

Specjalnie dla Farmakoterapii w Psychiatrii i Neurologii Only for Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology

JANUSZ RYBAKOWSKI

Koncepcja melatoninowa patogenezy i leczenia depresji

Melatonergic concept of pathogenesis and treatment of depression

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

STRESZCZENIE

Historia wprowadzania do psychiatrii leków przeciwdepresyjnych związana była do lat 90. głównie ze środkami działającymi w różny sposób na neuroprzebieżnictwo serotonergiczne lub/i noradrenergiczne. Poznanie nowych mechanizmów patogenetycznych depresji spowodowało zwrócenie uwagi na rolę innych neuroprzebieżników na zaburzenia osi stresu oraz na nieprawidłowości procesów neuroplastyczności i jednocześnie na możliwość terapeutycznego działania leków przeciwdepresyjnych poprzez wpływ na te zjawiska. W ostatnich latach zainteresowano się również koncepcją leczenia depresji poprzez regulację zaburzonych w tej chorobie rytmów biologicznych. Klinicznym przejawem zaburzeń rytmów dobowych u chorych na depresję są m.in. zaburzenia snu występujące u większości chorych, opisywano również zaburzenia profilu wydzielania wielu hormonów, w tym kortyzolu, prolaktyny, tyreotropiny i melatoniny. Zaburzenia te stanowią odzwierciedlenie dysfunkcji „zegara biologicznego”, którego główną strukturą mózgową są jądra nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmatic nucleus* – SCN). W regulacji działalności SCN, zwłaszcza związanej z rytmem oświetlenia, istotną rolę odgrywa melatonina, dla której receptory M1 i M2 znajdują się w tej strukturze mózgu oraz serotonina poprzez szlak nerwowy z jąder szwu mózgu. W ostatnich latach podjęto badania nad skutecznością przeciwdepresyjną agomelatyny, leku działającego głównie na receptory melatonergiczne i serotonergiczne typu 5HT_{2C}. Wykazano, że agomelatyna jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym. Szczególną własnością agomelatyny jest szybka regulacja zaburzeń snu oraz brak istotnego działania na funkcje seksualne. Wykazanie przeciwdepresyjnego działania agomelatyny może stanowić potwierdzenie roli układu melatonergicznego w patogenezie i leczeniu depresji.

SUMMARY

The history of introducing antidepressant drugs into psychiatry has been up to 1990. associated mainly with agents acting in various way on serotonergic or/and noradrenergic neurotransmission. The process of recognizing novel pathogenic mechanisms of depression brought up an attention to a role of another neurotransmitters, the disturbances of stress system, as well as to abnormal neuroplasticity processes with a possibility of the therapeutic action of antidepressant drugs via these phenomena. In recent years, the interest has been raised for a concept of treatment of depression by means of regulation of disturbed biological rhythms in this illness. Sleep disturbances occurring in a vast majority of patients make the main clinical manifestation of disturbed circadian rhythms in depression, along with such biochemical abnormalities as altered secretion profiles of many hormones (cortisol, prolactin, thyreotropin and melatonin). These abnormalities may reflect dysfunction of “the biological clock” which main structure is bilateral suprachiasmatic nucleus (SCN). The regulation of SCN activity connected with lighting rhythms is performed mainly by melatonin, acting on M1 and M2 receptors in this brain structure and serotonin pathways from raphe nuclei. In recent years, the antidepressant efficacy of agomelatine has been evaluated, the drug with agonistic action on melatonergic receptors M1 and M2 and antagonistic on serotonergic receptors, type 5HT_{2C}. It has been demonstrated that agomelatine makes an efficacious antidepressant drug with good tolerability. A conspicuous feature of agomelatine is a rapid regulation of sleep disturbances and its lack of effect on sexual functions. The evidence for antidepressant action of agomelatine can make a confirmation for the role of melatonergic system in the pathogenesis and treatment of depression.

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, rytmy biologiczne, melatonina, receptory melatonergiczne, agomelatyna

Key words: depression, antidepressant drugs, biological rhythms, melatonin, melatonergic receptors, agomelatine

KONCEPCJE NORADRENERGICZNE I SEROTONINERGICZNE LEKÓW PRZECIWDOPRESYJNYCH

Historia farmakologicznego leczenia depresji datuje się od początku lat 50., kiedy to amerykańscy psychiatry Salzer i Lurie (1953) poczynili obserwacje nad przeciwdopresyjnym działaniem leku przeciwegruźliczego, izoniazydu, wprowadzając jednocześnie pojęcie leku przeciwdopresyjnego (*antidepressant drug*). W drugiej połowie lat 50. wprowadzono do leczenia depresji lek o podobnej strukturze, iproniazyd, co uczynił inny psychiatra amerykański Nathan Kline (1958), określając go jako lek „energizujący”.

Historia trójpierścieniowych leków przeciwdopresyjnych (TLPD) rozpoczęła się w połowie lat 50., kiedy to psychiatra szwajcarski Roland Kuhn (1958) wykazał przeciwdopresyjne działanie imipraminy (nazwanej lekiem tymoleptycznym). W następnych latach wprowadzono kolejne leki przeciwdopresyjne o podobnej, trójpierścieniowej strukturze chemicznej, z których najważniejsze to amitryptylina i klomipramina, i które, obok imipraminy, do początku lat 90. stanowiły „złoty standard” leczenia depresji.

