

# Nowości w neuropsychiatrii w 2016 r.

## New entries in neuropsychiatry in 2016

**Bartosz Łoza, Maja Polikowska, Mariusz Bartyzel, Adam Bycul,  
Ałbena Grabowska, Dorota Kukulska, Piotr Smolaga, Monika Staruch,  
Magdalena Wilk-Maciejewska**

Klinika Psychiatrii Oddziału Fizjoterapii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

### STRESZCZENIE

Postęp odkryć w neuronauce stopniowo przekłada się na praktyczne – farmaceutyczne i instrumentalne – metody leczenia OUN. Innowacyjne zabiegi, jak wszczepianie elektrod głęboko w mózgu w leczeniu ciężkich zaburzeń neuropsychiatrycznych, oraz badania nowych leków dają obiecujące rezultaty. Metody te opierają się na prawdziwym zrozumieniu funkcjonowania mózgu w zdrowiu i chorobie. Jest coraz bardziej możliwe prowadzenie leczenia zaburzeń neuropsychiatrycznych, sięgając bezpośrednio do odkryć nauk skoncentrowanych na OUN. W artykule przedstawiono nowe leki i technologie, które umożliwiają zwiększenie skuteczności leczenia w neuropsychiatrii. Zaprezentowano ponadto nowe dane na temat wpływu zmian stylu życia na stan psychiczny.

**Słowa kluczowe:** nowe leki neuropsychiatryczne, nowe metody terapii, OUN, styl życia

### ABSTRACT

The torrent of discoveries in neuroscience is being gradually translated into pharmaceutical and instrumental methods of CNS treatment. Innovative treatments such as the implantation of electrodes deep in the brain to treat severe neuropsychiatric disorders, and trials of new medications show promising results. They are based on a true understanding of how the brain functions in health and disease. It is more and more possible to guide treatment of neuropsychiatric disorders, coming up directly with basic principles grounded in neuroscience. The article outlines new drugs and technologies that make neuropsychiatric therapies more effective. Some new data about lifestyle that influence mental health are also presented.

**Key words:** new neuropsychiatric medicines, new methods of therapy, CNS, lifestyle

#### NAJWAŻNIEJSZE

**W ciągu ostatniego półwiecza nowe leki pomogły przekształcić zaburzenia psychiczne – źródło lęku i poczucia wykluczenia – w stany, które możemy skutecznie leczyć.**

#### HIGHLIGHTS

**Over the past half century, new drugs have helped transform mental disorders from misunderstood causes of fear and exclusions into highly treatable conditions.**



**Bartosz Łoza**

Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Oddziału  
Fizjoterapii  
II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego, Kierownik  
Klinicznego Centrum  
Zdrowia Psychicznego  
Warszawa-Ochota, Prezes  
Polskiego Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego.  
Zainteresowania:  
wykorzystanie środków  
unijnych w informatyzacji  
psychiatrii.

Nowości w neuropsychiatrii w 2016 r.

B. Łoza, M. Polikowska, M. Bartyzel, A. Bycul, A. Grabowska, D. Kukulska, P. Smolaga, M. Staruch, M. Wilk-Maciejewska

## WSTĘP

Na przełomie lat 2015 i 2016 rozpoczęto lub kontynuowano szereg projektów neuropsychiatrycznych: farmakologicznych, instrumentalnych i dotyczących zmian stylu życia, mogących przekształcić naszą praktykę kliniczną.

Leki przeciwpsychotyczne II generacji są oferowane w postaciach o coraz dłuższym działaniu, obecnie już 3-miesięcznym, a już zapowiada się preparaty działające przez rok. W badaniach nad leczeniem depresji mamy do czynienia z postępem prac dotyczących wykorzystania esketaminy w depresji lekoopornej.

Zauważmy, że w Polsce w 2016 r., pierwszy raz od 5 lat, Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na nową refundację innowacyjnych leków psychiatrycznych (aripiprazolu depot, agomelatyny). Nadal jednak to raczej szybkie wprowadzanie leków generycznych, jak pregabalina, decyduje o przebudowie rynku farmaceutyków i dostępności nowych leków w terapii. Należy też odnotować pozareceptową dostępność pierwszego preparatu sildenafilu.

