

# АЛЬТЕРНАТИВНІ ПРЕПАРАТИ в лікуванні біполярного розладу

М. В. Шейко,  
ТМО «ПСИХІАТРІЯ» у місті Києві

**У** представлений статті наведено результати досліджень нових препаратів для лікування пацієнтів із біполярним розладом, які наразі широко не використовують у клінічній практиці, хоча вони засвідчили свою дієвість. Так, препарат тамоксифен, що застосовують проти раку грудей, остеопорозу та симптомів менопаузи, продемонстрував більш виражений і швидкий ефект зменшення симптомів манії, ніж традиційні засоби.

Саме завдяки несподіваному ефекту згаданого препарату дослідники отримали змогу переглянути відомі раніше гіпотези щодо патогенезу біполярного розладу та знайти «ключ» до розуміння такої дії — фермент протеїнкінази С.

## Загальна інформація про біполярний розлад

Біполярний розлад (БР) — це серйозне психічне захворювання, якому притаманні періодичні зміни настрою, такі як манія, змішані стани та депресія. Маніакальні стани клінічно проявляються підвищеним настроєм, психомоторним збудженням, гіперактивністю, імпульсивністю, ризикованою поведінкою, зниженням потреби у сні; натомість депресивні стани характеризуються діаметрально протилежною симптоматикою — ангедонією, зниженням настрою, загальмованістю мислення, відчуттям провини [1].

При біполярному розладі спостерігають високі показники частоти супутніх захворювань, рецидивів і самогубств (10–20 % осіб із БР), тому у світі його вважають одним із десяти захворювань, що найчастіше призводить до непрацездатності [2].

## Принципи лікування біполярного розладу

Етіологію та патогенез БР дотепер остаточно не з'ясовано. Так, попри наявність міжнародних протоколів і понад 50-річний досвід психофармакотерапії БР, ефективність лікування не завжди задовольняє як фахівців охорони психічного здоров'я, так і пацієнтів із БР [2].

Під час монотерапії гострих маніакальних станів частота терапевтичної відповіді становить 40–73 %, а в разі комбінованої — 54–70 %; середній час відповіді на лікування сягає 7–14 днів, що вкрай ускладнює надання належної психіатричної допомоги, особливо пацієнтам, які лікуються стаціонарно [2, 3].

Окремо варто звернути увагу на втручання при маніакальних станах. Адже у такому стані людина не скаржиться на власне самопочуття, вона гіперактивна, конфліктна та некритична до хворобливих переживань. Зважаючи на можливі побічні ефекти лікування це становить значну проблему як для самого пацієнта, так і для лікарів [9].

Нині терапевтичні інтервенції маніакальних станів здійснюють за допомогою препаратів літію, антиконвульсантів та антипсихотичних засобів.

## Причини розвитку симптомів біполярного розладу та роль протеїнкінази С у його патогенезі

Згідно з останніми гіпотетичними припущеннями, психічні порушення, особливо в межах маніакальної фази БР, можна пояснити порушеннями механізмів ауторегуляції вивільнення нейромедіаторів (зворотного зв'язку) під час передавання нервового імпульсу в пресинаптичних дофамінергічних та адренергічних нейронах [8, 9, 51].

Це цілком зрозуміло, якщо взяти до уваги подібність симптоматики під час вживання психостимуляторів і в разі маніакальних станів у рамках БР [2, 7].

