

ZPRÁVA O 16. KONGRESU O BIPOLÁRNÍ AFEKTIVNÍ PORUŠE V SOULU

18.–22. 3. 2014

Měla jsem možnost zúčastnit se 16. kongresu ISBD (International Society for Bipolar Disorder, Mezinárodní společnosti pro bipolární poruchu) v Soulu. Z přednášek a symposií, kterých jsem se zúčastnila, uvádím informace zajímavé pro klinicky orientovaného psychiatra.

VYŽÁDANÉ PŘEDNÁŠKY

Úloha biomarkerů v klinické praxi (The role of biomarkers in clinical practice)

T. Young (Kanada)

Biomarker je molekula (molekulární marker), kterou nacházíme v krvi, ostatních tělesných tekutinách nebo ve tkáních a která je známkou normálního nebo abnormálního procesu nebo nemoci. Také ji lze použít ke sledování reakce na léčbu. Aby bylo možné biomarker použít, je nutné mít metodu pro jeho stanovení, dalším krokem je klinická validizace a posléze klinická aplikace. V současné době mají biomarkery největší význam v onkologii, kde jsou využívány u rakoviny ke screeningu, zhodnocení rizika, určení prognózy, predikce reakce na léčbu, monitorování návratu onemocnění.

Ke kandidátům na biomarkery u bipolární poruchy („bipolar disorder“, BD) patří údaje získané zobrazováním mozku a řada potenciálních biomarkerů, které nacházíme jak na periférii, tak v mozku nemocných postmortem. U BD se celkem konzistentně nachází mitochondriální dysfunkce. Mitochondrie jsou zdroje adenosin-5'-trifosfátu (ATP), producenti reaktivních forem kyslíku (ROS, „reactive oxygen species“, též označované jako volné kyslíkové radikály), regulátory cytosolového kalcia a iniciátory aktivace programované buněčné smrti (apoptózy). Mitochondriální dysfunkce vede k oxidačnímu stresu, poškození a delecím mitochondriálního DNA (s následným poškozením proteinů), narušení kalciové homeostáze a případně až ke smrti neuronu. Oxidační stres je výrazný v oblastech mozku bohatých na dopamin (např. prefrontální kortex, naopak se jeho projevy nenacházejí v hipokampu). V myelinové frakci nacházíme zvýšenou lipidovou peroxidaci. Mitochondrie tak mohou přispět ke vzniku řady neurodegenerativních a psychiatrických onemocnění. Mitochondriální dysfunkce zřejmě hraje roli v patogenezi Alzheimerovy, Parkinsonovy a Huntingtonovy nemoci, u cévní mozkové příhody a také u schizofrenie, depresivní a bipolární afektivní poruchy. Před-

stava, že mitochondriální dysfunkce by mohly mít úlohu v patofyziologii bipolární afektivní poruchy, vychází z předpokladu, že se jedná o geneticky ovlivněnou poruchu funkcí synapsí a neuronálních sítí, spíše než o pouhý nedostatek či nadbytek určitých neurotransmiterů. Malé poruchy mitochondriálních funkcí mohou způsobovat změny synaptické plasticity, narušit odolnost buněk a ve svém důsledku vést k projevům BD (problematikou mitochondriální dysfunkce se zabývají pracovníci PK 1. LF v Praze, konkrétně Fišar).

Zobrazování mozku u jedinců vysoce rizikových pro rozvoj psychózy (The neuroimaging studies in subjects at clinical high risk for psychosis)

J. Kwon (Korea)

Dlouhodobě se snažíme o intervenci v prodromální fázi psychózy a identifikaci jedinců, kteří do psychózy přejdou. Prodromální příznaky u jedinců s klinicky vysokým rizikem pro psychózu zahrnují depresi, úzkost, mírné a tranzitorní pozitivní příznaky. Dostupná literatura udává přechod do psychózy po 6 měsících u 18 %, po 36 měsících u 36 % rizikových jedinců (Fusar-Poli P et al., 2012). U jedinců, kteří přejdou do psychózy, nacházíme již v prodromální fázi výraznou kognitivní dysfunkci (Lee T. et al., 2014), redukci šedé hmoty mozku v temporální, limbické a prefrontální oblasti (Mechelli A. et al., 2011), ztenčení kortexu, narušení integrity bílé hmoty mozkové a alterací talamokortikální konektivity (Clemm von Hohenbuerg C et al., 2013).

Dle metaanalýzy fMR (funkční magnetická rezonance) studií u vysoce rizikových jedinců nacházíme snížení DMN (default mode network, klidová síť mozku). MEG (magnetoencefalografie) studie ukázaly deficit ve zpracování sluchových informací, PET (pozitronová emisní tomografie) zvýšenou syntézu dopaminu na úrovni nesyntaptické. MRS (magnetická rezonanční spektroskopie) studie prokázaly vyšší glutamátergní aktivitu.