## UZALEŻNIENIA

Układ dopaminowy pozostaje celem badań farmakologicznych, ponieważ jest jednym z najbardziej wyspecjalizowanych układów w OUN, ma ograniczoną wielkość (co ogranicza działania niepożądane), a dodatkowo jest wewnętrznie podzielony na podtypy ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$ ,  $D_4$ ,  $D_5$ ). Wykazano, że blokada receptora  $D_1$ , ale nie  $D_2$ , hamuje spożycie alkoholu [1]. Wraz z systematycznym jego pićciem ustaje hamowanie  $D_2$  w grzbietowo-przyśrodkowym prążkowie (DMS). Jest to struktura odpowiedzialna za zachowania celowe (*go-stop*). Powtarzające się spożywanie prowadzi do adaptacyjnej przewagi  $D_1$  (*go > stop*). Pozostaje więc zamienić eksperyment w praktykę blokowania  $D_1$  czy – jeszcze lepiej – odtworzyć równowagę  $D_1$  i  $D_2$ . Jakie leki moglibyśmy już dziś wykorzystać na podstawie tego ustalenia? Na pewno można pomyśleć o częściowych agonistach, jak: **aripiprazol**, **brexpiprazol** czy wkrótce dostępna w Polsce **kariprazyna**.

## MOŻLIWOŚCI PROKREACJI

Najgorszą wiadomością w 2016 r. związaną z **benzodiazepinami** jest wynik dużego badania, w którym uczestniczyło 2100 kobiet w wieku 21–45 lat planujących potomstwo. Ustalono, że stosowane obecnie benzodiazepiny utrudniają zajście w ciążę [2]. Natomiast leki przeciwdepresyjne z grupy **selektywnych inhibit-**

**ów zwrotnego wychwytu serotoniny** (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) stosowane w przeszłości, w późniejszym okresie życia ułatwiają zajście w ciążę. Generalnie jednak wpływ leków psychotropowych na prokreację jest ograniczony. Można byłoby krytykować wyniki tego badania i spekulować, że mylone są przyczyny ze skutkami (przyczyną mogłyby być pierwotne zaburzenia, a nie leki), ale negatywnego wpływu benzodiazepin nie da się wykluczyć. Zdecydowanie optymistyczne w tej sytuacji jest to, że skuteczne wcześniejsze leczenie przeciwdepresyjne (SSRI) staje się dobrą inwestycją w późniejszą prokreację.

## LEK UOGÓLNIONY

W innym artykule tego numeru „Neuropsychiatrii” zaprezentowano szerzej profil kliniczny **pregabaliny**. W Polsce wprowadzenie tego leku następuje praktycznie dopiero teraz, kiedy stają się dostępne jego postaci generyczne. Lek ten umożliwi zastąpienie w farmakoterapii zespołu lęku uogólnionego (GAD, *generalized anxiety disorder*) środków przeciwdepresyjnych (SSRI i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*]) oraz benzodiazepin. Pregabalina działa szybciej niż SSRI, jej efekt utrzymuje się przez dłuższy czas, a równocześnie jest bezpieczniejsza niż benzodiazepiny [3, 4]. W porównaniu z benzodiazepinami oferuje kategorię C ryzyka ciężowego (vs D), mniejsze ryzyko uzależnienia oraz lepszą architekturę snu przez zwiększenie udziału snu wolnofalowego [3, 4].

## CHOROBA ALZHEIMERA

Zbliża się finał badań klinicznych nad **adukanumabem** – przeciwciałem monoklonalnym [5]. Obecnie trwa III, czyli ostatnia faza badań. Dotychczasowe wyniki są obiecujące [5]. Lek, zastosowany we wczesnych postaciach choroby Alzheimera, nie tylko powstrzymuje powstawanie złogów amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym, ale wręcz usuwa je w stopniu zależnym od dawki. Obrazują to wyniki badań pozytonowej tomografii emisyjnej. Pacjenci stosujący adukanumab stabilizują się poznawczo.

Fascynujące jest, że jednocześnie opublikowano również pomyslnie wyniki II fazy badań klinicznych zupełnie innej metody – **głębokiej stymulacji mózgu** (DBS, *deep brain stimulation*) we wczesnej postaci choroby Alzheimera [6]. Po roku stymulacji aktywność metaboliczna mózgu (zużycie glukozy) była o 20% większa niż bez stymulacji. Jednocześnie charakterystycznie rozwarstwiły się wyniki

przed i po 65. r.ż. Metoda nie była skuteczna u pacjentów przed 65. r.ż. Pomimo inwazyjności samej techniki (wszczepienie elektrod obustronnie do sklepienia) nie odnotowano istotnych powikłań.

