

REGULATORI CIRKADIJALNOG RITMA I TRETMAN DEPRESIJE

Mirjana Todorović, Ivana Timotijević,
Katarina Crnić

XVI Nedelja Bolničke kliničke farmakologije
Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”
Srpskog lekarskog društva
28-29 Decembar, 2024



Uvod

- Depresija pogađa 300 miliona ljudi širom sveta- izveštaj WHO od 2022.g.
- Oko 250 000 obolelih od depresije u Srbiji- Batut 2024
- Depresija je vodeći uzrok radne nesposobnosti i finansijskog optećenja ekonomije u zemljama sa visokim i niskim nacionalnim dohotkom skoro podjednako
- Beleži se stalni porast propisivanja antidepresiva i troškova lečenja
- SSRI-najviše korišćeni antidepresivi
- Pokazuju visok procenat delimičnih odgovora na terapiju i izostanak potpune remisije
- Traga se za novim terapijskim pristupima



UVOD

CIRKADIJALNI RITAM I DEPRESIJA

- Svi vitalni procesi u organizmu se odvijaju prema 24-časovnom cirkadijalnom ritmu
- HPA osovina- najznačajniji regulator cirkadijalnih ritmova
- Ciklus spavanje-budnost-jedan od najvažnijih cirkadijalnih ritmova
- HPA osovina igra značajnu ulogu u neurofiziologiji i patogenezi depresije
- Poremećaj spavanja je jedan od najčešćih simptoma depresije

Melatonin i Orexin

Neuroregulatori cirkadijalnog ritma i uloga u depresiji

MELATONIN- neuroregulator u hipotalamusnoj regiji CNS

- Uloga u regulaciji spavanja- zaspivanje, produženje ukupnog spavanja, smanjenje buđenja tokom noći
- Uloga u ekspresiji gena za biosintezu, ponovno preuzimanje i čuvanje noradrenalina u ćelijama hipotalamusa-prekliničke i kliničke studije su ukazale na povoljan efekat na anksioznost i depresiju

OREXIN- sistem neuropeptida-hipocretina u lateralnom hipotalamusu

- Uloga u regulaciji spavanja-Wake promoting i apetita
- Uloga u reward sistemu
- Uloga u odgovoru na stres i uticaj na monoaminsku transmisiju-brojne prekliničke i kliničke studije proučavaju ulogu u depresiji i označavaju ga kao obećavajuću novu supstancu u tretmanu



Primena neuroregulatora cirkadijalnog ritma u lečenju psihijatrijskih poremećaja

Tretman **insomnije**

Melatonin- agonističko dejstvo na MT1 i MT2 receptore u CNS

- Resinhronizacija cirkadijalnog ritma
- dejstvo na sve tri faze spavanja-poboljšanje zaspivanja, smanjenje budjenja tokom noći, produženje ukupnog spavanja

Orexin- lekovi sa antagonističkim delovanjem na receptore za orexin-selektivni SORA i dualni DORA

- regulišu medijalnu i tercijalnu fazu spavanja, ukupnu količinu spavanja i kvalitet sna



Tretman **depresije** regulatorima cirkadijalnog ritma

AGOMELATIN

- Agonist melatoninskih MT1 i MT2 receptora
- Antagonist serotonergičkih 5HT2C receptora

Melatonergički efekat dovodi do resinhronizacije cirkadijalnog ritma i poboljšanje spavanja u sve tri faze sna

5HT2C antagonistički efekat povećava oslobađanje i aktivnost noradrenalina i dopamina u prefrontalnom korteksu

- Obezbeđuje sinergističko povoljno delovanje na kvalitet spavanja i poboljšanje depresije
- Utiče povoljno na neurogenezu