Neurobiologická báze bipolární poruchy (Neurobiological basis of bipolar disorder)

T. Kato (Japonsko)

Léky pro udržovací léčbu BD s výjimkou lithia byly původně vyvinuty pro léčbu epilepsie a schizofrenie a doposud nebyl cíleně vyvinut účinný stabilizátor nálady. Je to zřejmě dáno tím, že zatím zcela nerozumíme neurobiologické bázi

BD. Genetika zaujímá významnou pozici v porozumění neurobiologické bázi BD. První vazebné studie neobjevily robustní příčinné geny. GWA („Genome Wide association Analyses“) studie identifikovaly řadu SNP („single nucleotide polymorphism“), které by mohly hrát úlohu při rozvoji BD, např. polymorfismu genů kódujících kalciové kanály U BD a deprese se vyskytují současně některá onemocnění s mendeliánským typem dědičnosti, např. Darierova (chronické kožní onemocnění), Wolframova choroba a mitochondriální poruchy. Celogenomová analýza exomů (exony – krátké funkčně významné sekvence DNA, které reprezentují oblasti genů, které jsou převedeny do proteinů) představuje lacinější alternativu GWA.

Přibližně 45 % lidského genomu je složeno z transpozonů, tj. funkčních jednotek membránového transportu. Transpozony jsou také známy jako „jumping genes“. Jedná se o mobilní segment DNA, který může způsobit mutace, zvyšovat nebo snižovat množství DNA genomu buňky. Transpozice se děje mechanismem kopírování a vymazání. Originální transpozon zůstává na původním místě, zatímco jeho kopie je umístěna na nové místo. Retrotranspozony působí stejným mechanismem, ale na rozdíl od transpozonu se jedná o kopie RNA. LINE-1 („Long Interspersed Nuclear Elements“) retrotranspozice se vyskytuje také v lidském mozku. Její zvýšení bylo pozorováno u schizofrenie i BD. K aktivaci může dojít environmentálními faktory během prenatálního období.

Pomocí 31P-MRS byl zjištěn narušený energetický metabolismus mitochondriálního DNA včetně mnohačetných delecí mitochondriálního DNA a downregulace s mitochondriemi souvisejících genů. Akumulace mitochondriální dysfunkce nacházíme v paraventriculárním talamickém jádru. Mitochondriální dysfunkce je obecným rizikovým faktorem, může být specifická pro BD v některých nervových okruzích. Perspektivní léčba může být kombinace látek vedoucích k mitochondriální protekci s více specifickou léčbou.

Časná intervence u bipolární poruchy na specializované klinice (Early intervention in BD in a mood clinic)

L. Kessing (Dánsko)

Riziko relapsu u BD je vysoké a zvyšuje se s počtem epizod, což může vést ke sníženému sociálnímu fungování a kognitivní dysfunkci. Zatím nevíme, zda časná intervence zahájená hned po začátku onemocnění může zabránit progresi a zlepšit prognózu. Pro časnou intervenci u BD je řada důvodů, i když chybějí randomizované kontrolované studie zabývající se touto problematikou. Patří k nim progresivní průběh (s každou další epizodou se zvyšuje riziko recidivy, Kessing LV. et al., 2004), spojení opožděné léčby se závažnějším průběhem, lepší reakce na lithium při časném zahájení léčby, neuroprotektivní efekt stabilizátorů a v neposlední řadě vyšší riziko rozvoje demence u nemocných s BD.

Přednášející dále prezentoval multicentrickou studii srovnávající léčbu BD ve specializovaném ambulantním zařízení (klinice pro poruchy nálady) s běžnou ambulantní léčbou („treatment as usual“, TAU). Specializovaná klinika nabízí specializovaný dvouletý program. Ten spo-

čívá v optimální farmakoterapii a 3stupňové psychoterapii (ustanovující skupina, skupina zaměřená na problematiku remise, kdy je poskytována psychoedukace 1krát týdně po 15 týdnů, nakonec skupina před propuštěním z péče zahrnující nácviky zvládání životních událostí a identifikaci časných signálů relapsu). Po ukončení programu byli pacienti převedeni do běžné ambulantní péče. Zahrnuto bylo 158 nemocných propuštěných pro 1.–3. hospitalizaci pro epizodu BD včetně nemocných s komorbidním abúzem, kteří byli randomizováni na specializovanou a běžnou ambulantní léčbu. Primárním výstupem byla doba do rehospitalizace pro afektivní poruchu, sekundární a terciární výstupy zahrnovaly adherenci k farmakoterapii a spokojenost s léčbou (hodnocena dotazníkem VSSSA). Specializovaná léčba na klinice vedla ve srovnání s TAU k významně menšímu počtu a kratší době rehospitalizací a větší spokojenosti s léčbou. Doba do recidivy zůstala delší i po převedení do normální péče (na rozdíl od schizofrenie). Byly zjištěny také ekonomické výhody (11 % výdajů standardu). Pacienti léčení na klinice častěji užívali stabilizátory nálady nebo antipsychotika a byli více spokojeni s léčbou. Mladí pacienti mezi 18 a 25 lety profitovali z časných intervencí více než starší.