W latach 60. stwierdzono, że izoniazyd i iproniazyd hamują enzym rozkładający aminy biogenne (oksydazę monoaminową – MAO) i powodują zwiększenie ilości noradrenaliny (NA) i serotoniny (5HT) w mózgu. Badania nad farmakologicznym mechanizmem działania TLPD wykazały natomiast, że leki te powodują hamowanie wychwytu zwrotnego NA i 5HT, przez co mogą doprowadzać do zwiększenia ilości tych neuroprzekazników na synapsach ośrodkowego układu nerwowego. Korespondowało to z powstałymi w tym okresie biologicznymi koncepcjami patogenetycznymi depresji, w myśl których w chorobie tej mamy do czynienia z niedoborem powyższych neuroprzekazników. Postulowała to tzw. hipoteza katecholaminowa chorób afektywnych (Bunney i Davis, 1965; Schildkraut, 1965) oraz hipoteza serotoninowa depresji (Coppen, 1969; Lapin i Oxenkrug, 1969).

W późniejszych latach wykazano, że mechanizm terapeutycznego działania leków przeciwdopresyjnych obok zwiększenia ilości serotoniny i noradrenaliny może obejmować również zmiany w zakresie ilości i aktywności receptorów tych neuroprzekazników. W połowie lat 70. Vetulani i Sulser (1975) zaproponowali hipotezę mówiącą, że wspólny mechanizm farmakologiczny wszystkich znanych wówczas procedur przeciwdopresyjnych polega na wystąpieniu zmian adaptacyjnych, polegających na zmniejszeniu wrażliwości (down-regulacji) receptorów beta-adrenergicznych neuronów ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W latach 80. stwierdzono natomiast,

że działanie leków przeciwdopresyjnych wiąże się ze zmniejszeniem aktywności receptorów serotoninergicznych 5HT₂, a stymulacją receptorów 5HT_{1A} (Deakin, 1988). Wszystko to sprawiło, że postulowany mechanizm działania terapeutycznego niemal wszystkich leków przeciwdopresyjnych, wprowadzonych do leczenia psychiatrycznego do końca lat 90., polegał na modyfikacji neuroprzekaznictwa serotoninergicznego, noradrenergicznego lub obu z nich.

W latach 80. i 90. wprowadzono leki o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny (transporter) serotoniny, czyli selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI). Obecnie, zarówno na świecie, jak i w Polsce jest w użyciu sześć leków z grupy SSRI: fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram i escitalopram. Każdy z nich obok hamowania transportera serotoniny wywiera dodatkowe działania farmakologiczne, które powodują pewne różnice w profilu klinicznym działania tych leków w różnych rodzajach depresji (Rybakowski, 2003). Najbardziej selektywny w tym zakresie w odniesieniu do transportera 5HT jest escitalopram (Rybakowski i Borkowska, 2004). Trazodon wprowadzony w latach 80. (Haria i wsp., 1994) i nefazodon wprowadzony w latach 90. (Cyr i Brown, 1996) są lekami przeciwdopresyjnymi łączącymi własności hamowania transportera serotoniny oraz blokowania receptorów serotoninergicznych 5HT₂.

Już w połowie lat 70. wprowadzono lek przeciwdopresyjny – mianserynę powodującą stymulację układu NA poprzez wpływ na receptory noradrenergiczne α_2 . Mianseryna działa również antagoniście w stosunku do receptorów serotoninowych 5HT₂ (Pinder, 1991). Niektóre leki z grupy TLPD, takie jak dezipramina i nortryptylina oraz lek z grupy czteropierścieniowej – maprotylina wywierają preferencyjne działanie na wychwyt zwrotny (transporter) noradrenaliny. Od lat 90. jest natomiast w użyciu reboksetyna, jedyny jak dotychczas lek przeciwdopresyjny, będący selektywnym inhibitorem transportera noradrenaliny (Andreoli i wsp., 2002).

W latach 90. wprowadzono leki o selektywnym działaniu na wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors* – SNRI), ale, w odróżnieniu od TLPD, nie działających na inne receptory. Pierwszym przedstawicielem była wenlafaksyna (Rybakowski i Jaracz, 2000), a kolejnymi milnacipram (Spencer i Wilde, 1998) i duloksetyna (Nemeroff i wsp., 2002). Ten ostatni lek planowany jest w najbliższych latach do wprowadzenia w naszym kraju. Ważnym krokiem w rozwoju leków przeciwdopresyjnych działających

na receptory NA i 5HT było też wprowadzenie w drugiej połowie lat 90. mirtazapiny, zdefiniowanej jako lek typu NaSSA (*noradrenergic and selective serotonergic antidepressant*). Mirtazapina wywiera działanie noradrenergiczne poprzez blokowanie receptorów α_2 oraz blokuje receptory serotoninowe 5HT₂ i 5HT₃ (De Boer, 1996; Nutt, 2002).

