

47. výroční setkání ACNP (American College of Neuropsychopharmacology)

(USA, Arizona, Scottsdale, 7. - 11. prosince 2008)

První den byl klasicky věnován nejaktuálnějším problémům („hot topic“). Kromě řady dalších témat bylo jedno sdělení věnováno hladinám monoaminoxidázy (MAO) A během poporodního blues (Sacher J. et al.). Dle použité definice se výskyt poporodního blue pohybuje v rozmezí 35-75 % v době 3-6 dnů po porodu. Hladiny estrogenů klesnou až 500x a vykazují inverzní vztah k hladinám MAO A. Autoři pomocí PET při užití radioaktivně značeného harminu zjistili signifikantní zvýšení MAO A během poporodního blues ve všech mozkových oblastech. Jedná se o zajímavý neurobiologický model deprese.

Swain J. se svými kolegy sledoval pomocí funkční magnetické rezonance, které neuronální okruhy u čerstvých rodičů jsou aktivovány při podnětech týkajících se jejich dítěte (pláč, prezentace obrázků dítěte). Zjistil, že u rodičů po dobu několika prvních měsíců po porodu jejich dítěte dochází k aktivaci neuronálních okruhů, které hrají roli v regulaci úzkosti a sociální kognice. Tyto změny mají nepochybně významnou roli při utváření vzájemných vztahů mezi rodiči a dítětem.

První plenární přednáška (Healy D.) byla určena k uctění památky Oakleye Raye, dlouhodobého sekretáře ACNP a CINP (Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum) a byla zaměřena na historii mánie: „Od mániodepresivity k bipolární poruše“.

Projevy, které vedly lékaře ve starém Řecku k diagnóze mánie, bychom dnes asi popsali jako delirium. Modernější pojetí mánie jako specifitější diagnostické jednotky přichází s Pinelem v r. 1809. Tento proces pokračoval v r. 1830 Esquirolovým konceptem monománie a v r. 1850 popisem bipolární poruchy Falretem a Baillargerem. V r. 1899 byl použit klinický průběh jako klasifikační kritérium Emilem Kraepelinem. Zatímco diagnóza dementia praecox byla rychle adoptována, přijetí mániodepresivity trvalo delší dobu. Kraepelinova dichotomie vedla ke konceptu bipolární poruchy a stabilizátorů nálady. Dalším klasifikačním kritériem se stává reakce na léčbu, což do určité míry zpochybňuje tento koncept. Healy demonstroval tento vývoj na srovnání diagnóz přijatých nemocných v letech 1875-1924 a v současné době ve stejné geografické oblasti ve Velké Británii.

KLINICKY ORIENTOVANÉ PANELY**Problematika agrese**

Jsou nacházeny souvislosti mezi aktivitou (MAO) A, kuřáctvím a agresivitou. Také se ukazuje, že genetická náchylnost k agresi v interakci s prenatální expozicí nikotinu (kouření matky) může zvyšovat riziko antisociálního chování dítěte.

Farmakorezistentní deprese

Metody stimulující mozek (repetitivní transkraniální magnetická stimulace - rTMS, stimulace nervus vagus - VNS, hluboká mozková stimulace - DBS a elektrokonvulze - EKT) mají antidepresivní efekt. V otevřené evropské multicentrické studii byl hodnocen efekt VNS u 74 rezistentních depresí při stabilní farmakoterapii. Léčebné odpovědi bylo dosaženo u 37 % po 3 měsících, 53 % po 1 roce; remise u 17 %, resp. 33 %. Autoři zdůrazňují zvyšování účinnosti v průběhu času. U DBS léčebná odpověď pozitivně korelovala se změnami prokrvení v některých mozkových oblastech, což dává možnost identifikovat potenciální reaktory na tuto léčbu.

Další nadějnou léčbou jsou antagonisté glutamátových NMDA receptorů. Poté co několik studií ukázalo, že intravenózní infuze ketaminu (antagonisty NMDA receptorů) může vést k rychlému zlepšení u vysokého procenta nonreaktorů na antidepresivní léčbu, se pozornost soustředí na vývoj bezpečnějších perorálních NMDA antagonistů.