Psychoedukace a ostatní psychologické intervence (Psychoeducation and other psychological interventions)

F. Colom (Španělsko)

Cílem léčby u BD je nejen ústup symptomů, ale také funkční uzdrava, což vyžaduje integrativní přístup. Přednášející se zaměřil na psychoterapii. Velikost účinku (effect size) KBT (kognitivně-behaviorální terapie) se pohybuje v rozmezí 0,32–0,45, ISRT („interpersonal and social rhythm therapy“, behaviorální terapie zaměřená na úpravu cirkadiálních rytmy) 0,52.

Výsledky psychoterapie se liší dle času – lepší jsou výsledky aplikace v euthymii než v průběhu akutní léčby. Polaritu hodnotíme dle počtu předchozích manických a depresivních epizod, za relevantní jsou brány dvě třetiny minulých epizod v dané polaritě, což bylo validizováno na více než 1000 pacientech. Používáme tzv. index polaritě („polarity index“, PI). Lze ho snadno vypočítat: $PI = NNT$ („number needed to treat“) pro prevenci deprese / NNT („number needed to treat“) pro prevenci mánie. Pokud je $PI < 1$, má léčba spíše antidepresivní preventivní působení, $PI > 1$ antimanické. PI lamotriginu je 0,4, valproátu 0,6, quetiapinu 1,1, lithia 1,4, risperidonu 12, psychoedukace 0,73, KBT 0,33–0,89 – relativně vyrovnané působení (avšak NNT je vysoké – 40/40 = 1 pro prevenci relapsů). PI pro psychoterapii jako přídatnou léčbu se obecně pohybuje kolem hodnoty 1.

Výsledky psychoterapie se dále liší dle závažnosti a dynamiky onemocnění. Na rodinu orientovaná intervence („family oriented intervention“) je účinná pro prevenci mánie (ne deprese) v časných fázích léčby. KBT působí preventivně pro jakoukoliv epizodu, ale efekt se snižuje v průběhu času, neúčinkuje v akutní epizodě. Psychoedukace působí preventivně, ale nefunguje u pacientů s více než 15 epizodami. Zřejmě při delší době trvání choroby dochází ke kognitivní dysfunkci, roli může hrát fenomén kindlingu. Dále

autor zdůraznil nutnost náhledu. V budoucnosti se nabízí možnost ovlivnění emoční hyperaktivity a ovlivnění sociální kognice psychoterapeutickými přístupy.

Obhajoba, naděje, zdroje, podpora (Grassroots Advocacy; Hope, Resources, Support)

J. Warren (USA)

Přednášející je psychiatrická sestra a matka dítěte s BD. Nejprve popisovala svoje zkušenosti a problémy, které měla se synem, jemuž byla již v 7 letech diagnostikována BD. Poté, co se setkala s nepochopením a nedostatkem podpory, založila se 3 matkami dětí s BD nadací IBF („International Bipolar Foundation“). Nadace byla založena před 6 lety a v současné době: pomáhají lidem z více než 80 zemí, dávají jim naději, poskytují podporu včetně finanční podpory a psychoedukaci. Financují výzkumné granty, setkávání dárců s nadějnými mladými vědci, poskytují podpůrné služby, vydali knížku Zdravý život s BD („Healthy living with bipolar disorder“), kterou je možné stáhnout zadarmo z internetu. V rámci úsilí o destigmatizaci BD zorganizovali soutěž o nejlepší esej o BD. Dále vyhlásili Světový den BD na 30. března, což je den, kdy se narodil Vincent van Gogh.

SYMPOZIA

Co víme o lithiu v udržovací léčbě bipolární poruchy? (What do we know about lithium role in maintenance treatment of bipolar disorder?)

Symposium vedl a zahájil M. Bauer (Dražďany), který je vedoucím skupiny IGSLI („International Group for the Study of Lithium-treated patients“). Byla založena v r. 1987 M. Schouem, P. Grofem a Müller-Oerlinghausenem. Nyní má 42 členů.

