

Nowe leczenie depresji

21 maja 2017

W miarę jak depresja staje się masową chorobą XXI wieku, a liczba pacjentów rośnie lawinowo, na uwagę zasługują nowe leki i nowe metody jej leczenia.

Zaczął się jako LY110141. Wynalazca – firma Eli Lilly nie bardzo wiedziała, co z tym zrobić. Ostatecznie okazało się, że środek wywołuje zadowolenie u chorych na depresję. I w ten sposób, z pomocą wielkiej wrzawy reklamowej i sprytnego marketingu narodził się Prozac. Lek ten odmienił leczenie depresji i stał się najpowszechniej przepisywanym antydepresantem w historii medycyny. Wielu użytkowników opisywało go jako „pogodę w butelce” (bottled sunshine). W roku 1998 Prozac osiągnął szczytową sprzedaż roczną w wysokości 3 mld USD, a w ostatnim raporcie stwierdza się, że stosuje go lub stosowało 54 mln ludzi w 90 krajach. Powszechne użycie Prozacu zakodowało również w opinii społecznej pogląd, że depresję powoduje zakłócenie równowagi chemicznej w tkance mózgowej, co jakoby lek ten jest w stanie skorygować. Niestety, jest to tylko część prawdy o depresji.

W nauce dobrze jest zawsze mieć dopracowaną hipotezę, która ujmuje proces badawczy w określone ramy teoretyczne. Określenie „zakłócona równowaga chemiczna” jest taką właśnie hipotezą. Jest to laickie uproszczenie teorii monoaminy, która od ponad 50 lat służy jako wyjaśnienie mechanizmu depresji. Monoaminy są tym rodzajem związków chemicznych, które często działają jako neuroprzekaźniki czyli cząsteczki przenoszące sygnały pomiędzy komórkami nerwowymi w mózgu. Wiele leków antydepresyjnych działa pobudzając konkretne monoaminy. W przypadku Prozacu taką monoaminą jest serotonina.

Hipoteza monoaminy jest jednak obecnie pod silnym ostrzałem nauki. Jednym z od dawna podnoszonych zastrzeżeń jest to, że chociaż leki takie jak Prozac dość szybko podnoszą poziom

docelowej monoaminy, to ustąpienie objawów depresji może potrwać tygodnie albo miesiące, a często nie przychodzi wcale, bo wielu pacjentów nie reaguje na takie leki, a więc i na wyższy poziom serotoniny. Statystycznie Prozac jest skuteczny tylko u 58% pacjentów. Obecnie pojawiło się i drugie zastrzeżenie. Jest to odkrycie, że ketamina, lek znany i od dawna stosowany w anestezji, ale również brany „rekreacyjnie” i amatorsko przez różnych ćpunów w klubach młodzieżowych, działa także jako skuteczny i szybki antydepresant. Ketamina nie oddziałuje jednak na monoaminy, a przynajmniej nie przede wszystkim, toteż trwa pośpieszne dociekanie, jakaż to zasada kryje się za jej działaniem. Zapowiada to bowiem zupełnie nową klasę leków przeciw depresji i wróży tak radykalną zmianę w leczeniu, że niektórzy psychiatrzy wietrzą, a nawet zapowiadają rewolucję w swej branży.

Ketamina sprawdza się u 75% tych pacjentów, którzy są oporni na inne formy leczenia jak np. Prozac. Co więcej, działa ona bardzo szybko, po paru godzinach, a nierzadko nawet po minutach, a jej dobroczynne skutki trwają potem przez wiele tygodni. Już pojedyncza dawka może odsunąć myśli samobójcze. Jej skuteczność sprawia, że mimo iż nie jest jeszcze formalnie zatwierdzona jako lek przeciw depresji, zwłaszcza w USA jest już ona powszechnie zapisywana w receptach jako środek „off label” (poza uprawnionym stosowaniem) i wszędzie pojawiły się kliniki oferujące usługę dożylniej iniekcji ketaminy. Lek ten musi bowiem być podany dożylnie, jeśli ma zadziałać. Wdzięczni pacjenci i ich najbliżsi opowiadają już legendy o tym, jak to ketamina w wielu przypadkach ocaliła im życie w ostatniej chwili przed skokiem w przepaść.

Kariera ketaminy była stopniowa. Odkrycie, że działa ona także przeciw depresji miało miejsce jakieś 10 lat temu. Badania kliniczne nad nowymi zastosowaniami dla leków, których patenty wygasły nie stanowi zwykle wysokiego priorytetu dla firm farmaceutycznych, które zwykle wolą testować nowe molekuły, na które mają patentową własność, a bez których to prób nie można

uzyskać formalnej akceptacji. Teraz jednak pojawiły się nowe sposoby leczenia związane z ketaminą.

Jednym z nich jest esketamina. Zwykła ketamina jest mieszaniną dwóch cząstek, z których każda jest zwierciadlanym odbiciem drugiej. Esketamina to właśnie jeden z takich „optycznych izomerów”. Mimo, iż na nią też patent już wygasł, Johnson&Johnson, amerykański gigant kosmetyczno-farmaceutyczny, który pracuje nad jej zastosowaniem ma nadzieję że esketamina będzie miała takie same pozytywne działanie jak nierozdzielona mieszanka ketaminy, ale bez takich skutków ubocznych jak przywidzenia, mdłości oraz tzw. „dysocjacja”, czyli poczucie bycia na jawie, ale jakby w oddzieleniu od rzeczywistego otoczenia.

Przez zmianę receptury w taki sposób, że lek ten będzie można przyjmować wziewnie w formie sprayu do nosa, firma chce odnieść dwie korzyści. Ułatwi podawanie esketaminy w porównaniu z izomerycznie zmieszaną ketaminą oraz stworzy lek osobno i na nowo podlegający opatentowaniu. Wstępne badania dowodzą, że esketamina jest rzeczywiście skuteczna. Firma chce ją zarejestrować jako lek dla dwóch przypadków: 1) ciężkie przypadki depresji z bezpośrednim zagrożeniem samobójczym; 2) depresji odpornej na leczenie Prozakiem.

Inne firmy przyjęły jednak odmienne podejście. Badają one zachowanie ketaminy w organizmie i próbują je imitować. Wielu badaczy sądzi, że ketamina wpływa na działanie dość pospolitego neuroprzekaźnika zwanego glutaminianem, blokującego receptory tej cząsteczki. Jedna z hipotez zakłada, że ketamina wchodzi w reakcje z receptorem glutaminianu zwanym NMDA, którego nigdy wcześniej nie podejrzewano o jakikolwiek związek z depresją. Kilka firm szuka zatem sposobu na naśladowanie efektu ketaminy celując prosto w receptory NMDA.

Jedną z nich jest Allergan, firma z Irlandii, która w 2015 roku za 560 mln USD kupiła Naurex, amerykańską firmę biotechniczną, której lek rapastinel, blokujący NMDA jest

pomyślany jako cotygodniowy zastrzyk dożylny. Dowody z pierwszych prób klinicznych wskazują, że rapastinel jest dobrze tolerowany, nie wywołuje halucynacji i działa dość szybko. Allergan przeprowadza obecnie szeroki zestaw testów i prób klinicznych. Nie jest jednak jedyną firmą, która interesuje się ścieżką NMDA. Firmami, które również pracują nad cząsteczkami, które wchodzi w reakcje z tymi receptorami, a także z ich szczególnym związkiem zwanym NR2B są Astra Zeneca, Avanir Pharmaceuticals i Cerecor.

Byłoby jednak błędem myśleć, że nauka doszła już do przekonującego wniosku na temat sposobu działania procesów depresyjnych w mózgu. Niespodzianką ubiegłego roku była publikacja dra Carlosa Zarate z amerykańskich National Institutes of Health, pioniera w tej dziedzinie badań. Jego praca wskazuje, że przynajmniej u myszy, ketamina nie oddziałuje bezpośrednio na receptory NMDA, ale na inny receptor glutaminianu. Dla Johnson&Johnson nie ma to znaczenia, ponieważ esketamina naśladuje zachowania normalnej ketaminy, o której wiadomo, że działa skutecznie. Ale dla tych firm, które na ścieżce NMDA eksperymentują z innymi molekułami, może to oznaczać, że są na fałszywym tropie.

Co do szczegółów badań dra Zarate szef badań neurologicznych w Johnson&Johnson, dr Hussein Manji uważa, że być może znaleziono dodatkowy sposób wywoływania efektów antydepresyjnych. Nawet jeśli zostanie dowiedzione, że ketamina działa poprzez inny receptor, to nie wyklucza to przecież jej działania poprzez NMDA. Armin Szegedi, który prowadzi badania kliniczne rapastinelu w Allerganie twierdzi dokładnie to samo. Wyjaśnia przy tym, że wszystkie receptory glutaminianu wydają się wzajemnie na siebie oddziaływać i zachowują się jako bardzo skomplikowany system.

Z czasem dowiemy się kto miał rację, ale takie szczegóły będą znaczyć mniej niż to, czy któreś z nowych podejść w ogóle zadziała. Wiele rozmaitych leków, przepisywanych na różne choroby, działa bardzo dobrze nawet jeśli nikt nie wie

dłaczego. Tu liczy się głównie to, że ketamina otworzyła nowy i obiecujący front walki z bardzo przykrą chorobą i że atak na tej linii frontu nieubłagane zagania depresję do narożnika.

Autorstwo: Bogusław Jeznach

Źródło: [NEon24.pl](https://neon24.pl)