Vývoj psychofarmak - PI3K/Akt signální dráha a dopamin

Akt-signální dráha je prezentována protein-kinázovou kaskádou, která hraje centrální úlohu v přežívání buněk a metabolismu. Jednotlivé komponenty této dráhy jsou v současné době potenciálním léčebným cílem u mnoha chorobných stavů (diabetes, nádory). Genetický polymorfismus AKT1 je spojován se schizofrenií a kortikální dopaminergní funkcí v prefrontální oblasti. Množství dopaminu na synapsích v této oblasti je ovlivňováno katechol-O-metyltransferázou (COMT). Autoři zjistili interakci rizikového genotypu COMT a AKT1.

Vývoj nových léků - nové mechanismy ve vývoji antipsychotik

5-HT_{2A} antagonismus je považován za základní molekulární mechanismus účinku atypických antipsychotik.

Rada studií poukazuje na úlohu narušené glutamatergní neurotransmise v patofyziologii schizofrenie. V nedávno provedené dvojité slepé studii s placebem a olanzapinem bylo prokázáno, že

LY2140023, agonista selektivního metabotropního glutamátového receptoru typu 2/3 (mGluR2/3), byl účinný v redukcí pozitivních a negativních příznaků a byl dobře tolerován (viz zpráva z ACNP 2007). V této souvislosti je zajímavé, že mGluR2 a 5-HT2A receptory jsou ve funkční interakci.

Farmakologické cíle na bázi interakce CNS a imunitního systému u velké deprese

Deprese je spojena s alterací cytokinů, včetně prozánětlivého TNF (tumor necrosis factor). U psoriázy nacházíme vysoký výskyt deprese. 618 depresivních nemocných s těžší psoriázou dostávalo ve dvojitě slepé placebem kontrolované studii 2x týdně 50 mg etanercept (antagonista TNF, jedna z možností anti-TNF terapie, používá se např. v léčbě revmatické artritidy). Více léčených etanerceptem (u nás dostupný pod názvem Enbrel) vykazovalo minimálně 50% zlepšení ve škálách HAMD (Hamiltonova škála pro depresi) a BDI (Beckův dotazník) po 12 týdnech léčby.

Dalším potenciálním cílem pro léčbu deprese spojené s indikátory zánětu je indoleamin - 2,3 dioxygenáza (IDO), katabolizující tryptofan. Tento ubikvitární enzym je aktivován jak na periférii tak v mozku stimulací imunitního systému. Zajímavou léčebnou strategií může být inhibice signálních cest zánětlivých faktorů pomocí inhibice MAPK (p38 mitogen activated protein kináza).

Nikotinové acetylcholinergní receptory a deprese

Podjednotka 2 nikotinových acetylcholinergních receptorů (nAChR) je u některých depresivních nemocných dysfunkční a může být markerem vulnerability pro rozvoj deprese. Mekamylamin je širokospektrý nikotinový antagonist, který je užíván jako hypotenzivum (dostupný v USA pod názvem Inversine). Autoři srovnávali efekt augmentace mekamylaminem vůči placebo u depresivních nemocných rezistentních na SSRI. V 8týdenní studii došlo na mekamylaminu ve srovnání s placebem k významnému snížení psychopatologie. Tyto předběžné výsledky částečně podpořila další studie na větším souboru nemocných.

Vývoj léků na kognici

Nikotin zlepšuje kognitivní funkce, včetně paměti a pozornosti, u člověka i experimentálních zvířat. Klinické pokusy s nikotinovými náplastmi ukázaly příznivý vliv na pozornost, paměť, rychlost zpracování informací. U některých chorob (Alzheimerovy choroby, schizofrenie) nacházíme narušenou expresi nAChR. Pilotní studie s přímými agonisty nikotinových receptorů (ABT-418 a ABT-089), selektivně působícími na $\alpha 4\beta 2$, ukázala zlepšení u dospělých s ADHD.

Lipidomika

Po přečtení lidské dědičné informace, genomu (věda zabývající se genomem - genomika) začínáme odhalovat funkce bílkovin, jež lidské tělo podle těchto genů vyrábí (proteom - proteomika). Jejich počet se odhaduje na 200 tisíc až 2 miliony.

Lipidomika doplňuje informace z proteomiky a genomiky. Lipidy tvoří polovinu hmotnosti lidského mozku po odečtení vody. Nové analytické přístupy (kapalinová chromatografie a hmotová spektrometrie) umožňují analýzu lipidů na systémové úrovni. Autoři profilovali lipidy v několika mozkových oblastech u Alzheimerovy choroby a srovnávali je post mortem se zdravými jedinci. Analýza potvrdila signifikantní regionálně specifický deficit omega-3 nenasycených kyselin u Alzheimerovy choroby, který koreloval s kognitivní dysfunkcí.