Pierwszą generację inhibitorów MAO stanowiły leki nieselektywne, tj. hamujące w sposób nieodwracalny oba izoenzymy MAO, czyli A i B. Wieloletnie doświadczenia kliniczne dotyczące tych leków, uzyskane zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych i niektórych krajach Europy Zachodniej, okazały się interesujące, mimo pewnych niebezpieczeństw związanych z ich stosowaniem, wymagających np. określonych restrykcji dietetycznych. Obecnie w użyciu są nadal trzy leki z tej grupy: fenelzyna, izokarbazyd i tranilcypromina (Pużyński, 2000). Nową generację stanowią odwracalne inhibitory MAO typu A (*RIMA: Reversible Inhibitor of Monoamine oxidase – A*), a jedynym stosowanym lekiem z tej grupy jest moklobemid, zarejestrowany w Polsce w roku 1994. Lek ten zyskał znaczną popularność jako lek przeciwdepresyjny i w naszym kraju stanowił przedmiot obszernej monografii na temat jego aspektów farmakologicznych i klinicznych pod redakcją J. Rybakowskiego, M. Rzewuskiej i A. Członkowskiego (2000, II wydanie w roku 2004).

Koncepcja innych neuroprzekaźników związanych z działaniem przeciwdepresyjnym

W licznych eksperymentalnych badaniach psychofarmakologicznych wykazano istotną rolę przekaźnictwa dopaminergicznego w patogenezie depresji i mechanizmie działania leków przeciwdepresyjnych (Ventura i wsp., 2002). Niektóre omawiane dotychczas leki przeciwdepresyjne (np. sertralina, moklobemid) posiadają pewien komponent dopaminergiczny, co wiąże się m.in. z korzystnym działaniem na czynności seksualne i poznawcze. W latach 70. wprowadzono nomifenzynę, lek przeciwdepresyjny działający poprzez hamowanie transportera dopaminy; lek ten po kilku latach wycofano z powodu powikłań ze strony układu krwiotwórczego. Bupropion, lek o podobnym mechanizmie działania, wprowadzony na przełomie lat 80. i 90., stał się natomiast jednym z bardziej popularnych środków przeciwdepresyjnych, zwłaszcza w USA (James i Lippmann, 1991). W Polsce bupropion został kilka lat temu zarejestrowany jako pomocniczy lek pozwalający na rzucenie palenia, a dopiero od ubiegłego roku jako lek przeciwdepresyjny.

Od wielu lat znane są własności przeciwdepresyjne leków neuroleptycznych, selektywnych antagonistów receptorów dopaminowych D₂/D₃, takich

jak sulpiryd i amisulpryd, które w małych dawkach mogą działać stymulująco na układ dopaminergiczny. W ostatnich latach wykazano również działanie przeciwdepresyjne środków o agonistycznym działaniu na receptory dopaminergiczne D₂/D₃, stosowanych pierwotnie w leczeniu choroby Parkinsona. Najwięcej danych zgromadzono odnośnie pramipeksolu, stosowanego zarówno jako monoterapia, jak i w celu potencjalizacji innych leków przeciwdepresyjnych (Lattanzi i wsp., 2002).

Ponad 40 lat temu Janowsky i in. (1972) sformułowali adrenergiczno-cholinergiczną hipotezę patogenetyczną depresji. W myśl tej hipotezy działanie antycholinergiczne (m.in. wywierane przez leki z grupy TLPD) mogłoby stanowić istotny komponent efektu przeciwdepresyjnego. W ostatnich latach uzyskano dowody wskazujące, że nadmierna aktywacja nikotynowego receptora cholinergicznego może mieć związek z występowaniem objawów depresji i że środki działające antagonistycznie na te receptory, znajdujące się w mózgu (np. mekamylamina), mogą wywierać działanie przeciwdepresyjne w warunkach klinicznych (Shytle i wsp., 2002).

Spośród innych substancji neuroprzekaźnikowych, mogących mieć znaczenie w mechanizmie działania przeciwdepresyjnego, duże zainteresowanie zyskała substancja P i jej receptor (neurokinina 1: NK-1). Stwierdzono, że substancje o antagonistycznym działaniu do receptora NK-1 wywierają działanie „przeciwstresowe” na modelach zwierzęcych (Helke i in., 1990) i mogą mieć działanie przeciwdepresyjne w warunkach klinicznych (Kramer i wsp., 1998).

Koncepcje neurohormonalne i neuroprotekcyjne

Badania neurobiologiczne wykonywane w depresji od wielu lat zwracały uwagę na zaburzenia regulacji osi układ limbiczny-podwzgórze-przysadka-nadnercza (LPPN), nazywanej również osią „stresu”. Istnieje szereg dowodów na nadmierną aktywność osi LPPN u chorych na depresję, m.in. podwyższone stężenie kortyzolu i zaburzenie okołodobowego rytmu wydzielania tego hormonu (Twardowska i Rybakowski, 1996; Deuschle i wsp., 1997), zwiększone wydzielanie kortykoliberyny (CRH) (Nemeroff i wsp., 1984) oraz nieprawidłowa czynność receptorów glikokortykoidowych (GR), znajdujących się głównie w układzie limbicznym (McQuade i Young, 2000). Konsekwencją długotrwałej hiperkortyzolemii może być uszkodzenie komórek hipokampa (Sapolsky, 2000).

