



Zaburzenia rytmów biologicznych w depresji – poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych*

Biological rhythm disturbances in depression: in search of new therapeutic strategies

OLIWIA GAWLIK, JERZY Z. NOWAK

Z Zakładu Farmakologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

STRESZCZENIE

Cel. Przedstawienie podstaw i znanych strategii terapii chronobiologicznej depresji.

Poglądy. Zaburzenia rytmów okołodobowych i snu stanowią ważne cechy kliniczne depresji. Do nieprawidłowości tych zaliczamy zaburzenia profilu dobowego wydzielania różnych hormonów (np. prolaktyny, kortykotropiny, kortyzolu, hormonu wzrostu, tyreotropiny i melatoniny), temperatury ciała, wydalania z moczem różnych metabolitów oraz czas trwania i strukturę snu. Wskazuje to istotną rolę składowych zegara biologicznego w etiologii oraz terapii zaburzeń afektywnych. Coraz więcej pacjentów cierpi z powodu depresji i poddanych jest różnorodnym rodzajom dostępnego leczenia, lecz terapie przeciwdepresyjne wciąż niosą ze sobą liczne problemy, w postaci działań niepożądanych, interakcji lub lekooporności – u ponad 20% pacjentów nie dochodzi do odpowiedzi terapeutycznej na zastosowane strategie farmakologiczne. Potrzebne są nowe podejścia terapeutyczne. Chronobiologiczne metody terapeutyczne obejmują deprywację snu oraz terapię światłem, lecz dopiero stosunkowo niedawno zwrócono uwagę na farmakologiczne możliwości terapii depresji oparte na mechanizmach zegara biologicznego. Doprowadziło to do opracowania agomelatyny – związku chemicznego o nowym profilu farmakologicznym (agonista melatoninergicznego i antagonisty serotoninergicznego o właściwościach chronobiotycznych).

Wnioski. Niefarmakologiczne metody leczenia depresji oparte na chronobiologii obejmują leczenie światłem, deprywację snu czy przesunięcie cyklu sen-czuwanie. Spośród próby terapii farmakologicznej – najbardziej obiecujące okazuje się zastosowanie agonistów melatoniny, na czele z agomelatyną.

SUMMARY

Objective. To present the mechanisms underlying depression and outline the hitherto known chronobiological treatment strategies.

Review. Circadian rhythms and sleep disturbances are important clinical features of depression. Circadian abnormalities are found in the daily profile of various hormones (e.g. prolactin, corticotropin, cortisol, growth hormone, thyrotropin and melatonin), body temperature, excretion of various metabolites in the urine, as well as in sleep timing and structure. The frequent presence of circadian dysfunction in depression suggests that the human circadian system holds possible important clues regarding the etiology and treatment of affective disorders. At present more and more patients suffer from depression and receive some kind of available treatment, but various antidepressant therapies are still associated with many severe problems, like adverse side effects and interactions with commonly used drugs. Another significant issue is drug resistance: over 20% of depressive patients do not respond to pharmacotherapy. This means that new approaches to drug and non-pharmacological forms of treatment for depression are needed. Circadian methods include sleep deprivation or light therapy, but chronobiological approaches to drug discovery have been, until recently, nearly entirely neglected by the pharmaceutical industry. Lately, agomelatine, a chemical compound with a novel pharmacological profile (melatonin agonist and serotonin antagonist, endowed with chronobiotic properties), has been proposed as a candidate for antidepressant therapy.

Conclusions. Non-pharmacological methods of antidepressant treatment based on chronobiology include light therapy, sleep deprivation or shifting the sleep-vigilance cycle. Among pharmacological therapies the most promising seem to be melatonin agonists, with agomelatine first and foremost.

Słowa kluczowe: depresja / rytmy biologiczne / sen / terapia przeciwdepresyjna / melatonina / agomelatyna

Key words: depression / biological rhythms / sleep / antidepressant therapy / melatonin / agomelatine

Depresja, należąca do grupy zaburzeń afektywnych, jest potencjalnie zagrażającą życiu chorobą, która dotyka setek milionów ludzi na całym świecie. Może się pojawić w każdym wieku, od dzieciństwa do późnej starości i powoduje ogromne straty, zarówno materialne dla społeczeństwa, jak i, przede wszystkim, destrukcję życia prywatnego, utratę pracy, izolację społeczną oraz cierpienia fizyczne jednostki. Pozostawiona bez właściwego leczenia, depresja może mieć bardzo poważne skutki, łącznie z utratą życia [1].

Na obraz kliniczny depresji składa się triada podstawowych objawów: obniżony nastrój, obniżony napeć psychoruchowy oraz objawy somatyczne i zaburzenia rytmów biologicznych, a także wiele innych jak m.in.: lęk, myśli samobójcze, zmniejszenie zakresu zainteresowań. Depresja nie jest zjawiskiem homogennym, lecz złożonym, z wieloma podtypami i prawdopodobnie wieloczynnikową etiologią. Różnorodność ta wyraża się m.in. przebiegiem epizodycznym lub nawracającym, współwystępowaniem lub

* praca finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

niewspółwystępowaniem epizodów manii, różnicami symptomatologii oraz stopnia nasilenia, czy też ewentualnym towarzyszeniem innym chorobom psychicznym lub somatycznym.

Na całym świecie ok. 20% populacji doświadcza depresji, co objawia się przynajmniej jednym epizodem choroby w ciągu całego życia jednostki. Tzw. „duża depresja” może rozwinąć się w każdym wieku, jednak najczęściej początek dolegliwości obserwuje się między 20 a 30 rokiem życia. Z kolei dystymia, czyli łagodny, lecz niezwykle długotrwały stan obniżonego nastroju, rozpoczyna się często już u dzieci lub w okresie dojrzewania. Stosunek chorujących kobiet do mężczyzn wynosi 5:2 w przypadku depresji bez epizodów manii, zaś ok. 1:1 jeśli chodzi o zaburzenia dwubiegunowe. U znaczącej liczby pacjentów po pierwszym epizodzie depresyjnym choroba przewlekła się – po 5 latach u 12%, zaś po 10 u 7% wciąż występują objawy depresji. Z kolei u tych, u których pierwszy epizod kończy się wyzdrowieniem, istnieje bardzo duże ryzyko wystąpienia kolejnego – ok. 75% pacjentów zachoruje na depresję powtórnie w ciągu następnych 10 lat życia. Jedynie około jedna trzecia pacjentów poddaje się jakiegokolwiek formie terapii w ciągu całego życia [2], a zaledwie niecałe 3% mężczyzn i 7% kobiet pozostaje pod stałą opieką lekarza i otrzymuje leczenie farmakologiczne [3].