Vývoj CNS léků - výzvy a možnosti

Léky tvořené malými molekulami ovládaly CNS terapii po řadu desetiletí. Působí na receptory spážené s G-proteinem, iontové kanály, kinázy, proteázy. Biotechnologický průmysl uvedl v 90. letech oligonukleotidy, které na rozdíl od malých molekul mohou vstoupit do interakce s proteinem. Nejdůležitějšími představiteli jsou tzv. antisense oligonukleotidy (krátké řetězce DNA nebo RNA komplementární k sekvencím genu nebo mRNA, které blokují jejich aktivitu, a tím zabraňují syntéze odpovídajícího proteinu) a aptaméry (které mohou na sebe navázat jakoukoliv proteinovou nebo sacharidovou molekulu, včetně některých virů) cílené na jadernou DNA, cytoplazmatickou mRNA, ribosomy a proteiny spojené s DNA. Zablokování přenosu škodlivé informace z mRNA nebo DNA je limitováno obtížným transportem oligodeoxyribonukleotidu přes buněčnou membránu do buněčné organely, nízkou absorpcí při perorálním užití a nízkou schopností překračovat cévně mozkovou bariéru. Některé mohou fungovat mimo tuto bariéru (např. periferní ovlivnění bolesti pomocí nervového růstového faktoru) nebo je možné jejich užití u nemocí s narušenou cévně mozkovou bariérou (anti-interleukin-23 u roztroušené sklerózy). Dále je možná doprava přímo do mozku pomocí implantačních technik (inhibice alfa synukleinu u Huntingtonovy choroby).

Neurogeneze v hipokampu a antidepresiva

Snížení objemu hipokampu je spojeno se stárnutím a depresí a jeho intenzita může predikovat u mladších jedinců rozvoj deprese. Je zřejmě podměněno sníženou neurogenézou, což autoři potvrdili pomocí 1H-MRS (magnetická rezonanční spektroskopie). Mozek savců obsahuje neuronální kmenové buňky, které jsou nezbytné pro produkci nových neuronů v gyrus dentatus. Schopnost neurogeneze je zachována po celý život, i když se s věkem podstatně snižuje a negativně ji ovlivňuje stres. Vyšší věk a stres jsou spojeny se zvýšenými hladinami glukokortikoidů. Antidepresiva stimulují neurogenezi (proliferaci neuronálních prekurzorů, jejich diferenciaci a maturaci, přežití a integraci do existující neuronální sítě) v gyrus dentatus. Prezentovaná studie ukázala, že fluoxetin zvyšoval neurogenezi pouze u mladých laboratorních zvířat.

Mozková stimulace

– od laboratoře ke klinice

Mozková stimulace zahrnuje neinvazivní (TMS) nebo chirurgickou intervenci vyžadující postupy (VNS, DBS). U všech se jedná o elektrickou stimulaci, ale liší se v řadě parametrů a časovém průběhu odpovědi. Intermitentní stimulace se používá při aplikaci TMS nebo VNS v léčbě deprese, epilepsie a bolesti. Kontinuální stimulace pomocí DBS je preferována v neurologii (tremor), ale dystonie a bolestivé syndromy mohou být stimulovány také intermitentně. Mechanismy účinku spočívají v dlouhodobé potenciaci, depolarizační blokádě, synaptické inhibici a depresi a stimulací navozené modulaci patologické neuronální aktivity. Onemocnění s přirozeně remitujícím průběhem (deprese) pravděpodobně profitují z intermitentní stimulace, zatímco neurodegenerativní choroby z kontinuální.

DALŠÍ VYŽÁDANÉ PŘEDNÁŠKY

K sofistikovaným výzkumným nástrojům, které využívají společně genetiku a optické zobrazování, patří například optogenetika (K. Deisseroth). Deisseroth je bioinženýr, který tuto metodu poprvé použil u myši. Je také autorem názvu a první publikace v Science. Umožnila to identifikace genů kódujících mikrobiální opsin a pokrok v technologiích. O další perspektivě zobrazování mozku pomocí MR hovořil J. Gore. MR a MRS přispěly výrazně k poznatkům o struktuře a funkci mozku. Použití pole o síle 7 Tesla poskytuje nový pohled na strukturální anatomii mozku (traktografie bílé mozkové hmoty). Použití specifických kontrastů dovoluje získat nové informace o chemickém složení. Spektroskopie s vysokou rezolucí dovoluje měřit mozkové metabolity a neurotransmitéry, jako je např. GABA a glutamát, s větší přesností. Zlepšené metody ukládání obrazů, koregistrace a segmentace dávají možnost integrovat informace o mozkové struktuře s genomem a ostatními daty napříč různými populacemi.

