

# Nowe leki w neuropsychoterapii

## New medicines in neuropsychotherapy

**Bartosz Łoza, Maja Polikowska, Dorota Kukulska**

Klinika Psychiatrii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kliniczne Centrum Zdrowia Psychicznego Warszawa-Ochota



**Bartosz Łoza**  
Kierownik Kliniki  
Psychiatrii Oddziału  
Fizjoterapii  
II Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego  
Uniwersytetu  
Medycznego. Kierownik  
Klinicznego Centrum  
Zdrowia Psychicznego  
Warszawa-Ochota.  
Prezes Towarzystwa  
Neuropsychiatrycznego,  
prezes Polskiego  
Towarzystwa Psychiatrii  
Sądowej i prezes elekt  
Polskiego Towarzystwa  
Psychiatrycznego.  
Zainteresowania:  
innowacje w nauce  
i życiu.

### STRESZCZENIE

Pomimo faktu, że leki psychotropowe odgrywają obecnie coraz istotniejszą rolę w leczeniu nie tylko w psychiatrii, ale generalnie w medycynie, tempo innowacji w grupie leków psychotropowych spadło w ciągu ostatnich lat. Istnieje wiele nowych leków i kandydatów do zostania nowymi lekami, jednakże władze regulacyjne czynią wszystko, aby zmniejszyć koszty leków refundowanych i w rezultacie utrudniają wprowadzanie nowych leków na rynek. Ten przegląd ukazuje przede wszystkim realne osiągnięcia psychofarmakologii w ostatnich latach, a w drugiej kolejności teoretyczne perspektywy dla przyszłych osiągnięć naukowych. W artykule przedstawiono nowe leki i nowe technologie, które powodują wzrost skuteczności leczenia w neuropsychiatrii.

**Słowa kluczowe:** nowe leki neuropsychiatryczne, nowe metody terapii, polityka w zakresie zdrowia psychicznego

### ABSTRACT

Despite the fact that nowadays psychotropic drugs are playing a more central role in the treatment, not only in psychiatry, but generally in medicine, the pace of innovation in psychotropic drugs has slowed down over past years. There are some new drugs and candidates for new drugs, however regulatory authorities made everything to reduce costs of refunded medicines, and consequently hampered the introduction of new drugs on the market. This review outlines mostly real achievements in neuropsychiatry in recent years than prospects for future scientific advances. The article outlines new drugs and new technologies that make neuropsychiatric therapies more effective.

**Key words:** new neuropsychiatric medicines, new methods of therapy, mental health policy

#### NAJWAŻNIEJSZE

**Polityka zdrowotna odgrywa coraz większą rolę w dostępie do różnych metod leczenia zaburzeń psychicznych.**

#### HIGHLIGHTS

**Mental health policy plays an increasing role in access to various methods of mental health treatment.**

## WSTĘP

Obecna sytuacja psychofarmakologii nie przypomina już „obfitych” lat 90. XX w., kiedy niemal co roku wprowadzano przełomowe nowości lekowe [1]. Doszło wówczas w krótkim czasie do wymiany leków we wszystkich podstawowych klasach (przeciwpowrotowych, przeciwdopaminowych, normotymicznych i nasennych). Leki wprowadzane w tamtym czasie z reguły były określane jako „drugie generacje”. Oznacza to, że nowych leków pojawiło się wówczas nie tylko dużo, ale były one nowocześniejsze, a przede wszystkim bezpieczniejsze od poprzednich.

Tymczasem w jednym z ostatnich współczesnych przeglądów farmakologicznych doliczono się zaledwie 240 cząstek poddanych badaniom – mogących mieć zastosowanie w psychiatrii, wobec 3000 przeznaczonych do terapii chorób nowotworowych i 750 do leczenia chorób zakaźnych [2]. Nieracjonalne byłoby przy tym twierdzić, że zasób leków psychiatrycznych jest już po prostu wystarczający. W każdej z grup zaburzeń psychicznych kilkadziesiąt procent pacjentów cierpi na postacię lekooporne choroby. Psychiatria jak rzadko która dyscyplina medyczna musi stawić czoła zmieniającym się w czasie wpływom cywilizacyjnym, co wymaga rozwoju coraz nowszych leków. Poza tym zmieniają się cele psychospołecznej terapii, kładzie się coraz większy nacisk na efekty długoterminowe oraz poprawę jakości życia.

