

## konference

## KONFERENCE CINP 2017

Praha 20.–22. 7. 2017

Ve dnech 20.–22. 7. letošního roku proběhla v pražském hotelu Grandion tematická konference CINP (Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum) na téma farmakorezistentní deprese (treatment resistant depression, TRD). Prezidentem a hlavním organizátorem akce byl profesor Kasper, zvolený prezident CINP pro další funkční období. Program byl nabitý a obsazení hvězdné. Bohužel tato akce proběhla bez větší aktivní spoluúčasti korespondující organizace CINP, České neuropsychofarmakologické společnosti (ČNPS). Jen pro zajímavost pro mladší generaci, CINP byl založen v r. 1957 a v r. 1958 proběhl první kongres, který se zabýval převážně problematikou prvního antipsychotika chlorpromazinu, jenž zůstal v našem armamentáriu dodnes. První naše psychofarmakologická konference proběhla v bývalém Československu dokonce o několik měsíců dříve, v r. 1958, kdy byla založena i ČNPS. U jejího zrodu stáli Karel Náhunek, Oldřich Vinař a další. Jeden z pravidelně pořádaných kongresů CINP (každý druhý rok) byl uspořádán v Praze a v Brně byl uspořádán regionální kongres CINP pro země východní a střední Evropy. Pokud jde o členství CINP, vždy jsme měli několik individuálních členů a v této tradici pokračujeme.

*Úvodní sympozium o léčbě TRD* – M. Thase hovořil o augmentaci brexpiprazolem, který je parciálním agonistou dopaminových receptorů (podobně jako aripiprazol) a je v této indikaci FDA registrován. U nás zatím dostupný není. K. Vanoover se věnoval lumateperonu (ITI007), novému antipsychotiku (AP) s jedinečným farmakologickým účinkem. Lumateperon je antagonistou serotoninových 5-HT<sub>2</sub> receptorů, inhibítorem zpětného vychytávání serotoninu a modulatorem dopaminových a glutamatergických receptorů a působí selektivně v mezolimbickém a mezkortikálním systému. Je řazen do oblasti intracelulární terapie. Snášelnost je podobná jako u placebo. Byl úspěšně zkoušen u schizofrenie s komorbidní depresí; z toho vyplývá, že by měl být účinný i u TRD. V současnosti probíhají dvě dvojité slepé kontrolované studie s tímto preparátem u bipolární deprese, v monoterapii a v kombinaci se stabilizátory nálady.

T. Svensson z Karolinska Institutu (byl v minulosti prezidentem CINP) upozornil, že atypická AP sdílí schopnost uvolňovat dopamin v prefrontálním kortexu, což souvisí s kognicí. Zabýval se quetiapinem, který je jako klozapin úspěšný u deprese v monoterapii. Antidepresivní efekt zřejmě souvisí s jeho metabolitem norquetiapinem. Augmentace atypickými AP má rychlý nástup účinku,

působí přes zvýšení dopaminu a serotoninu a nepřímo také glutamátu. Uvedl klasickou úspěšnou augmentaci fluoxetinu olanzapinem, dále augmentaci escitalopramu asenapinem (asenapin je podobný klozapinu) a brexpiprazolem. Zmínil se také o lumateperonu. Zkoumána byla augmentace atypických AP u bipolární deprese.

*Sympozium zaměřené na endofenotypy TRD* – S. Kasper se věnoval výsledkům Evropské skupiny pro studium TRD (European Group for the Study of Resistant Depression, GSRD), která se dlouhodobě zaměřila na predikci léčby a prognózy TRD (Kautzsky et al., 2015). Nejprve byla zkoumána kombinace 8 klinických faktorů a 12 jednonukleotidových polymorfismů (single nucleotide polymorphisms, SNP). 3SNP a nepřítomnost melancholických rysů byly spojeny s terapeutickou odpovědí. V nejnovější publikované studii se autoři zaměřili na potenciální klinické, demografické a psychosociální prediktory léčebného efektu (dosažení remise, tj. celkové skóre HDRS < 8) u pacientů s TRD (přinejmenším dvě neúspěšné antidepresivní kúry s adekvátní dávkou a délkou podávání) s využitím strojového učení (Kautzsky et al., 2017). Nejvýznamnějšími prediktory efektu léčby byly trvání mezi první a poslední depresivní epizodou, věk a reakce při první antidepresivní léčbě, suicidalita, melancholie, počet prodělaných epizod, výchova, vzdělání a komorbidita s diabetem, poruchou štítné žlázy a panickou poruchou. Při využití uvedené sofistikované analýzy byl poměr úspěšnosti 0,737 pro predikci TRD a 0,850 pro predikci remise, což je výrazně úspěšnější predikce, než jaké lze dosáhnout klinickým usudkem.