Další z vyžádaných přednášek se zabývala kritickými obdobími ve vývoji mozku (T. Hensch). Chování v dospělosti odráží zkušenosti v raném dětství, které ovlivnily určité neuronální okruhy. V žádném jiném období neovlivní okolí tak výrazným způsobem formování psychických funkcí. Pomocí buněčných a molekulárně biologických technik bylo zjištěno, že inhibiční okruhy ovlivňují strukturální a funkční konektivitu na základě reakce na časné sensorické zkušenosti. Toto bude v budoucnosti skýtat nepředvídatelné možnosti ovlivnění neuronální plasticity, jak to naznačuje manipulace se specifickými lokálními inhibičními okruhy v animálních studiích. Podobné mechanismy mohou hrát roli u psychických poruch. Toto vše může mít význam nad rámec neurověd, včetně výchovných strategií.

Aktuálními možnostmi genetického testování v psychiatrii se zabýval A. K. Malhotra. Přes mini-

mum údajů o identifikaci příčinných mutací nebo polymorfismů u psychických chorob řada privátních společností a akademických zařízení začala nabízet psychiatrické genetické testování přes internet. Informace jsou přímo dostupné zákazníkovi, aniž zahrnují genetické poradenství. Testy cílené na diagnostické upřesnění vychází z variability genetických indikátorů vulnerability pro určité psychické poruchy, použitelnější se v současnosti jeví využití farmakogenetiky pro predikci lékové odpovědi (např. na naltrexon u alkoholiků nebo na SSRI u depresí).

POSTERY

Schizofrenie

Alpha 7 nikotinové receptory moduluji frontální uvolňování glutamátu a kognitivní funkce - význam pro schizofrenie. (Konradsson A. et al.) $\alpha 7$ nikotinový acetylcholinergní receptor ($\alpha 7nAChR$) může být kritickým pojítkem mezi narušenou kortikální cholinergní a glutamatergní transmisí a kognitivním deficitem u schizofrenie. Jejich aktivaci stimuluje uvolňování glutamátu u laboratorních zvířat a jejich antagonisté (např. kyselina kynureninová výrazně) ji snižují. Inhibice syntézy kyseliny kynureninové by mohla být novou strategií pro zlepšení kognitivního deficitu u schizofrenie.

Účinek vareniklinu na kognici, psychopatologii a kouření u nemocných se schizofrenií a schizoafektivní psychózou. (Smith R. et al.) Vareniclin je plný agonista $\alpha 7nAChR$. Je známo, že tento receptor je u schizofrenie deficitní. Dále se udává pozitivní efekt kouření a nikotinu na kognitivní funkce u schizofrenie. V této první prospektivní studii autoři zjistili na malém souboru nemocných, že během léčby vareniklinem nedošlo ke zvýšení psychopatologie, včetně deprese, ale došlo k významnému zlepšení v některých kognitivních testech (verbální učení a paměť) a snížení všech indikátorů kouření. Kompletní abstinence však pozorována nebyla.

Reagují léčení ziprasidonem a placebem s přírůstkem hmotnosti lépe než nemocní se snížením hmotnosti? (Nasrallah H.) Nedávná analýza CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) zjistila korelaci mezi přírůstkem hmotnosti a klinickým zlepšením dle PANSS. Separátně byla analyzována data ze dvou randomizovaných, 6týdenních studií srovnávajících ziprasidon s fixním dávkováním a placebo. Byla zjištěna negativní korelace mezi přírůstkem hmotnosti a celkovou redukcí PANSS u ziprasidonu i placebo. Léčení ziprasidonem s $\geq 7\%$ přírůstkem hmotnosti vykazovali významně větší redukcí celkového skóre PANSS, podobné tendence byly pozorovány na placebo.

Chybění časného zlepšení negativně predikuje lékovou odpověď na atypická antipsychotika u schizofrenie. (O'Gorman C. et al.)

