою не є гарантією ефективності та/або безпеки конкретного препарату. Наприклад, досить згадати незадоволеність у низці випадків (особливо за тяжких ендогенних форм) щодо високоселективного та досить безпечного інгібітора зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) циталопраму й істотний ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні такого потужного й високоефективного препарату СИЗС, як пароксетин [18]. Концепція, згідно з якою оптимальною є, з одного боку, селективність дії препарату на конкретну ланку синаптичної передачі (система зворотного захоплення, постсинаптичні рецептори), а з іншого – залучення до цієї дії різних нейромедіаторних систем, стала основою для створення іншої групи препаратів – інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН) – венлафаксину, дулоксетину, мілнаципрану. З огляду на ефективність ці препарати в певних ситуаціях перевершують СИЗС, а за терапії резистентних форм – і трициклічні антидепресанти (ТЦА). Проте (за критерієм безпеки та переносимості) препарати ІЗСН, які поєднують потенціал розвитку побічних

ефектів, пов'язаних із гіперактивацією серотонінової системи (головний біль, запаморочення, порушення сну, тремор, тривожність, диспепсія, сексуальні розлади, а за передозування – серотоніновий синдром), і адренергічних впливів (артеріальна гіпертензія, закрепи тощо), поступають навіть препаратам СИЗС. Саме тому їх застосування не можна вважати оптимальним вибором у всіх категорій пацієнтів із депресією [9].

Отже, з'явилася парадоксальна ситуація (коли, незважаючи на значну кількість антидепресантів, реальний вибір конкретного препарату для клініциста є досить складним завданням), що зумовила необхідність створення нових препаратів із принципово іншим механізмом дії, котрі дадуть змогу досягти оптимального поєднання ефективності та безпеки.

Результат упровадження такого підходу – створення антидепресанту нового покоління – агомелатину, що змінив усталене уявлення про дію препаратів цієї групи.

Досить давно дослідникам стало зрозуміло, що у своєму класичному вигляді моноамінергічна теорія розвитку депресій не дає повною мірою пояснити ні патогенез депресивних станів, ні механізми дії антидепресантів. У міру вивчення динаміки рецепторного зв'язування та рецептор-ефекторних реакцій сформувалося уявлення про депресії як про прояв комплексного дисбалансу різних нейромедіаторних систем [35]. Згодом почала розвиватися концепція нейропластичності, що розглядає порушення нейрогенезу та нейротрофічних механізмів як кінцевий структурно-функціональний феномен реалізації згаданого дисбалансу, безпосередньо пов'язаний із клінічною симптоматикою [2, 30].

Набула популярності та визнання точка зору, згідно з якою антидепресант «нового покоління» повинен мати (за можливості) мультимодальну дію, тобто він має впливати не лише на нейромедіаторні механізми розвитку депресій, а й на процеси нейропластичності, а також на інші фундаментальні процеси в центральній нервовій системі (ЦНС), залучені до системи психоемоційної регуляції та порушені при депресіях. Ідеться про біологічні ритми, роль яких у патогенезі депресивних розладів привертає дедалі більшу увагу [7, 16, 38, 40].

Відомо, що депресія супроводжується комплексом змін фізіологічних процесів, які забезпечуються циркадними ритмами. До них можна віднести відносно коливання температури тіла, рівнів гормонів (насамперед кортикостероїдів) і порушення сну. Саме порушення сну розглядаються останнім часом не лише як найважливіший компонент клінічної картини депресії, що має істотну роль у суб'єктивній оцінці пацієнтом тяжкості свого стану, а згодом і оцінці якості життя, а й значимий патогенетичний фактор.

Основним регулятором біоритмів в організмі є супрахіазматичне ядро гіпоталамусу (СХЯ), де також виявлено найвищі концентрації серотоніну в ЦНС [29]. Через складну систему регуляторних провідних шляхів СХЯ пов'язане з епіфізом, де секретується гормон мелатонін. Вечірня активація секреції мелатоніну зумовлює настання фази сну, а ранкове зниження активності цього гормону сприяє появі фази неспання [22].

