

СЕРОТОНІНОВІ РЕЦЕПТОРИ — перспективна мішень терапії інсомнії

Безсоння, або інсомнія, — поширений розлад сну, який негативно позначається на щоденній активності, часто є коморбідним із тривожністю, депресією та розладами, зумовленими зловживанням психоактивними речовинами, що своєю чергою призводить до інших психічних захворювань. Препарати, які діють на серотонінові рецептори, можуть бути корисними для лікування інсомнії як перспективна мішень терапії згаданого розладу. До вашої уваги представлено огляд статті J. Lee, H. Choo «Serotonin receptors for treatment of insomnia», опублікованої в журналі *Chronobiol Med* (2019; 1 (1): 14–20), у якій наведено результати аналізу ефективності цих лікарських засобів.

Розлад сну являє собою сукупне поняття, що передбачає наявність хропіння, апное уві сні, безсоння та недостатню тривалість сну, які можуть чинити вплив на загальний стан здоров'я, безпеку та якість життя людини (Buysse, 2013). Інсомнія є найпоширенішою проблемою, а симптоми, що її супроводжують, суттєво знижують повсякденну активність людини і зумовлюють появу швидкої втомлюваності, порушення когнітивних функцій та настрою (Buysse, 2013; Buysse et al., 2017).

Відповідно до Посібника з діагностики та статистики психічних розладів 4-го видання (DSM-IV) та Міжнародної класифікації порушень сну 2-го видання (ICSD-2) безсоння класифікують як первинне (ідіопатичне) та вторинне (коморбідне) залежно від того, чи пов'язане воно з іншими супутніми захворюваннями (Baglioni et al., 2014; APA, 2000; AASM, 2005).

Проте, як зазначають автори, у DSM-5 на перший план висунуто важливість коморбідності при інсомнії та призначення лікування як власне безсоння, так і супутнього розладу (APA, 2013; Passarella, Duong, 2008).

На підставі даних національного дослідження коморбідних станів, яке проводили у США (NCS, 2018), вчені прийшли до висновку, що для безсоння характерна висока ймовірність розвитку супутніх тривожності, депресії та порушень, асоційованих зі зловживанням психоактивними речовинами (Khurshid, 2018).

Результати, отримані у довготривалих дослідженнях, дали змогу припустити, що ці клінічні стани можуть бути предикторами виникнення інших психічних розладів (Roth et al., 2006). Так, згідно з даними N. Breslau et al. (1996) та T. Roth et al. (2006), пацієнти, які страждали на безсоння, мали вчетверо вищий ризик розвитку великої депресії впродовж наступних 3–5 років, аніж особи без інсомнії.

Лікування безсоння включає когнітивно-поведінкову терапію (КПТ), застосування медикаментозних

засобів або їх комбінацій (Baglioni et al., 2014). Як правило, за гострої інсомнії вдаються до фармакологічного лікування, а за хронічного безсоння — до КПТ, що охоплює такі заходи, як обмеження сну, контроль стимулів, техніки релаксації та когнітивні стратегії (Buysse et al., 2017; Breslau et al., 1996).

Однак автори зауважують, що за даними наукової конференції з питань безсоння, ініційованої Національним інститутом охорони здоров'я США (NIH, 2005), одночасне призначення КПТ і фармакотерапії є ефективнішим у разі хронічного безсоння, ніж лише КПТ (Dujardin et al., 2018).

Гіпнотичні (снодійні) засоби, схвалені Управлінням із контролю за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) для лікування безсоння, включають агоністи бензодіазепінових рецепторів (золпідем, естазолам, тріазолам), небензодіазепінові агоністи бензодіазепінових рецепторів (езопіклон, залеплон), антигістамінні препарати (гідроксизин, дифенгідрамін), трициклічний антидепресант (доксепін) та агоніст мелатонінових рецепторів (рамелтеон). Іншими схваленими FDA препаратами для зменшення ознак безсоння є барбітурати (секобарбітал, бутальбітал), але через характерну потенційну токсичність вони не рекомендовані до застосування (Buysse, 2013; Morin, Bencs, 2012; NIH, 2005).