Poważne ryzyko śmiertelności z powodu depresji wiąże się z możliwością samobójstwa, najwyższą pomiędzy 15 a 24 rokiem życia (trzecia przyczyna zgonów w roku 2000 w USA w tej grupie wiekowej). U ponad 90% samobójców możliwe jest rozpoznanie choroby psychicznej, głównie depresji lub stanów uzależnienia [3]. Inne zagrożenia – to związek depresji z chorobami układu krążenia, szczególnie z chorobą wieńcową (co pogarsza rokowanie zarówno depresji, jak i chorób serca), a także współistnienie depresji z innymi zaburzeniami psychiatrycznymi (głównie lękowymi czy uzależnieniami). Wszystkie te dane wskazują na potrzebę rozwijania nowych kierunków poszukiwań etiologii oraz strategii terapeutycznych w odniesieniu do zaburzeń afektywnych, a w szczególności depresji [1].

ETIOPATOGENEZA DEPRESJI

Aby rozpocząć poszukiwania nowych metod leczenia depresji, należy dokładnie przyjrzeć się jej etiopatogenezie w celu znalezienia wskazówek, co do kierunku tych poszukiwań. Potencjalne przyczyny zaburzeń afektywnych dzielimy na dwie główne grupy: czynniki endogenne i egzogenne. Pierwsze dostarczają licznych podstaw do tworzenia nowych strategii terapeutycznych, druga z wymienionych kategorii obejmuje tzw. „czynniki wyzwalające”, którym przypisywany jest współdziałanie w ujawnieniu objawów pierwszego w życiu epizodu choroby lub kolejnych nawrotów, lecz same w sobie nie stanowią ogniwa podstawowego w etiopatogenezie. Przypuszcza się, iż czynniki te mogą inicjować lub nasilać cykl patogenetyczny zaburzeń będących podłożem depresji lub manii (patrz dalej: czynniki endogenne). Nie mogą więc stać się przesłanką terapii przyczynowej depresji. Do „czynników wyzwalających” zaliczamy:

- schorzenia somatyczne (choroby układu krążenia, zaburzenia hormonalne, nowotwory i in.),

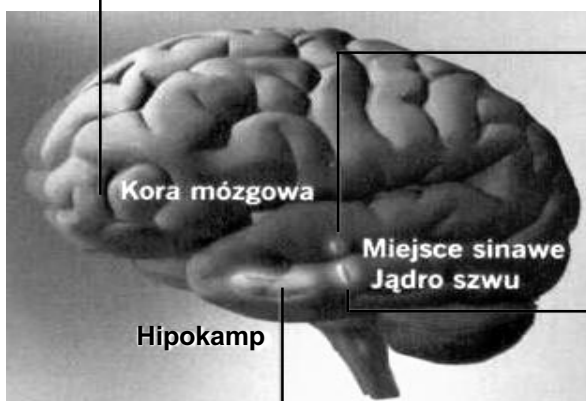
- schorzenia o.u.n. (choroba Alzheimera, guzy mózgu, padaczka i in.),
- leki: hipotensyjne, neuroleptyki, steroidy nadnerczowe i in. [1, 4, 5].

W etiologii i patogenezie nawracających zaburzeń afektywnych tradycyjnie duże znaczenie przypisuje się czynnikom biologicznym (endogennym). Stanowią one przesłankę do różnorodnych terapii depresji. Za istotną rolę neurobiologii w etiopatogenezie depresji przemawiają m.in.: rodzinne występowanie tych zaburzeń, pojawianie się pierwszych epizodów choroby oraz nawrotów bez uchwytnych przyczyn zewnętrznych, a zarazem ryzyko wyzwalania nawrotów za pomocą np. określonych substancji chemicznych, dowiedziona skuteczność metod biologicznych w terapii i profilaktyce. Należą do nich następujące czynniki.

- Czynniki genetyczne – trwają badania nad genami kandydującymi, niosącymi informacje o stanie receptorów, transporterów oraz o przemianie substancji neuroprzekaznikowych, którym przypisywany jest udział w patogenezie choroby.
- Czynniki monoaminergiczne – początkowo były traktowane jako konkurencyjne i postulowały niedobór noradrenaliny (NA) lub serotoniny (5-HT) bądź też wzmożone przekazywanie cholinergiczne w depresji. Potem jednak próbowano pogodzić te koncepcje i obecnie doświadczenia kliniczne z zakresu psychofarmakoterapii depresji, dane dotyczące mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych oraz wyniki badań neuroprzekaznictwa NA i 5-HT u pacjentów z chorobami afektywnymi wskazują na scalenie wcześniej postulowanych teorii (rys. 1). Poza głównymi układami neuroprzekaznikowymi być może również przekazywanie II rzędu uczestniczące w transdukcji informacji w neuronie odgrywają istotną rolę w etiologii stanów depresyjnych. Do substancji tych należą m.in. CREB, białko G, cAMP, cGMP czy pochodne fosfatydyloinozytolu (trisfosforan inozytolu, IP₃, diacyloglicerol, DAG).
- Zaburzenia regulacji hormonalnej – dotyczą one funkcji przysadki, kory nadnerczy, tarczycy czy gruczołów płciowych [6]. Najczęściej stwierdza się hiperkortyzolemię i zmieniony rytm sekrecji kortyzolu, a przewlekłe utrzymująca się stymulacja nadnerczy może stanowić istotny czynnik patogenetyczny chorób afektywnych (rys. 1) [7, 8, 9].
- Rytmu biologiczne, sen – postuluje się zaburzenia synchronizacji podstawowych rytmów fizjologicznych i metabolicznych, a także zmiany wzorca snu. Hipoteza ta jest obecnie szeroko akceptowana głównie w odniesieniu do zaburzeń afektywnych sezonowych, jednakże jej wartość w patogenezie depresji niesezonowej jest równie istotna (p. dalej) [10].
- Neuropeptydy – brane pod uwagę substancje z tej grupy mogące uczestniczyć w patogenezie depresji – to przykładowo: beta-endorfina, hormon uwalniający kortykotropinę (CRH – *corticotropin releasing hormone*), substancja P, czy też neuropeptyd Y.
- *Kindling* – obecność w układzie limbicznym ognisk rozniecania, których aktywność mają zwiększać kolejne nawroty.
- Czynniki psychoimmunologiczne – rola układu immunologicznego wyraża się tu np. zwiększoną podatnością

DOPAMINA

Przedłużające się działanie hormonów stresu może zwiększyć ryzyko wystąpienia depresji wskutek obniżenia poziomu dopaminy. Substancja ta występuje w strukturach związanych z odczuwaniem przyjemności, obejmujących również okolice przedczołowe.