## STARZENIE SIĘ

Narasta medyczna, a właściwie znacznie szersza, koncepcyjna bezradność wobec starzenia się i stosowania eutanazji. Już 63% Szwajcarów po 50. r.ż. dopuszcza, że podda się jej w przyszłości [7]. Eutanazja, uwarunkowana medycznie, jest dopuszczalna w coraz większej liczbie krajów europejskich. W 2015 r. w Szwajcarii poddało się jej tysiąc osób, w wieku średnio 78 lat. W Holandii było 5,5 tysiąca przypadków eutanazji w 2015 r. – w ciągu 5 lat liczba ta się podwoiła. Coraz lepiej widać, że eutanazja staje się odpowiedzią na zmęczenie życiem, poczucie bezradności czy samotności, a nie tylko sposobem uniknięcia cierpień spowodowanych chorobami.

W Polsce eutanazja czynna nie jest legalna, jednak od 3 lat odnotowuje się wzrost liczby samobójstw – do 6 tysięcy przypadków rocznie. To najwięcej w całej polskiej historii [8]. Należy pamiętać, że jesteśmy równocześnie krajem, który doświadcza najszybszego starzenia się społeczeństwa w Unii Europejskiej [9]. Polska i cała Europa stają wobec kryzysu braku koncepcji i środków do przeciwdziałania tego typu zjawiskom.

## NADMIAR PRACY

Polska jest jednym z krajów, w których najwięcej godzin spędza się w pracy [10]. Równocześnie bijemy rekordy w systematycznym wzroście liczby wypisywanych recept na środki przeciwdepresyjne [11]; jest to klasa leków numer 1 w tym rankingu. Uważa się w związku z tym, że wiele patologii cywilizacyjnych, w tym zaburzeń emocji i zaburzeń poznawczych, zostaje zapoczątkowane przepracowaniem [9]. Problem ten w Polsce wpisuje się dodatkowo w debatę o wieku emerytalnym.

Oczywisty postulat w tej sytuacji stanowi ustalenie optymalnego obciążenia pracą. Dodatkową zmienną jest tu niejasna zależność między wiekiem pracownika a optymalną liczbą godzin pracy. Odpowiedzi znajdziemy w dużym badaniu australijskim (N = 6500), w którym oceniano sprawność poznawczą u mężczyzn i kobiet w zależności od liczby godzin spędzanych w pracy oraz od wieku [12]. Okazało się, że po 40. r.ż. optymalna liczba godzin pracy w tygodniu wynosi 25 (największa spraw-

ność poznawcza), a po przekroczeniu 35 h następuje coraz bardziej gwałtowny spadek sprawności poznawczej, szybszy u kobiet i nieco łagodniejszy u mężczyzn.

## DZIEDZICZENIE STRESU OJCÓW

Stres, wskutek wzrostu stężenia hormonów steroidowych, powoduje metylację genu *Sfmbt2* w plemnikach [13]. To modyfikacja epigenetyczna – nie zmienia kodu DNA, ale wpływa na działanie genu *Sfmbt2* oraz związanego z nim mikroRNA. Intronowe mikroRNA-466b-3p, związane z *Sfmbt2*, reguluje aktywność enzymu PEPCK (*phosphoenolpyruvate carboxykinase*), który kontroluje wytwarzanie glukozy w wątrobie. Podczas reprodukcji ssaków *Sfmbt2* w komórce jajowej jest wyłączany, aktywna kopia pochodzi jedynie z plemnika ojca. Zmienione epigenetycznie, intronowe mikroRNA-466b-3p jest wyciszane i nie może kontrolować PEPCK. Potomstwo ma wątrobę z nadmiarem PEPCK, co podnosi stężenie glukozy. Wskutek stresu rodziców wzrasta więc ryzyko zmian metabolicznych u ich dzieci.