Dla wyjaśnienia tego kryzysu nie wystarczą tradycyjnie wymieniane przyczyny, takie jak trudności badawcze i wysokie koszty wdrożeń. Wszystkie narodowe systemy refundacyjne, od USA do Polski, stworzyły w ostatnich latach „zaciskające się” mechanizmy ekonomiczne, preferujące wykorzystanie leków generycznych, a nie innowacyjnych. W ramach tych mechanizmów nie są uwzględniane nawet takie czynniki jak zabezpieczenie ciągłości leczenia danym środkiem [3].

W Polsce – na podstawie reformy przepisów wprowadzonych od 1 stycznia 2012 r. – praktycznie zatrzymano refundację nowych, innowacyjnych leków psychiatrycznych. Administracja publiczna posługuje się w tym zakresie techniką znaną z procesów czarownic, mianowicie żąda dowodów na wyższą skuteczność nowych leków, jednak tych nie można przedstawić, bo leki są nowe. Kończy się to konkluzją, że nie ma różnicy jakościowej między nowym środkiem a lekiem referencyjnym. Jednocześnie należy podkreślić, że system refundacji zaoszczędził w 2012 r. (w porównaniu z rokiem 2011) w grupie leków psychotropowych 221 mln zł,

tj. 27%. Środki te nie zostały „zwrócone” psychiatrii, np. poprzez refundację nowych leków.

Brak zakupu innowacyjnych leków wytwarza błędne koło, zatrzymując przepływ środków do kolejnych badań. Wcześniej jednak powoduje omijanie rynku polskiego przez światowe firmy farmaceutyczne.

## NOWE WIELKIE IDEE

- W 2013 r. zainicjowano dwa podobne projekty badań nad mózgiem: w Europie – *Human Brain Project* oraz w USA – *BRAIN Initiative (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies)*. Program europejski ma na celu zbudowanie modelu funkcjonalnego mózgu ludzkiego, natomiast amerykański – rozwój technologii użytecznych w badaniach nad mózgiem. W istocie są to podobne, konkurujące ze sobą projekty, mające podstawowe znaczenie dla rozwoju neuropsychofarmakologii.
- Jednym z najważniejszych wydarzeń ubiegłego roku była konferencja Rene Ananda (20.08.2015 r., Fort Lauderdale, Floryda), gdzie zaprezentowano funkcjonujący sprawnie związek 5-tygodniowego mózgu. Eksperyment ten potwierdził, że w krótkim czasie dostępne będą różnego rodzaju terapie naprawcze w neuropsychiatrii.

## LEKI PRZECIWPASYCHOTYCZNE

Długo działające przeciwpowrotowe leki iniekcyjne (LAI, *long-acting injections*) stanowią dziś najefektywniejszą strategię leczenia farmakologicznego pacjentów ze schizofrenią, zwłaszcza gdy dochodzi do nawrotów choroby z powodu braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych [4]. Nie mniej niż 40–60% pacjentów cierpiących na schizofrenię częściowo lub całkowicie nie realizuje schematu terapii lekami doustnymi. Tymczasem zamiast codziennego przyjmowania tych środków możliwe jest stosowanie leków przeciwpowrotowych w postaci długo działających iniekcji, w odstępach 2-, 4-tygodniowych lub nawet dłuższych, 3-miesięcznych. Dlatego współcześnie atypowe leki przeciwpowrotowe LAI stają się coraz bardziej popularnym wyborem w standardowym leczeniu pacjentów ze schizofrenią oraz z zaburzeniami dwubiegunowymi. Są to kwestie przełomowe, rozwiązujące dylematy współpracy z pacjentami i otwierające możliwości realizacji poprawy funkcjonalnej. Tymczasem Polska uporczywie blokuje refundację kolejnych preparatów LAI.