W latach 90. uzyskano dowody, że leki przeciwdepresyjne, zarówno trójpierścieniowe, jak i nowej generacji regulują aktywność osi stresowej poprzez

różnorodne mechanizmy. Leki te poprzez regulację aktywności osi LPPN mogą również przeciwdziałać niekorzystnym zmianom strukturalnym w obrębie hipokampa (Holsboer i Barden, 1996). Pierwszym lekiem przeciwdepresyjnym, którego mechanizm działania jest prawdopodobnie przede wszystkim związany z regulującym działaniem na oś LPPN jest tianeptyna, wprowadzona do leczenia w Europie w połowie lat 90. Tianeptyna jest lekiem przeciwdepresyjnym o strukturze trójpierścieniowej, jednak jej profil farmakologiczny jest całkowicie odmienny od profilu TLPD, np. charakteryzuje się stymulacją wychwytu zwrotnego serotoniny (Chamba i wsp., 1991). W badaniach eksperymentalnych tianeptyna wykazuje natomiast działanie osłabiające aktywność osi LPPN (Delbende i wsp., 1994) oraz przejawia ochronne działanie na komórki hipokampa w odniesieniu do zmian wywołanych stresem (Czeh i wsp., 2001). Ostatnio wskazuje się, że w mechanizmie przeciwdepresyjnego działania tianeptyny może mieć znaczenie wpływ leku na układ glutaminergiczny – redukcja nadmiernego stężenia glutaminy w jądrach hipokampa spowodowanego reakcją stresową (Reznikov i wsp., 2007).

Jednym z najciekawszych odkryć w zakresie psychiatrii biologicznej w ostatnich latach było wykazanie, że u chorych na depresję, obok zaburzeń w zakresie neuroprzekazników i neurohormonów, występują również określone zmiany strukturalne w ośrodkowym układzie nerwowym. Zmiany te dotyczą w głównej mierze struktur hipokampa i kory przedczołowej, i polegają na redukcji liczby komórek oraz osłabieniu procesów neurogenezy i plastyczności neuronalnej. Stwierdzono również, że w mechanizmie molekularnym tego zjawiska istotną rolę odgrywają zaburzenia w zakresie sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz procesów neurotrofowych. W pierwszym z nich na uwagę zasługuje białko związane z reakcją cyklicznego adenosyno-monofosforanu (cAMP), zwane CREB (*cyclic adenosine monophosphate response element binding protein*). Jedną z najważniejszych substancji neurotrofowych jest natomiast hormon pochodzenia mózgowego zwany BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) (Duman, 2002). Wykazano, że istotnym elementem efektu przeciwdepresyjnego jest stymulacja neurogenezy w strukturach mózgowych (Santarelli i wsp. 2003). Leki przeciwdepresyjne działają również na zjawiska sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, związane z procesami plastyczności neuronalnej i transkrypcji genomicznej (Vetulani i Nalepa, 2000).

KONCEPCJA MELATONINERGICZNA PATOGENEZY DEPRESJI

Zaburzenia rytmów dobowych u chorych na depresję opisywane były od lat 80. Dotyczyły one m.in.

takich procesów, jak sen/czuwanie, temperatura ciała, jak również profil wydzielania wielu hormonów, w tym kortyzolu, prolaktyny, melatoniny czy tyreotropiny. Najczęściej opisywanym zjawiskiem o charakterze nieprawidłowości biochemicznej w depresji jest zmiana rytmu wydzielania kortyzolu, ważnego hormonu osi stresowej (Linkowski i wsp., 1985; Souetre i wsp., 1989). Natomiast najważniejszym klinicznym przejawem zaburzeń rytmów dobowych u chorych na depresję są zaburzenia snu, które w mniejszym lub większym stopniu występują niemal u wszystkich chorych (Jones i wsp., 1987). Charakter tych zaburzeń w odniesieniu do rytmu okołodobowego polega na „przyśpieszeniu” fazy (*phase advance*), czego w przypadku snu, odzwierciedleniem są takie zjawiska, jak skrócenie latencji snu REM i wczesne budzenie się (Wehr i Goodwin, 1983).

Zaburzenia rytmów dobowych u chorych na depresję prawdopodobnie stanowią odzwierciedlenie dysfunkcji struktur mózgowych pełniących funkcję „zegara biologicznego”. Główną taką strukturą są jądra nadskrzyżowaniowe (*suprachiasmatic nucleus* – SCN) znajdujące się w przedniej części podwzgórza nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych, w pobliżu trzeciej komory mózgu. Struktury te koordynują 24-godzinne zmiany zachodzące w środowisku zewnętrznym z 24-godzinnymi zmianami środowiska wewnętrznego. Jednym z najważniejszych bodźców związanych z taką koordynacją jest światło stanowiące czynnik „regulacji czasu” (Zeitgeber). Bodźce świetlne dochodzą do SCN dwoma drogami: jedną z nich jest droga siatkówkowo-podwzgórzowa, w której główne znaczenie odgrywa przekazywanie glutaminergiczne, a drugą, pośrednią, jest droga poprzez ciało kolankowate boczne, związana z neuroprzekazywaniem GABA-ergicznym i neuropeptydem Y (Racagni i wsp., 2007).