Lithium je jedinečný prvek. K jeho vlastnostem patří:

- efekt antimaničkový (Cade, 1949),
- prevence recidiv (Schou, Baastrup, 50. a 60. léta),
- augmentace (deMontigny, 1981),
- antisuicidální efekt (Müller-Oerlinghausen, Baldessarri, 90. léta),
- neuroprotektivní efekt (Manji, 2000).

Skupina vydala knížku o lithiu v neuropsychiatrii (<http://www.igsli.org>; Lithium in neuropsychiatry: The Comprehensive guide (169 dolarů), 552 str. r. vydání 2006, autoři Bauer M., Grof P., Müller-Oerlinghausen with collaboration with IGSLI).

1. sdělení: Lithium – základ udržovací léčby (Lithium – a cornerstone of maintenance) W. T. Nolen (Dánsko)

Lithium bylo registrováno pro udržovací léčbu BP v 70. letech minulého století na základě randomizovaných placebo kontrolovaných studií s relativně malým počtem pacientů (n = 205). Od té doby byly realizovány další

kontrolované studie a výsledky byly podrobeny metaanalýze (Geddes J. et al., 2004). Z 300 sdělení srovnávajících lithium s placebem bylo nakonec zahrnuto 5 randomizovaných kontrolovaných studií. Metaanalýza ukázala, že lithium se signifikantně liší od placebo v prevenci jakékoliv epizody a účinnost v prevenci manické epizody je razantnější. Z těchto 5 studií pouze v jedné, srovnávající lithium, valproát a placebo, nebyly aktivní látky účinnější než placebo, zřejmě díky metodologickým nedostatkům (Bowden C. et al., 2000). Novější studie opět potvrdily účinnost lithia a také jeho superioritu nad valproátem.

Ve studii srovnávající lithium, quetiapin a placebo byly aktivní látky účinnější než placebo, quetiapin byl lepší v prevenci depresí, lithium mánie (Weisler R. H. et al., 2011).

V randomizované otevřené studii srovnávající kombinaci valproátu a lithium oproti monoterapii byla kombinaci a monoterapie lithiem účinnější v prevenci rozvoje nové epizody než monoterapie valproátem (Geddes JR et al., 2010). Ve farmakoepidemiologické dánské studii zahrnující pacienty poprvé diagnostikované s BD a následně léčené lithiem (n = 4 268) nebo valproátem (n = 719) bylo zjištěno, že lithium bylo spojeno s menším počtem hospitalizací, s menším výskytem přesmyků a menší nutností přídatné léčby psychotropními látkami (Kessing LV. et al., 2011). Na základě post-hoc analýzy se ukázalo, že hladiny lithia při udržovací léčby by měly být $\leq 0,6$ mE/l. (Nolen W. A. et al., 2013).

2. sdělení: Li v dlouhodobé léčbě, metodologické problémy (Lithium in long-term treatment, methodological issue). C. M. Licht (Dánsko)

Po více než 50 letech zůstává lithium hlavní léčbu BD. Autor se soustředil na metodologické aspekty studií hodnotících účinnost udržovací léčby BD lithiem v nejnovějších doporučených postupech WFSBP (World Federation of Societies for Biological Psychiatry, Světové federace společností pro biologickou psychiatrii, WJBP, 2013) v dlouhodobé léčbě. Důkaz účinnosti je kategorizován do 6 úrovní (A–F, A je nejvyšší). Udržovací léčbu dělí dle typu studií (obohacená vs. neobohacená studie, tj. zařazení reaktori na akutní léčbu, či nikoliv), zda se jednalo o studie pokračovací, nebo s vysazením předchozí léčby, a dále rozlišují relaps a rekurenci. Přednášející dále hovořil o 5 klinických situacích, kdy podáváme lithium: 1. pokračování úspěšné akutní léčby, 2. s lithiem začínáme po odeznění akutní léčby jiným lékem, pokud má tento nežádoucí účinky nebo není účinný, 3. podávání „z prostředku“, 4. u potenciálních lithiových responderů (dle fenotypu – cyklus M-D, ev. genotypu), 5. pokud ostatní léčba selhala v monoterapii nebo jako přídatnou léčbu. Pouze lithium má v udržovací, dlouhodobé léčbě úroveň důkazů účinnosti A na základě pokusů s neobohaceným vzorkem nemocných. Navíc lithium ve srovnání s placebem, na rozdíl od ostatních léků, neprofitovalo z efektu vysazení v placebo skupině. Toto významně rozšiřuje klinickou použitelnost výsledků z lithiových studií.

3. sdělení: Personalizovaná léčba bipolární poruchy (Personalized treatment for BD, ConLiGen). T. Schultze (Německo)

Autor se nejprve soustředil na problematiku CYP (cytochrom P450). Farmakogenetické testy na CYP mohou

identifikovat rizikové pacienty, ale nejsou užívány. Zatím není jasný důkaz profitu molekulárně personalizovaného léčebného přístupu.