Efikasan u terapiji depresije



*DA - dopamin *NA - noradrenalin
Mehanizam dejstva agomelatina¹¹

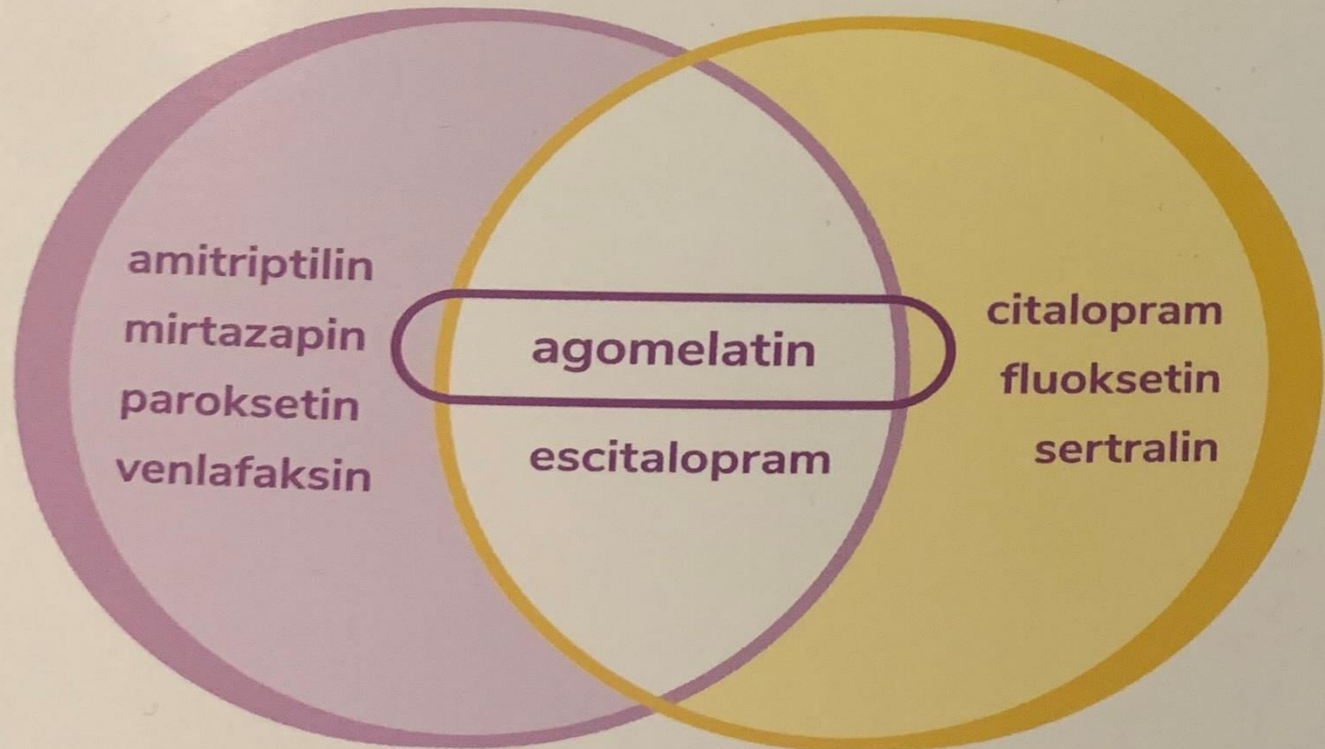


Tretman **depresije** regulatorima cirkadijalnog ritma

- Klinička efikasnost u poređenju sa drugim antidepresivima se pokazala kao podjednako dobra u pogledu stope odgovora i remisije
- Odsustvo seksualne disfunkcije obezbeđuje bolju podnošljivost i komplijansu
- Brz odgovor na terapiju- već u prvoj ili drugoj nedelji tretmana
- Dobra prevencija relapsa posle 6-mesečne primene
- Dobra efikasnost i bezbednost u grupi starijih od 65-75 godina

EFIKASNOST

PODNOŠLJIVOST



Komparativna efikasnost i podnošljivost
21 antidepresiva.⁶



Tretman **depresije** regulatorima cirkadijalnog ritma

SELTOREXANT

- Potentni i selektivni antagonist orexin 2 receptora- OX2R
- Razvijen je za tretman insomnije
- Prekliničke studije ukazuju da orexin sistem moduliše komponentu stresa u okviru HPA funkcije i druge aspekta odgovora na stres i arousal-a , koje imaju značajnu ulogu u patofiziologiji depresije
- Brojne kliničke studije tretmana MDD sa insomnijom su ukazale na benefit od seltorexanta u poboljšanju depresivnih simptoma i spavanja, kao i u redukciji povišenih jutarnjih nivoa kortizola kod pacijenata
- Pokazana je statistički signifikantna redukcija depresivnih simptoma, merena MADRS skalom seltorexanta 20 mg u odnosu na placebo
- Seltorexant 20 mg je pokazao dobru podnošljivost, sličnu sa placebom, dok su teži neželjeni događaji- somnolencija, abnormalni snovi, mišićna paraliza u snu, bili retko zabeleženi
- U toku su kliničke studije III faze za registraciju ovog leka u tretmanu MDD kao dodatnog, uz osnovni lek iz grupe SSRI ili SNRI



ZAKLJUČAK

- Depresija je mentalni poremećaj sa visokom prevalencijom u celom svetu, a prema najnovijoj statistici i u Srbiji, sa predviđenim trendom rasta u budućnosti
- U tretmanu depresije su u upotrebi brojni dokazano efikasni antidepresivi, ali kod određenog, ne beznačajnog, broja pacijenata se njima ne postiže dovoljan učinak, odn. potpuna simptomatska i socijalna remisija
- Stoga se neprekidno traga za novim farmakološkim supstancama, koje bi mogle biti efikasne i bezbedne u tretmanu depresije
- Regulatori cirkadijalnog ritma su lekovi već dokazani u tretmanu insomnije
- Neki od njih se već primenjuju a neki su u procesu istraživanja u tretmanu depresije
- Ovo omogućava nove i obećavajuće pristupe i lekove u lečenju ovog ozbilnog psihijatrijskog poremećaja