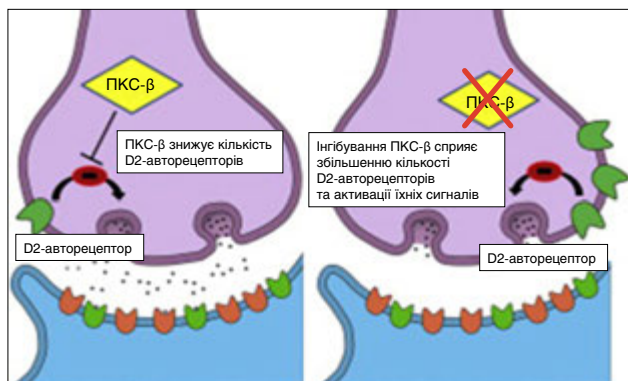
Одним із ключових елементів у механізмі регуляції зворотного зв'язку є протеїнкіназа С (ПКС). Протеїнкінази — це клас ферментів-кіназ, що модифікують специфічні білки (і себе також) додаванням фосфатної групи у процесі фосфорилування [14, 15]. Наразі виявлено 12 ізоформ ПКС, які розрізняють за тканинним розподілом, специфічністю субстратів та активуючими чинниками.

Умовно ізоформи ПКС розділено на такі групи:

- класичні (ПКС- $\alpha$ , - $\beta$ 1, - $\beta$ 2, - $\gamma$ ), які активуються кальцієм, діацилгліцеролом і фосфатидилсеріном;
- нові, які не залежать від кальцію (ПКС- $\delta$ , - $\epsilon$ , - $\eta$ , - $\theta$ );
- атипові, що активуються незалежно від кальцію і фосфоліпідів (ПКС- $\iota$ , - $\lambda$ , - $\xi$ ) [15, 60].

Активация ПКС відіграє важливу роль у різноманітні клітинних функцій, зокрема проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин. ПКС бере участь у регулюванні сигналів різних типів клітин, наприклад нейронів [53]. Крім того, аномальна активність ПКС пов'язана з патофізіологією багатьох різних станів і різноманітних хвороб, таких як новоутворення, захворювання серцево-судинної системи, імунної системи, цукровий діабет, псоріаз, хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, шизофренія та БР [16, 23, 31, 56, 57]. До того ж значна кількість ПКС із найбільшою її концентрацією в пресинаптичних терміналях нейрона локалізована у центральній нервовій системі (ЦНС). Стимуляція авторецепторів зумовлює низку каскадних реакцій, результатом яких є активация ПКС.

Своєю чергою, це знижує чутливість авторецепторів, задіяних у гальмуванні, та їхню кількість на пресинаптичних мембранах [17]. Внаслідок дії деполаризувального подразника активация ПКС збільшує виділення різних нейротрансмітерів, зокрема допаміну.



Адаптовано згідно з Luderman K. D. et al. Protein kinase C beta regulates the D2-like dopamine autoreceptor. *Neuropharmacology*. 2015. Vol. 89. P. 335–41.

**Рисунок. Механізм дії PKC-β на вивільнення допаміну**

Блокування PKC збільшує вивільнення нейромедіаторів, особливо допаміну та норадреналіну з пресинаптичних нейронів [18]. На рисунку зображено механізм дії PKC-β на вивільнення допаміну.

### Дослідження ролі протеїнкінази C при біполярному розладі

На підставі досліджень зібрано дані, які підтверджують теорію про те, що аномальна функція PKC задіяна в механізмі розвитку БР. А саме доведено, що викликані амфетамінами маніакальні симптоми у гризунів пов'язані з активацією PKC в мозку. Так, у тромбоцитах пацієнтів із манією виявлено підвищену активність PKC порівняно з тромбоцитами осіб із групи контролю [47]. Наприклад, у посмертних дослідженнях мозку пацієнтів із БР установлено підвищення рівня активності PKC [31].

У патогенезі суїцидальної поведінки, яка є поширеним явищем у пацієнтів із БР, PKC відіграє важливу роль [62, 65]. Зокрема, вказаний факт доведено під час метааналітичного дослідження за участю 8 тис. 700 пацієнтів. Виявлено, що як уніполярна депресія, так і БР асоціюються із суїцидальністю та локусом генів, які кодуєть PKCε [63]. Як встановлено, із використанням підходу конвергентної функціональної геноміки білок MARCKS (який кодується однойменним геном, розташованим у людей на короткому плечі 6-ї хромосоми) є субстратом PKC [66]. А також являє собою один із шести периферичних біомаркерів, що можуть свідчити про майбутню госпіталізацію через суїцидальну поведінку пацієнтів із БР [57, 65, 67]. Дані згаданих спостережень підтверджують вагомий роль PKC в етіопатогенезі біполярного розладу.

