
Cirkadiánne rytmy a depresia

Vavrušová L.

Psychiatrická klinika SZU, FNsP, Bratislava

SOUHRN

Liečba porúch cirkadiánnych rytmov u depresívnych stavov látkami pôsobiacimi regulačne na biologické rytmy predstavuje nový a sľubný liečebný postup a ďalší krok k pochopeniu depresie.

Agomelatín je prvé melatonínerygicky pôsobiace antidepresívum, ktoré pôsobí na základe nového unikátneho mechanizmu účinku. Dopusiaľ známe antidepresíva zvyšujú neurotransmisiu blokádou jedného alebo viacerých transpotérov spätného vychytávania serotonínu, noradrenalínu alebo dopamínu. Teraz prichádza antidepresívum agomelatín, nová látka, ktorá zvyšuje neurotransmisiu noradrenalínu a dopamínu unikátnym mechanizmom, konkrétne antagonizmom 5-HT_{2C} receptorov a priamym agonizmom na melatonínerygnych receptoroch MT₁ a MT₂.

Kľúčové slová: agomelatín, antidepresívum, nový mechanizmus účinku.

SUMMARY

Vavrušová L.: Circadian Rhythms in Major Depressive Disorder

Treating the circadian alterations of mood disorders with chronobiotic agents is a new, promising therapeutic approach, and is a further step in the understanding of depression.

Agomelatine, the first melatonergic antidepressant, represents a novel pharmacological approach, and is a further step in understanding depression. Agomelatine is a new agent that enhances norepinephrine and dopamine neurotransmission by a unique mechanism, namely 5-HT_{2C} antagonism with melatonin receptors 1 and 2 agonism.

Key words: agomelatine, antidepressant, novel mechanism of action.

Čes. a slov. Psychiat., 104, 2008, No. 5, pp. 241–245.

Agomelatín je prvé melatonínerygicky pôsobiace antidepresívum, ktoré pôsobí na základe nového mechanizmu účinku. Dopusiaľ známe antidepresíva zvyšujú neurotransmisiu blokádou jedného alebo viacerých transpotérov spätného vychytávania serotonínu, noradrenalínu alebo dopamínu. Teraz prichádza antidepresívum agomelatín, nová látka, ktorá zvyšuje neurotransmisiu noradrenalínu a dopamínu unikátnym mechanizmom, konkrétne antagonizmom 5-HT_{2C} receptorov a priamym agonizmom na melatonínerygnych receptoroch MT₁ a MT₂ [14].

Aby sme lepšie pochopili význam novej molekuly s antidepresívnym účinkom, musíme sa vrátiť k cirkadiánnym rytmom ako takým a k ich poruchám, ktoré pozorujeme pri depresiách. V literatúre nachádzame množstvo dôkazov o tom, že abnormity cirkadiánnych rytmov sa môžu podieľať na vzniku niektorých prejavov veľkej depresívnej poruchy, bipolárnej poruchy a sezónnej afektívnej poruchy (podľa DSM-IV) (schéma I). K týmto údajom patria pozorovania porúch diurnálnych rytmov, cirkadiánne regulovaných procesov – spánku, hormónov, teploty.

Väčšina dejov v živých organizmoch neprebíha konštantne. Ak k akejkoľvek udalosti v biologickom systéme dochádza približne v pravidelných intervaloch, hovoríme o biologickom rytme (biorytme). Chronobiológia študuje biologické rytmy, čiže štruktúru biologického času. V súvislosti s biologickým časom sa niekedy hovorí o „živých hodinách“, o „biologickom kyvadle“ a podobne. V súčasnosti sa kladie veľký dôraz na vnútorný zdroj rytmicity – oscilátor („pacemaker“). Centrálny nervový systém obsahuje jeden alebo viac „pacemakerov“ (oscilátorov) zdrojov rytmicity, podobne ako v myokarde. Každý organizmus je za prirodzených podmienok vystavený vonkajším podmienkam, ktoré jeho rytmy v cyklickom ráze menia. Tieto exogénne rytmy sa nazývajú synchronizátory (nemecky: „zeitgeber“, anglicky: „entrainment“) a patria medzi ne: striedanie svetla a tmy, geomagnetické pole, teplotné cykly, sociálne podnety a iné. Medzi cirkadiánne rytmy patria časovo viazané výkyvy v hladinách kortizolu, tyreotropínu (TSH), kortikotropínu (ACTH), melatonínu (MT) a iných hormónov, ďalej u bazálnej teploty, lokomočnej aktivity, spánku a bdenia [3].