**NORADRENALINA**

Ponieważ w wyniku przewlekłego stresu spada ilość pobudzających sygnałów z jądra szwu, miejsce sinawe wydziela mniej noradrenaliny, przez co obniża się zdolność do koncentracji.

SEROTONINA

Wskutek stresu jądro szwu, komunikujące się z miejscem sinawym oraz korą mózgową, uwalnia mniej serotoniny.

KURCZĄCY SIĘ HIPOKAMP

Stres powoduje śmierć komórek w hipokampie. Wyniki badań wskazują, że ta struktura mózgu jest o 10–20% mniejsza u osób cierpiących na depresję. Może to prowadzić do zaburzeń pamięci.

Rysunek 1. Wpływ hormonów stresu oraz koncepcje monoaminergiczne i zmiany strukturalne o.u.n. w depresji

chorych z depresją na zakażenia oraz pojawieniem się depresji jako powikłania chorób infekcyjnych.

- Zmiany strukturalne o.u.n. – zmniejszenie objętości płatów skroniowych (głównie zakrętów hipokampa), płatów czołowych i jąder podkorowych oraz ogniska o wzmożonej intensywności sygnału (czas T_2 -zależny) w badaniu MR [1, 4, 5].

Innymi czynnikami wyjaśniającymi etiopatogenezę depresji, lecz skłaniającymi raczej do stosowania terapii psychologicznych niż somatycznych, są [1]: osobowość przedchorobowa chorego, straty życiowe, koncepcje psychoanalityczne, koncepcja kognitywna (poznawcza), koncepcja „wyuczony bezradności”, koncepcje behawioralne.

STRATEGIE FARMAKOLOGICZNE W FARMAKOTERAPII DEPRESJI

Poszukiwania leków przeciwdepresyjnych koncentrowały i koncentrują się przede wszystkim na teoriach monoaminergicznych w etiopatogenezie depresji. Leki te dotyczą więc głównie synaps neuronów noradrenergicznych i serotonergicznych, szczególnie wychwyty zwrotnego NA i 5-HT. Do głównych grup leków stosowanych obecnie w terapii depresji należą [4, 11] następujące.

1. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD (*tricyclic antidepressants* – TCA) – nieselektywne inhibitory wychwyty monoamin (NA i 5-HT) o szerokim zakresie działania psychotropowego i wysokiej skuteczności terapeutycznej, lecz oprócz działania na neuroprzebieżność noradrenergiczne i serotonergiczne TLPD mają również w różnym stopniu niekorzystny wpływ cholinolityczny oraz przeciwhistaminowy.
2. Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitors*) – wybiórczo ha-

mują wychwyty zwrotny serotoniny i wzmagają neuroprzebieżność serotonergiczną. Są lepiej tolerowane i bezpieczniejsze niż TLPD, jednak ich działanie cechuje się również przeciwwskazaniami, działaniami niepożądanymi oraz interakcjami farmakologicznymi.

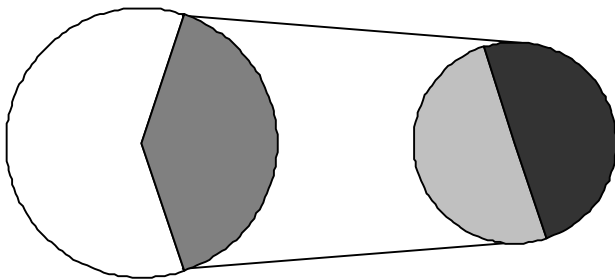
3. Inhibitory wychwyty NA i 5-HT, NA oraz NA i DA.
4. Leki o receptorowych mechanizmach działania.
5. Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO).

Mimo niekwestionowanych osiągnięć w dziedzinie psychofarmakologii depresji, lekarze psychiatry, a przede wszystkim pacjenci wypatrują wciąż nowych leków przeciwdepresyjnych: działających szybciej i bardziej skutecznie oraz wykazujących mniejszą liczbę przeciwwskazań, działań niepożądanych i interakcji z szeroko stosowanymi w praktyce głównie internistycznej i psychiatrycznej lekami [1, 11].

Pomimo obecności na światowym rynku farmaceutycznym ok. 30 (zaś na rynku polskim ok. 2/3 tej liczby) leków przeciwdepresyjnych, wciąż istnieje duża potrzeba poszukiwania nowych. Potrzebę tą warunkują wspomniane przeciwwskazania (szczególnie liczne dla TLPD), działania niepożądane (bardzo dokuczliwe głównie w przypadku SSRI) oraz interakcje, a także zbyt niska skuteczność stosowanych leków, zbyt długi okres czasu potrzebny do ujawnienia pierwszych efektów terapeutycznych i towarzyszące wielu lekom ryzyko przemiany fazy depresyjnej w maniakalną. Warto również zaznaczyć, iż żadnego z leków przeciwdepresyjnych nie uznano dotychczas za bezpieczny dla ludzkiego płodu, a więc stosowanie tych leków w ciąży jest ograniczone do wskazań życiowych. Na konieczność poszukiwania nowych strategii leczniczych wskazuje w końcu istnienie tzw. depresji lekoopornej [11, 12].

Szacuje się, że leki przeciwdepresyjne przynoszą istotną poprawę u 50–70% leczonych. U pozostałych pacjentów nie uzyskuje się wystarczającego polepszenia stanu

- Pozytywna odpowiedź terapeutyczna na pierwszą kurację
- Pozytywna odpowiedź terapeutyczna na drugą kurację
- Depresja lekooporna



Rysunek 2. Odpowiedź terapeutyczna na kolejne kuracje lekami przeciwdepresyjnymi

psychicznego po pierwszej kuracji, a u ok. 20% następna kuracja również nie przynosi skutku terapeutycznego – zjawisko to nazywamy depresją „lekooporną” (rys. 2).