Najważniejszym neuromodulatorem działalności SCN związanej z oświetleniem jest melatonina wydzielana przez szyszynkę. Uważa się, że w tym procesie główna funkcja melatoniny polega na sygnalizacji „ciemności” i zapoczątkowaniu aktywności regulacyjnej z tym związanej (Wirz-Justice, 2006). W działalności SCN istotną rolę odgrywa również neuroprzekazywanie serotoninergetyczne, poprzez zakończenia nerwowe, wywodzące się z komórek serotoninergetycznych znajdujących się w jądrach szwu mózgu (*raphe*) (Moore i Speh, 2004).

W jądrze nadskrzyżowaniowym znajdują się receptory melatoninergetyczne i serotoninergetyczne, za pomocą których odbywa się regulacja działalności tej struktury przez melatoninę i układ serotoninergetyczny. Zidentyfikowano dotychczas dwa rodzaje receptorów

melatoninergicznych, M1 i M2. Pełnią one prawdopodobnie nieco odmienną rolę sygnalizacyjną. Uważa się, że receptory M1 związane są z hamowaniem czynności SCN w odpowiedzi na bodźce świetlne, podczas gdy receptory M2 odgrywają głównie rolę w regulacji rytmu okołodobowego (Liu i wsp., 1997). Co ciekawe, ostatnio wykazano, że myszy pozbawione genu receptora M1 wykazują zmiany zachowania podobne do depresji, np. w teście wymuszonego pływania (Weil i wsp., 2006). Melatonina nie posiada działania przeciwdepresyjnego, stosowana jest natomiast w leczeniu zaburzeń snu, zwłaszcza związanych ze zmianą rytmu dobowego (Shrinivasan i wsp., 2008). Lekiem nasennym jest również remelteon, substancja syntetyczna działająca na receptory melatoninergiczne M1 i M2 (Pandi-Perumal i wsp., 2007).

W obrębie jądra nadskrzyżowaniowego znajdują się również receptory serotoninergiczne, głównie typu 5HT_{2C}, w mniejszej liczbie typu 5HT_{1B} i 5HT₇. W badaniach farmakologicznych wykazano, że agonści receptora 5HT_{2C} wywierają podobne działanie na SCN jak światło i powodują hamowanie wydzielania melatoniny (Kennaway i Moyer, 1998).

W ostatnich latach zgromadzono interesujące dane dotyczące genetycznego uwarunkowania regulacji rytmów dobowych. Historia badań tego zagadnienia sięga początku lat 70., kiedy to u muszki owocowej (*Drosophila*) zidentyfikowano pierwszy gen związany z cyklicznością, który został nazwany *per* (od słowa period – okres) (Konopka i Benzer, 1971). W roku 1997 odpowiednik genu *per* został zidentyfikowany u myszy (Tei i wsp., 1997), jak również dokonano u tych zwierząt sklonowania innego genu związanego z rytmicznością nazwanego *CLOCK* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) (Antach i wsp., 1997). Ostatnio stwierdzono, że zaburzenie funkcjonowania tego genu u myszy powoduje wystąpienie zachowania o cechach „manii” i zwiększonej aktywności dopaminergicznej, które ulega normalizacji po podaniu jonów litu (Roybal i wsp., 2007). Przełom wieku stanowi okres identyfikacji genów rytmiczności u człowieka (w tym *per* i *Clock*), jak również pierwszych prób poszukiwań związku polimorfizmu tych genów z zaburzeniami psychicznymi. W jednej z prac opisano rodzinę, w której opóźnienie fazy REM wykazywało asocjację z polimorfizmem genów związanych z rytmicznością (Angoli-Israel i wsp., 2001). Stwierdzono również, że enzym syntetaza kinazy glikogenowej (GSK-3), stanowiący obiekt działania leków normotymicznych może odgrywać rolę w regulacji rytmów okołodobowych u człowieka (Itaka i wsp., 2005). Nie prowadzono jednak dotychczas badań genetyczno-molekularnych genu GSK-3 w kontekście zaburzeń rytmów dobowych.

AGOMELATYNA – NOWY LEK PRZECIWDEPRESYJNY O PROFILU MELATONINERGICZNYM

Na podstawie badań nad rolą zaburzeń rytmów (głównie okołodobowych) w depresji wysunięto przypuszczenie, że regulacja tych procesów może powodować efekt przeciwdepresyjny. Doprowadziło to do opracowania i przeprowadzenia badań przedklinicznych i klinicznych nad agomelatyną, jedyne, jak dotychczas leku przeciwdepresyjnego działającego poprzez taki mechanizm.