Poruchy cirkadiánnych rytmov: Hlavná porucha pri depresii?

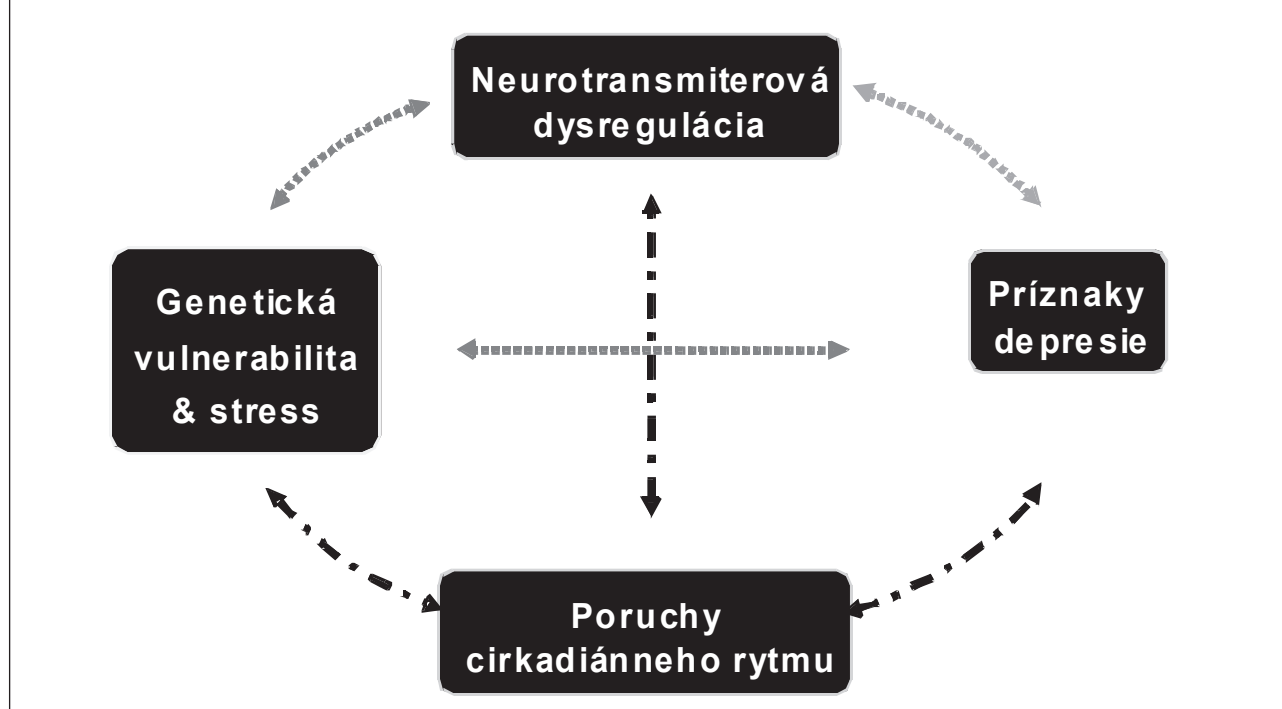


Schéma 1. Porucha cirkadiánnych rytmov pri depresii [9].

U človeka a mnohých iných cicavcov je oscilátorom nucleus suprachiasmaticus (NSC). Multioscilátorový model predpokladá okrem primárneho oscilátora, ktorý je schopný autonómnych oscilácií, existenciu sekundárnych oscilátorov (area hypothalami lat., a. retrochiasmatica a nc. ventromedialis) schopných ako samourčiacich tak tlmivých oscilácií; tieto suboscilátory sú riadené primárnym oscilátorom a samy potom riadia chod pasívneho systému schopného iba budivých oscilácií. Pacemakery samé o sebe sa navyše môžu skladat' z dvoch alebo viacerých oscilátorov.

Chronobiológia poskytuje teoretické modely pre vznik periodických javov, hľadá známky desynchronizácie biorytmov u príslušných porúch a dáva ich do súvislosti s etiopatogenetickými hypotézami, sleduje zásah liečebných prostriedkov do rytmicity rôznych dejov vo vzťahu k ich mechanizmu účinku, snaží sa zmapovať rytmy vnímavosti organizmu voči rôznym zásahom [4].