Також автори наголошують на тому, що деякі лікарські засоби, як-от антидепресанти із седативним ефектом тразодон, міртазапін і нефазодон, застосовують при інсомнії не за прямими показаннями. Ці препарати іноді призначають для лікування пацієнтів із коморбідними депресією та безсонням (NIH, 2005).

J.J. Lee та H. Choo зазначають, що деякі антагоністи серотонінових рецепторів 5-HT₂ також демонструють сприятливий вплив на прояви депресії та безсоння через подовження фази повільнохвильового сну (NREM) і зниження частоти пробуджень після його настання

(Passarella, Duong, 2008; Vanover et al., 2010). Серотонін (5-HT) — моноаміновий нейромедіатор мозку, що здійснює у багатьох фізіологічних функціях, серед яких поведінка під час циклу сну-неспанья, когнітивні процеси, циркадний ритм, розвиток болю та депресії (Idzikowski et al., 1986; Monti, 2011; Hoyer et al., 2002).

Роль серотоніну в регуляції сну широко вивчали в багатьох дослідженнях, результати яких дали змогу припустити, що 5-HT бере участь у регулюванні процесу неспанья та формуванні фази швидкохвильового сну (REM) (Monti, 2011).

Значення 5-HT₂-рецепторів для лікування інсомнії

Рецептори 5-HT₂ — це підсімейство серотонінових рецепторів 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} та 5-HT_{2C} (Sharpley et al., 1990; Cornea-Hébert et al., 1999). За даними діографічних та імуногістохімічних досліджень, вони локалізуються в певних зонах головного мозку, зокрема рецептори 5-HT_{2A} — у базальних відділах переднього мозку, вентральній тегментальній зоні та ядрах середнього шва, пов'язаних із підтриманням стану неспанья (Cornea-Hébert et al., 1999; Monti, 2010).

У декількох дослідженнях встановлено, що рецептор 5-HT₂ відповідає за регуляцію NREM-фази сну і в людей, і в тварин (Bonaventure et al., 2012; Sharpley et al., 1990). Так, у мишей, нокаутних за геном рецептора 5-HT_{2A}, фіксували збільшення періоду неспанья і зменшення NREM-фази сну. Проте на показники REM-фази генотип не мав впливу (Pora et al., 2005). Хоча є дані про те, що антагоністи 5-HT₂-рецепторів спричинили подовження стадії NREM-сну в гризунів, тоді як агоністи 5-HT₂-рецепторів скорочували її (Cornea-Hébert et al., 1999; Monti, 2010).

На думку авторів, антагоніст 5-HT_{2A}-рецепторів тразодон може бути корисним при лікуванні пацієнтів із безсонням, оскільки в таких осіб спостерігається скорочення патерну сну, що відповідає NREM-фазі (Montgomery et al., 1983; Schweitzer et al., 2010).

Попри те, що FDA затвердило тразодон як ефективний засіб для лікування депресії, а не інсомнії, є дані, що також підтверджують його снодійний ефект (Mouret et al., 1988).

Тразодон діє як антагоніст α 1-адренергічних і H₁-гістамінових рецепторів і як інгібітор серотонінового транспортера (SERT). Зокрема, у дозуванні 25–100 мг вказаний препарат має гіпнотичну дію, що сприяє настанню та підтриманню нормального сну. При цьому інгібування нейротрансмітерних систем може зменшувати збудження та поліпшувати сон, не зумовлюючи звикання (Stahl, 2009).

Як свідчення цього, автори наводять дані клінічних досліджень ефективності тразодону в лікуванні безсонья. Для оцінювання гіпнотичного ефекту препарату та його впливу на денну активність А.А. Nierenberg et al. (1994) та Т. Roth et al. (2011) досліджували пацієнтів із первинним безсонням. Після застосування тразодону протягом тижня отримані результати підтвердили, що загальна кількість пробуджень уночі значно скоротилася, а фаза NREM збільшилася без зміни латентності сну, REM-латентності та стадії REM.