- Paliperidon LAI – dysponujemy obecnie 2 formami iniekcyjnego paliperidonu: działającą przez miesiąc oraz przez 3 miesiące. Wprowadzenie formy 3-miesięcznej rewolucjonizuje zagadnienie współpracy z pacjentami chorymi na schizofrenię (*compliance, adherence*).
- Aripiprazol LAI – oprócz produktu firmy Otsuka/Lundbeck, aripiprazolu działającego przez jeden miesiąc, firma Alkermes wprowadziła aripiprazol działający przez miesiąc (rejestracja w USA w październiku 2015 r.) i wkrótce zamierza wprowadzić produkt działający przez 2 miesiące (w USA planowana rejestracja w 2016 r.). Rejestracje unijne są przewidziane z pewnym opóźnieniem.

Należy podkreślić, że brak paliperidonu w Polsce oznacza brak dostępu do jedynego na świecie leku ze wskazaniem rejestracyjnym w zaburzeniu schizofrenicznym. Ponadto brak wymienionych LAI oznacza, że jesteśmy odcięci od leków skutecznie stosowanych w leczeniu zaburzenia dwubiegunowego.

- Olanzapina – firma Alkermes zapowiedziała realizację III fazy badań klinicznych połączenia olanzapiny z samidorfanem (badanie ENLIGHTEN II). Samidorfan jest antagonistą opioidowym, który selektywnie blokuje receptory  $\mu$ ; w połączeniu z olanzapiną blokuje tym samym niekorzystne efekty metaboliczne olanzapiny.
- Inne neuroleptyki – wydłuża się lista neuroleptyków, które są zarejestrowane, refundowane i stosowane na świecie, ale nie w Polsce: iloperidon, asenapina, kariprazyna, lurasidon, breksiprazol.

## INTELIĞENTNE TECHNOLOGIE

Są to różnego rodzaju technologie, modyfikujące głównie farmakokinetykę leków. Tak prosty wydawałoby się zabieg, jak wydłużenie wchłaniania kwetiapiny czy bupropionu, zasadniczo poprawia bezpieczeństwo i tolerancję stosowania tych leków. Z kolei technologia ODT czy podawanie donosowe pozwalają na stosowanie neuroleptyków (olanzapiny, aripiprazolu, loksapiny) w sytuacjach nagłych, jako quasi-zastrzyków. Różne technologie, ale cel jeden – wzrost efektywności leczenia.

- Tabletki rozpuszczalne w ustach (ODT, *orally disintegrating tablets*) – np. memantyna, escitalopram, olanzapina, aripiprazol.
- „Drukowane” indywidualnie tabletki (+ technologia ODT) – lewetiracetam (2015 r., pierwsza w ogóle rejestracja tego typu przez FDA).
- Plastry (TDS, *transdermal system*) – riwastygmina.

- Leki długo działające (XR, ER, *extended-release*) – kwetiapina, bupropion.
- Iniekcje długo działające – neuroleptyki LAI.
- Leki donosowe – loksapina, oksytocyna, wazopresyna.

## LEKI PRZECIWDOPRESYJNE

Popularny pogląd na genezę depresji – teoria serotoninowa – zakłada, że chociaż prosty niedobór serotoniny raczej nie wywołuje depresji, to jednak wzrost stężenia serotoniny po podaniu antydepresantów daje efekt terapeutyczny. Niestety współcześnie brzmi to jak jeszcze jeden z mitów farmakologicznych. W rezultacie nie ma obecnie jednego kierunku rozwoju leków przeciwdepresyjnych.