Liczba chorych „lekoopornych” wzrasta (głównie w grupie pacjentów z wieloletnim przebiegiem choroby i licznymi nawrotami) – przyczyny tego zjawiska nie są dostatecznie poznane [11].

Leki przeciwdepresyjne przyszłości wciąż czekają na odkrycie, a wiele z potencjalnych związków jest już w fazie badań klinicznych. Od wielu lat trwają poszukiwania idealnego leku przeciwdepresyjnego, a kierunki badań wyznaczają konkretne warunki, które powinien spełniać:

- odpowiedź terapeutyczna u przynajmniej 90% pacjentów,
- odpowiedź terapeutyczna w ciągu godzin lub dni (nie tygodni lub miesięcy),
- dobra jakość odpowiedzi terapeutycznej, bez objawów resztkowych,
- bardzo niskie ryzyko przejścia w fazę maniacką,
- bardzo mało i słabo wyrażone objawy uboczne,
- niewiele interakcji z innymi lekami,
- minimalne ryzyko zgonu lub poważnych powikłań w przypadku przedawkowania,
- brak przeciwwskazań w przypadku chorób somatycznych,
- leczenie przyczynowe a nie objawowe.

Nie wiadomo czy kiedykolwiek uda się stworzyć lek spełniający wszystkie te kryteria, jednakże wyznaczają one pewne ramy poszukiwań, a każdy kolejny wprowadzany do leczenia środek przeciwdepresyjny powinien być co najmniej tak samo dobry jak jego poprzednik [12].

Obecnie istnieje kilkanaście kierunków rozwoju nowych farmakologicznych terapii przeciwdepresyjnych, wśród nich terapie oparte na chronobiologicznych aspektach zaburzeń afektywnych (patrz dalej). Oto kilka z nowych kierunków poszukiwań w terapii depresji:

- inhibitory COMT (katecholo-O-metylotransferazy), enzymu biorącego udział w katabolizmie katecholamin,
- agoniści receptorów melatoninowych,
- agoniści receptorów nikotynowych,
- odwrotni agoniści ośrodkowych receptorów dla benzodiazepin oraz antagoniści receptora GABA_B – modulacja układu GABA-ergicznego,
- antagoniści substancji P (receptorów neurokininy-1),
- mózgowy czynnik neurotroficzny (BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*).

ZABURZENIA RYTMÓW BIOLOGICZNYCH W DEPRESJI

Zaburzenia rytmów biologicznych są szeroko rozpowszechnionymi dysfunkcjami organizmu ludzkiego. W wielu schorzeniach, takich jak: alergie, zapalenie stawów, astma, choroby układu krążenia, depresja, a nawet nowotwory, występują dysfunkcje zegara biologicznego. Desynchronizacja tych zegarów może powodować całą gamę problemów fizycznych i psychicznych: obniżenie i wahania nastroju, zaburzenia pamięci, bóle głowy, drażliwość, napięcie emocjonalne, utratę apetytu, upośledzenie szybkości reakcji, męczliwość, osłabienie oraz nadmierną kurczliwość jelit [13, 14].

Spoglądając na główne cechy obrazu klinicznego zaburzeń depresyjnych można dostrzec jak dużą rolę odgrywają tu rytmy biologiczne. Wśród trzech podstawowych objawów depresji znajduje się punkt mówiący o chronobiologicznych cechach tej choroby: objawy somatyczne i zaburzenia rytmów biologicznych. Również jedna z szerzej stosowanych w psychiatrii skal do oceny nasilenia i jakości zaburzeń depresyjnych, skala depresji Hamiltona (HDRS – *Hamilton Depression Rating Scale*) w wielu swoich punktach odnosi się do zaburzeń rytmów biologicznych i snu:

-
-
4. zaburzenia zasypiania,
 5. sen płytki, przerywany,
 6. wczesne budzenie,
 - ...
 14. utrata libido, popędu seksualnego, zaburzenia miesiączkowania,
 - ...
 18. wahania dobowe samopoczucia:
 - A. obecność wahań dobowych (gorzej rano lub gorzej wieczorem),
 - B. nasilenie wahań dobowych
-
-

Na udział rytmów biologicznych w obrazie depresji wskazują nie tylko symptomy tej choroby, ale także częste cykliczne nawracanie epizodów depresyjnych w chorobie afektywnej niesezonowej wiosną i jesienią. Wtedy także zaobserwowano większą liczbę pacjentów hospitalizowanych z powodu depresji, z kolei latem na oddziały psychiatryczne przyjmowani są częściej pacjenci w stanie manii. Wiadomo również, iż cykliczny wzór wykazuje częstotliwość samobójstw, osiągając maksimum w miesiącach ciepłych [15]. Wiele cech depresji widocznych dopiero w badaniach dodatkowych wskazuje na dużą rolę zaburzeń rytmów biologicznych w całościowym obrazie tego schorzenia [14, 16, 17]. Do cech tych należą:

- zaburzenia dobowego profilu wydzielania niektórych hormonów, w tym prolaktyny, kortykotropiny, kortyzolu, hormonu wzrostu, tyreotropiny, melatoniny:
 - ✓ zmiana amplitudy oscylacji danego parametru,
 - ✓ zmiana fazy rytmów biologicznych (przyspieszenie bądź opóźnienie w fazie),
 - ✓ częściowa lub całkowita desynchronizacja względem cyklu światło-ciemność,
- zaburzenia dobowych wahań temperatury ciała,
- zmiany dobowego profilu wydalania z moczem wielu metabolitów,

- dysregulacja zasypiania, budzenia się, zmiany czasu trwania oraz wzorca snu (badania EEG snu nocnego): zmniejszenie ciągłości snu, zmniejszenie ilości snu nocnego, skrócenie latencji stadium REM (*rapid eye movement*), zwiększenie liczby stadiów REM w pierwszej połowie nocy.
- światło hamuje produkcję melatoniny, szyszynkowego hormonu i siatkówkowego modulatora tworzonego z serotoniny. Melatonina to ważny hormon nocny, lecz jej wydzielanie w dzień czy w zbyt dużych ilościach może spowodować zaburzenia nastroju [19, 20, 21, 22, 23].

NIEFARMAKOLOGICZNE TERAPIE CHRONOBIOLOGICZNE

Zaburzenia rytmów biologicznych wykorzystano do wprowadzenia różnorodnych form terapii zaburzeń afektywnych. Terapie te można podzielić na dwie grupy: metody lecznicze polegające na manipulacjach snem oraz dostarczanie tzw. dawców czasu (niem. *Zeitgebers*) (tabl. 1) [14, 17].

