

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 злішавну 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 сьогоденного 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 супрахізматичне 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 вибіркове збільшення вивільнення норадреналіну та дофаміну в лобній корі головного мозку.

Водночас агомелатин не впливає ні на зворотне захоплення серотоніну, норадреналіну та дофаміну, ні на будь-які інші рецепторні структури в ЦНС. Як виявилось, агомелатин має сприятливий ефект щодо процесів нейропластичності в гіпокампі, зокрема активує нейрогенез у цій ділянці мозку, що ще раз підтверджує наявність в агомелатину «точкового» впливу на основні ідентифіковані ланки патогенезу депресивних розладів [9, 18, 38].

Такий специфічний і багатообіцяльний профіль фармакологічної активності агомелатину сприяв проведенню інтенсивних клінічних випробувань цього препарату, виконаних із застосуванням найсучаснішого дизайну (багатоцентрові, рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані, порівняльні дослідження).

При порівнянні результатів 8-тижневого застосування агомелатину та пароксетину (шкали HAM-D і MADRS) у пацієнтів із гострим депресивним епізодом у рамках ендогенної депресії в обох препаратах було виявлено збіжну за потужністю тимоаналептичну, а також (за даними шкали HAM-A) й анксиолітичну дію. При цьому ефекти агомелатину спостерігалися достовірно раніше (на 2-му тижні лікування), ніж у пароксетину (на 4-му тижні лікування) [24]. Аналогічно була виявлена ефективність агомелатину й у лікуванні пацієнтів із рекурентною депресією, починаючи з 2-го тижня та протягом 6 тиж терапії [20].

Саме недостатньо швидкий розвиток терапевтичної відповіді є важливою причиною незадовільного комплаєнсу, а також підвищення суїцидального ризику при лікуванні антидепресантами. Перевагу агомелатину щодо цього слід вважати серйозним аргументом.

У зазначених дослідженнях ефективною дозою агомелатину виявилася 25 мг/добу, проте водночас підтверджено доцільність підвищення дози до 50 мг/добу в ситуаціях недостатньої відповіді на стартову дозу частки пацієнтів. Отже, мінімальна необхідність нерідко вельми складної процедури титрування дози при фармакотерапії антидепресантами також може розглядатись як перевага агомелатину.

Агомелатин продемонстрував тимоаналептичну ефективність, яку можна порівняти з такою венлафаксину, при цьому вже на 1-му тижні лікування агомелатин поліпшував характеристики сну (терміни засинання та пробудження, глибина та структура сну, суб'єктивна оцінка якості сну) без супутньої денної седації; в ході всього курсу лікування (6 тиж) значно перевищував у цьому сенсі венлафаксин [17].

Особливо важливо відзначити результати лікування агомелатином хворих із тяжкою депресією. У таких пацієнтів частіше відзначаються резистентність до препаратів ТЦА та СИЗС, а також недостатній терапевтичний ефект [15, 36]. У зазначеній категорії хворих (HAM-D >25) виявлено вищу ефективність агомелатину порівняно з такою пароксетину [24], що свідчить про принципову можливість вирішення за допомогою агомелатину одного з найпроблемніших завдань фармакотерапії депресій.

У клінічному сенсі особливо слід відзначити ефективність агомелатину щодо зменшення симптомів ангедонії – одного з проявів депресивних розладів, яке найтяжче піддається фармакологічній корекції [3, 25], причому зазначений ефект спостерігається надзвичайно рано – вже на 1-му тижні терапії. Ймовірно, саме з цим фактором значною мірою пов'язане досягнення комплаєнсу в процесі лікування відновлення соціального функціонування, а також досягнення подальшої ремісії.

У всіх випробуваннях було продемонстровано доцільність одноразового вечірнього прийому препарату (25 мг) відповідно до природних біоритмів організму; лише в окремих випадках доцільним є збільшення дози до 50 мг/добу.

З огляду на порівняння агомелатину з іншими препаратами антидепресантів заслуговує на увагу масштабний мережевий метааналіз ефективності та переносимості 10 найширше застосовуваних засобів цієї групи на основі безпосередніх порівняльних рандомізованих клінічних випробувань [21]. Згідно з отриманими даними тільки 3 препарати антидепресантів, зокрема агомелатин (поряд з есциталопрамом і міртазапіном), достовірно перевершують інші препарати за критеріями ефективності (частота терапевтичної відповіді + ремісії) та переносимості.

Аналогічне дослідження 21 препарату антидепресантів на базі даних Cochrane Register (у т. ч. з базами MEDLINE, PsycINFO тощо) продемонструвало, що агомелатин є одним із найефективніших і найбезпечніших засобів цієї групи при лікуванні гострого епізоду великого депресивного розладу [14], при цьому кількість випадків відмови від лікування агомелатином у зв'язку з розвитком побічних ефектів була мінімальною й навіть меншою, ніж у разі застосування плацебо. З огляду на мінімізацію проявів інсомнії та нормалізацію сну агомелатин також істотно перевершує інші препарати антидепресантів, зокрема СИЗС та ІЗСН.