Cirkadiánne manipulácie ako sú spánková deprivácia, fázový posun a liečba svetlom môžu priniesť výrazný a rýchly antidepresívny účinok u určitej podskupiny pacientov. Jednou z predpokladaných úloh cirkadiánnych hodinových génov je synchronizácia, alebo adaptácia organizmov na zmeny dĺžky fotoperiody. Predpokladá sa, že podskupina pacien-

tov s poruchami nálady môže mať abnormality synchronizačných adaptačných mechanizmov. Z tohto hľadiska sú zvlášť zaujímaví pacienti so sezónnou afektívnou poruchou, pretože ich zmena nálady je charakterizovaná sezonalitou, zhoršovaním depresie v období, kedy je menej svetla (s ubúdaním svetelných hodín, v zime a najčastejšie počas „tmavých“ mesiacov vo vyšších zemepisných šírkach) a remisiou na jar a v lete, v období, kedy denný svet trvá dlhšie. Ako sme už spomenuli, primárne miesto cirkadiánneho pacemakera (oscilátora) u cicavcov je umiestnené v nucleus suprachiasmaticus (SNC) predného hypothalamu. Toto relatívne malé, ale rozmanité jadro, je hlavný spínač centrálnych aj periférnych funkcií hodinového génu. SNC riadia jadrové hodinové gény, ktorých základnou úlohou je udržiavanie cirkadiánnych rytmov v celom organizme. Tieto gény sú staré viac ako 700 tisíc rokov a v priebehu evolúcie sa nachádzali v rastlinách (fotoaktívny žltý proteín), v drosophile a napokon aj v cicavcoch [1]. Predpokladá sa, že abnormality jadrových hodinových génov, alebo ich promótorov, zohrávajú priamu alebo nepriamu úlohu v etiológii porúch nálady. Mutácia jadrového hodinového génu má za následok spomalenie rýchlosti, alebo dokonca zastavenie cirkadiánnej oscilácie.

Receptorová afinita agomelatinu (testovali 78 vazobných miest)		
	IC ₅₀ (M)	Ki (nM)
MT ₁	1,3 x 10 ⁻¹⁰	0,10
MT ₂	4,7 x 10 ⁻¹⁰	0,12
5-HT _{2c}	2,7 x 10 ⁻¹⁰	710
Iné	zanedbateľná afinita	zanedbateľná afinita

Schéma 2. Agomelatin je agonista melatonergných MT₁ a MT₂ receptorov a antagonist 5-HT_{2c} receptorov [9].

Depresia a cirkadiánne rytmy: klinické sledovania

Periodicita u afektívnych porúch je známe klinické pozorovanie. Okrem klasických depresívnych príznakov, ako sú diurnálne kolísanie nálady, skoré ranné budenie sa alebo poruchy spánku, sú rytmy, ktoré sú pri depresii porušené v zmysle posunu, amplitúdy alebo synchronizácie so sociálnymi podnetmi. Avšak poruchy rytmicity môžu byť, podľa rôznych autorov, príčinou alebo dôsledkom (alebo obojím) poruchy nálady.

Neurobiológia cirkadiánnych rytmov a jej súvislosť s afektívnymi poruchami

Cirkadiánne rytmy sa generujú v pacemakere lokalizovanom v nucleus suprachiasmaticus hypothalamu. Periodicita je synchronizovaná signálmi prostredia, tzv. „zeitgebers“ (z nich najdôležitejšie je svetlo) čo vedie skoro večer k syntéze a uvoľňovaniu melatonínu z epifýzy. Melatonín je najspolahlivejší biologický marker cirkadiánnej synchronizácie. Svetelné podnety sa považujú za najsilnejšie faktory synchronizácie cirkadiánnych rytmov, všetky ostatné sú slabšie.