Tablica 1. Niefarmakologiczne chronobiologiczne terapie depresji

Manipulacje snem	<i>Zeitgebers</i>
Całkowita deprivacja snu (TSD – <i>total sleep deprivation</i>)	
Częściowa deprivacja snu (PSD – <i>partial sleep deprivation</i>)	terapia światłem
Przyspieszenie w fazie cyklu sen – czuwanie	
Wielokrotne TSD lub PSD	
Wielokrotne TSD lub PSD + antydepresant lub lit	terapia światłem jako adjuwant do SSRI
TSD z następowym przyspieszeniem w fazie	

Najszerzej stosowaną z tych metod leczniczych jest fototerapia [18], która polega na ekspozycji chorego na działanie jasnego światła o natężeniu 2500 do 10000 luksów na poziomie oczu. Fototerapia wprowadzona w latach osiemdziesiątych XX wieku jest metodą z wyboru w leczeniu depresji zimowej w przebiegu choroby afektywnej sezonowej. Stosowana jest jednak również z powodzeniem w depresji niesezonowej, głównie w połączeniu z farmakoterapią. Istnieją również doniesienia na temat stosowania leczenia światłem w innych zaburzeniach psychicznych, jak bulimia czy zaburzenia snu u chorych z otępieniem. Liczne badania nad skutecznością fototerapii w leczeniu depresji wykazały nie tylko wysoki odsetek odpowiedzi terapeutycznej (60–70%), lecz również jej bezpieczeństwo. Objawy niepożądane (nudności, drażliwość, bóle głowy) mają łagodne nasilenie i są przemijające. Dodatkową zaletą tej metody terapii jest brak udokumentowanych przeciwwskazań oraz szybkie efekty działania (poniżej tygodnia). Do wprowadzenia fototerapii skłonił fakt, iż światło o natężeniu powyżej 1500 luksów hamuje wydzielanie melatoniny u człowieka.

Efekty terapeutyczne fototerapii wywierane są trzema sposobami:

- światło aktywuje produkcję mózgowej serotoniny (namiast ciemne i pochmurne dni obniżają poziom tego neuroprzekaźnika),
- światło reguluje pracę jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza,

Stosunkowo nowy rodzaj chronobiologicznej terapii depresji, jakim jest deprivacja snu, oferuje ulgę już w ciągu 24 godzin. Leczenie to polega na całkowitym pozbawieniu snu nocnego z następową fototerapią poranną. Ekwiwalentami tej formy terapii są: częściowa deprivacja snu w drugiej połowie nocy oraz przyspieszenie fazy cyklu sen-czuwanie. Deprivacja snu jest skuteczna w leczeniu wszystkich rodzajów depresji, ale niestety jej efekty są krótkotrwałe, a ryzyko przejścia w stan hipomaniakalny lub nawet manię dość duże (aby temu przeciwdziałać do terapii tej dołącza się lit, leki przeciwdepresyjne lub przezczaszkową stymulację magnetyczną, TMS – *transcranial magnetic stimulation*) [14, 17].

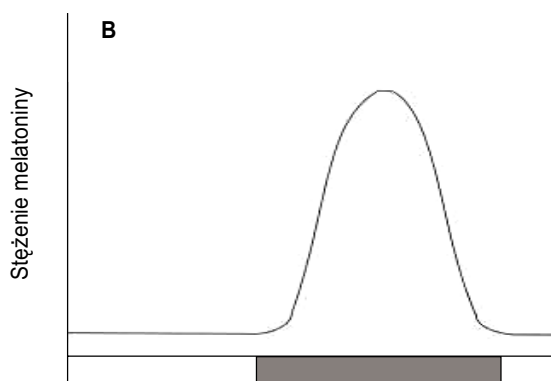
Poza światłem, również inni „dawcy czasu”, odgrywają rolę w terapii depresji. Dostarczanie organizmowi bodźców pod postacią interakcji socjalnych czy aktywności fizycznej w określonych porach dnia, a także regularne spożywanie posiłków, odgrywają pomocniczą rolę w utrzymaniu efektów przeciwdepresyjnych innych metod leczenia [9, 14, 17].

Chronobiologiczne sposoby leczenia depresji cechują się wysokim bezpieczeństwem, brakiem przeciwwskazań lub przeciwwskazaniami wyjątkowo nielicznymi oraz szybkim uzyskaniem efektów terapeutycznych. Jednak w większości przypadków zastosowane pojedynczo są niewystarczające, a najlepsze efekty przynosi kombinacja deprivacji snu, fototerapii i zastosowania leków przeciwdepresyjnych.

MELATONINA I ZEGAR BIOLOGICZNY A DEPRESJA

W oparciu o dysfunkcję rytmiki biologicznej powstały jednak nie tylko opisane terapie, ale również – w ostatnich latach – nowe strategie farmakologiczne. Staje się to możliwe dzięki szybko rozwijającym się badaniom z zakresu chronobiologii. W ostatnim czasie poznano bowiem dość dokładnie neuroanatomię zegara biologicznego, rządzące nim mechanizmy neurochemiczne, zaobserwowano ekspresję czynności zegara i jej zmiany pod wpływem światła, ciemności i manipulowania snem, zidentyfikowano geny zegarowe, jak również opisano dokładnie niektóre funkcje, mechanizmy działania oraz możliwości zastosowania melatoniny, hormonu wydzielanego przez szyszynkę [14, 17, 20, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

Za regulację rytmów okołodobowych człowieka odpowiadają struktury ośrodkowego układu nerwowego, zwane zegarem biologicznym, a reprezentowane przez jądra nadskrzyżowaniowe (SCN – *suprachiasmatic nuclei*) w przedniej części podwzgórza. Najważniejszym środowiskowym sygnałem synchronizującym aktywność SCN jest światło, ale na pracę zegara wpływają również: temperatura, interakcje socjalne, regularne przyjmowanie pokarmów czy leków (tzw. dawcy czasu – *Zeitgebers*). Sercem zegara biologicznego jest endogenne oscylator wytwarzający w sposób autonomiczny sygnał dobowy, którego cykl trwa ok. 24 godz. Dawcy czasu dostosowują endogenne rytmy oscylatora do



Rysunek 3. Profil B wydzielania melatoniny

rytmu egzogenne (środowiskowe). Sygnał wyjściowy wytworzony przez endogenne oscylatory opuszcza SCN podążając do struktur efektorowych. Nocna sekrecja melatoniny u człowieka jest klasycznym sygnałem wyjściowym zegara biologicznego i reprezentuje profil B jej wydzielania, który występuje również u większości zwierząt (rys. 3) [14, 17, 24, 25, 26, 27, 28].