Autoři hodnotili prediktivní sílu časného zlepšení na atypických AP v komparativních studiích se ziprasidonem. Zlepšení v prvním týdnu správně identifikovalo 66 % (senzitivita) respondérů, po 6 týdnech nedostačující odpověď 60 % (specifická) nonrespondérů. 40 % zlepšených po 1. týdnu bylo po 6 týdnech respondéry a 81 % nonrespondérů po 1. týdnu nonrespondéry po 6 týdnech. Výsledky ukázaly, že časná změna symptomatologie predikuje pozdější lékovou odpověď ve dvojitě slepých studiích srovnávajících ziprasidon s risperidonem a olanzapinem u akutní exacerbace schizofrenie. Časné nezlepšení (vs. časné zlepšení) mělo vyšší prediktivní hodnotu pro pozdější prognózu, což může mít důležité klinické implikace u nemocných se schizofrenií.

Canabidiol – nový typ antipsychotika? (Leweke M. et al.) Endokanabinoidní systém je ve vzájemné interakci s řadou neurotransmitérů. Endokanabinoid anandamid byl signifikantně zvýšen v likvoru a negativně koreloval s psychopatologií. Fytokanabinoid kanabidiol je považován za inhibitor zpětného vychytávání anandamidu s antipsychotickými vlastnostmi. Autoři provedli 4týdenní dvojitě slepou kontrolovanou studii srovnávající kanabidiol oproti amisulpridu u akutní schizofrenie. Obě látky vedly k významnému snížení psychotických příznaků a nebyl mezi nimi rozdíl. Kanabidiol měl signifikantně méně vedlejších účinků.

Přídavná léčba D-serinem u schizofrenie: randomizovaná kontrolovaná studie cílená na negativní příznaky a kognici. (Weiser M. et al.) Negativní příznaky a narušení kognice mohou být způsobeny sníženou aktivitou NMDA receptorů. Dřívější studie ukázaly signifikantní zlepšení negativních příznaků při podávání NMDA agonisty d-serinu v dávkách 2 mg/denně. Autoři přidali ve dvojitě slepé 4měsíční studii 195 chronickým, na antipsychotikách stabilizovaným schizofrenikům, d-serine 2 mg denně nebo placebo. Zlepšení kognice se nelišilo mezi oběma přístupy.

Účinnost a bezpečnost lurasidonu u nemocných se schizofrenií: 3týdenní dvojitě slepé srovnání se ziprasidonem. (Potkin S.) Lurasidon je nová psychotropní látka s vysokou afinitou k D₂, 5-HT_{2A}, 5-HT₇, 5-HT_{1A}, 2c a minimální afinitou k H₁, α1 a M₁ receptorům. Stabilizovaní ambulantní nemocní byli randomizováni na lurasidon 120 mg 1x denně nebo ziprasidon 80 mg 2x denně. Lurasidon měl stejný vliv jako ziprasidon na hmotnost a metabolický profil. Sedace, akatázie a závratě byly častější na ziprasidonu, zvracení na lurasidonu. Lurasidon byl stejně účinný, ale byl pozorován rychlejší nástup účinku a lepší ovlivnění negativní symptomatiky.

PREFER: postoje k adherenci – srovnání dlouhodobě působícího injekčního risperidonu a perorálního risperidonu u prvních epizod schizofrenie. (Schooler N. et al.) U stabi-

lizovaných pacientů s první epizodou schizofrenie léčených dlouhodobě účinným injekčním risperidonem nebo perorálními atypickými antipsychotiky byla hodnocena adherence pomocí škály ROMI (Rating of Medication Influences, Weiden et al. 1994) po 12, 36 a 52 týdnech. Autoři zjistili, že postoje k adherenci se mění v průběhu času. Dochází k nárůstu postojů ovlivňujících nonadherenci, což může být zmírněno injekční depotní léčbou. Po 12 týdnech byla lepší adherence na injekční léčbě, ne však již po 52 týdnech. 70 % léčených přinejmenším jedenkrát přerušilo léčbu na ≥ 2 týdny. Analýza přežití rozdílů mezi oběma léčebnými strategiemi v době do prvního přerušování léčby nevykazovala.

Efekt přídavné léčby armodafinilem u schizofrenie. (Kane J. M. et al.) Armodafinil je levotočivý enantiomer modafinilu. Ve 4týdenní, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii nevedla přídavná léčba armodafinilem k olanzapinu, risperidonu a paliperidonu ke zlepšení kognitivního deficitu, ale došlo ke zlepšení negativních příznaků.