Порушення сну при депресіях – одна з найтипівіших діагностичних ознак цієї патології [16], що спостерігається у 80-90% депресивних пацієнтів; до них належать порушення засинання та пробудження, дезорганізація структури сну, що поєднується зі зниженням секреції мелатоніну [7, 22]. Хоча наразі залишаються дискусійними



С.Г. Бурчинський

питання щодо того, якою мірою порушення мелатонінозалежної регуляції циклу сон-неспання (можливо, й інших циркадних процесів) слугують тригерним механізмом розвитку нейромедіаторного дисбалансу при депресіях, а також щодо того, якою мірою відображають уже наявні первинно зрушення в інших нейромедіаторних системах, не підлягає сумніву те, що адекватна корекція порушень сну у хворих на депресії може бути набагато значимішим лікувальним фактором, аніж просто симптоматична терапія [18, 40].

Відомо, що багато антидепресантів мають той чи інший вплив на сон [10]. Наприклад, на початкових стадіях фармакотерапії амітриптилін прискорює засинання, а флуоксетин і венлафаксин – ускладнюють [22]. Однак практично всі препарати антидепресантів порушують структуру сну, сприяючи седації та денній сонливості чи посилюючи прояви інсомнії; водночас з'являються кошмарні сновидіння тощо. При цьому спроби екзогенного введення мелатоніну як потенційного антидепресанту не виправдали сподівань.

Отже, з'явилася нагальна потреба у вирішенні в рамках антидепресивної терапії таких проблем:

- нормалізація циклу сон-неспання (ширше – біологічних ритмів загалом) у хворих із депресіями;
- можливість одномоментної реалізації тимоаналептичної й анксиолітичної дій, а також регуляції циркадних ритмів;
- поєднання вищезазначених ефектів із підвищенням безпеки фармакотерапії депресій.

Вирішення перелічених проблем стало можливим із появою агомелатину.

Агомелатин відрізняється унікальним фармакологічним спектром дії на нейромедіаторні системи мозку, а також має властивості селективного агоніста специфічних мелатонінових МТ-1 і МТ-2-рецепторів; селективного антагоніста серотонінових 5-НТ2С-рецепторів [12, 26].

За допомогою нещодавно проведених досліджень виявлено провідну роль мелатонінових рецепторів (МТ-1 і МТ-2) у патогенезі депресій. Так, у мишей із генетичним дефектом синтезу зазначених рецепторів у СХЯ гіпоталамуса розвивається класична депресивна симптоматика за використання всіх відомих експериментальних моделей депресії. Крім того, в них відзначається порушення процесів нейропластичності, зокрема ослаблення нейрогенезу в гіпокампі, що чітко корелює з тяжкістю симптомів [23, 39].

Під впливом агомелатину на всіх експериментальних моделях депресії виявляється чітко виражена антидепресивна дія, що поєднується з нормалізацією циркадних ритмів, структури сну та показників ЕЕГ, а також температури тіла й секреції кортизолу, гормону росту та тиреотропного гормону [10, 18, 38], причому цю дію за вираженістю можна порівняти з «еталонним» антидепресантом іміпраміном.

Що стосується 5-НТ2С-рецепторів, то відомо, що вони концентруються в кортико-лімбічних структурах, залучених до регуляції психоемоційних і когнітивних функцій, а їхня щільність істотно зростає в пацієнтів із депресією [32]; саме це підтверджує важливу роль цього типу рецепторів у патогенезі афективних розладів. Окрім того, виявлено кореляцію між вираженістю блокади 5-НТ2С-рецепторів під впливом антидепресантів і клінічною ефективністю цих засобів [34].

Більшість антидепресантів (ТЦА, ІМАО, низка СИЗС) мають блокувальну дію щодо 5-НТ2С-рецепторів, але водночас вони також блокують й інший тип серотонінових рецепторів – 5-НТ1А, з чим насамперед пов'язують розвиток побічних ефектів у зазначених препаратах, у т. ч. сексуальної дисфункції, шлунково-кишкових ускладнень, порушень сну.

Агомелатин має селективний вплив тільки на 5-НТ2С-рецептори, що передбачає поєднання ефективної антидепресивної дії та високого рівня безпеки. У результаті комплексного впливу на всі типи зазначених рецепторів (МТ-1, МТ-2 та 5-НТ2С) відбуваються ресинхронізація циркадних ритмів, а також вибіркоче збільшення вивільнення норадреналіну та дофаміну в лобній корі головного мозку.

