

Nové možnosti léčby depresivní a schizofrenní poruchy

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3,4}

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KNP LF University Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

V medicíně jsou dvě možnosti, jak zlepšit poskytovanou léčbu: hledat nové léčebné možnosti a optimalizovat stávající. Optimalizace léčby zahrnuje nejen praktický nástroj, jako je terapeutické monitorování léků, ale také dodržování obecných trendů v běžné klinické praxi. U depresivní poruchy zůstává výzvou farmakorezistentní deprese. Slibná je změna na nová, multimodální/multifunkční antidepresiva a augmentace novými atypickými antipsychotiky (aripiprazol, brexpiprazol). Dále dostáváme stále více důkazů o účinnosti a bezpečnosti přídatné léčby nutraceutiky. Nový velmi studovaný přístup představuje ketamin a opioidy. Pokroky v technologiích a nové znalosti o dysfunkčních nervových okruzích a neuroplasticitě vedly k vývoji různých nových neuromodulačních technik, které jsou užívány častěji jako přídatná léčba. Základním kamenem léčby schizofrenie zůstávají antipsychotika. V současné době jsou dostupné dva nové parciální dopaminové agonisté, brexpiprazol a cariprazin. I když mechanismus jejich účinku je podobný, liší se ve farmakologickém profilu. Nové léčebné možnosti, zatím nedostupné pro praxi, zahrnují kanabidiol, glutamátové modulátory a agonisty nikotinových receptorů. Tyto by mohly zlepšit i negativní příznaky a kognitivní dysfunkci.

Klíčová slova: optimalizace léčby, multimodální/multifunkční antidepresiva, parciální dopaminové agonisté, glutamátové modulátory, agonisté nikotinových receptorů.

Novel treatment possibilities in depression and schizophrenia

In medicine, there are two main methods of improving the healthcare provided: seeking new treatment procedures and perfecting (optimizing) the existing ones. Optimization of treatment includes not only practical tools such as therapeutic drug monitoring, but also implementation of general trends in the clinical practice. In depression, treatment-resistance to antidepressive pharmacotherapy represents one of the most important clinical challenges. Switch to monotherapy with new multimodal/multifunctional antidepressants and augmentation with new atypical antipsychotics (aripiprazole and brexpiprazole) may be promising options. Further, current evidence supports utility and safety of adjunctive treatment of nutraceuticals. Novel approaches being studied include ketamine and opioids. Recent advances in technology and emerging knowledge about dysfunctional brain circuits and neuroplasticity have led to the development of different new neuromodulation techniques usually used as add-on therapy. Antipsychotics are still the cornerstone of the current treatment of schizophrenia. Two new partial dopamine agonists, brexpiprazole and cariprazine, are now available in addition to aripiprazole. Although the mechanisms of action are similar, the two agents differ in terms of their pharmacodynamic profiles. New treatment options not yet available include cannabidiol, glutamate modulators and nicotine receptors agonists. These strategies might improve also negative symptoms and cognitive dysfunction.

Key words: optimization of treatment, multimodal/multifunctional antidepressants, partial dopamine agonists, glutamate modulators, nicotine receptors agonists.

Léčba závažných psychických poruch včetně schizofrenní a depresivní poruchy není zcela uspokojivá. Tuto situaci lze řešit maximálním využitím (optimalizací) stávajících možností a hledáním nových. V rámci optimalizace léčby bychom se měli snažit důsledně zavádět obecné principy léčby do klinické praxe. Tyto zahrnují znalost a aplikaci doporučených postupů, kvantifikaci efektu léčby, důslednější spolupráci s lékaři primární péče. Dále je to nepochybně komplexní péče, která spočívá v kombinaci psychofarmakoterapie s psychosociálními intervencemi a monitorováním tělesného zdraví. Velmi aktuální téma je individualizovaná (personalizovaná) léčba. V současné době je dostatek důkazů o tom, že lze zvýšit efektivitu psychofarmakologické intervence posílením pozitivních (stimulující prostředí, sociální interakce, pozitivní očekávání, tělesná aktivita) a redukci negativních (sociální izolace, sedavý způsob života, negativní očekávání) kontextuálních faktorů. Tento přístup zohledňuje interakci lék a prostředí a vychází z poznatků epigenetických studií (1, 2).

V současné době klinický psychiatr volí léčbu na základě individuální psychopatologie, snášenlivosti a individuálního rizikového profilu. Měli bychom však zvažovat také individuální farmakokinetiku. K dispozici máme adekvátní nástroj, terapeutické monitorování léků (TDM). TDM umožňuje nejen monitorování adherence, ale také identifikaci farmakokinetických zvláštností jedince a lékové interakce. V budoucnosti pak nepochybně bude hrát roli farmakogenomika.