Agomelatyna jest środkiem o silnym działaniu agonistycznym na receptory melatoninergiczne M1 i M2. Współczynnik powinowactwa do tych receptorów (K_i) wynosi odpowiednio 0,1 nM i 0,12 nM (Audinot i wsp., 2003). Lek ten wykazuje również działanie antagonistyczne w stosunku do receptorów serotoninergicznych 5HT_{2C} (Millan i wsp., 2003). Ponadto nie wykazano istotnego wpływu agomelatyny na inne receptory czy transportery neuroprzebieżnikowe. Badania farmakologiczne wykazują, że w mechanizmie działania agomelatyny najbardziej istotna jest stymulacja receptorów melatoninergicznych M1 i M2 oraz blokowanie receptorów serotoninergicznych 5HT_{2C}.

Działanie przeciwdepresyjne agomelatyny wykazano na większości obecnie stosowanych modeli zwierzęcych depresji, takich jak test Porsolta (wymuszonego pływania) (Bourin i wsp., 2004), test przewlekłego łagodnego stresu (Papp i wsp., 2003), test wyuczonej bezradności (Bertaina-Anglade i wsp., 2006) oraz u myszy transgenicznych z uszkodzoną czynnością receptora glikokortykoidowego (Barden i wsp., 2005). Działanie to było podobne jak klasycznych leków przeciwdepresyjnych, natomiast w większości modeli sama melatonina takiej skuteczności nie wykazywała. W jednym z ostatnich badań stwierdzono również, że agomelatyna przy stosowaniu przewlekłym stymuluje proces neurogenezy w zakręcie zębatym hipokampa i zwiększa przeżywalność nowo powstałych neuronów (Banasr i wsp., 2006).

W badaniach przedklinicznych wykazano również działanie agomelatyny na zwierzęcych modelach lęku, np. w teście konfliktu Vogela. Działanie to było podobne jak trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (imipraminy), inhibitorów transportera serotoniny (fluoksetyny) oraz benzodiazepin (diazepam). W mechanizmie przeciwlękowego działania agomelatyny odgrywają prawdopodobnie rolę zarówno receptory M1 i M2, jak i 5HT_{2C} (Gruca i wsp., 2004).

Przeciwdepresyjne działanie agomelatyny znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych publikowanych od 2002 roku. W pierwszym badaniu, wykonanym

nym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo obejmującej 711 chorych na depresję, Loo i wsp. (2002) wykazali, że dawka 25 mg agomelatyny na dobę była istotnie bardziej skuteczna niż placebo i podobna do skuteczności paroksetyny. Pozytywne wyniki dotyczące skuteczności przeciwdepresyjnej agomelatyny, stosowanej w dawce 25-50 mg/dobę, przyniosły również dwa dalsze kontrolowane badania: jedno obejmujące 212 pacjentów (Kennedy i Emsley, 2006) i drugie, w którym brało udział 238 pacjentów (Olie i Kasper, 2007). Inne badanie otwarte, trwające 12 tygodni obejmujące 335 pacjentów, porównujące skuteczność przeciwdepresyjną agomelatyny i paroksetyny, wykazało podobne odsetki osób, które uzyskały remisję (ok. 50%) w obu badanych grupach (Montgomery i wsp., 2004).

Skuteczności przeciwdepresyjnej agomelatyny towarzyszy szereg elementów wzmacniających jej pozycję jako nowego leku przeciwdepresyjnego. Pierwszym z nich jest korzystne i szybkie działanie na zaburzenia snu, co stanowi prawdopodobnie odzwierciedlenie regulacji przez ten lek rytmów dobowych. Badanie polisomnograficzne wykazało, że u chorych na depresję agomelatyna w dawce 25 mg/dobę powoduje wzrost snu wolnofalowego oraz normalizację w zakresie dystrybucji poszczególnych rodzajów snu w nocy (Quora-Salva i wsp., 2007). Porównanie działania regulującego sen w depresji u pacjentów ambulatoryjnych między agomelatyną 25-50 mg/dobę i wenlafaksyną 75-150 mg/dobę wypadło zdecydowanie na korzyść agomelatyny (Guileminault, 2005). W przeciwieństwie do leków z grupy SSRI i SNRI agomelatyna nie wywiera niekorzystnego wpływu na czynności seksualne. Ostatnie porównanie w tym zakresie agomelatyny i wenlafaksyny wykazało istotnie mniejszą częstość objawów ubocznych związanych z dysfunkcjami seksualnymi w grupie agomelatyny (Kennedy i wsp. 2008). Badanie porównawcze z paroksetyną i placebo, dotyczące objawów odstawienia, wykazało natomiast, że w przypadku agomelatyny są one na poziomie placebo i istotnie mniejsze w porównaniu z paroksetyną (Montgomery i wsp., 2004). Co do ogólnej częstości objawów ubocznych, to większość badań zdaje się wskazywać, że są one na poziomie placebo w zakresie parametrów układu krążenia, EKG i wagi (Loo i wsp., 2002; Kennedy i Emsley, 2006; Olie i Kasper, 2007).