Okrem „hlavného pacemakera“, riadiaceho všetky cirkadiánne rytmy, poznáme aj koncept periférnych hodín, ktoré sa nachádzajú vo všetkých orgánoch. V súvislosti so spojením hlavného a periférnych pacemakera (oscilátorov) sa uvažuje o tom, že časová oscilácia, vyvolaná hlavným pacemakerom, môže zmeniť vnútornú stresovú reakciu cestou hyperaktivity osi hypothalamus-hypofýza-nadoblička (HPA) na takú, aká sa prejavuje pri depresii. Vnútorná desynchronizácia môže byť hlavným faktorom vzniku poruchy nálady. Okrem toho hodiny rôznych orgánov odpovedajú na rôzne špecifické „zeitgebers“ (signály prostredia), čo pravdepodobne vedie k tomu, že časový orchester sa rozladí.

Čo sa týka konceptu chronobiológie regulácie spánku a bdenia, poruchy cirkadiánnych rytmov by mali pri depresii hrať kľúčovú úlohu.

Toto je nový pohľad na cirkadiánne rytmy pri depresii, pričom presné neurobiologické mechanizmy, ktorými zmenené cirkadiánne fázové vzťahy vedú k zmenám nálady, ešte nepoznáme [15].

Obnovenie cirkadiánnych rytmov: nový prísľub pre liečbu psychofarmakami

Farmakologické aj nefarmakologické postupy, postihujúce chronobiologickú aktivitu, majú pozitívny účinok na poruchy nálady. Účinky v súčasnosti dostupných antidepresív veľmi zaujímavo poukazujú na to, že stabilizácia cirkadiánnych rytmov môže byť kľúčovým mechanizmom klinicky účinných liekov. Okrem toho je známe, že nefarmakologické terapeutické postupy – ako spánková deprívacia alebo liečba svetlom – majú antidepresívne účinky u pacientov s poruchami nálady. Napriek pokrokom vo farmakologickej liečbe depresie stále boli snahy vyvinúť novú terapeutickú modalitu pre liečbu depresie takú, ktorá prekročila hranice monoamínovej teórie.

Preklinické sledovania

Agomelatin predstavuje novú generáciu antidepresív. Agomelatin je prvé melatonínergické antidepresívum. Pôsobí na cirkadiánne rytmy a má potvrdený antidepresívny účinok. Agomelatin má, v porovnaní s inými skupinami dostupných antidepresív, jedinečný receptorový profil. Agomelatin je agonista melatonínergických MT₁ a MT₂ receptorov a antagonist 5-HT_{2c} receptorov. U agomelatinu sa nezistila iná významnejšia väzba na receptory alebo transportéry v CNS (2) (schéma 2).

Melatonínergické receptory sa nachádzajú hlavne v nucleus suprachiasmaticus (SCN), odkiaľ

dochádza k regulácii cirkadiánných rytmov. Na tomto mieste je aj vysoká denzita 5-HT_{2C} receptorov. Agomelatin má regulačné vlastnosti na porušené cirkadiánne rytmy [10] a okrem toho zvyšuje koncentrácie dopamínu a noradrenalínu vo frontálnej kôre. Agomelatin neovplyvňuje koncentrácie serotonínu v mozgu [9].

Antidepresívna aktivita agomelatinu sa sledovala na všetkých relevantných animálnych modeloch depresie (klasické modely depresie, modely poruchy cirkadiánneho rytmu, stresu, anxiety), vzhľadom na to, že melatonín mal pozitívny účinok len v modeloch porúch cirkadiánneho rytmu a čisté 5-HT_{2C} antagonisty boli aktívne len na modeloch anxiety. Výsledky podporujú hypotézu, že pre dosiahnutie antidepresívneho účinku agomelatinu je potrebná kombinácia aktivity na melatonínergických ako aj serotonínergických receptoroch, čiže ich synergické pôsobenie [2].

Agomelatin normalizoval postresové zvýšenie vnútornej telesnej teploty u zvierat (piskorov). Normalizácia vnútornej telesnej teploty bola významná a vykazovala progresívne znižovanie vnútornej teploty pri medikácii agomelatinom v priebehu 2. a 6. týždňa sledovania. Súčasne viedla medikácia agomelatinom k poklesu stresom navodeného vylučovania voľného kortizolu močom a k zvýšeniu motorickej aktivity od 2. do 6. týždňa sledovania. Agomelatin redukoval aj fragmentáciu REM spánku vyvolanú stresom a zlepšuje výdatnosť spánku znížením percenta REM spánku < 3 min. Upravuje normálny cirkadiánný rytmus v animálnom modeli depresie [13].