Слід докладніше розглянути проблему безпеки при застосуванні агомелатину. Наразі накопичено фактичний матеріал, який дає змогу говорити про винятково сприятливі характеристики безпеки цього препарату. У проведених дослідженнях переносимість агомелатину була вищою, ніж

препаратів порівняння – пароксетину та венлафаксину, а загалом – зіставною з плацебо [9, 33]. Особливо необхідно відзначити повну відсутність будь-якого негативного впливу на сексуальні функції, характерного для СИЗС, диспепсичних і кардіоваскулярних ускладнень, відсутність змін маси тіла та можливості розвитку серотонінового синдрому [15, 28, 33]. Крім того, в агомелатину відсутній властивий ТЦА, СИЗС та ІЗСН синдром відміни (дуже типовий, наприклад, для пароксетину, флувоксаміну та флуоксетину) в разі припинення прийому препарату [27].

З огляду на те що безпека й хороша переносимість у багатьох клінічних випадках – ключовий фактор у виборі відповідного антидепресанту чи в обґрунтуванні перемикання терапії, практично повна відсутність ускладнень у разі прийому агомелатину заслуговує на особливу увагу; з його зареєстрованих побічних ефектів слід згадати (як і в плацебо) незначно виражені головний біль, нудоту, запаморочення та слабкість, що частіше трапляються в перші 2 тиж лікування, – вони є нетривалими й не потребують відміни препарату. Певної обережності слід дотримуватись за призначення агомелатину пацієнтам із порушеннями функції печінки, оскільки в деяких випадках терапії можливе підвищення рівня сироваткових трансаміназ, що потребує ретельного лікарського контролю, а при погіршенні біохімічних показників – відміни препарату.

Досвід призначення агомелатину дає змогу сформулювати такі його клініко-фармакологічні переваги:

- 1) наявність вираженої тимоаналептичної й анксиолітичної дії;
- 2) ефективність у лікуванні гострих і рекурентних депресивних епізодів;
- 3) швидке настання терапевтичної відповіді;
- 4) нормалізація сну та якості життя пацієнтів;
- 5) високий рівень безпеки (зіставна з плацебо частота побічних ефектів, відсутність серйозних побічних ефектів і синдрому відміни);
- 6) хороший комплаєнс (простота застосування – 1 р/добу; мінімальна необхідність титрування дози).

Отже, агомелатин можна вважати антидепресантом нового покоління. На фармацевтичному ринку України єдиним генеричним препаратом агомелатину є вітчизняний препарат Агнесті виробництва компанії «Фармак», який містить 25 мг агомелатину в 1 таблетці. Агнесті – повністю біоеквівалентний оригінальному препарату агомелатину, а також є найдоступнішим агомелатином в Україні, що з огляду на необхідність тривалого багатомісячного лікування депресій заслуговує на особливу увагу.

Варто зазначити, що подальше накопичення вітчизняного досвіду застосування агомелатину (Агнесті) може істотно оптимізувати наявні стратегії лікування депресивних розладів і сприяти підвищенню якості життя цієї категорії хворих.

Список літератури знаходиться в редакції.



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"¹⁸



Агнесті – мелатонінергічний антидепресант:

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

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АГНЕСТІ®. Склад дієча речовина: агомелатин. 1 таблетка містить сокристалу агомелатину та лимонної кислоти – 44,739 мг (в перерахуванні на агомелатин – 25 мг); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна силікатована, маніт (Е 421), повідон 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, крошпівон (тип А), натрію стеарилфумарат, магнію стеарат, кислота стеаринова 50, пірролоза (гідроксипропілметилцелюлоза) 2910/5, поліетиленгліколь (макрогол) 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, заліза оксид жовтий (Е 172). Лікарська форма: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Психоналептики. Інші антидепресанти. Код АТХ N06A X22. Показання. Лікування великих депресивних епізодів у дорослих. Спосіб застосування: Для перорального застосування. Дозування: Рекомендована доза становить 25 мг 1 раз на добу, перед сном. Протипоказання. Гіперчутливість до дієчої 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 сильними інгібіторами СYP1A2 (флувоксамін, цитрофлоксацин). 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 у 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 MEDCS International а.с., завод (вторинне підприємство) у м. Болотце, Чеська Республіка та фірми-виробника Зентива а.с., Чеська Республіка. Медсвідчення. 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 Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide 6th edition, 2017 р. В. 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, симпозиумах з медичної тематики. РП № ЦА/18245/01/01; (наказ МОЗ України від 11.08.2020р. № 1843) УКРПРОМО/01/2021/АГТ/ДМ/001. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. тел.: +38 (044) 239-19-40, факс: +38 (044) 417-10-55, e-mail: info@farmak.ua, веб-сайт: www.farmak.ua