PODSUMOWANIE

Od ponad półwiecza w lecznictwie psychiatrycznym stosowane są leki przeciwdepresyjne działające

za pomocą różnych mechanizmów neurobiologicznych. Przez długi okres interpretacja mechanizmu działania tych leków skupiała się na ich wpływie na neuroprzekaznictwo noradrenergiczne i serotoniner-giczne. W ostatnich dwóch dekadach dochodzi do poznania nowych mechanizmów patogenetycznych depresji, takich, jak zaburzenia osi stresu, nieprawidłowości procesów neuroplastyczności czy zaburzenia rytmów biologicznych. W regulacji tych ostatnich istotną rolę odgrywa melatonina, mająca receptory M1 i M2 w jądrze nadskrzyżowaniowym mózgu, pełniącym funkcję zegara biologicznego. Wykazanie w ostatnich latach przeciwdepresyjnego działania nowego leku agomelatyny, wpływającego głównie na te receptory, może stanowić potwierdzenie roli układu melatoniner-gicznego w patogenezie i leczeniu depresji.

PIŚMIENNICTWO

1. Ancoli-Israel S, Schnierow B, Kelsoe J, Fink R. A pedigree of one family with delayed sleep phase syndrome. *Chronobiol Int* 2001; 18: 831-840.
2. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 393-399.
3. Antoch MP, Song E, Chang A, Vitaterna MH, Zhao Y, Wilsbacher LD i wsp. Functional identification of the mouse circadian *Clock* gene by transgenic BAC rescue. *Cell* 1997; 89: 655-667.
4. Banasr M, Soumier A, Hert M, Mocaer E, Daszuta A. Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1087-1096.
5. Barden N, Shink E, Labbe M, Vacher R, Rochford J, Mocaer E. Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 908-916.
6. Bertaina-Anglade V, la Rochelle CD, Boyer PA, Mocaer E. Antidepressant-like effect of agomelatine (S 20098) in the learned helplessness model. *Behav Pharmacol* 2006; 17: 703-713.
7. Bourin JA, Mocaer E, Porsolt R. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 126-133.
8. Bunney WE, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-494.
9. Chamba G, Lemoine P, Flachaire E, Ferry N, Quincy C, Sassard J. i wsp. Increased serotonin platelet reuptake after tianeptine administration in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 609-617.
10. Coppen AJ. Biochemical aspect of depression. *Int Psychiatry Clin* 1969; 6: 53-81.
11. Cyr M, Brown CS. Nefazodone: its place among antidepressants. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 1006-1012.
12. Czeh B, Michaelis T, Watanabe T, Frahm J, de Biurrun G, van Kampen M. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 12320-12322.
13. De Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57, suppl. 4: 19-25.