Depresivní porucha

Celoživotní prevalence depresivní poruchy je udávána 15 %, roční incidence 7 %. Je nepochybně spojena s nízkou kvalitou života, ztrátou produktivity a vysokou mortalitou. Plné remise, které je nezbytnou podmínkou pro dosažení normálního fungování, dosáhne jedna třetina léčených (3). Pokud podání antidepresiv (AD) první volby, nejčastěji serotonergních AD typu SSRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) není úspěšné nabízí se nám další, nové možnosti.

Multimodální AD

Multimodální AD mají více než jeden mechanismus (modus) účinku (inhibice zpětného vychytávání a aktivita na receptorech), což vede k navazujícímu efektu na vzájemně propojené

neurotransmitterové systémy. Rozdíly mezi dostupnými multimodálními AD jsou dány jejich aktivitou na různých receptorových subtypech, což může vysvětlovat jejich specifický účinek na některé příznaky deprese (např. kognici a úzkost) a jejich charakteristický profil nežádoucích účinků. V léčbě farmakorezistentní deprese však dosud jejich účinnost cíleně zkoušena nebyla. Z AD, která jsou považována za multimodální, je u nás dostupný agomelatin a vortioxetin s preskripčním omezením a bez omezení trazodon v nové formě (Triticco Prolong) umožňující dávkování jedenkrát denně při udržení terapeutického referenčního rozmezí hladin (4, 5). Přehledové práce o těchto AD byly publikovány i v naší literatuře (6, 7, 8).

Látky cílené na glutamátergní systém

Zatímco v posledních dekádách minulého století byl dlouhodobě v popředí zájmu serotonin a dopamin, v posledních letech se pozornost obrací k dalšímu neurotransmiteru, glutamátu. Glutamát je hlavní excitační neurotransmitér CNS. Postsynapticky účinkuje na ionotropních glutamátových receptorech, synaptická koncentrace je dále regulována glutamátovým transportérem. Ketamin je anestetikum s antagonistickou aktivitou na ionotropním glutamátovém receptoru typu N-methyl-D-aspartate (NMDA). Dle nedávno publikovaného přehledu kontrolovaných, randomizovaných studií má intravenózní subanestetická dávka ketaminu rychlý, ale přechodný antidepresivní efekt. Je také spojen s heterogenitou klinické odpovědi a stále dobře nerozumíme základnímu mechanismu jeho účinku (9). Zkouší se také různé formy ketaminu, např. intranazální esketamin.

Opioidy

Opioidy byly užívány před příchodem monoaminergních AD. Máme řadu důkazů o dysregulaci endogenního opioidního systému, avšak klinické užití opioidních agonistů jako AD je limitováno pro riziko rozvoje abúzu a závislosti. Pro překonání těchto problémů opioidních agonistů byla ve Spojených státech vyvinuta kombinace parciálního agonisty mu a kappa receptorů buprenorfinu, a antagonisty mu receptorů samidorfanu. Výsledky placebem kontrolované dvojité slepé studií s touto látkou

ukazují, že modulace opioidního systému může představovat nový přístup v léčbě rezistentní deprese (10).

Psychedelika

Psychedelické látky včetně dietylmidu kyseliny lysergové a psilocybinu, byly užívány v léčbě poruchy nálady a ostatních psychických poruch před jejich prohibicí koncem šedesátých let minulého století. Systematický přehled klinických studií s psychedeliky u pacientů se široce definovanou depresí a pilotní studie s psilocybinem v kombinaci s podpůrnou psychotherapií vyzněly pozitivně. Autoři se domnívají, že terapeutický efekt psychedelik lze teoreticky vysvětlit destabilizací neuronálních sítí s následným „resetováním“ (11, 12).

Nové augmentační strategie

Z augmentačních strategií máme nejvíce předsvědčivých důkazů pro efekt augmentace atypickými antipsychotiky (AP), převážně však pouze při akutní léčbě. Nedávno bylo armamentarium atypických AP, účinných v augmentaci AD, rozšířeno o brexpiprazol. Brexpiprazol je nový parciální dopaminový agonista, zatím není u nás dostupný (13).

Nadějná je augmentace protizánětlivými látkami, nověji antagonisty IL-1 (beta) receptorů u depresivních nemocných se zánětlivými ukazateli (vyšší hladiny C reaktivní ho proteinu, resp. prozánětlivých interleukinů). Byla definována „zánětlivá“ deprese charakterizovaná proděláním traumatu v dětství, rezistencí na AD a zvýšenými hladinami interleukinu-1 (14, 15).