Léčba abnormalit glukózového a lipidového metabolismu pioglitazonem u schizofrenie. (Bark N. et al.) Pioglitazon je PPAR agonista, který specificky zvyšuje inzulinovou senzitivitu rozdílným mechanismem než ostatní antidiabetika, snižuje triglyceridy a zvyšuje HDL. Předběžná data naznačují, že může zlepšovat kognici u Alzheimerovy choroby. Byla provedena dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie s pioglitazonem u schizofreniků s alterací glukózového a lipidového metabolismu a byl hodnocen jeho vliv na kognici. Předběžné výsledky u 29 léčených ukázaly zlepšení metabolických abnormalit a snížení skóre PANSS ve srovnání s placebem. Pioglitazon neovlivnil významně kognitivní výkon, byl však zaznamenán pozitivní trend. Pioglitazon může být považován jako prevence u některých léčených atypickými antipsychotiky.

Bipolární porucha (BP)

Konsorcium zaměřené na genetiku lithia (ConLiGen). (Schulze T. et al.) Výzkumníci z Kanady, Německa, Itálie, Japonska, Polska a USA vytvořili konsorcium, které má aktuálně k dispozici fenotypy reakce na lithium 900 nemocných BP a jejich klinické hodnocení. U tohoto souboru bude provedena asociační studie s celým genomem a studie zaměřená na kandidátní geny. U 85 lithiových respondérů byla provedena genotypizace. 88 SNP 15 genů vykazovala signifikantní spojení s lithiovou odpovědí. Několik genů je spojených se signální drahou inositol-trifosfátovou, což je klíčový element v účinku lithia. ConLiGen je otevřeno dalším výzkumníkům.

Vliv lithia na neurokognitivní výkon: Metaanalýza. (Wingo A. et al.) Kognitivní porucha může souviset s onemocněním, ale může také být vedlejším účinkem medikace. Bylo identifikováno

14 studiích zahrnujících 513 léčených lithiem a srovnatelný kontrolní soubor. Průměrné hladiny lithia byly 0,8 m/E/l. Léčba lithiem byla spojena s mírným, signifikantním narušením psychomotorického výkonu, opožděnou verbální pamětí, rychlostí zpracování informací a kreativity. Lithium má mírný negativní dopad na selektivní domény kognice.

Časné zlepšení během léčby antipsychotiky druhé generace akutních manických nebo smíšených stavů BP I predikuje lékovou odpověď nebo remisi. (Tohen M. et al.) Autoři analyzovali data z 3týdenní, randomizované, dvojitě slepé paralelní studie srovnávající olanzapin a risperidon u mánie. Zjistili, že zlepšení 1. týden léčby ($\geq 25\%$ redukce příznaků dle škály pro mánie) predikovalo efekt po 3 týdnech léčby. Nemocní, kteří se nezlepšili 1. týden, měli malou pravděpodobnost dosažení odpovědi nebo remise na konci 3týdenní léčby.

6měsíční, randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě slepá studie s kombinací ziprasidonu a stabilizátoru nálady u nemocných s BP I. (Bowden Ch. et al.) V 6měsíční dvojitě slepé, placebem kontrolované studii byla hodnocena účinnost a bezpečnost kombinace ziprasidonu se stabilizátory nálady (lithium nebo valproát) v udržovací léčbě. Doba do intervence pro jakoukoliv epizodu byla signifikantně delší na ziprasidonu. Jediný vedlejší účinek častější na ziprasidonu byl tremor.

Vliv narušené kognice na funkční úzdravu u nemocných s BP. (Bearden C. et al.) Kognitivní porucha může přetrvávat u většiny nemocných s BP i v euthymii. Komplexně bylo vyšetřeno 79 pacientů bazálně a po 3 a 9 měsících. Výsledky ukázaly, že lepší neurokognitivní funkce jsou spojeny s lepší funkční úzdravou při dosažení symptomatické remise.

Longitudinální průběh kognitivních funkcí u starších nemocných s bipolární poruchou. (Gildengers A. et al.) U nemocných s BP byla zjištěna 10x vyšší než očekávaná 2-3% incidence demence v dané věkové kategorii. 33 nemocných bylo neuropsychologicky vyšetřeno bazálně a po 3 letech. Ve srovnání s kontrolami vykazovali pacienti signifikantně horší výkon na škále Dementia rating scale jak bazálně tak po 3 letech.