Sygnał ten doprowadza informacje płynące z zegara do wszystkich struktur posiadających receptory dla melatoniny, czy to w mózgu czy w narządach obwodowych (rys. 4). Co więcej, dzięki obecności receptorów melatoninowych w jądrach nadskrzyżowaniowych, egzogenna melatonina ma wyraźny efekt chronobiologiczny (określany także efektem chronobiotycznym). Przez swoje bezpośrednie działanie na zegar biologiczny, hormon ten wpływa na liczne funkcje organizmu. Tłumaczy to szeroki zakres doniesień na temat efektów wywieranych przez melatoninę [13, 14, 20, 22, 27, 28, 29, 30, 31, 32].

Niektóre zjawiska, jak *jet lag* (szereg przykrych dolegliwości spowodowanych szybką zmianą stref czasowych: zaburzenia snu, zmęczenie, ból głowy, złe samopoczucie, dezorientacja, nadmierna drażliwość i brak koncentracji), mogą spowodować, że dojdzie do zaburzeń w syntezie i wydzielaniu melatoniny. Organizm zacznie produkować ten hormon w dzień, a nie – jak to się fizjologicznie dzieje – w nocy. Uraz fizyczny, psychiczny, stres, zaawansowany wiek, czy brak sygnału synchronizującego w postaci światła mogą przesunąć wskazówki zegara biologicznego albo wydzielanie melatoniny, co może spowodować podwyższony

poziom tego hormonu podczas dnia i niewystarczający w nocy, a w rezultacie: uczucie zmęczenia czy senności podczas dnia, drażliwość, nadmierną senność nocną lub bezsenność [7, 20, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36].

Brak równowagi w sekrecji i stężeniu w osoczu melatoniny można również zaobserwować w przebiegu wielu schorzeń przewlekłych. Spośród zaburzeń psychicznych zmiany we wzorze dobowego rytmu wydzielania melatoniny występują w następujących stanach [14, 17, 37]: zaburzenia afektywne sezonowe (depresja sezonowa, depresja zimowa; SAD – *seasonal affective disorder*), zaburzenia afektywne dwubiegunowe (CHAD, choroba afektywna dwubiegunowa), zaburzenia afektywne nawracające (CHAJ, choroba afektywna jednobiegunowa), bulimia, anoreksja, schizofrenia, zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne.

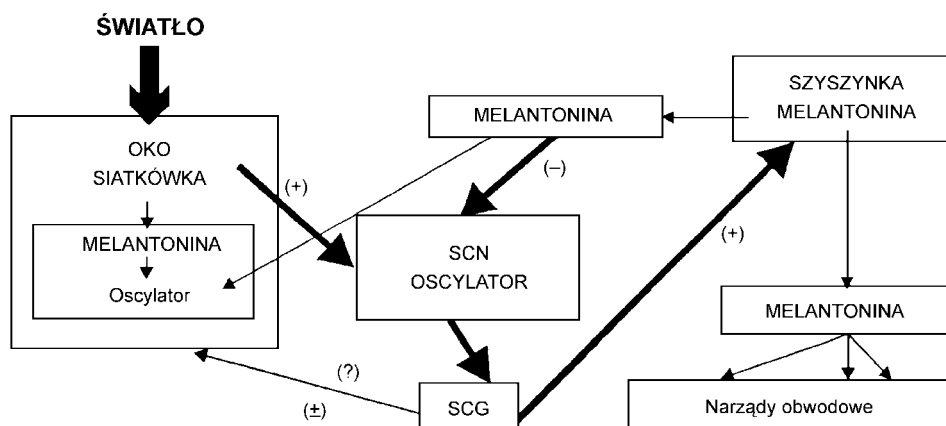
Depresja niesezonowa (również ta w przebiegu CHAD oraz dysforycznych zaburzeń przedmiesiaczkowych) charakteryzuje się obniżonym całkowitym stężeniem melatoniny w surowicy, przyspieszeniem bądź tendencją do przyspieszenia w fazie dobowego rytmu wydzielania melatoniny (pacjenci ci często nazywani są z języka angielskiego *morning people*) oraz nieprawidłowościami w czasie trwania sygnału przenoszonego przez melatoninę [35, 36, 38].

Aktualny stan wiedzy wskazuje, iż melatonina może być zastosowana do leczenia nieprawidłowości cyklu sen-czuwania związanych z zaburzeniami rytmiki okołodobowej. Obecne wskazania do zastosowania terapeutycznego melatoniny u ludzi obejmują [14, 20, 27, 28, 29]:

- zaburzenia snu wynikające z zaburzeń rytmów okołodobowych,
- bezsenność u pacjentów niewidomych,
- bezsenność u starszych pacjentów oraz zaburzenia snu u pacjentów z chorobą Alzheimera (amplituda endogenego rytmu wydzielania melatoniny jest obniżona),
- wtórne zaburzenia rytmów okołodobowych (*jet lag*, praca zmianowa).

Jednakże należy zaznaczyć, iż zastosowanie melatoniny w terapii zaburzeń charakteryzujących się dysfunkcją rytmiki okołodobowej jest znacznie ograniczone. Jest to konsekwencja:

- krótkiego czasu półtrwania tego hormonu (wskutek wysokiego tempa jego katabolizmu),
- niskiej selektywności względem podtypów receptorów dla melatoniny (w biologicznych efektach melatoniny



Rysunek 4. Schemat organizacji systemu okołodobowego z uwzględnieniem melatoniny jako głównego sygnału wyjściowego zegara biologicznego

pośredniczą trzy typy receptorów określanych skrótowo: MT_1 , MT_2 i MT_3 ; w SCN występują tylko receptory MT_1 i MT_2) [14, 16, 37].

NOWE MOŻLIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Synteza agomelatyny (S 20098), naftalenowego analogu hormonu wytwarzanego przez szyszynkę oraz siatkówkę, stała się odpowiedzią na przedstawione wyżej ograniczenia w stosowaniu melatoniny. Po pierwsze, jej naftalenowy rdzeń, zastępujący pierścień indolowy pierwowzoru, czyni ją bardziej stabilną metabolicznie (rys. 5).