Papp a spol. [12] sledovali účinok agomelatinu na modeli chronického stresu (= CMC) u krýs. Účinok agomelatinu porovnávali s účinkami melatonínu, imipramínu a fluoxetínu. Sledovanie trvalo 5 týždňov. Účinok na anhedóniu bol pri podávaní agomelatinu významný v druhom týždni hodnotenia, imipramín a fluoxetín boli významne účinné v štvrtom týždni, avšak samotný melatonín bol na anhedóniu neúčinný. Anxiolytický účinok agomelatinu bol sledovaný na zvieracích modeloch. Agomelatin preukázal významný a porovnateľný anxiolytický účinok ako chlorazepát vo Voglovom teste konfliktu ako aj v teste bludiska. Agomelatin preukázal anxiolytickú aktivitu v oboch modeloch, samotný melatonín podobnú aktivitu nepreukázal. Čiže medzi agomelatinom a melatonínom je rozdiel. Na rozdiel od chlorazepátu, ktorý znižuje koncentrácie serotonínu a noradrenalínu v hippocampe a frontálnej kôre, agomelatin 5-HT_{2C} antagonista zvýšil len koncentrácie noradrenalínu vo frontálnej kôre, pričom extracelulárne koncentrácie serotonínu sa nezmenili [9].

Agomelatin je antagonista 5-HT_{2C} receptorov a ich blokádou zvyšuje aktivitu dopamínergických a adrenergických dráh vo fronto-kortikálnej oblasti.

Agomelatin neovplyvňuje extracelulárne hladiny noradrenalínu a dopamínu v nucleus accumbens alebo v striate. Agomelatin sa líši od melatonínu – melatonín nemá žiadny vplyv na hladiny neurotransmitérov v spomenutých oblastiach [10]. U starších osôb sa znižuje citlivosť cirkadiánných hodín, a tak dochádza k ťažkostiam pri adaptácii na náhle časové posuny. Agomelatin sledovali na ôsmich zdravých dobrovoľníkoch vo veku 51-76 rokov (priemerný vek 60 rokov). Sledovanie trvalo 14 dní, testovaným osobám podávali agomelatin 50 mg/deň, alebo placebo v skríženom designe sledovania. Sledovali polysomnografický záznam spánku, bazálnu teplotu a hladiny hormónov (prolaktín, rastový hormón, kortizol, TSH) – všetky parametre sledovali v každom období liečby. Agomelatin významne posunul rytmus kortizolu (1,5-2 hodiny), viedol k fázovému posunu bazálnej teploty o 5 hodín (p < 0,02) a 2 hodín (p < 0,03), nastolil normálnu spánkom podmienenú inhibíciu sekrécie TSH a amplitúda hladín TSH bola vyššia ako pri podávaní placebo. Po užití agomelatinu došlo okamžite k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie rastového hormónu, ale počas spánku sa hladina rastového hormónu nezmenila (p=0,01), došlo k veľmi miernemu nárastu plazmatickej koncentrácie prolaktínu, ale v rámci fyziologického rozsahu. Agomelatin nemal významný vplyv na premenné spánku (nástup spánku, SWS, REM, celkovú dĺžku spánku, udržanie spánku, latenciu spánku, zobúdzanie sa. Nemal na zdravých dobrovoľníkov hypnotické účinky [6].

Klinické sledovania

Prebehlo niekoľko klinických štúdií [5, 8, 11], v ktorých sa potvrdil antidepresívny účinok agomelatinu bez sexuálnych nežiadúcich účinkov a bez zvyšovania telesnej hmotnosti pacientov. Tento profil sa dal predpokladať, nakoľko agomelatin má podobné účinky ako bupropion, ktorý však antidepresívny účinok vyvoláva inhibíciou spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu (NDRI) a nie cestou ich desinhibície. Je známe, že serotonín inhibuje uvoľňovanie noradrenalínu a dopamínu v prefrontálnej kôre a že antagonista 5-HT_{2C} vedú k desinhibícii uvoľňovania noradrenalínu a dopamínu. Agomelatin v sebe spája aktivitu NDDI ako 5-HT_{2C} antagonista v kombinácii s priamym agonistickým pôsobením na M₁ a M₂ receptoroch. Melatonínergné pôsobenie je o mnoho silnejšie ako pôsobenie na 5-HT_{2C} receptory. Preukázalo sa, že mení fyziológiu spánku u experimentálnych zvierat. Melatonín nemá antidepresívne účinky, ale je pravdepodobné, že agomelatin vyvoláva posun cirkadiánných fáz alebo má hypnogénny účinok u depresívnych pacientov, čo zlepšuje terapeutický profil agomelatinu [7].