Farmakogenetika lithiových responderů

Lithium zůstává hlavním lékem v dlouhodobé léčbě. Reakce na lithium je variabilní. Kolem 30 % léčených má méně epizod, zatímco kolem 20 % dostatečně nereaguje. Farmakogenetických studií zaměřených na lithium je málo, s malými počty nemocných a rozdílně definovanou odpovědí. Identifikace genetických markerů lithiové odpovědi by byla cenným přínosem pro léčbu a pomohla by objasnit biologický mechanismus účinku lithia. Proto bylo založeno mezinárodní konsorcium pro genetiku lithia ConLiGen (International Consortium on Lithium Genetics www.ConLiGen.org), genetická databáze lithiových responderů, Schultze T., 2010).

ConLiGen nyní zahrnuje více než 1000 Američanů a Evropanů léčených lithiem pro BD; všichni mají zhodnocenou lithiovou odpověď pomocí Alda Scale, 11bodové škály (Grof P., 2002). Tato hodnotí klinické zlepšení, které lze přičíst lithiu, bere v úvahu historii a frekvenci epizod, trvání léčby, adherenci k léčbě a současnou léčbu. U celého souboru byla provedena genotypizace, která ukázala na možnou úlohu genu kódujícího bikarbonátový transportér v plexus chorioideus (SLC4A10). Tento hraje roli v iontovém složení intersticiální tekutiny v mozku a v regulaci intracelulárního pH neuronů, což může být součástí mechanismů účinku lithia v CNS. V současné době byla databáze rozšířena o nemocné z Asie a počet zahrnutých jedinců se blíží 3000.

Doporučené postupy pro bipolární poruchu (Guidelines for BD)

1. sdělení: Od důkazů k doporučeným postupům – je most stále v nedohlednu? (From evidence to treatment guidelines for BD – a bridge to far?). A. Young, K. Fountoulakis (UK, Řecko)

V současné době máme řadu důkazů týkajících se léčby mánie, ale limitované důkazy pro léčbu akutní deprese a udržovací léčbu. Přednášející krátce shrnul problematiku udržovací léčby některých málo zkoumaných subpopulací, konkrétně léčbu smíšených epizod, rychlých cyklérů a farmakorezistence. Pro udržovací léčbu smíšených epizod je doporučována kombinace quetiapinu + lithium/valproátu, resp. ziprasidon + lithium/valproát. U rychlých cyklérů je doporučována kombinace lithia a karbamazepinu, která je lepší než monoterapie. Nutno vzít v úvahu, že stav pacienta se často a rychle mění. Pro udržovací léčbu rezistentních pacientů nejsou přesvědčivá data, ukazuje se, že kombinace lithia a lamotriginu je lepší v prevenci deprese. Farmakoepidemiologické studie poukazují na rozdílnou preskripci mezi zeměmi, což je dáno rozdílnými možnostmi a pravidly.

2. sdělení: Doporučené postupy CANMAT (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments) / ISBD (International Society for Bipolar Disorders) pro bipolární poruchu: vývoj a aktualizace z r. 2013 (CANMAT/ISBD

guidelines for bipolar disorder: a constant evolution – 2013 update). R. Milev (Kanada)

Předchozí doporučené postupy CANMAT vyšly v r. 2005, 2007 a 2009 (zodpovědný autor Yatham), nyní byly updatovány, publikovány a jsou dostupné na webových stránkách www.canmat.org. Je zajímavé, že pouze doporučené postupy CANMAT mají zahrnutou položku nedoporučované farmakoterapie.

Léčba akutní mánie

Léčebné postupy zůstávají téměř stejné, tj. lithium, valproát a některá atypická antipsychotika zůstávají první volbou. K první volbě přibyla monoterapie asenapinem a paliperidonem ER a dále asenapin jako přídatná léčba. Jako druhá volba zůstává karbamazepin a elektrokonvulzivní terapie, lithium + valproát. Nově je přidán haloperidol.

Léčba akutní bipolární deprese

Jako první volba nadále zůstává monoterapie lithiem, lamotriginem a quetiapinem, nebo kombinace olanzapinu + SSSRI, nebo lithium/valproát + SSRI/bupropion. Měli bychom se vyhnout venlafaxinu a TCA (tricyklická antidepresiva). Otázka podávání antidepresiv je nejvíce kontroverzní. V rámci druhé volby byl nově uveden lurasidon v monoterapii nebo jako přídatná léčba (lurasidon/lamotrigin + lithium/valproát). Antidepresiva podáváme nejčastěji, nemáme však dostatečné důkazy o jejich účinnosti. U bipolární poruchy typu II u deprese je nově jako první volba uveden quetiapin, jako druhá volba kombinace quetiapin + lamotrigin.