Deprese

Snížené hladiny růstového faktoru v séru depresivních nemocných. (Schmidt H. et al.) Neuroplastická hypotéza deprese přičítá kritickou roli neurotrofním a růstovým faktorům (brain-derived neurotrophic factor - BDNF, vascular endothelial growth factor - VEGF a inzulin growth factor - IGF-1). Bylo prokázáno snížení hladin BDNF u depresivních nemocných a úprava po antidepresivní léčbě, což naznačuje, že BDNF v séru by mohl být biomarker deprese a léčebné odpovědi. Ve stu-

diích post mortem je udávána snížená exprese neurotrofních růstových faktorů. Prezentovaná studie našla u nemocných s velkou depresí signifikantně nižší sérové hladiny BDNF, VEGF a IGF-1 než u kontrol.

Sérové hladiny BDNF, deprese a antidepresivní léčba: meta-analýza. (Sen S. et al.) Meta-analýza 10 studií zkoumajících rozdíl v sérové koncentraci BDNF mezi depresivními a nede-presivními ($n = 715$) a 7 studií srovnávajících hladiny před a po antidepresivní léčbě nalezla nižší sérové hladiny BDNF u deprese a signifikantně zvýšení po antidepresivní léčbě.

Dysfunkce nikotinových receptorů u velké deprese: trait marker pro deprese. (Bhagwagar Z. et al.) Nikotinové acetylcholinergní receptory (nAChR) mohou být potenciálním molekulárním cílem nové antidepresivní léčby. 12 nekuřáků s velkou depresí, bez medikace a v euthymii bylo srovnáno se zdravou kontrolní skupinou nekuřáků. Byla u nich provedena SPECT studie se selektivním beta-2*nAChR radioligandem. Výsledky studie naznačují, že dysfunkční beta-2*nAChR u deprese by mohla být trait markerem pro rozvoj deprese.

Účinnost a snášenlivost jedenkrát denně podávaného quetiapinu XR v monoterapii u nemocných s velkou depresí: poolovaná analýza 2 studií (Moonstone a Diamond). (Weisler R. et al.) Byla analyzována data dvou 6týdenních dvojitě slepých, placebem kontrolovaných prospektivních studií zaměřených na účinnost a snášenlivost quetiapinu s prodlouženým účinkem v dávce 50, 150 a 300 mg, resp. 150 a 300 mg a duloxetinu 60mg podávaných 1x denně u nemocných s velkou depresí. Quetiapin byl účinný, dobře tolerovaný, s nástupem účinku od 1. týdne.

Quetiapin XR v léčbě žen středního věku s velkou depresí: vliv na náladu, spánek a s menopauzou souvisejícími příznaky. (Soares C. N. et al.) Byla provedena otevřená 8týdenní studie u peri a postmenopauzálních žen s velkou depresí, které uváděly příznaky související s menopauzou, quetiapinem s prodlouženým účinkem v dávce 150-300 mg/denně. 72 % dosáhlo remise a významné redukce depresivních a s menopauzou souvisejících příznaků.

Quetiapin XR jako přídatná léčba u velké deprese: poolovaná analýza 2 studií (Pearl a Onyx). (Bauer M. et al.) Byla provedena analýza dvou 6týdenních, dvojitě slepých, randomizovaných paralelních, placebem kontrolovaných studií u pacientů s inadekvátní odpovědí na předchozí léčbu SSRI nebo SNRI. Quetiapin byl účinný, dobře tolerován, ke zlepšení došlo v průběhu 1. týdne.

Zhoršuje komorbidní abúzus návykových látek výsledky léčby (na bázi STAR*D)? (Davis L. et al.) Studie srovnávala výsledek léčby citalopramem u nemocných s abúzem (29%) a bez něj (71%). Pacienti s abúzem byli častěji muži s nižším příjmem, svobodní, bez pojištění,

s pozitivní rodinnou anamnézou a anamnézou suicidálních pokusů, rekurentní depresí a komorbiditou (zvláště úzkostnými poruchami). Nemocní s abúzem měli vyšší riziko výskytu vedlejších účinků a hospitalizací. V léčebném efektu nebyly zjištěny signifikantní rozdíly.

Přídavná léčba aripiprazolem zlepšuje základní depresivní příznaky: poolovaná analýza. (Reimherr F. W. et al.) Aripiprazol jako první atypické antipsychotikum bylo schváleno FDA pro přídavnou léčbu u rezistentní deprese. Účinnost a bezpečnost této strategie byla prokázána ve 2 dvojitě slepých placebem kontrolovaných studiích.