ZÁVER

Agomelatín je prvé melatonínergicky pôsobiace antidepresívum, ktoré pôsobí na základe nového mechanizmu účinku. Doposiaľ známe antidepresíva zvyšujú neurotransmisiu blokádou jedného alebo viacerých transpotérov spätného vychytávania serotonínu, noradrenalínu, alebo dopamínu. Teraz prichádza agomelatín, nová látka, ktorá zvyšuje neurotransmisiu noradrenalínu a dopamínu unikátnym mechanizmom, konkrétne antagonizmom 5-HT_{2C} receptorov, ktorým pôsobí antidepresívne v kombinácii s priamym agonizmom melatonínerných 1 (MT₁) a 2 (MT₂) receptorov. Zavedenie tejto novej molekuly do praxe bude znamenať významnú inováciu v liečbe depresívnych porúch.

LITERATÚRA

1. **Bunney, B. G., Potkin, S. G., Bunney, W. E.:** Dysregulation of circadian rhythms in mood disorders: Molecular mechanisms, biology of depression. From Novel Insights to Therapeutic Strategies. Edited: Julio Licinio and Ma-Li Wong, Wiley-Vch Verlag, 2005.
2. **Hamon, M., Millan, M. J.:** Agomelatine, a novel pharmacological approach for treating depression, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16, 2006 (Suppl 4), S337, Abstract P. 2. 009.
3. **Höschl, C.:** Chronobiologie v lékařství. Bratislavské lékařske listy, 90, 1989, s. 300-398.
4. **Höschl, C.:** Chronobiologie. Psychiatrie, Ed.: Höschl C, Libiger J, Švestka J. Tígis, 2002, 895 s.
5. **Kennedy, S. H., Emsley, R.:** Placebo controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder, *European Neuropsychopharmacology*, 16, 2006, pp. 93-100.
6. **Leproult, R., Van Onderbergen, A., L'Hermite-Balériaux, M., Van Cautert, E., Copinschi, G.:** Phase-shift of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men. *Clin. Endocrinol.*, 63, 2005, pp. 298-304.
7. **Lewy, A. J., Lefler, B. J., Emers, J. S., Bauer, V. K.:** The circadian basis of winter depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 103, 2006, pp. 7414-7419.
8. **Loo, H., Hale, A. D'Haenen, H.:** Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5HT_{2C} antagonist in the treatment of major depressive disorder: a placebo -controlled dose range study. *International Clinical Psychopharmacology*, 17, 2002, pp. 239-247.
9. **Millan, M. J., Brocco, M., Gobert, A., Dekeyne, A.:** Anxiolytic properties of Valdoxan, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacology*, 177, 2005; pp. 448-458.
10. **Millan, M. J., Gobert, A., Lejeune, F. et al.:** The novel melatonin agonist Valdoxan (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2c receptors, blockade of which enhances the activity of fronto-cortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306, 2003, pp. 954-964.
11. **Olié, Kasper, S.:** Efficacy of agomelatine, a M₁/M₂ receptor agonist with 5-HT_{2C} antagonistic properties, in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. Published online: 4. May 2007. doi:10.1017/S1461145707007766.
12. **Papp, M., Gruca, P., Boyer, P. A., Mocaër, E.:** Effect of Valdoxan in the chronic mild stress model of depression in rat. *Neuropsychopharmacology*, 28, 2003, pp. 694-703.
13. **Simon, M., Schmelting, B., Mocaër, E., Fuchs, E.:** Agomelatine restores sleep EEG activity in chronic psychosocially stressed tree shrews, *Neuroscience*, 2004, pp.24-27.
14. **Stahl, M. S.:** Novel mechanism of antidepressant action: noepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 2007, pp. 575-578.
15. **Wirz-Justice, A.:** Chronobiology and mood disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2003; 5, pp. 315-325.

*MUDr. Livia Vavrušová, Ph.D.
PK SZU a FNŠP
Ružinovská 6
826 06 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: vavrusova@nspr.sk*