Další možností je augmentace nutraceutiky. Analýza 40 studií ukázala pozitivní a replikované výsledky s S-methyl adenosin metylátem (SAME), methylfolatem, omega-3 a vitamínem D. Tyto látky jsou velmi dobře snášeny. Vysazení pro nežádoucí účinky bylo zaznamenáno u méně než 2 % léčených, nejčastěji se jednalo o gastrointestinální příznaky. Nutraceutika působí synergisticky s AD nebo ovlivňují přídatné biologické aktivity (16).

Z nefarmakologických augmentačních strategií nelze pominout stimulační metody. Elektrokonvulzivní terapie, nejstarší stimulační metoda, je stále používaná a je velmi účinná. Do popředí zájmu se dostávají nové neuromodulační techniky (repetitivní transkraniální magnetická stimulace, stimulace nervus vagus

a přímá mozková stimulace) na bázi znalostí o dysfunkčních neuronálních okruzích a neuroplasticity (17).

Schizofrenie a nové možnosti léčby

Schizofrenní porucha je chronické onemocnění mozku postihující 1 % dospělé populace, tj. zhruba 26 millionů lidí na celém světě. Patří mezi nejvíce zneschopňující a katastrofické choroby dle Světové zdravotnické organizace. Pouze 10 % – 15 % je zaměstnáno na částečný nebo plný úvazek (18). AP zůstává základem farmakoterapie schizofrenie. Dostupná AP dokáže dobře ovlivnit psychotické, avšak relativně málo negativní a kognitivní příznaky.

Antipsychotika

V popředí zájmu zůstává skupina parciálních dopaminových agonistů. V zahraničí jsou již k dispozici dvě nové látky z této skupiny, brexpiprazol a cariprazin. Brexpiprazol má ve srovnání s aripiprazolem 10x vyšší afinitu k serotoninergním 5-HT_{1A} a 5-HT_{2A} receptorům a cariprazin 3–10x vyšší afinitu k dopaminergním D₃ vs. D₂ receptorům. Teoreticky látky s preferenční afinitou k D₃ receptorům mohou mít prokognitivní efekt (19).

Postupně dostáváme do rukou nové formy dlouhodobě účinkujících injekcí AP, např. paliperidon palmitát s možností aplikace každé 3 měsíce. Tyto nabízí vyšší flexibilitu v prodloužení intervalu mezi injekcemi (20).

Další možností vývoje je AP s více mechanismy účinku v jedné molekule podobně jako u AD (multimodální AD). Zajímavý je lumateperon, nový modulátor serotoninové, dopaminové a glutamatergární neurotransmise,

kteřý postoupil relativně nejdále v klinickém zkoušení (21).

Kannabidiol

Nejvýznamějšími komponentami endokannabinoidního systému jsou endokannabinoidy a kanabinoidní receptory typu 1 a 2 (CB₁,₂), na které se tyto molekuly váží. Endokannabinoidy, které organismus vyrábí přirozenou cestou, je možné nahradit látkami obsaženými v konopí. Konopí je užíváno lidstvem od nepaměti. Obsahuje velké množství kanabinoidů, včetně Δ⁹-tetrahydrokanabinolu, který může navodit akutní psychotický stav i deficit kognitivních funkcí. Na rozdíl od toho kanabidiol má antipsychotické vlastnosti. V pilotní studii se ukázal být účinný a dobře tolerovaný. Je zajímavé, že je také parciálním agonistou dopaminových receptorů typu D₂. Před zavedením do klinické jsou však nezbytné další kontrolované studie (22).

Ovlivnění glutamatergního systému

Řada studií potvrdila, že glutamát může hrát podstatnou roli v etiopatogenezi schizofrenie. Byla formulována hypotéza, že schizofrenie je spojena s dysfunkcí glutamatergního systému. Konkrétní role je přičítána hypofunkci NMDA receptorů. NMDA receptor je komplexní molekula s různými vazebnými místy pro endogenní a exogenní ligandy. Nabízí tak řadu možností pro terapeutický zásah. v ovlivnění negativních a kognitivních příznaků byly dlouhodobě zkoumány deriváty aminových kyselin (D-serinu a D-cykloserin), které fungují jako parciální agonisté na glyci-

nové místě, s inkonzistentními výsledky (23). Ke zkoumaným nadějným látkám patří pozitivní modulátory NMDA receptorů, které mají nižší riziko excitotoxicity než jejich agonisté. Metabotropní glutamátové receptory (mGluR) přitáhly pozornost vzhledem k tomu, že mohou modulovat glutamátový tonus a jeho fázické uvolňování jemnějším způsobem než působením na glutamátové ionotropní receptory. Preklinická a klinická data ukazují, že aktivace skupiny II mGluR podtypu mGlu_{2/3} může být účinná. V současné době je naděje vkládána do pomaglumetad methionilu, silného a vysoce selektivního agonisty mGlu_{2/3} (24).