Třetí pozitivní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s augmentací aripiprazolem u velké deprese. (Study CN138-165). (Berman R. et al.) Tato 6týdenní studie potvrdila signifikantně větší redukci symptomatologie ve srovnání s placebem a vyšší výskyt remisí (36% vs. 18%). Na aripiprazolu byla častější akatázie a neklid.

Kombinace olanzapinu a fluoxetinu u rezistentní deprese: rychlý nástup odpovědi predikuje odpověď na léčbu. (Dural T. et al.) Shrnuté údaje z 5 dvojitě slepých studií srovnávajících kombinaci fluoxetinu a olanzapinu a monoterapii ukázaly, že kombinace vedla k signifikantně rychlejšímu nástupu účinku ve všech položkách ve srovnání s monoterapií. Absence rychlého nástupu predikovala neúspěch.

Dlouhodobá účinnost antidepresivní udržovací léčby. (Khan S. et al.) Profylaktický efekt

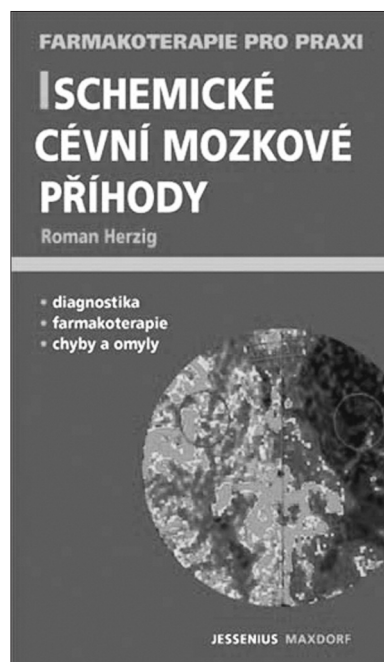
antidepresiv nebyl prokázán po delším podávání než 3 roky. 488 nemocných, kteří se zotavili z velké deprese a byli stabilizováni, bylo sledováno při dlouhodobé antidepresivní léčbě. Pravděpodobnost účinnosti udržovací léčby byla 82% po 1 roce, 71% po 2 letech, 60% po 3, 51% po 4, 44% po 5, 38% po 6, 32% po 7 a 26% po 8 letech. 48 % léčených prodělalo do 8 roků relaps. Nebyly zjištěny signifikantní rozdíly v dlouhodobé stabilizaci mezi 9 různými léky, resp. 4 skupinami léků (SSRI, TCA, venlafaxin a bupropion). Prediktory stability byly nižší skóre MADRS, přídavná psychoterapie (pozitivná korelace), porucha osobnosti a psychiatrická komorbidita (negativní korelace).

Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s vilazodonom u velké deprese. (Wilcox Ch. et al.) Vilazodon, první ze skupiny indolalkylaminů, kombinuje vlastnosti SSRI s parciálním agonismem 5-HT_{1A} receptorů. V randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované 8týdenní studii došlo k signifikantně větší redukci psychopatologie na vilazodonu než na placebu. Aktivní léčba byla dobře tolerována

Postery českých autorů

Autoři brněnské kliniky se zabývali predikcí prognózy u prvních epizod schizofrenie (Česková E. a spol.) a O. Vinař faktory podstatnými pro změnu preskripce antidepresiv z on label na off-label a naopak.

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.



ISCHEMICKÉ CÉVNÍ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Roman Herzig

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou ve většině rozvinutých zemí třetí nejčastější příčinou mortality. V ČR umírá ročně na CMP 7000 mužů a 10 000 žen. Většinu CMP (cca 80 %) tvoří příhody ischemické (iCMP). Moderní léčba ischemického iktu, především v jeho časné fázi, je vysoce účinná, ale současně nákladná. Také náklady v oblasti sekundární prevence nejsou zanedbatelné. V posledních letech došlo k významnému vývoji v názorech na léčbu iCMP, a to jak v její akutní fázi, tak i v oblasti sekundární prevence.

Vydalo nakladatelství Maxdorf v roce 2008, 88 str., formát: 110 X 190 mm, brož., cena: 195 Kč, edice Farmakoterapie pro praxi / sv. 29, ISBN: 978-80-7345-148-6

Objednávky můžete posílat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.