Po drugie, agomelatyna to silny i specyficzny agonista receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 . Po trzecie, związek ten jest również kompetycyjnym antagonistą serotoninowych receptorów typu 5-HT_{2C}, co korzystnie rozszerza profil farmakologiczny tego leku [38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

Badania z użyciem zwierzęcych modeli depresji, porównujące przeciwdepresyjne działanie agomelatyny oraz imipraminy i fluoksetyny dowiodły, iż agomelatyna zmniejsza objawy depresji ze skutecznością podobną do tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych. Działanie to było niezależne od czasu podania (dawka wieczorna/poranna). Z kolei przedkliniczne badania oddziaływania agomelatyny na receptor GABA-ergiczny wykazały ograniczone możliwości intoksykacji i nadużywania tej substancji, czyniąc ją tym poważniejszym kandydatem do zastosowania w leczeniu [39, 40, 41, 42, 43].

W ostatnich latach opublikowano wyniki międzynarodowych badań klinicznych nad skutecznością agomelatyny, porównując ją z paroksetyną u pacjentów z tzw. dużą depresją lub CHAD. Analizy poszczególnych punktów w zastosowanych narzędziach klinicznych (HDRS, MADRS – *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, HAS – *Hamilton Anxiety Scale*) wykazały, iż agomelatyna w dawce 25 mg dziennie jest równie skuteczna jak paroksetyna w zakresie wszystkich objawów depresji. Substancje te wywołują remisję z podobną częstością (30% vs 26%). Natomiast w ciężkich postaciach depresji (HDRS > 25) wykazano większą efektywność agomelatyny niż paroksetyny. Średni czas potrzebny do uzyskania pierwszej odpowiedzi terapeutycznej był znacznie krótszy u pacjentów przyjmujących agomelatynę (2 tygodnie) niż u leczonych paroksetyną (4 tygodnie). Agomelatyna była też lepiej tolerowana niż paro-

ksetyna – powodowała mniej objawów ubocznych i miała one mniejsze nasilenie [39, 40, 41, 42].

Lek ten może być również odpowiedzią na potrzebę skutecznej terapii depresji w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Istnieją przesłanki, iż ryzyko indukcji manii podczas takiego leczenia będzie wyraźnie niższe od tego, które wiąże się ze stosowaniem leków z grupy SSRI. Co ważne, przypuszczalny termin pojawienia się agomelatyny (Valdoxan) na rynku farmaceutycznym Europy jest już bliski (miejsiace letnie 2006 r.) [46].

W użyciu jest już inny reprezentant agonistów receptorów melatoninowych: ramelteon (Rozerem). Lek ten został jednak zatwierdzony przez amerykańską FDA (*Food and Drug Administration*) jako środek do leczenia bezsenności charakteryzującej się trudnościami z zapoczątkowaniem snu, nie zaś jako lek przeciwdepresyjny. Ramelteon, jako agonista receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 , ale nie MT_3 , jest pierwszym od 35 lat lekiem nasennym o nowym mechanizmie działania [47].

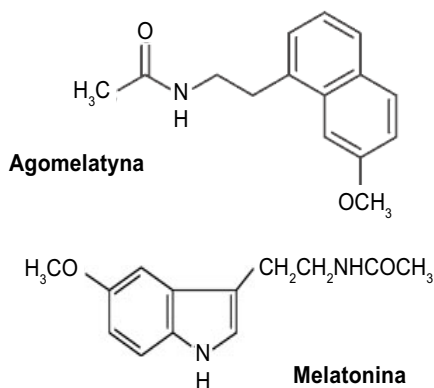
Na koniec warto wspomnieć, iż trwają badania nad receptorami serotoninergetycznymi 5-HT₇, ich rolą, lokalizacją i możliwościami wykorzystania ich ligandów w terapii. Receptory te biorą udział w kontroli rytmiki okołodobowej oraz snu (modulują sen REM), a więc są potencjalnym celem terapeutycznym dla leczenia zaburzeń, w których nieprawidłowości zegara biologicznego i architektoniki snu odgrywają znaczącą rolę. Sugeruje to możliwości terapii zaburzeń afektywnych takich jak depresja przy pomocy ligandów receptorów 5-HT₇ [48, 49]. Co więcej, istnieją dowody sugerujące, że receptory te – prawdopodobnie przez mechanizmy centralne, jak i obwodowe – mogą odgrywać rolę również w innych zaburzeniach psychicznych i neurologicznych jak: lęk, zaburzenia poznawcze, a także migrena [49, 50].

PODSUMOWANIE

Rytmika biologiczna stanowi istotny element w obrazie zaburzeń depresyjnych, będąc podstawą do opracowania nowych skutecznych strategii terapeutycznych. Niefarmakologiczne metody leczenia depresji oparte na chronobiologii tego zaburzenia obejmują skuteczne i dobrze tolerowane leczenie światłem, deprywację snu czy przesunięcie cyklu sen-czuwanie. Podjęto również próby stworzenia terapii farmakologicznych. Najbardziej obiecujące okazuje się zastosowanie agonistów melatoniny, na czele z agomelatyną. Wykazana w badaniach klinicznych efektywność agomelatyny, szczególnie w leczeniu ciężko chorych pacjentów, oraz jej korzystny profil tolerancji stwarzają nadzieję na nowy, skuteczny lek przeciwdepresyjny.

PIŚMIENNICTWO

1. Pużyński S. Choroby afektywne nawracające. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 2. Wrocław: Wyd Med Urban & Partner; 2002: 343–415.
2. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. *The Numbers Count: Mental Disorders in America*. 2005; www.nimh.nih.gov/publicat/numbers.cfm.