## PODSUMOWANIE

Postęp metod leczenia w neuropsychiatrii ukierunkowany jest głównie na podstawowe zjawiska psychospołeczne. Przedłużanie życia, eksploatacja zasobów jednostki, niekorzystny styl życia stanowią nowe wyzwania, w tym przede wszystkim epidemię depresji, uzależnień i zjawisk z nimi powiązanych. Problemem staje się gotowość do prokreacji i niepłodność. Starzenie się z kolei oznacza narastanie zaburzeń poznawczych, w tym otępiennych. Opracowywane są leki i metody, by przeciwdziałać tym problemom. Celem ogólnym tych oddziaływań jest zmiana stylu życia.

Rok 2016 zakończył się sukcesem dwóch strategicznych badań ukierunkowanych na leczenie choroby Alzheimera. Przejście do III fazy badań klinicznych zwiastuje sukces. Niestety historia badań nad leczeniem choroby Alzheimera była dotychczas usiana „bliskimi sukcesami” i końcowymi niepowodzeniami.

Preparaty o przedłużonym działaniu w schizofrenii to przełom. Kolejne wprowadzane postaci leków, coraz dłużej działające (już przez 3 miesiące, a w perspektywie z jeszcze odleglejszym horyzontem, nawet rocznym), zmieniają całkowicie obraz leczenia schizofrenii.

Prace nad esketaminą trwają i wydaje się, że pacjenci wkrótce uzyskają alternatywę dla dotychczasowych metod leczenia depresji. Byłyby to pierwszy od kilkudziesię-

Nowości w neuropsychiatrii w 2016 r.

B. Łoza, M. Polikowska, M. Bartyzel, A. Bycul, A. Grabowska, D. Kukulska, P. Smolaga, M. Staruch, M. Wilk-Maciejewska

ciu lat lek przeciwdepresyjny o całkowicie nowym mechanizmie działania.

Odnotujmy wreszcie, że pierwszy raz od wielu lat Ministerstwo Zdrowia wydało kilka korzystnych decyzji refundacyjnych (aripiprazol depot, agomelatyna) oraz rejestracyjnych – umożliwiło to dostęp bez recepty do ważnego leku (sildenafilu) i dopuściło generyczne formy pregabaliny, praktycznie jedynej alternatywy dla benzodiazepin oraz SSRI i SNRI w leczeniu zespołu lęku uogólnionego.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Cheng Y, Huang CCY, Ma T et al. Distinct Synaptic Strengthening of the Striatal Direct and Indirect Pathways Drives Alcohol Consumption. *Biol Psychiatry* 2016 [doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.016>].
2. Nillni YI, Wesselink AK, Gradus JL et al. Depression, anxiety, and psychotropic medication use and fecundability. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 453.e1-453.e8.
3. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R et al; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16(2): 77-84.
4. Owen RT. Pregabalin: its efficacy, safety and tolerability profile in generalized anxiety. *Drugs Today* 2007; 43(9): 601-610.
5. Sevigny J, Chiao P, Bussière T et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016; 537(7618): 50-56.
6. Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM et al. A Phase II Study of Fornix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2016; 54(2): 777-787.
7. Wiler J. Mehrheit will konkretere Hilfe vom Arzt. *Exit* 2016; 3: 6-9.
8. Policja [online: <http://statystyka.policja.pl/st/wybrane-statystyki/samobójstwa>].
9. Bartyzel M, Łoza B, Grabowska A et al. Nowe formy cywilizacyjnej depresji i ich farmakologiczne leczenie. *Neuropsychiatria* 2016; 9(2): 67-71.
10. OECD [online: <http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=ANHRS>].
11. IMS [online: <http://www.rp.pl/Spoleczenstwo/307249912-Polska-rosnie-liczba-lezczacych-sie-na-depresje.html#ap-2>].
12. Kajitani S, McKenzie C, Sakata K. Use it too much and lose it? The effect of working hours on cognitive ability. *Melbourne Institute Working Paper Series* 2016; 7. The University of Melbourne, Melbourne 2016.
13. Wu L, Lu Y, Jiao Y et al. Paternal Psychological Stress Reprograms Hepatic Gluconeogenesis in Offspring. *Cell Metab* 2016; 23(4): 735-743.

#### Adres do korespondencji:

Bartosz Łoza  
Amici di Tworki  
00-870 Warszawa, ul. Wronia 45/U1