Препарати, які застосовують для лікування БР, такі як літій, вальпроати та карбамазепін, знижують вміст PKC [20, 21, 33]. Отримані результати дають надію щодо застосування інгібіторів PKC у лікуванні БР, особливо маніакальних станів [12, 35].

### Клінічні дані ефективності застосування інгібіторів протеїнкінази C у лікуванні афективних розладів

Тамоксифен — селективний модулятор рецептора естрогену (SERM), який використовують при лікуванні раку молочної залози, остеопорозу та симптомів менопаузи. Окрім антиестрогенної дії, тамоксифен виявився

інгібітором PKC, що проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, завдяки чому вже багато років активно досліджують як перспективний аниманіакальний агент [35].

У попередніх клінічних дослідженнях було продемонстровано, що у пацієнтів із БР, які отримували лікування тамоксифеном (у дозуванні 20–140 мг на добу) і як засіб монотерапії, і як доповнення до стандартного лікування літєм і вальпроатами, значно зменшувалися симптоми манії [36, 41].

Висновки щодо ефективності тамоксифену для лікування маніакальних станів були підтвержені у подвійних сліпих контрольованих плацебо клінічних дослідженнях [38, 39, 42]. Тамоксифен зарекомендував себе як ефективний та безпечний препарат для лікування маніакальних станів навіть у педіатричній практиці [71]. У проведених дослідженнях ефект тамоксифену мав дозозалежний характер, а оптимальний — при середньодобовому дозуванні 80 мг. Варто згадати деякі особливості клінічного ефекту під час терапії тамоксифеном, а саме швидкий період клінічної відповіді — 3–7 діб і відсутність виражених побічних ефектів [38, 39].

Симптоми прийому амфетаміну в гризунів (як вважають) імітують симптоми маніакального епізоду, а тамоксифен пригнічує таку дію амфетаміну. Тому висунено гіпотезу, що тамоксифен або його аналог можуть бути використані для зменшення зловживання амфетамінами. Нині проводять дослідження для підтвердження цього припущення [72]. Тамоксифен — не єдиний перспективний інгібітор PKC, який застосовують для корекції маніакальних симптомів. Зокрема, доведено ефективність ендоксифену — похідного тамоксифену — при корекції симптомів манії у пацієнтів із БР [44, 45]. Ще вивчають дієвість флавоноїду кверцетину, який теж продемонстрував інгібіторний ефект щодо PKC [52].

Як у клінічних, так і в доклінічних дослідженнях інгібітори PKC виявилися препаратами з потенційною аниманіакальною дією. Попри прогрес у розумінні механізмів, що лежать в основі нейробіології та аниманіакальних властивостей інгібіторів PKC, більшість шляхів розвитку патології залишаються нез'ясованими. Використання нових препаратів, що чинять вплив на активність PKC, і подальше дослідження механізмів їхньої дії можуть стати у пригоді пацієнтам, які страждають на БР.

### Література

1. Muller-Oerlinghausen B., Berghofer A., Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet*. 2002. Vol. 359. P. 241–247.
2. Grande I., Berk M., Birmaher B., Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016. Vol. 387. P. 1561–1572.
3. McElroy S.L., Keck P.E. Jr., Pope H.G. Jr., Hudson J.I. Valproate in the treatment of bipolar disorder. Literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol*. 1992. Vol. 12. P. 42S–52S.
4. Sharma A.N., Fries G.R., Galvez J.F. et al. Modeling mania in pre-clinical settings: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016. Vol. 66. P. 22–34.
5. Cechinel-Recco K., Valvassori S.S., Varela R.B. et al. Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania. *J Psychopharmacol*. 2012. Vol. 26. P. 1594–1604.

Повний список літератури, який уміщує 72 джерела, знаходиться в редакції.