Учені дійшли висновку, що тразодон зменшував прояви безсонья порівняно із плацебо. Крім того, А. Muratatorio et al. (1974) провели полісомнографічне обстеження пацієнтів із депресією та безсонням, які отримували лікування тразодоном. Препарат виявився ефективним для зменшення симптомів депресії та ознак інсомнії. Також Т. Roth et al. (2011) виконували полісомнографію та серійне дослідження періодів настання сну для оцінювання якості сну за використання тразодону.

Отримані дані підтвердили, що в разі застосування лікарського засобу в низькому дозуванні (50 мг) спостерігали зниження частоти нічних пробуджень і труднощів із засинанням, а також збільшення NREM-фази сну при первинному безсонні. До того ж ці результати узгоджуються з даними інших дослідників щодо позитивного впливу тразодону на якість сну (Paterson et al., 2009; Generali et al., 2015).

Порушення сну, що супроводжують депресією, часто є побічною дією антидепресантів. Відомо, що деякі пацієнти з депресією, які приймають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), страждають на безсоння. Тому Н. Каунак et al. (2004) вирішили вивчити вплив тразодону на стан пацієнтів із депресією, супроводжуваною інсомнією, яких лікували СІЗЗС. Учасники дослідження, які впродовж трьох попередніх тижнів отримували СІЗЗС, протягом тижня приймали тразодон (100 мг) або плацебо. Після лікування вчені проаналізували полісомнографічні записи пацієнтів для оцінювання якості сну. Зокрема, виявлено, що тразодон сприяв значному поліпшенню параметрів сну зі збільшенням загальної його тривалості, індексів ефективності та безперервності сну, NREM-фази сну і зниженням частоти пробуджень.

Л. Zavesicka et al. (2008) так само вивчали ефективність тривалого використання тразодону в поєднанні з КПТ на підставі даних попередніх досліджень щодо його позитивного впливу на архітектуру сну. За отриманими даними, комбіноване лікування значуще подовжувало стадії NREM і збільшувало загальну тривалість сну в 20 осіб із первинним хронічним безсонням, натомість у групі пацієнтів, яким застосовували лише КПТ, подібних змін не спостерігали (Snyder et al., 2015).

Інший потужний антагоніст рецепторів 5-HT_{2A}, луматеперон, є новим нетиповим антипсихотиком зі значною афінністю до дофамінового рецептора D₂ та SERT (Stahl, 2009; Davis, Correll, 2016). Препарат має низьку спорідненість до H₁-гістамінергічного, 5-HT_{2C}- і мускаринового рецепторів, що асоційовані з побічними ефектами антипсихотичних засобів (Snyder et al., 2015; Lieberman et al., 2016).

При вивченні ефекту згаданого засобу в низькому дозуванні (< 0,2 мг/кг) у гризунів виявлено, що він сприяв збільшенню NREM-фази сну і зменшував ознаки безсонья без розвитку денної седації.

У міру підвищення дозування (> 1,0 мг/кг) луматеперон починав діяти і на інші мішені — D₂-дофаміновий рецептор і SERT, що сприяло зменшенню проявів шизофренії або біполярного афективного розладу. Отже, у нижчій концентрації препарат може мати переважну селективність до рецепторів 5-HT_{2A} при помірній

взаємодії з рецептором D2 та SERT, а за підвищення дозування демонструє додатковий фармакотерапевтичний ефект (Snyder et al., 2015).

У дослідженні P. V. Hedlund et al. (2003) у мишей, нокаутних за геном рецептора 5-HT₇, REM-фаза сну була коротшою, ніж в особин дикого типу. Зокрема, продемонстровано фармакологічний вплив луматеперону при психоневрологічних і нейродегенеративних захворюваннях, а саме розладах сну, без взаємодії з іншими ліками та без розвитку побічних ефектів.