Wszystkie leki przeciwdepresyjne wprowadzone na świecie w ostatnich latach są faktycznie (brak rejestracji) lub praktycznie (brak refundacji) nieosiągalne w Polsce. Brak refundacji agomelatyny i wortioksetyny, dostępnych w Unii Europejskiej. Nie ma ponadto w Polsce zaaprobowanych przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) wilazodonu ani lewomilnacipranu.

W badaniach nad leczeniem depresji mamy do czynienia obecnie z „nawrotem substancji zakazanych”. Trwają zaawansowane prace nad wykorzystaniem esketaminy w leczeniu depresji lekoopornej. To rezultat pomyślnych badań nad ketaminą. Podobnie zaawansowane są badania nad wykorzystaniem kannabinoidów, z kluczową rolą kannabidiolu (CBD). Rozważa się ponownie modele terapii wykorzystujących LSD i psylocybinę. Zaawansowane są badania nad połączeniem buprenorfiny i samidorfanu. Buprenorfina wykazuje działanie przeciwdepresyjne dzięki blokowaniu receptora  $\kappa$ -opiodowego, jednak do tej pory nie można jej było wykorzystywać ze względu na agonizm wobec „uzależniającego” receptora  $\mu$ -opiodowego. Dodanie samidorfanu (antagonisty  $\mu$ ) rozwiązuje ten problem.

## OTĘPIENIA

Trwa wyścig w zakresie opracowania nowych metod leczenia otępień. Największe nadzieje (ale i rozczarowania) budziły dotychczas przeciwciała monoklonalne.

1. Przeciwciała monoklonalne przeciwko złogom  $\beta$ -amyloidu w większości zawiodły w badaniach. W próbach klinicznych przetrwały 2 z nich: solanezumab (III faza badań) i aducanumab (II faza badań). Dotychczasowe doświadczenie jest takie, że leki te powinny być stosowane w zdecydowanie wcześniejszej fazie choroby Alzheimerera, niż dotąd to podejmowano.

2. Przeprowadzono pierwszą kurację genową w leczeniu choroby Alzheimera; dokonano transferu genu *NGF* do ośrodkowego układu nerwowego (OUN), z pomocą wektorów, *ex vivo* i *in vivo*. Uzyskano wzrost i regenerację nerwów, trwałe, wieloletni efekt, aktywność sygnałową, hipertrofię nerwów cholinergicznym [5].
  3. Białko bakteriofaga M13 (przenoszone na ludzkim przeciwciele) jest w stanie rozpoznawać złoży występujące w wielu chorobach OUN, takich jak choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroba Creutzfeldta-Jakoba, oraz innych, co pozwala na zainicjowanie ich usuwania. Jest to zastosowanie w praktyce spostrzeżenia o „kanonicznej” – takiej samej strukturze nieprawidłowych złoży w różnych chorobach OUN [6].
  4. Metformina. W *New York Albert Einstein College of Medicine* rozpoczynają się badania długoterminowego (5 lat) zastosowania metforminy u dużej grupy 70-latków. Hipoteza zakłada, że w wyniku kontroli metabolizmu nie dojdzie do rozwoju/opóźniony zostanie rozwój zmian otępiennych i życie się wydłuży (o 15%?).
  5. Resweratrol, obecny w czerwonych winogronach, winie czy w czekoladzie, redukuje stężenie  $\beta$ -amyloidu. Obecnie znajduje się w II fazie badań. Resweratrol uaktywnia gen *SIRT1*, odpowiedzialny za długowieczność i odporność na stres [7].
- Znacząco zwiększyła się liczba leków stosowanych w leczeniu otyłości. Wykorzystują one różnorodne mechanizmy (inkretynowe, serotoninowe, opiatowe lub inne). Redukują masę ciała o 5–15%:
    - liraglutyd (FDA, rejestracja 2014)
    - bupropion + naltrekson (FDA, 2014)
    - lorkaseryna (FDA, 2012)
    - fentermina + topiramet (FDA, 2012).

## PODSUMOWANIE

Wnioski z przeglądu można uporządkować i odnieść do rynku lokalnego (polskiego) i światowego.