Udržovací léčba

První volbu představuje lithium, lamotrigin, valproát, olanzapin, quetiapin, aripiprazol, dlouhodobě účinkující injekční risperidon a ziprasidon jako přídatná léčba.

3. sdělení: Léčba komorbidní úzkostné poruchy (Management of anxiety disorder comorbidity with BD – a CANMAT Task force). A. Schaffe (Kanada)

Epidemiologické a klinické údaje konzistentně udávají negativní vliv anxiety u nemocných s BD. Úzkostné poruchy tvoří nejčastější komorbiditu u BD, avšak doposud není větší shoda v tom, jaký je nejlepší léčebný přístup. Autor podává přehled o této problematice, tak jak byla shrnuta v rámci skupiny (CANMAT). Dle DSM-5 je úzkostná porucha u BD kvalifikována jako specifický faktor. Léčba komorbidní úzkostnou poruchou i jinými komorbiditami uvedena na webových stránkách www.canmat.org.

1. úroveň důkazů účinnosti (≥ 2 RCT) má quetiapin, olanzapin, 2. úroveň (1 RCT) valproát, lamotrigin, SSRI, olanzapin + fluoxetin, 3. (otevřené studie) gabapentin, lithium, risperidon, aripiprazol, 4. úroveň (kazuistiky, názory) benzodiazepiny a pregabalin.

Jako první volba je doporučován gabapentin a quetiapin, jako druhá volba valproát, lamotrigin, SSRI, olanzapin a kombinace olanzapin + fluoxetin. Třetí volbou zůstává lithium, risperidon, aripiprazol, pregabalin a benzodiazepiny. Z psychoterapie profitují více pacienti s komorbidní úzkostí, 1. volbou je kognitivně-behaviorální terapie.

Zánětlivé markery – nová terapeutická výzva u bipolární poruchy (Inflammatory markers and new therapeutic challenge in bipolar disorder)

1. sdělení: Rozdíly ve výskytu zánětlivých markerů v průběhu mánie a deprese (The difference in altered inflammatory markers throughout acute episode between bipolar mania and depression). S. Y. Tsai (USA)

BD spojená s chronickým zánětem. Aktivace zánětlivé odpovědi u bipolární deprese, mánie a velké deprese se může lišit. Identifikace „state“ a „trait“ biomarkerů zřejmě reprezentuje rozdílné patofyziologické procesy u BD a velké deprese, pomůže diagnostice a poskytne biologické cíle pro vývoj nové léčby.

U mánie nacházíme více zánětlivých změn než u bipolární deprese. Řada studií prokázala signifikantní zvýšení cytokinů, pro- i protizánětlivých. Avšak výsledky zůstávají inkonzistentní pro heterogenitu mezi studii, nedostatečnou standardizaci, chybění kontrol a krátkou dobu sledování.

Periferní zánětlivý marker by měl souviset s patofyziologickými mechanismy, které hrají roli v rozvoji, projevech a průběhu BD. Srovnáním hladin periferních zánětlivých markerů mezi zdravými kontrolami a bipolárními pacienty v různé fázi bipolární deprese bylo nalezeno přetrvávání vysoce senzitivního C reaktivního proteinu (hs-CRP), IL-1RA („interleukin-1 receptor antagonist“), sTNF-R1 („soluble tumor necrosis factor receptor 1“) a sIL-2R („soluble IL-2 receptor“) na rozdíl od na stavu závislého zvýšení u mánie. Dále pouze produkce sIL-2R se zdá být spojeno s patofyziologií bipolární deprese a nezávisí na hladinách inzulínu a leptinu. Na rozdíl od velké deprese nebyla zjištěna alterace sIL-6R („soluble IL-6 receptor“).

2. sdělení: Metabolismus jednoho uhlíku a bipolární porucha (One carbon metabolism and bipolar disorder). H. S. Baek (Korea)

Metabolismus jednoho uhlíku se týká hlavně folátu, který je donátorem uhlíku. Autor shrnuje folátový metabolismus, možný mechanismus účinku, vztah k BD a jeho terapeutický potenciál na základě relevantních článků publikovaných do r. 2012 a uvedených v PubMed a Cochranově knihovně.

Folát (kyselina listová)

Folát je jedno z nejvíce užívaných nutraceutik (označení pro přípravky obsahující určité složky výživy obvykle přírodního původu, které mají či se u nich předpokládají biologické účinky a příznivé působení na lidský organismus) při léčbě poruch nálady. Nutraceutika se používají jako doplněk běžné výživy. Důvodem jejich konzumace jsou zásady zdravé výživy, prevence některých chorobných stavů či doplněk jejich léčby (nemoci srdce a cév, obezita a různé poruchy metabolismu, snížení imunity, poruchy paměti aj.). Význam má i působení reklamy. Patří sem např. karnitin, koenzym Q, aminokyseliny, speciální oligosacharidy, laktobacily, některé mastné kyseliny (např. omega-3), antioxidanty, vitaminy a další.