Rysunek 5. Porównanie struktur chemicznych melatoniny i agomelatyny

4. Bondy B. Patophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4: 7–20.
5. Wirz-Justice A. Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2003; 5: 315–25.
6. Bianchi-Demicheli F, Ludicke F, Campana A. Premenstrual dysphoric disorder: approach and treatment. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 49–54.
7. Fountoulakis KN, Karamouzis M, Iacovides A, Nimatoudis J, Diakogiannis J, Kaprinis G, Demitriadou A, Bech P. Morning and evening plasma melatonin and dexamethasone suppression test in patients with nonseasonal major depressive disorder from northern Greece (latitude 40–41.5 degrees). *Neuropsychobiology* 2001; 44: 113–7.
8. Sapolski RM. Pokonać stres. *Świat Nauki* 2003; 10: 68–77.
9. Stetler C, Dickerson SS, Miller GE. Uncoupling of social zeitgebers and diurnal cortisol secretion in clinical depression. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 1250–9.
10. Sher L. Etiology, pathogenesis and treatment of seasonal and non-seasonal mood disorders: possible role of circadian rhythm abnormalities related to developmental alcohol exposure. *Med Hypotheses* 2004; 62: 797–801.
11. Pużyński S. Leki przeciwdepresyjne. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 3. Wrocław: Wyd Med Urban & Partner; 2002: 59–102.
12. Schulz P, Macher JP. The clinical pharmacology of depressive states. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4: 47–56.
13. Buijs RM, van Eden CG, Goncharuk VD, Kalsbeek A. The biological clock tunes the organs of the body: timing by hormones and the autonomic nervous system. *J Endocrinol* 2003; 177: 17–26.
14. Zawilska JB, Nowak JZ. Melatonin: from biochemistry to therapeutic applications. *Pol J Pharmacol* 1999; 51: 3–23.
15. Retamal P, Humphreys D. Occurrence of suicide and seasonal variation. *Rev de Saúde Pública* 1998; 32: 408–12.
16. Vetulani J. Podstawy neurobiologii. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 1. Wrocław: Wyd Med Urban & Partner; 2002: 116–50.
17. Wirz-Justice A. Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives. *Medicographia* 2003; 25: 29–36.
18. Święcicki Ł. Leczenie światłem. W: Bilikiewicz A, Pużyński S, Rybakowski J, Wciórka J, red. *Psychiatria*. Tom 3. Wrocław: Wyd Med Urban & Partner; 2002: 197–202.
19. Kripke DF. Light treatment for nonseasonal depression: speed, efficacy, and combined treatment. *J Affect Disord* 1998; 49: 109–17.
20. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. *Pharm World Sci* 1998; 20: 18–27.
21. Thomas DR, Hagan JJ. 5-HT7 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 81–90.
22. Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonina i jej rola w funkcji systemu okołodobowego. *Post Hig Med Dośw* 1999; 53: 445–71.
23. Zawilska JB, Nowak JZ. Melatonina – hormon o wielu obliczach. *Wszechświat* 1996; 97: 84–8.
24. Paparrigopoulos T. Melatonin response to atenolol administration in depression: indication of beta-adrenoceptor dysfunction in a subtype of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 440–5.
25. Żądziński R, Nowak JZ. Molekularne podstawy działania i synchronizacji okołodobowego oscylatora biologicznego. *Post Biol Kom* 1999; 26: 611–28.
26. Zawilska JB, Skalski M. Melatonina – nowa broń w leczeniu zaburzeń snu? *Wszechświat* 1996; 97: 96–8.
27. Pevet P. Melatonin. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4: 57–72.
28. Zawilska JB, Nowak JZ. Rytmika okołodobowa i zegar biologiczny. *Sen* 2002; 4: 127–36.
29. Malhotra S, Sawhney G, Pandhi P. The therapeutic potential of melatonin: a review of the science. *Med Gen Med Neurology & Neurosurgery* 2004.
30. Oner P, Cinar F, Kocak H, Gurdol F. Effect of exogenous melatonin on ethanol-induced changes in Na(+), K(+) – and Ca(2+) – ATPase activities in rat synaptosomes. *Neurochem Res* 2002; 27: 1619–23.
31. Rabe-Jabłońska J, Szymańska A. Diurnal profile of melatonin secretion in the acute phase of major depression and in remission. *Med Sci Monit* 2001; 7: 946–52.
32. Rohr DU, Herold J. Melatonin deficiencies in women. *Maturitas* 2002; 15: 85–104.
33. Kripke DF, Youngstedt SD, Rex KM, Klauber MR, Elliott JA. Melatonin excretion with affective disorders over age 60. *Psychiatry Res* 2003; 118: 47–54.
34. Lincoln GA, Chagraoui A, Protais P, Filloux T, Mocaer E. Agomelatine (S 20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT_{2C} receptors in Wistar rats. *Psychopharmacology* 2003; 170: 17–22.
35. Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (5 suppl): 102–8.
36. Parry BL, Sorenson DL, Meliska CJ, Basavaraj N, Zirpoli GG, Gamst A, Hauger R. Hormonal basis of mood and postpartum disorders. *Curr Womens Health Rep* 2003; 3: 230–5.
37. Varma A, Kaul RK, Varma P, Kalra V, Malhotra V. The effect of antidepressants on serum melatonin levels in endogenous depression. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1262–5.
38. Linkowski P. Neuroendocrines profiles in mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 191–7.
39. Chagraoui A, Protais P, Filloux T, Mocaer E. Agomelatine (S 20098) antagonizes the penile erections induced by the stimulation of 5-HT_{2C} receptors in Wistar rats. *Psychopharmacology* 2003; 170: 17–22.
40. Chilman-Blair K, Castaner J, Bayes M, Silvestre JS. Agomelatine. *Drugs Fut* 2003; 28: 7–13.
41. Loo H, Dalery J, Macher JP, Payen A. Pilot study comparing in blind the therapeutic effect of two doses of agomelatine, melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} receptors antagonist, in the treatment of major depressive disorders. *Encephale* 2002; 28: 356–62.
42. Loo H, Hale A, D'haenen H. Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 239–47.
43. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet J-M, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S 20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockage of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 954–64.
44. Papp M, Gruca P, Boyer P-A, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 694–703.
45. Van Reeth O, Mennuni G. Melatonergic and serotonergic receptors: their role in depression and potential therapeutic applications. *Medicographia* 2003; 25: 24–8.
46. Moyer P. Melatonin Agonist Shows Benefits in Treating Bipolar Depression. *Medscape Medical News* 2005; www.medscape.com/viewarticle/506989.
47. Drugs Approved by the FDA. *WebMDHealth* 2005; www.centerwatch.com/cgi-bin/cl.pl?p=patient/drugs/dru882.html&h=wbmdhd.txt&f=wbmdft.txt.
48. Thomas DR, Hagan JJ. 5-HT7 receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004; 3: 81–90.
49. Pouzet B. SB-258741: a 5-HT7 receptor antagonist of potential clinical interest. *CNS Drug Rev* 2002; 8: 90–100.
50. Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT7 receptor research. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 481–6.