1. W Polsce narasta opóźnienie w dostępie do innowacyjnych leków. Reforma systemu refundacji (od 1.01.2012 r.) spowodowała duże systemowe oszczędności w obszarze psychiatrii, które nie zostały wykorzystane do zakupu/refundacji/zwiększenia dostępu do nowych leków.
2. Wiele znaczących klinicznie rozwiązań technologicznych, jak ODT czy XR, jest wprowadzanych w Polsce dzięki wysiłkowi firm generycznych.
3. Podstawowe trendy w rozwoju psychofarmakoterapii światowej to obecnie:
  - a. Rozwój neuroleptyków długo działających LAI.
  - b. Rozwój leków przeciwdepresyjnych spoza tradycyjnego modelu SSRI/SNRI.
  - c. Rozwój terapii immunologicznych w chorobach otępiennych.
  - d. Rozwój leków lifestyle'owych, np. poprawiających funkcjonowanie seksualne, sprzyjających odchudzaniu i wykorzystywanych w uzależnieniach.

## UZALEŻNIENIA

- Sukces nalmeffenu (antagonisty  $\mu$ ) w redukcji spożycia alkoholu (UE) i zatrucia opiatami (USA) zainicjował dalsze badania, np. nad zastosowaniem samidorfanu w leczeniu uzależnienia od alkoholu i kokainy.
- Po spostrzeżeniach dotyczących „wymazywania” niekorzystnych śladów pamięciowych przez propranolol być może jeszcze ciekawsze wydaje się wykorzystanie isradypiny, której nowym zastosowaniem byłoby leczenie uzależnienia od alkoholu i kokainy [8]. Lek blokuje utrwalanie się śladów pamięciowych wzmacniających chęć ponownego przyjmowania środków psychoaktywnych.

## Inne nowości neuropsychofarmakologii

- Leki poprawiające funkcjonowanie seksualne:
  - Flibanseryna – pierwszy lek zarejestrowany w USA w leczeniu hipolibidemii u kobiet. Jest agonistą 5HT1A i antagonistą 5HT2A.
  - Kolejne inhibitory PDE5, ułatwiające erekcję – awanafil, udenafil. Charakteryzują się szybkim działaniem po przyjęciu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Watts V. *Candidates, Innovation Missing From Psychotropic Drug Pipeline*. *Clinical and Research News*, November 03, 2014.
2. O'Brien PL, Thomas CP, Hodgkin D et al. *The Diminished Pipeline for Medications to Treat Mental Health and Substance Use Disorders*. *Psychiatric Services* 2014; 65(12): 1433-1438.
3. Łoza B. *Znaczenie ciągłości leczenia środkami psychotropowymi w systemie zdrowia*. *Neuropsychiatria* 2015; 7(2): 72-75.
4. Łoza B, Murawiec S. *Neuroleptyki w postaci długodziałających iniekcji w leczeniu schizofrenii: nowe standardy terapii*. *Psychiatria* 2015; 12(3): 119-127.

5. Tuszynski MH, Yang JH, Barba D et al. Nerve Growth Factor Gene Therapy Activation of Neuronal Responses in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* 2015; 72(10): 1139-1147.
6. Krishnan R, Tsubery H, Proschitsky MY et al. A bacteriophage capsid protein provides a general amyloid interaction motif (GAIM) that binds and remodels misfolded protein assemblies. *J Mol Biol* 2014; 426(13): 2500-2519.
7. Turner RS, Thomas RG, Craft S et al. Alzheimer's Disease Cooperative Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology* 2015; 85(16): 1383-1391.
8. Degoulet M, Stelly CE, Ahn KC, Morikawa H. L-type Ca<sup>2+</sup> channel blockade with antihypertensive medication disrupts VTA synaptic plasticity and drug-associated contextual memory. *Molecular Psychiatry* 2015 [doi: 10.1038/MP.2015.84].

**Adres do korespondencji:**

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