Folát

Folát je ve vodě rozpustný vitamin B9. Folát je podstatný kofaktor, který hraje roli v metylačních reakcích podstatných pro syntézu monoaminů a regulaci homocysteinu (aminokyselina vznikající při normálním metabolismu u lidí a jiných savců z metioninu, pomocí vitaminů B, zvláště B₆, B₁₂, kyseliny listové, odbourává se na cystein). U poruch nálady nalézáme snížené hladiny folátu a metylfolátu (biologicky aktivní forma folátu) v séru a červených krvinkách, snížení je spojeno se špatnou reakcí na antidepresiva a vysokou rekurencí. Lamotrigin a valproát, běžně užívané stabilizátory nálady v léčbě BD, mohou potenciálně interferovat s folátovým a homocysteinovým metabolismem a snižovat hladiny folátu. Valproát také zvyšuje hladiny homocysteinu (na rozdíl od lamotriginu). Bylo zjištěno spojení mezi genetickým polymorfismem metylfolátu a psychickými poruchami.

Pro suplementaci u poruch nálady používáme folát (kyselinu listovou), lepší je L-metylfolát (vyšší biologická dostupnost). U depresivní poruchy byla prokázána účinnost folátu jako přídatné léčba u depresivní poruchy dle Cochranova přehledu (Taylor, 2009). U BD byly s folátem provedeny 2 studie, ve kterých došlo ke snížení symptomatiky. Folát lze tedy považovat za vhodné adjuvans u poruch nálady a při podávání stabilizátorů nálady, které vedou k nedostatku folátů.

Biologicky aktivní forma folátu, která nevyžaduje biochemickou konverzi, by mohla být účinná v léčbě BD. Mohla by potenciálně korigovat stabilizátory nálady navozený funkční nedostatek folátu, normalizovat syntézu monoaminů a zlepšit průběh onemocnění.

3. sdělení: Nedostatek vitamínu D u bipolární poruchy (Vitamin D deficiency in bipolar disorder). S. S. Cha (USA)

Přednáška shrnuje metabolismus vitamínu D, úlohu vitamínu D v mozkových funkcích a vztah mezi psychickými poruchami a vitamínem D.

Nedostatek vitamínu D je problémem v řadě zemí. Většina lidských tkání a buněk má receptory pro vitamin D a 1 alfa hydroxylázu. Aktivní forma vitamínu D vzniká dvojitou hydroxylací – první hydroxylací vzniká kalcidiol, druhou hydroxylací enzymem 1 alfa hydroxylázou vzniká aktivní forma kalcitriol. Zdroje vitamínu D tvoří sluneční osvit, strava bohatá na vitaminy, nebo suplementace vitamínovými přípravky. Vitamin D je produkován v kůži, v játrech je hydroxylován na kalcidiol, hydroxylace v ledvinách vede ke vzniku aktivní formy, která účinkuje hlavně v kostech, zažívacím traktu a na příštítných tělískách, kde inhibuje tvorbu parathyroidálního hormonu. Některé průřezové studie naznačují, že jeho nízké sérové hladiny jsou signifikantně spojeny se schizofrenií a deprezí. Vitamin D může hrát významnou roli v synaptogenezi, synaptické plasticitě, kalciového přenosu signálu, syntéze neurotransmiterů a ve vývoji mozku.

Vitamin D překračuje cévně mozkovou bariéru, ale může být syntetizován v mozku. Receptory pro vitamin D se nacházejí na neuronech a buňkách glie v mnoha oblastech mozku včetně prefrontálního kortexu, hipokampu, cingulárního gyru, talamu, hypotalamu a substantia nigra, což může mít dopad v patofyziologii schizofrenie a deprese.

K úlohám vitamínu D v mozku patří produkce syntézy limitujících enzymů pro dopamin, tj. tyrosin hydroxylázy, dále má vliv na vývoj mozku, interferuje s kalcielem, stimuluje neurotrofní faktory, má vliv na imunoregulaci a kontrolu volných radikálů. Je zajímavé, že zvýšený výskyt schizofrenie byl zjištěn u imigrantů tmavé pleti, u dětí narozených v zimě a ve městech, u novorozenců s nízkými hladinami 25 hydroxyvitaminu D3 (aktivní metabolit).

U deprese byly výsledky inkonzistentní, ale nízké hladiny jsou považovány za rizikový faktor pro rozvoj deprese a naopak deprese je rizikový faktor pro nedostatek vitamínu D. Vitamin D může být zprostředkujícím faktorem mezi omega 3 mastnými kyselinami a depresí. U BD nebyly dosud provedeny randomizované kontrolované studie.

