

Лікування пацієнтів із депресивними розладами: чи всі можливості використано

Згідно з моноаміновою гіпотезою, що виникла понад 60 років тому, причиною депресії вважали гіпотетичний «дефіцит моноамінів», особливо серотоніну та/або норадреналіну. Нині вважається, що такий погляд є спрощеним, що підтверджується високою частотою випадків захворювання, резистентних до терапії антидепресантами. Одним із напрямів пошуку нових підходів до лікування епізодів депресії є дослідження можливої ролі нейропластичності в її патогенезі.

Великий депресивний розлад (ВДР) є одним із найпоширеніших психічних захворювань і головною причиною інвалідизації у світі (Friedrich, 2017). У 70-ті роки минулого сторіччя було сформульовано «моноамінову гіпотезу», згідно з якою причиною розвитку депресії є дефіцит серотоніну, норадреналіну та/або дофаміну в центральній нервовій системі (ЦНС) (Delgado, 2000; Mulinari, 2012). Отже, препарати, які сприяють підвищенню концентрації моноамінів у синаптичній щільності, мають чинити антидепресивні ефекти (Owens, 2004). Відповідно до цієї гіпотези було розроблено й впроваджено в психіатричну практику нові класи антидепресантів – селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та засобів «подвійної дії» – селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (СІЗЗСН). Упродовж тривалого часу моноамінова гіпотеза була провідною у розумінні патогенезу депресивних станів. Вона базувалася на даних досліджень, які підтверджували зниження рівня моноамінів у пацієнтів із депресією і клінічну ефективність препаратів, що збільшують рівень моноамінів у головному мозку. Проте моноамінова теорія не змогла повною мірою пояснити всі питання патогенезу депресивних розладів.

На тлі застосування лікування антидепресантами виникли дві основні проблеми. По-перше, попри те, що ці препарати стають фармакологічно активними протягом кількох

годин, їхній антидепресивний ефект не простежується іноді протягом кількох тижнів після початку лікування. По-друге, навіть застосування ліків зі значним фармакологічним ефектом не дає змоги досягти поліпшення стану в багатьох пацієнтів. Це допускає припустити, що дія антидепресантів залежить від низхідних процесів, як-от посилення нейрогенезу, тому для досягнення результатів терапії потрібен час, а ефекти є стійкими лише у тих, хто реагує на лікування. Як наслідок, відбулася зміна парадигми: від синаптичного ефекту (за моноаміновою гіпотезою) до складнішої гіпотези відстроеної нейропластичності внаслідок дії антидепресантів, яка передбачає корекцію дефіциту нейронів, синапсів і процесів, що лежить в основі патогенезу депресії (Tartt et al., 2022).

Численні нові агенти зі швидким початком антидепресивної вивчають в клінічних дослідженнях, які зосереджені на лікуванні ВДР або резистентних до попередньої терапії антидепресантами форм депресії. Мішенями нових агентів є дуже різні ділянки центральної нервової системи. Це, зокрема, антагоністи глутаматних рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA), позитивні алостеричні модулятори (ПAM) нейростероїдних і бензодіазепінових рецепторів γ-аміномасляної кислоти (ГАМК), психоделіки – агоністи рецепторів серотоніну 5-HT_{2A/2C}. На відміну від традиційних антидепресантів, початок антидепресивної дії цих агентів є швидким, іноді спостерігається вже

після приймання однієї дози. Хоча «молекулярні мішені» препаратів цих трьох класів є досить різноманітними й не пов'язані безпосередньо між собою, дані аналізу подальших ефектів усіх цих агентів свідчать, що всі вони є «пластогенами», тобто поліпшують нейропластичність, що корелює зі швидким початком їхньої антидепресивної дії. ПAM рецепторів ГАМК і деякі антагоністи NMDA-рецепторів індукують нейропластичність без помітних змін у психічному стані та можуть бути названі «нейропластогенами» (на відміну від «психопластогенів», щодо яких точаться дискусії з приводу їхньої здатності різко змінювати психічний стан) (Cooper et al., 2023).

Нейропластичність та етіологія депресії

Нейропластичність визначається як здатність мозку зазнавати нейробиологічних змін у відповідь на зовнішні стимули, як-от несприятливі події в ранній період життя, хронічний вплив стресу та/або внутрішні стимули, особливо генетичні або епігенетичні ефекти (Mikolas et al., 2019; Lambert et al., 2019; Sheline et al., 2019; Kvichansky et al., 2021). Відповіді на такі зміни можуть бути візуалізовані як на структурному (кількість клітин, щільність і морфологія дендритних шипів або рівні синаптичного білка), так і на функціональному рівнях (синхронне збудження), що, своєю чергою, визначає стан мереж, реакції на стрес, настрої, процеси пізнання та поведінку (Alaerts et al., 2019). Ці зміни можуть бути адаптивними і сприяти резильентності у представників груп ризику, або дезадаптивними, що призводить до розвитку нейропатології та психічних розладів.

Значення гіпокампа є особливо важливим для розуміння патогенезу депресії (Price and Duman, 2020; Sanchez-Mendoza et al., 2020). Він відіграє вирішальну роль у регуляції настрою, частково завдяки його зв'язкам із ділянками мозку, пов'язаними з формуванням емоцій, як-от мигдалеподібне тіло та передня поясна кора головного мозку (Schumacher et al., 2018). Гіпокамп забезпечує зворотний зв'язок у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі. До того ж це одна з небагатьох ділянок мозку, які, ймовірно, здатні до нейрогенезу в дорослому віці (Boldrini et al., 2018). Крім того, гіпокамп відіграє важливу роль у регуляції ГГН осі, висока концентрація глюкокортикоїдних рецепторів у гіпокампальній зоні робить цю ділянку мозку особливо вразливою до алостатичного навантаження. Останнє підвищується за депресії, яка асоційована з тривалою реакцією на стрес, що передбачає підвищення рівня кортизолу й розвиток меланхолії (Dahmen et al., 2018). Отже, гіпокампальна нейропластичність залучена до етіології ВДР і механізмів дії антидепресантів (Tartt et al., 2022).