Zajímavé bylo sdělení M. Furey (výzkumnice firmy Janssen) o biomarkerech u TRD. Zaměřila se na koreláty neuroplasticity a lékové odpovědi ketaminu, získané pomocí polysomnografie a funkční magnetické rezonance (fMRI). Výsledky prokázaly zvýšení neurotrofního faktoru („brain-derived neurotrophic factor“, BDNF) a podporují hypotézu, že antidepresivní efekt ketaminu je spojen se synaptickou plasticitou. BDNF by tak mohl být kandidátem na marker lékové odpovědi.

*Sympozium o významu glutamatergního systému v léčbě TRD* – v prvním sdělení se S. Popoli zabýval vlivem ketaminu na narušenou neuroplasticitu. Ketamin je antagonist NMDA receptorů. Jeho efekt je závislý na dávce – subanestetické dávky zvyšují hladiny glutamátu v prefrontálním kortexu. Efekt také souvisí se závažností deprese. U závažné nebo středně těžké deprese byla dávka 0,5 mg ketaminu intravenózně úspěšnější než placebo (midazolam). Zmínil se o dalších antagonistech NMDA receptorů, které jsou v různých fázích klinického zkoušení, neselektivních i selektivních (pro podjednotku NMDA receptorů, NR2B), např. lanicemínu (produkt AstraZeneca), memantinu, traxoprodilu.

K. Hashimoto se zabýval rozdíly mezi S a R enantioméry ketaminu. Firma Janssen vyvinula esketamin, který je mocnější v preklinických studiích než ketamin. Rychlý efekt antagonistů NMDA receptorů je vysvětlován mTOR dependentní tvorbou synapsí. mTOR („mammalian target

of rapamycin“ – vděčí za název tomu, že je silně inhibován rapamycinem, látkou, která byla poprvé izolována z houby pocházející z Velikonočního ostrova Rapa Nui) je protein-kináza (serin/threonin) s klíčovým významem pro větší počet nitrobuněčných procesů spojených s buněčným růstem a proliferací. Ovlivňuje expresi řady genů. Pozitronová emisní tomografie (PET) prokázala, že S ketamin uvolňuje více dopaminu než R ketamin. Naproti tomu ve zvířecím modelu je efekt R ketaminu zřejmě větší a u pacientů nevede k behaviorálním abnormitám. Závěrem uvedl, že je nezbytné provést kontrolované studie srovnávající oba enantiomery.

M. Zarate se také soustředil na ketamin a další vývoj podobných látek. Uvedl, že na poruchy nálady se lze dívat jako na narušení homeostázy (které vede v extrémních případech na jednom pólu k úzkosti, na druhém k emočnímu oploštění) s následkem porušené plasticity a synaptické dysregulace. Ovlivnění plasticity je pro antidepresivní účinek ketaminu klíčové. V současné době probíhá studie s rychle účinkujícími antidepresivy (AD), ve které je sledována a řada různých parametrů. Předběžné výsledky s magnetoencefalografií (MEG, měří neuronální oscilace různých frekvenčních pásem) ukázaly vztah gamma pásma k antidepresivnímu efektu. Možný nový přístup mohou představovat metabolity ketaminu, např. norketamin, který má antipsychotický potenciál s minimem nežádoucích účinků.

*Plenární přednáška J. Krystala k problematice rychle účinkujících AD* – AD mají relativně malý efekt (vedou k remisi u 30 % léčených) a pomalý nástup účinku. U 60 % je lékové odpovědi dosaženo po čtyřech týdnech, remise do dvou měsíců. AD poskytují limitovanou protekci vůči relapsům (na AD 33 % relabuje, na placebo 46 % v průběhu šesti měsíců, tj. 13% rozdíl; Guergieva, 2017). Podobné trajektorie relapsů na AD a placebo naznačují, že nelze předpokládat specifický efekt vysazení AD na výskyt relapsů a kontinuální léčba poskytuje pouze mírnou ochranu proti relapsu. Dále nastoluje otázku, zda deprese je výsledek deplece monoaminů a poukazuje na přesun zájmu ze serotoninu na glutamát. V popředí zájmu je ketamin. Všechny provedené studie s ketaminem jsou pozitivní, reakce přetrvává dny až týdny. Provedené metaanalýzy ukazují účinnost u TRD a suicidalitu. V kontrolovaných studiích byl nacházen konzistentně lepší efekt ketaminu než midazolamu. Dávky mohou být rozdílné při aplikaci různých lékových forem ketaminu. Pro klinickou praxi bude nepochybně zajímavá jeho účinnost u suicidálních pacientů, nemocných nereagujících na elektrokonvulzivní terapii a závažných bolestivých stavů. Některá data naznačují pozitivní vliv na kognici a také máme nadějně předběžné výsledky u posttraumatické stresové poruchy. Ketamin a další jemu podobné látky nabízí nové indikační možnosti, např. indukci remise (může vést ke zkrácení hospitalizace) a prevenci suicidia. Není dořešena optimální frekvence udržovací léčby (1–4krát měsíčně?). Stres snižuje růst dendritických trnů, ketamin naopak zvyšuje synaptickou konektivitu.