R. E. Davis et al. (2014) запропонували метаболічний шлях, який здебільшого передбачає відновлення луматеперону до його вторинного спиртового похідного (IC200131) за допомогою кетоноредуктази і перетворення на N-десметилпохідні (IC200161) або відновлене похідне (IC200565) за участю цитохрому P450 3A4 (CYP3A4); IC200131 може знову перетворитися на луматеперон під дією CYP3A4. Власне, фармакологічна ефективність препарату зумовлена згаданими активними метаболітами.

Так, у дослідженні I фази застосування препарату перорально у здорових добровольців і в осіб із шизофренією виявилось безпечним та супроводжувалося незначними несприятливими реакціями (Mendelson, 2005). На підставі даних досліджень ступеня залученості рецепторів головного мозку із застосуванням позитронно-емісійної томографії для подальшого вивчення було обрано дозування від 60 до 120 мг.

Луматеперон у дозуванні 60 мг у дослідженні II фази сприяв значущому зменшенню проявів безсоння, деменції та шизофренії. За результатами дослідження III фази, порівняно з плацебо він демонстрував хорошу антипсихотичну ефективність у лікуванні шизофренії та поліпшенні соціального функціонування відповідно до шкали особистісного та соціального функціонування (PSP) (Vanover et al., 2017).

Значення 5-HT₇-рецептора для лікування інсомнії

Як зазначають учені, рецептор 5-HT₇ є останнім виявленим підтипом рецептора 5-HT. Згідно з даними імуногістохімічного та авторадіографічного досліджень, 5-HT₇-рецептор локалізується в гіпоталамусі, ядрах мосту, дорсальному ядрі шва та гіпокампі, які беруть участь у регуляції циклу сну-неспанья, зокрема фази NREM, REM сну та стадії неспанья (Hedlund et al., 2005; Lovenberg et al., 1993; Ruat et al., 1993; Duncan et al., 1999). Експерти дійшли висновку, що у дорсальному ядрі шва рецептори 5-HT₇ локалізуються на ГАМК-ергічних, а не серотонінергічних нейронах, що свідчить про те, що вони не функціонують як ауторецептори (Duncan et al., 2004).

У мишей, нокаутних за геном рецептора 5-HT₇, загальний час і частота стадій REM-сну зменшувалися порівняно з мишами дикого типу, тоді як різниці щодо параметрів процесу неспанья або фази NREM між тваринами з різними генотипами не спостерігалось (Hedlund et al., 2003). Мікроін'єкція антагоніста 5-HT₇-рецепторів SB-269970 у дорсальне ядро шва щурів збільшувала період неспанья і зменшувала тривалість REM-сну

та кількість періодів REM порівняно з групою контролю. Систематичне введення SB-269970 скорочувало час, проведений у REM-фазі сну, та збільшувало латентність REM-сну (Monti et al., 2006, 2012). Збудження рецепторів 5-HT₇, експресованих ГАМК-ергічними нейронами, пригнічувалося мікроін'єкцією SB-269970 у дорсальне ядро шва, результатом чого було зменшення ГАМК-ергічного інгібування нейронів 5-HT і збільшення вивільнення 5-HT у постсинаптичних ділянках, що призводило до скорочення REM-фази сну (Monti et al., 2006).

Також J. M. Monti et al. (2008) продемонстрували, що мікроін'єкція агоніста 5-HT₇-рецепторів LP-44 у дорсальне ядро шва щурів зумовлювала зменшення стадії REM-сну та кількість REM-фаз. Установлено, що у доклінічній та клінічній фазах дослідження введення антагоніста 5-HT₇-рецепторів JNJ-18038683 щурам дозозалежно скорочувало тривалість і збільшувало латентність REM-сну без зміни NREM-фази (Bonaventure et al., 2012).