За модуляції тривожності будь-якої етіології відповідає ГАМК-ергічна нейротрансмісія у мигдалині. Негативні емоції чинять вплив на мигдалину та ГГН систему, після чого через викид у кров глюкокортикоїдів, зокрема кортизолу, до процесу залучаються гіпокамп і префронтальна кора. У разі розвитку депресії спостерігається дефіцит ГАМК і ГАМК-рецепторів у корі головного мозку. Генетична схильність і стрес зумовлюють підвищення продукції глюкокортикоїдів, що безпосередньо чинить вплив на ЦНС. Дефіцит моноамінів і посилення дії глутамату призводять до зниження нейропластичності та зменшення об'єму гіпокампа й префронтальної кори внаслідок дефіциту нейронів і гліальних клітин, а також провокують гальмування нейрогенезу та дефіцит нейротрофічного фактора головного мозку (НФГМ) (Lenze and Wetherell, 2011).

Разом із нейропластичністю загалом страждає синаптична пластичність – здатність

мозку виробляти тривалі, залежні від досвіду, зміни в міцності зв'язків між нейронами. Це фундаментальна властивість нейронів, оскільки вони можуть змінювати ефективність і силу синаптичної передачі. Отже, синаптична пластичність – це можливість зміни сили синапсу. Зниження синаптичної пластичності та дефіцит гальмівного налаштування можуть підірвати функціональність нейронних ланцюгів, знижуючи точність, ефективність і цілісність функцій передавання інформації у відповідних мережах (Koh et al., 2023; Benarroch, 2024).

Нейропластогени, мішенню яких є ГАМК-ергічна система

ГАМК і глутамат є основними нейромедіаторами ЦНС ссавців, роль яких полягає в контролі збудливої та гальмівної нейротрансмісії. Співвідношення між цими двома нейромедіаторами є важливим для нормального функціонування складних процесів у мозку, як-от збудливість нейронів, синаптична пластичність і когнітивні функції, зокрема навчання та пам'ять (Samardzic et al., 2018). ГАМК являє собою основний гальмівний нейромедіатор у мозку, що вивільняється не лише з нейронів, але й із гліальних клітин, зокрема астроцитів та клітин – попередників олігодендроцитів. ГАМК, що вивільняється завдяки екзоцитозу з пресинаптичних терміналів, спричиняє швидке гальмування в більшості зрілих нейронів через постсинаптичні ГАМК-рецептори. ГАМК, що надходить із синапсу або вивільняється з астроцитів, чинить повільніші, стійкі ефекти (так зване тонічне інгібування) через екстрасинаптичні ГАМК-рецептори.

Ці тонічні гальмівні опосередковані ГАМК струми чинять вплив на збудливість нейронів, синаптичну пластичність інтеграції сенсорних вхідних сигналів і мережеву активність. Є експериментальні докази того, що гальмівний тонус, створюваний ГАМК, впливає на розвиток нейронів, залежні від гіпокампа процеси навчання та пам'яті, циркадні ритми, емоційну поведінку тощо. В експериментальних моделях надмірна екстрасинаптична активація ГАМК-рецепторів за допомогою ГАМК, що виділяється з реактивних астроцитів, погіршувала процеси навчання та пам'яті, а також рухову функцію. Фармакологічні підходи, спрямовані на відновлення нормального ГАМК-ергічного інгібування тонусу, мають потенційну терапевтичну цінність (Koh et al., 2023; Benarroch, 2024).

У пацієнтів із депресією знижується рівень ГАМК у корі головного мозку. Синапси ГАМК-ергічних нейронів становлять третину загальної кількості синапсів у ЦНС і допомагають формувати динаміку нейронної мережі. Цікавим є вивчення ролі ГАМК у нейропластичності, що забезпечує синаптогенез, нейрогенез, регуляцію пластичності та навчання нейронів. Стрес і депресія порушують функцію ГАМК-ергічної системи, яка відповідає за загальний контроль і точне налаштування передачі збудження. Зниження синаптичного зв'язку і дефіцит гальмівного налаштування можуть підірвати функціональність нейронних ланцюгів, знижуючи точність, ефективність і цілісність функцій передачі інформації в нейромережах (Koh et al., 2023; Benarroch, 2024).

ГАМК-ергічна система є відносно новою мішенню для антидепресантів, оскільки «класичними» агентами впливу на цю систему нейромедіаторів є анксиолітики, снодійні та протисудомні засоби, особливо бензодіазепіни. Нині відомо, що є новий набір мішеней для дії антидепресантів, а саме ПAM нейростероїдних рецепторів ГАМК (Gunduz-Bruce et al., 2019). Дія нейростероїдів спрямована не лише на рецептори ГАМК, на які діють бензодіазепіни, але й на зовсім інший набір рецепторів ГАМК (які є екстрасинаптичними, нечутливими до бензодіазепінів, містять δ-субодиниці та опосередковують тонічне інгібування)

Гамалате® В₆
Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну

Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

В6, МГТ, ГАМК, ГАБОМ

Фармакологічна група. Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. Показання. Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами: емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції. При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена поява алергічних реакцій. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату; у-аміномасляна кислота: гостра ниркова недостатність; пріораксин гідрохлорид; вітрякова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики

