

## kongresy, konference, kursy

ZPRÁVA ZE SYMPOZIA „SLUNCE V DUŠI“  
SPOLEČNOSTI ASTRAZENECA (BRNO, 30. 4. 2010)**MUDr. Martin Anders, Ph.D.**

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Již se stává tradicí konání odborného symposia „Slunce v duši“, které je pořádáno společností AstraZeneca ČR. Účastníci se tentokrát mohli setkat v brněnském hotelu Internacional. Již 11. setkání se uskutečnilo pod názvem „Možnosti léčby quetiapinem s prodlouženým uvolňováním“. Odborným garantem byl prof. MUDr. Cyril Höschl, DrSc., FRCPsych., a přednášek se ujali renomovaní odborníci, které snad ani není nutné představovat. O teorii modelování schizofrenie hovořil prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D. Navázaly prakticky zaměřené přednášky týkající se diagnostiky a terapeutického ovlivnění depresivního syndromu u schizofrenie (prim. MUDr. Jaromír Hons, Ph.D.), postavení quetiapinu v léčbě bipolární poruchy (doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D.) a ryze prakticky zaměřený pohled na léčbu BAP quetiapinem (MUDr. Klára Látalová, Ph.D.). V závěru symposia zástupce společnosti AstraZeneca ČR Pavel Brázda, MBA, shrnul praktické informace k přípravku Seroquel Prolong, který je na českém trhu.

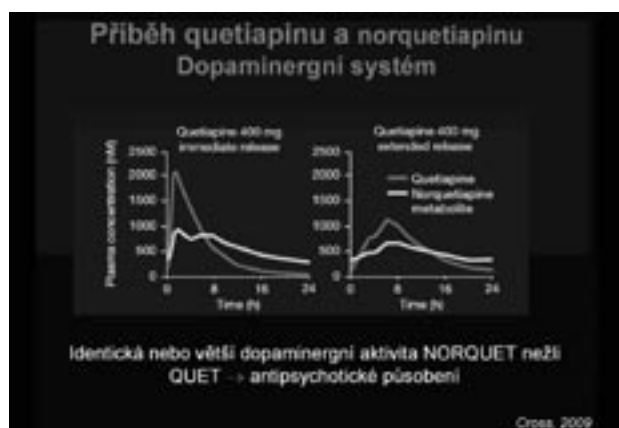
Prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., (Praha) se v úvodu své přednášky věnoval faktorům validity modelů duševních poruch. Dotkl se konstrukční validity, což je reprodukce faktorů (etiologie), které vedou k nemoci, modelování příznaků nemoci (fenomenologická validita) a predikční validity, která se zabývá predikcí odpovědi na již dostupnou terapii. V oblasti studia schizofrenie jsou používány především tři základní modely: farmakologické modely (např. D-agonisté, NMDA-antagonisté, 5-HT<sub>2A</sub>-agonisté), neurovývojové modely (léze ventrálního hipokampu) a genetické modely (transgenní potkani). Psychotické stavy lze modelovat podáním různých substancí (atropin, skopolamin, LSD, PCP, ketamin, MK-801), přičemž dochází k rozvoji různé konstelace symptomů. Animální modely schizofrenie vycházejí z porovnání klinických příznaků schizofrenie a animálních behaviorálních proměnných. Příkladem mohou být pozitivní příznaky, které odpovídají indukované hyperlokomoci, nebo kognitivní deficit doprovázený poruchami v testech orientace a paměti, případně vulnerabilita na stres vyjádřená v animálním modelu stresovou hyperlokomocí a freezingem.

Jedním z problémů týkajících se schizofrenie je i neschopnost správně filtrovat irelevantní stimuly z okolí, tzv. gating. Tuto schopnost lze testovat úlekovou reakcí, která je inhibována, předchází-li silnému (úlekovému) stimulu slabý prestimulus. Tzv. prepulzní inhibice úlekové reakce

(PPI) je vlastní všem savcům včetně lidí. Snížení PPI je nacházeno u jedinců postižených schizofrenií, ale také u laboratorních zvířat po podání D-agonistů nebo NMDA-antagonistů nebo u zvířat po mateřské deprivaci, sociální izolaci či po lézi kortiko-striato-talamických okruhů. Každé z antipsychotik má i jinou schopnost ovlivňovat PPI ve zdraví a v nemoci.

Další zajímavou oblastí, o které prof. Horáček hovořil, jsou neurovývojové modely schizofrenie. Existuje jich celá řada a k nejčastěji používaným patří intrauterinní malnutrice (prenatální proteinová deprivace), prenatální infekce chřipková, Borna virem, LCMV, kortikální dysgeneze indukovaná rentgenovým zářením, mitotickým toxinem (MAM), inhibitory NOS, ale také časný stres, maternální separace (před odstavením) a sociální izolace. Genetické modely schizofrenie pracují s transgenními modely, tj. knock-out nebo knock-down zvířaty. Příkladem mohou být manipulace s dopaminovým systémem. Vyřadíme-li dopaminový transportér, je chování zvířat charakterizováno hyperlokomocí, stereotypiemi, PPI a je ovlivněna paměť. Oproti tomu vyřazení D<sub>2</sub>- a D<sub>4</sub>-receptorů vyvolává hypoaktivitu; současné vyřazení D<sub>3</sub>- a D<sub>1</sub>-receptorů se projeví zvýšenou aktivitou zvířat.

V poslední době mnoho autorů experimentuje s modelováním schizofrenie u zdravých dobrovolníků. Prof. Horáček popsal průběh experimentu, který probíhá v Psychiatrickém centru Praha pod názvem „Glutamatergní teorie schizofrenie v animálním a humánním modelu diskonekce testovaná porovnáním s populací nemocných schizofrenií“ a je podpořen grantovou agenturou IGA MZ ČR. Autor popsal základní část metodiky projektu, tzv. farmakomagnetickou rezonanci (phMRI). V další části přednášky autor popsal metabolismus xenobiotik a zdůraznil velmi důležitý poznatek, že metabolity mohou být stejně i více aktivní než původní látka. Jako příklady uvedl: kodein – morfin; MDMA – methylenedioxymphetamine (MDA); imipramin – desimipramin; diazepam – oxazepam; klozapin – N-desmetylklozapin a v neposlední řadě i quetiapin – norquetiapin, který je jedním z dvaceti metabolitů quetiapinu. Z pohledu dopaminergního systému se ukazuje, že norquetiapin má vyšší dopaminergní aktivitu než mateřská látka (antipsychotické působení). Z pohledu serotoninergního systému se 5-HT<sub>1A</sub> agonismus projeví jako anxiolytický a antipsychotický efekt, popisován je také 5HT<sub>2A</sub> antagonismus a 5HT<sub>2B</sub> antagonismus. Lát-



Obr. 1. Rozdílné průběhy plazmatických koncentrací quetiapinu a norquetiapinu u běžných tablet quetiapinu a tablet s prodlouženým uvolňováním

ka má minimální vazbu na noradrenergí receptory, ale blokuje serotoninerní a noradrenergí transportér, což je dááno do spojitosti s významným antidepressivním působením norquetiapinu.

Na tomto místě navázal prim. MUDr. Jaromír Hons, Ph.D., (Liberec), který se věnoval právě zmíněné depresivní symptomatice u nemocných trpících schizofrenií. Depresivní syndrom se při schizofrenii vyskytuje velmi často. Prevalence je udávána mezi 60–65 %, dokonce již při prvních epizodách je výskyt téměř 50 %, relabující chronicky nemocné postihuje v 33 % případů. Zaznamenána byla vyšší prevalence u žen. Další autoři udávají výskyt časné postpsychotické deprese u 25 % nemocných a tzv. pozdní postpsychotická deprese trápí 13–33 % pacientů. Kromě klinické detekce lze využít i strukturovaných diagnostických nástrojů, buď ve formě stupnic pro hodnocení afektivních poruch (HAM-D, MADRS, Beck, Zung), stupnic specifických pro hodnocení deprese u schizofrenie (Calgary Depression Scale), anebo využití faktových skóre ve stupnicích pro hodnocení schizofrenie (BPRS, PANSS).

V rámci diferencíální diagnostiky bývá vhodné uvažovat o vyloučení sekundárních příčin, odlišení od negativních příznaků, odlišení od kognitivního deficitu, vyloučení schizoafektivní poruchy, vyloučení deprese s psychotickými příznaky a vyloučení reaktivních stavů. V další části byla věnována pozornost léčbě schizofrenie quetiapinem, který je účinnější než placebo, má přímý antidepressivní účinek u parciálních respondérů na klasická antipsychotika, je účinný v dlouhodobé léčbě deprese a úzkosti a sám o sobě neindukuje depresivní příznaky.

V další části sympozia se doc. MUDr. Radovan Příkryl, Ph.D., (Brno) věnoval využití quetiapinu v léčbě bipolární afektivní poruchy. Autor v úvodu konstatoval, že hlavním cílem léčby bipolární afektivní poruchy je redukce příznaků, stabilizace nálady, prevence relapsu a adherence k léčbě. Použití quetiapinu je podloženo řadou důkazů získaných ze studií (obr. 2).

Dále byla diskutována nová vodítka pro akutní manické epizody bipolární afektivní poruchy. Například Americká psychiatrická asociace doporučuje pro první volbu monoterapii lithiem, valproátem nebo antipsychotiky, přičemž užitek kombinované léčby je sporný. Pro závažné nemocné pacienty, kteří nereagují na monoterapii, lze doporučit kombinaci lithia nebo valproátu s antipsychotikem a pro



Obr. 2. Přehled studií potvrzujících účinnost quetiapinu v různých etapách léčby BAP

pacienty již léčené lithiem nebo valproátem lze doporučit optimalizaci léčby a kombinaci s antipsychotiky. Je vhodné preferovat atypická antipsychotika oproti klasickým (méně extrapyramidových příznaků, minimální riziko indukce depresivních symptomů, vyšší účinnost v dlouhodobé léčbě, i když účinnost na akutní příznaky se zdá podobná; olanzapin, quetiapin a v menší míře aripiprazol by měly být upřednostňovány před ostatními antipsychotiky). Při léčbě akutní epizody mánie BAP lze konstatovat, že důležité je dosažení rychlé stabilizace nálady a účinná léčba manické epizody zahrnuje monoterapii lithiem, valproátem nebo atypickými antipsychotiky. Kombinovaná léčba atypickými antipsychotiky se stabilizátorem nálady je účinnější, než když je stabilizátor podáván pouze v monoterapii.

V další části byla zmíněna nutnost diagnostiky bipolární afektivní poruchy, a to mimo jiné cíleným pátráním po hypomanických nebo manických příznacích u nově diagnostikovaných depresivních pacientů. Dle APA 2009 je doporučení pro léčbu depresivních epizod bipolární afektivní poruchy následující. První volbou je dle důkazů quetiapin a alternativou je kombinace olanzapinu a fluoxetinu. Následná volba je lithium nebo lamotrigin. Při selhání monoterapie je doporučeno lithium společně s lamotriginem; případně jiné volby, kdy je doporučována augmentace pramipexolem, modafinilem nebo valproátem. K obecným doporučením akutní léčby depresivních epizod BAP poznamenal doc. Příkryl, že je vhodné preferovat monoterapii (quetiapin, lithium, lamotrigin) a při neúspěchu léčby zvážit jejich vzájemné kombinace. Antidepressiva jsou považována za méně účinná v léčbě depresivních epizod bipolární afektivní poruchy, a pokud se pro jejich použití rozhodneme, je vhodné preferovat duálně působící (bupropion, venlafaxin) a po stabilizaci nálady urychleně vysadit.

Doporučení udržovací farmakologické léčby bipolární afektivní poruchy dle APA 2009 se týká všech pacientů trpících bipolární afektivní poruchou! Jako první volba je doporučováno lithium, především pro silnou evidenci účinnosti, známá rizika vzhledem k jiným volbám a antisuicidálnímu účinku. Jako následnou volbu lze zvažovat aplikaci quetiapinu, lamotriginu, olanzapinu nebo risperidonu ve formě dlouhodobě působících injekcí. Aripiprazol lze užít v kombinované léčbě s lithiem nebo valproátem.



Obr. 3. **Důkazy účinnosti profylaktik v léčbě depresivní epizody bipolární afektivní poruchy**

Léčba by měla být vždy komplexní, měli bychom si uvědomovat, že neléčíme konkrétní epizodu, ale dlouhodobě probíhající onemocnění. Je vždy nutné přihlédnout k charakteristice epizod, jejich počtu, reziduálním příznakům atd. Pozornost je třeba věnovat komorbiditám (psychiatrické i somatické). I přes řadu guidelineů by volba léčby měla být individuální. Závěrem byla konstatována důležitá doporučení pro léčbu bipolární afektivní poruchy, a to především nepřerušovat tymoprofylaxi, pokud je to možné, vyvarovat se antidepresiv a ověřovat compliance (stanovování koncentrací v plasmě u lithia, valproátu a karbamazepinu).

Klinický pohled na léčbu bipolární afektivní poruchy přinesla na závěr MUDr. Klára Látalová, Ph.D., (Olomouc). Bipolární afektivní porucha je onemocněním mnoha tváří a nelze ani opomíjet jejich časový vývoj (během života se příznaky specificky vyvíjejí). Opět byla zdůrazněna nutnost správné diagnostiky s ohledem na první výskyt depresivní epizody, kterou přinesla především studie provedená v USA pod názvem NDMDA survey (National Depressive and Manic-Depressive Association), kde bylo zjištěno, že nemocní trpící BAP jsou často chybně diagnostikováni (jako unipolární deprese 60%; úzkostné poruchy 26%; schizofrenie 18%; hraniční nebo asociální porucha osobnosti 17%; závislost na alkoholu 14%; schi-

zoafektivní porucha 11%). V běžné populaci nemocných zjišťuje u části pacientů (5–34%) nedostatečné sociální kontakty (tak jako nacházíme u schizofrenie) a snížení intelektových funkcí. Tyto příznaky přetrvávají i po dosažení remise onemocnění, tedy v době, kdy nejsou přítomny žádné známky afektivní poruchy. Určitá forma kognitivního deficitu je pravděpodobně přítomna již před nástupem onemocnění. Zatím máme ale k dispozici poměrně málo studií, na jejichž základě bychom mohli definovat rizikové skupiny v populaci. V některých případech autoři hovoří i o tzv. negativních příznacích bipolární afektivní poruchy, ale dosud je nejasné, zda kognitivní příznaky souvisí s negativními příznaky přímo či nepřímo.

Autorka uvedla, že v experimentálních podmínkách snižují mnestické funkce a rychlost řeči zejména lithium, anticholinergně působící antidepresiva, antipsychotika, benzodiazepiny a obecně farmaka s anticholinergním působením. Lithiu byl dříve přičítán největší negativní dopad na paměť, soustředění a rychlost zpracovávání informací. Výsledky poslední metaanalýzy však naznačují, že lithium kognitivní funkce ovlivňuje jen minimálně. Dlouhodobá léčba antipsychotiky může upravovat poruchu pozornosti a verbální složku krátkodobé paměti. Uvažuje se o tom, že kognitivní deficit je způsoben více samotným onemocněním, které narušuje informační processing spíše než působením antipsychotik. Dále byla uvedena kazistika ilustrující složitost léčby bipolární afektivní poruchy a zejména udržení dlouhodobé remise onemocnění.

Závěrem lze konstatovat, že i letošní ročník pravidelné akce s názvem „Slunce v duši“ byl informačním a motivujícím osvětlením. Často býváme mylně přesvědčeni o tom, že se již „nic nového“ nemůže objevit, ale příklad quetiapinu je potvrzující výjimkou. Především objev multireceptorového a multitransportérového působení norquetiapinu bude jistě podroben dalšímu zkoumání. Pevně věřím, že budoucí výzkum se bude věnovat nejen dalšímu zkoumání vlivu na depresivní příznaky u našich nemocných, ale také výzkumu pozitivního ovlivnění kognitivních funkcí, což může být jeden z klíčových faktorů onemocnění. Využívání potenciálu známých léků je třeba se stále učit. Na shledanou na příštím ročníku „Slunce v duši“.

## PSYCHIATRICKÉ SESTRY Z 31 ZEMÍ SVĚTA SE SETKALY V PRAZE.

Mgr. Tomáš Petr, předseda psychiatrické sekce České asociace sester  
tomas.petr@uvn.cz

Ve dnech 15.–17. 4. 2010 se v Praze konal II. Evropský kongres psychiatrického ošetrovatelství. Kongres byl organizován psychiatrickou sekci České asociace sester (ČAS) ve spolupráci s Evropskou asociací psychiatrických sester HORATIO.

Do Prahy se sjelo téměř 300 delegátů z 31 zemí světa. Vedle zástupců zemí EU se účastnily také psychiatrické sestry z Japonska, Thajska, Taiwanu, Austrálie, Kanady a USA. Přes veškeré potíže se získáním víz se nakonec podařilo přivítat též delegaci z Ruska, Kosova a Turecka.