Agonisté nikotinových receptorů

Nemocní se schizofrenií jsou velmi často silnými kuřáky. V postmortem studiích je nacházena alterace alfa-7 podtypu nikotinových acetylcholinových receptorů. Jejich aktivace může vést ke zlepšení negativních a nekonzistentně i kognitivních příznaků (25, 26).

Závěry

Než dostaneme do rukou nové léčebné možnosti, měli bychom optimalizovat současnou léčbu dostupnými psychofarmaky. Rostoucí znalosti o patofyziologii psychických poruch obnovily zájem o v minulosti užívané látky a vedly k vývoji nových, které postupně přichází do klinické praxe. U depresivní i schizofrenní poruchy jsou zkoumány látky ovlivňující především glutamatergní systém.

Podpořeno projektem MŠ CEITEC 2020 (LQ1601)

LITERATURA

- Glick ID, Ellison JM. Improving the practice of clinical psychopharmacotherapy: the process of long-term management for patients and caregivers. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 735–736.
- Rief W, Barsky AJ, Bingel U, Doering BK, Schwarting R, Wöhr M, et al. Rethinking psychopharmacotherapy: The role of treatment context and brain plasticity in antidepressant and antipsychotic interventions. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 60: 51–64.
- Mathers CD et Loncar D, 2006 Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
- Ceskova E. Current pharmacotherapy of depression – focused on multimodal/multifunctional antidepressants. *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 1835–1837.
- Frampton JE. Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs* 2016; 76: 1675–1682.
- Höschl C. Agomelatine – antidepressivum, jež obnovuje cir-

- kadiální rytmy. *Remedia*, 2012; 22: 186–193.
- Mohr P, Melichar T, Knytl P. Vortioxetin: přehled nového antidepressiva. *Psychiatr. Praxi* 2016; 17: 31–32
- Češková E. Účinnost trazodonu v léčbě deprese a poruch spánku. *Farmakoterapie*, 2016; 12: 807–810.
- Xu Y, Hackett M, Carter G, et al. Effect of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacology* 2016; 19: 1–15.
- Fava M, Memisoglu A, Thase ME al. Opioid modulation with buprenorphine/samidorphan as adjunctive treatment for inadequate response to antidepressants: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 499–508.
- Rucker JJ, Jelen LA, Flynn S, Frowde KD, Young AH. Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: a systematic review. *J Psychopharmacol*. 2016; 30: 1220–1229.

- Nichols DE, Johnson MW, Nichols CD. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101: 209–219.
- Citrome L. Brexpiprazole for schizophrenia and as adjunct for major depressive disorder: A systematic review of the efficacy and safety profile for the newly approved antipsychotic-what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. 2015; 69: 978–997.
- Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 31–41.
- Ellul P, Boyer L, Groc L, Leboyer M, Fond G. Interleukin-1beta-targeted treatment strategies in inflammatory depression: toward personalized care. *Acta Psych Scand*. 2016; 134: 469–484.

16. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 575–587.
17. Bewernick B, Schlaepfer TE. Update on neuromodulation for treatment-resistant depression. *F1000Res*. 2015 Dec 2;4. pii: F1000 Faculty Rev-1389.
18. Cloutier M, Aigbogun MS, Guerin A, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2013. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 764–771.
19. Frankel JS, Schwartz TL. Brexpiprazole and cariprazine: distinguishing two new atypical antipsychotics from the original dopamine stabilizer aripiprazole. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017;7(1): 29–41.
20. Savitz AJ, Xu H, Gopal S, Nuamah I, Ravenstijn P, Janik A, et al. Efficacy and safety of paliperidone palmitate 3-month formulation for patients with schizophrenia: A randomized, multicenter, double-blind, noninferiority study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19: pyw018.
21. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother*. 2016; 16: 601–614.
22. Leweke F M, Mueller J K, Lange B, Rohleder C. Therapeutic potential of cannabinoids in psychosis. *Biol. Psychiatry* 2016; 79: 604–612.
23. Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008; 258: 16–27.
24. Dauvermann MR, Lee G, Dawson N. Glutamatergic regulation of cognition and functional brain connectivity: insights from pharmacological, genetic and translational schizophrenia research. *Br J Pharmacol*. 2017;174(19): 3136–3160.
25. Adams CE, Stevens KE. Evidence for a role of nicotinic acetylcholine receptors in schizophrenia. *Front Biosci* 2007; 12: 4755–4572.
26. Kalkman HO, Feuerbach D. Modulatory effects of $\alpha 7$ nAChRs on the immune system and its relevance for CNS disorders. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73: 2511–2530.