Přednášející uvedl vlastní studii zabývající se srovnáním hladin vitamínu D u nemocných s psychickou poruchou s hladinami u zdravých kontrol. Zjistil, že sérové hladiny vitamínu D u schizofrenie, BD a deprese byly nižší než u kontrol. Nenalezl rozdíly mezi sledovanými diagnostickými skupinami a jednotlivými subtypy BD a současným stavem nálady. Nedostatek vitamínu D u BD může mít vliv na výskyt osteoporózy související s léčbou a výskyt komorbidit. Nedostatek vitamínu D není specifický pro BD, jsou však nutné další studie.

V diskusi zaznělo, že foláty a vitamin D by se měly rutinně podávat u deprese, protože mohou zlepšit průběh, i když efekt je marginální. Totéž je např. s fyzickým cvičením.

Glutamatergní systém u bipolární poruchy – od etiologie k léčbě (Glutamatergic system in bipolar disorder. From etiology to treatment).

1. sdělení: Zobrazovací studie zaměřené na glutamatergní abnormality u bipolární poruchy (Neuroimaging studies of glutamate abnormalities in bipolar disorder). D. Ongür (USA)

U BP byla prokázána řada abnormalit v neurotransmisí. Některé (poměr glutamin/glutamát) souvisí s aktuálním stavem, tj. s rozvojem mánie, deprese nebo jsou přítomny v euthymii, jsou považovány za marker vulnerability (např. hladina glutaminu) které se nemění s klinickým stavem.

V tomto sdělení autor shrnul důkazy pro glutamatergní abnormality u BD a soustředil se na studie s použitím magnetické rezonanční spektroskopie (MRS), která poskytuje jedinečné okno do chemie mozku neinvazivní metodou in vivo. Poměr glutamin/glutamát je zvýšen u mánie. Riluzol byl úspěšně zkoušen v léčbě bipolární deprese při součas-

ném sledování poměru glutamin/glutamátu a NAA, neuronálního markeru. Riluzol významně snižoval glutamatergní transmisí.

2. sdělení: Genetika glutamatergního systému u BD (Genetics of glutamatergic system in bipolar disorders) K. Altinbas (Turecko)

Základní etiologie BD zůstává nejasná. Nedávné mozek zobrazující studie a posterem studie poskytly informace o glutamatergní dysfunkci u BD. Bylo zjištěno, že hladiny glutamátu, excitačního neurotransmiteru, jsou vyšší u deprese a mánie ve srovnání se zdravými kontrolami. Tato zjištění stimulovala výzkumníky, aby se zaměřili na geny související s glutamatergním systémem, nadějně je studium genů, které kódují glutamátové receptory a metabolismus glutamátu. Sekvencování exonů komplexu glutamátového receptoru ukázalo na překrývání BD a schizofrenií. Řada léků užívaných jako stabilizátory nálady, jako je např. litium, valproát a lamotrigin, mají vliv na glutamatergní systém, proto lze očekávat, že farmakogenetické studie zaměřené na nové geny související s glutamatergním systémem může vést k vývoji nových léků.

3. sdělení: Glutamát v léčbě bipolární poruchy (Glutamate and treatment of bipolar Disorder). M. Alda (Kanada)

Nedávno začala být zkoumána úloha glutamátu v léčbě BD. Např. ketamin, NMDA antagonist, je účinný nejen u unipolární, ale také u bipolární deprese. Bylo zjištěno, že lithium, prototyp stabilizátoru nálady, zvyšuje vychytávání glutamátu v synaptické šterbině, což je možný mechanismus zodpovědný za jeho neuroprotektivní efekt. Nedávno byla dokončena studie s metylenovou modří jako přídatnou léčbou u BD. Autoři proto vyslovili hypotézu, že metylenová modř může zlepšovat reziduální symptomatiku a kognici u BD.

Lithium snižuje glutamatergní přenos signálu, zabráňuje glutamatergní toxicitě.

Metylenová modř je inhibitor NO-syntázy (zodpovědné za tvorbu oxidu dusnatého, který vede k následné tvorbě sekundárních posílů). Přednášející prezentoval výsledky vlastní studie s metylenovou modří u nemocných s reziduální depresivní symptomatikou léčených lamotriginem.

37 pacientů se podílelo na 6měsíční dvojité slepé, zkřížené studii srovnávající metylenovou modř v dávce 195 mg denně s placebem. Aktivní léčba byla dobře tolerována, zlepšila depresi a úzkost a vedla k malému zlepšení výkonu verbální paměti.

Zpracovala prof. MUDr. Eva Češková