Окрім того, за клінічною оцінкою, JNJ-18038683 значно збільшував епізод REM-сну порівняно з плацебо та скорочував загальну тривалість. Y. Kim et al. (2018) досліджували дію азепіну, який являє собою ліганд зі зміщеною β-арестином активністю і є антагоністом 5-HT₇-рецепторів, за допомогою тестів на функціональну селективність. Азепін сприяв збільшенню тривалості NREM-сну та скороченню REM-фази, тоді як SB-269970 скорочував час стадії REM без зміни NREM-сну.

Висновки

Під час дослідження ролі 5-HT-рецепторів, зокрема 5-HT_{2A} і 5-HT₇, у лікуванні безсоння J. Lee та H. Choo виявили, що антагоніст 5-HT_{2A}-рецепторів тразодон сприяє настанню сну та ефективний для його підтримання шляхом збільшення тривалості NREM-фази сну та зменшення кількості нічних пробуджень без суттєвих змін інших параметрів сну.

Антагоніст 5-HT_{2A}-рецепторів луматеперон продемонстрував поліпшення якості сну в клінічних дослідженнях фази II. Введення агоністів та антагоністів 5-HT₇-рецепторів, зокрема SB-269970, JNJ-18038683 і LP-44, у дорсальне ядро шва змінювало патерн сну в щурів, а саме зменшувало тривалість стадії REM-сну та збільшувало латентність REM-сну без зміни періоду неспанья або фази NREM. Крім того, азепін сприяв збільшенню тривалості NREM-сну та зменшенню часу REM-сну.

Отже, на думку авторів, 5-HT-рецептори значною мірою впливають на якість сну, а препарати, що зв'язуються із цими рецепторами, здатні змінювати параметри сну. Результати попередніх і сучасних досліджень свідчать, що такі засоби є перспективними для лікування безсоння, проте необхідне подальше вивчення взаємозв'язку рецепторів 5-HT та інсомнії.

Підготувала *Олена Коробка*



ТРИТТІКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг



Мультимодальний модулятор серотонінової системи¹

БАЛАНС ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ СНУ, ТРИВОЗІ ТА ДЕПРЕСІЇ²



- Швидке усунення ключових симптомів депресії^{3, 4, 6}
- Відновить фізіологічний сон та усуне тривогу й ажитацію^{5, 7}
- Відновить денну активність, збереже когнітивну функцію⁹
- Поліпшить потенцію і лібідо як у чоловіків, так і в жінок⁸
- Додасть ефективності в роботі й яскравих барв в особистому житті⁹

Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.

Триттіко є похідним триазолопирідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресій, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психічну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Іноді можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Анжеліні Франческо — А.К.Р.А.Ф. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Піноккіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія.

Р/п МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії 75 мг № UA /9939/01/01 та 150 мг № UA/9939/01/02 від 07.08.2014.

Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.

1. S.Stahl, University of California, San Diego, Debbi Ann Morrissette Neuroscience Education Institute. «Modulating the serotonin system in the treatment of major depressive disorder-ERRATUM», Article in CNS spectrums - December 2014.
2. A. Fagiolini et al. Rediscovering Trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS Drugs; 2012; 26: 1033-1049.
3. Eva CESHKOVA, «Чешский опыт лечения депрессии тразодонам». МНЖ № 7 (61), 2013, P. с. 161-162.
4. Ede Frecska. Trazodone — its multifunctional mechanism of action and clinical use. Neuropsychopharmacol Hung. 2010 Dec;12(4):477-82.
5. Saletu-Zyharz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al. Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149.
6. Kasper S. Current Medical Research and Opinion, 21 (8) 2005.
7. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895.
8. Fink H.A., MacDonald R., Rutks I.R., Witt T.J. Trazodone for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2003 Sep; 92(4):441-6.
9. Lebert F. Dement Geriatr Cogn Disord. 17, 2004.

Dileo
FARMA

04119, г. Киев,
ул. Мельникова, 83-Д, оф. 404
тел.: (044) 538-01-26,
факс: (044) 538-01-27



ANGELINI