*Symposium věnované psychofarmakoterapii a mozkové stimulaci u TRD* – P. Blier se zabýval svým oblíbeným tématem, kombinací AD. Zatím není jasné, zda kombinace AD je vhodná od počátku léčby, nebo zda je výhodnější další AD přidat při nedostatečném efektu prvního. Výsledky provedených kontrolovaných studií jsou inkonzistentní.

M. Fava shrnul nové přídavné strategie u TRD včetně agonistů dopaminu (ropinirol). G. Perides zdůraznil nezpochybnitelnou úlohu EKT a Schlaepfer ujasnil současné postavení všech dostupných neurostimulačních metod v léčbě TRD.

*Symposium zaměřené na molekulární mechanismy léčby* – D. Rujescu se věnoval molekulárním mechanismům odolnosti („resilience“) CNS. Definoval ji jako schopnost rychlého zotavení. K jejím preventivním faktorům řadí kognitivní flexibilitu, optimismus, dostatečné sociální sítě, fyzickou zdatnost, efektivní regulace stresové osy, dobře fungující prefrontální kortex. Odpověď jednotlivců na stres a trauma se velmi liší. Geny se nestarají o operacionalizovanou klasifikaci. Kandidátní geny spojené s rozvojem velké depresivní poruchy (MDD), konkrétně gen pro serotoninový transportér a BDNF, byly zklamáním. V současné době asi 20 kandidátních genů přineslo pozitivní výsledky, ale pozorujeme jejich značné překrývání u jednotlivých nosologických jednotek. Např. některé geny jsou současně spojeny s MDD, bipolární poruchou a schizofrenií. Nejvyšší korelace byly zjištěny mezi schizofrenií a bipolární poruchou (0,68), střední mezi MDD a schizofrenií, dále s hraniční poruchou osobnosti. Roli hraje neuroticismus, který je silně negativně asociován s anxiétou. Nové studie ukazují na vysoké vzájemné korelace mezi MDD, anxiétou, neuroticismem a schizofrenií.

Další sdělení A. Frazera vyzvedlo roli hippocampu u nových antidepresivně působících látek. Ketamin účinkuje na glutamatergní a gabaergní neurony; blokuje NMDA receptory, následně aktivuje AMPA receptory a v konečném důsledku zvyšuje BDNF aktivaci Trk B receptorů. I když CNS je velmi komplexní z hlediska strukturální a funkčního propojení, pro antidepresivní efekt ketaminu je důležitý hlavně hippocampus a mediální prefrontální kortex. Z nových hippocampus selektivních látek zmínil parciální agonisty 5HT<sub>4</sub> receptorů a negativní alosterické modulatory podjednotky alfa 5 GABA<sub>A</sub> receptoru.

R. Lanzenberger se zabýval zobrazováním systémů relevantních u MDD. Začal citátem Tolstého „Všechny šťastné rodiny jsou podobné, každá nešťastná rodina je nešťastná svým vlastním způsobem“. Což platí přeneseně pro nereagující pacienty. Nález ziskán pomocí funkční magnetické rezonance v klidovém stavu naznačují její využití pro predikci odpovědi na léčbu. Více se věnoval serotonergnímu systému a jednotlivým podtypům serotonergních receptorů. Optimální je multimodální přístup, kdy systém zkoumáme z různých aspektů (strukturálních funkčních, neurochemických) a používáme současně různé zobrazovací metody.

V posledním sdělení J. Mann (byl již dříve v ČR, např. přednášel problematiku sebevraždnosti z biologického pohledu na psychofarmakologické konferenci v Lázních Jeseníku v r. 2002) soustředil pozornost hlavně na nález post mortem u MDD zaměřené na serotonin. U MDD je narušeno uvolňování serotoninu v mozkovém kmeni, menší množství serotoninového transportéru znamená nižší aktivita serotoninu. Je zajímavé, že u nemedikovaných depresivních pacientů, u pacientů v remisi a příbuzných prvního stupně se nachází vyšší vazebná kapacita 5HT<sub>1A</sub> autoreceptorů. Všechny tyto nález podporují představu o alteraci serotoninového systému u MDD.

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.