14. Deakin JF. 5HT₂ receptors, depression and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 29: 819-820.
15. Delbende C, Tranchand Bunel D, Tarozzo G, Grino M, Oliver C, Mocaer E, Vaudry H. Effect of chronic treatment with the antidepressant tianeptine on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Eur J Pharmacol* 1994; 251: 245-251.
16. Deutschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Korner A, Schmider J i wsp. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 234-238.
17. Duman RS. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity. *Eur Psychiatry* 2002; 17, suppl. 3: 306-310.
18. Gruca P, Przechalinski E, Mrowiec S, Lason M, Papp M. Evidence for antidepressant and anxiolytic-like activities of melatonin and agomelatine in animal models. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: S230.
19. Guilleminault C. Sleep as a marker of disrupted circadian rhythms in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 20: S151.
20. Haria M, Fitton A, McTavish D. Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging* 1994; 4: 331-355.
21. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and hypothalamic-pituitary-adrenocortical regulation. *Endocr Rev* 1996; 17: 187-205.
22. Iitaka C, Mayazaki K, Akaike T, Ishida N. A role for glycogen synthase kinase-3 β in the mammalian circadian clock. *J Biol Chemistry* 2005; 280: 29397-29402.
23. James WA, Lippmann S. Bupropion: overview and prescribing guidelines in depression. *South Med J* 1991; 84: 222-224.
24. Janowsky DS, el-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *Lancet* 1972; 2: 632-635.
25. Kennaway DJ, Moyer RW. Serotonin 5HT_{2c} agonists mimic the effect of light pulses on circadian rhythms. *Brain Res* 1998; 806: 257-270.
26. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 329-333.
27. Kline NS. Clinical experience with iproniazid (Marsilid). *J Clin Exp Psychopathol* 1958; 19, suppl.1: 72-78.
28. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2112-2116.
29. Kuhn R. The treatment of depressive states with G22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry* 1958; 115: 459-464.
30. Lapin I, Oxenkrug G. Intensification of the central serotonergic process as a possible determinant of thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-136.
31. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, Pini S, Rucci P, Houck PR i wsp. Prampipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002; 4: 307-314.
32. Linkowski P, Mendlewicz J, Leclercq R, Van Cauter E. The 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in major depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 429-438.
33. Liu C, Weaver DR, Jin X, Shearman LP, Pieschl RL, Gribkoff VK i wsp. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* 1997; 19: 91-102.
34. McQuade R, Young AH. Future therapeutic targets in mood disorders: the glucocorticoid receptor. *Br J Psychiatry* 2000; 177: 390-395.
35. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Leyoyeux M, Hindmarch I. Absence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 271-280.
36. Moore RY, Speh JC. Serotonin innervation of the primate suprachiasmatic nucleus. *Brain Res* 2004; 1010: 169-173.
37. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Trna PV. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 106-132.
38. Nemeroff CB, Widellov E, Bissette G, Walleus H, Karlsson I, Eklund K i wsp. Elevated concentrations of CRF corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 226: 1342-1344.
39. Nutt D. Tolerability and safety aspects of mirtazapine. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17, suppl. 1: 37-41.
40. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Poeggeler B, Hardeland R, Cardinali DP. Drug insight: the use of melatonergic agonists for the treatment of insomnia – focus on ramelteon. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3: 221-228.
41. Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 694-703.
42. Pinder RM. Mianserin: Pharmacological and clinical correlates. *Nord Psykiatr Tidsskr* 1991; 45, suppl.24: 13-26.
43. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JL. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 105-111.
44. Puzyński S. Nieselektywne inhibitory monoaminooksydazy (I-MAO pierwszej generacji) w terapii depresji i innych zaburzeń psychicznych. W: Rybakowski J, Rzewuska M, Członkowski A (Red.) *Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA). α -medica press, Bielsko-Biała, 2000; 34-41.*
45. Quera-Salva MA, Vanier B, Laredo J, Hartley S, Chapotot F, Moulinet C i wsp. Major depressive disorder, sleep EEG and agomelatine: an open-label study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 691-696.
46. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22, suppl 2: 9-14.
47. Reznikov LR, Grillo CA, Pirolo GG, Pasumarthi RK, Reagan LP, Fadel J. Acute stress-mediated increases in extracellular glutamate levels in the rat amygdala: differential effects of antidepressant treatment. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 3109-3114.
48. Roybal K, Theobald D, Graham A, DiNieri JA, Russo SJ, Krishnan V i wsp. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 6406-6511.
49. Rybakowski J, Jaracz J. Farmakologiczne i kliniczne własności wenlafaksyny, nowego leku przeciwdepresyjnego. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2000; 1: 3-16.
50. Rybakowski J, Rzewuska M, Członkowski A. Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA). α -medica press, Bielsko-Biała, 2000.
51. Rybakowski J. Zakres działania klinicznego nowych leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. *Przewodnik Lekarza* 2003; 3: 102-109.
52. Rybakowski J, Borkowska A. Escitalopram – druga generacja inhibitorów transportera serotoniny? *Psychiatr Pol* 2004; 38: 227-239.
53. Salzer HM, Lurie ML. Anxiety and depressive states treated with isoniconityl hydrazide (isoniazid). *Arch Neurol Psychiatry* 1953; 70: 317-324.
54. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
55. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 925-935.

56. Schildkraut J. Catecholamine hypothesis of affective disorders. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 175-181.
57. Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Trakht I, Cardinali DP. Jet lag: therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6: 17-28.
58. Shytle RD, Silver AA, Lukas RJ, Newman MB, Sheehan DV, Sanberg PR. Nicotinic acetylcholine receptors as targets for antidepressants. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 525-535.
59. Souetre E, Salvati E, Belugiu HJ. Circadian rhythms in depression and recovery: evidence for blunted amplitude as the main chronological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28: 263-278.
60. Spencer CM, Wilde MI. Milnacipram. A review of its use in depression. *Drugs* 1998; 56: 405-427.
61. Tei H, Okamura H, Shigeyoshi Y, Furuhashi C, Ozawa R, Hirose M i wsp. Circadian oscillation of a mammalian homologue of the *Drosophila* period gene. *Nature* 1997; 389: 512-516.
62. Twardowska K, Rybakowski J. Oś limbiczno-podwzgórzowo-przysadkowa w depresji (przegląd piśmiennictwa). *Psychiatr Pol* 1996; 30: 741-755.
63. Ventura R, Cabib S, Puglisi-Allegra S. Genetic susceptibility of mesocortical dopamine to stress determines liability to inhibition of mesoaccumbens dopamine and to behavioral 'despair' in a mouse model of depression. *Neuroscience* 2002; 115: 999-1007.
64. Vetulani J, Nalepa I. Antidepressants: past, present and future. *Eur J Pharmacol* 2000; 405: 351-363.
65. Vetulani J, Sulser F. Action of various antidepressant treatment reduces reactivity of noradrenergic cyclic AMP generating system in limbic forebrain. *Nature* 1975; 257: 495-496.
66. Wehr TA, Goodwin FK. Circadian rhythms in psychiatry. Pacific Grove, California, Boxwood, 1983.
67. Weil ZM, Hotchkiss AK, Gatién ML, Pieke-Dahl S, Nelson RJ. Melatonin receptor (MT₁) knockout mice display depression-like behaviors and deficits in sensorimotor gating. *Brain Res Bull* 2006; 68: 425-429.
68. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21, suppl 1: 11-15.

Adres korespondencyjny:
Janusz Rybakowski
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
tel. (061) 847 50 87, fax (061) 848 03 92
e-mail: rybakows@wlpk.top.pl
