

## Možnosti antidepressivní léčby z hlediska personalizované medicíny

*Cyril Höschl*

Jedním z důležitých témat ve vztahu k depresi a současným možnostem její léčby jsou perspektivy s ohledem na uplatnění personalizované medicíny. Personalizovaná medicína je koncept, který zdůrazňuje systematické využití informace o jednotlivém pacientovi k výběru a optimalizaci jak jeho léčby, tak například i prevence. Může být široce definována jako produkty a služby využívající genomiky a proteomiky (ať už přímo či nepřímo) a souvisí mj. se současnými trendy zaměřenými na to, čemu se v angličtině říká wellness. Jinými slovy, personalizovaná medicína je často definována jako „ta pravá léčba pro tu správnou osobu ve správném čase“. Tento přístup původně vycházel ze specificity na úrovni neuropřenašečů, v současné době se uvažuje i o specificitě na úrovni dimenzí (dysforie, abulie, úzkostnost, paranoidita, neuroticismus, hypochondrie aj.), přes specificitu na úrovni markerů (cytokiny, osa hypothalamus – hypofýza – nadledvinky, růstové faktory jako BDNF apod.) až ke specifitě - a hlavně - na úrovni genomicko-proteomické, k níž patří i polymorfismus odbourávacích enzymů na cytochromových řetězcích P450, polymorfismus na úrovni v oblasti související s neurobiologií deprese – FREUD, apod.

**Specifita na úrovni neuropřenašečů** vychází ze starého psychofarmakologického schématu, jež k jednotlivým neurotransmitterovým systémům (dopamin, noradrenalin, serotonin, acetylcholin, kyselina gamaaminomáselná, endorfíny, glutamát aj.) přiřazoval na základě působení agonistů resp. antagonistů, na základě studia působení prekurzorů či jejich absence a na základě detekce metabolitů různé psychopatologické okruhy. V případě dopaminu to bylo myšlení, psychomotorika, částečně emotivita, v případě noradrenalinu a serotoninu to byla převážně emotivita, ale také obživa, psychomotorika a sexuální funkce, v případě acetylcholinu to byla paměť, intelekt a emotivita, v případě ovlivnění GABA receptorů to byla úzkost a psychomotorika, u endorfinů bolest a emotivita a u glutamátu psychická integrita, myšlení či kognitivní funkce. To už byl jen krůček k přiřazení diagnóz (v případě dopaminu schizofrenie, v případě noradrenalinu a serotoninu bipolární a unipolární depresivní poruchy, možná i mentální anorexie, v případě acetylcholinu demence Alzheimerova typu, v případě GABA receptorů úzkostné poruchy a v případě glutamátu schizofrenie). Tyto systémy mají i své koreláty anatomické. Pokud jde o depresi, z hlediska neuropřenašečového se studuje zejména ovlivnění systému dopaminergního, noradrenergního a především serotonergního.

Například mechanismus účinku antidepressiv je v zásadě trojí (antagonismus na  $\alpha_2$  adrenergických receptorech, inhibice odbourávání biogenních aminů působením inhibitorů monoaminoxidázy, a inhibice zpětného příjmu biogenních aminů do neuronálních zakončení na centrálních synapsích), což má za následek zvýšení nabídky příslušného neuropřenašeče na šterbině mozkových synapsí a propagaci signálu dále do vnitřních buněčných struktur postsynaptických neuronů. K tomu přistupuje řada účinků méně tradičních a někdy i paradoxních jako je podpora re-uptake serotoninu, již vykazuje tianeptin, dále blokáda re-uptake dopaminu (bupropion), inhibice serotoninových 5HT<sub>2C</sub> receptorů kombinovaná s agonismem na melatoninových MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub> receptorech (agomelatin), kombinace antagonismu na serotoninových receptorech (5HT<sub>2C</sub>) s inhibicí re-uptake serotoninu (trazodon), antagonistické působení na NMDA glutamatergních receptorech (ketamin) a nefarmakologické zásahy jako elektrokonvulze, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), vagová nervová stimulace (VNS), hluboká mozková stimulace (DBS), psychoterapeutické techniky včetně kognitivně behaviorální terapie, interpersonální terapie, interpersonální a sociálně rytmičující terapie (IPSRT), fototerapie, spánkové deprivace aj.

Z hlediska této „specificity“ lze stavět léčbu depresivních nemocných „na míru“ s využitím detailní znalosti receptorového spektra a dimenzí, popř. vedlejších účinků, jež jsou tímto spektrem syceny. V případě antagonismu na dopaminových D<sub>2</sub> receptorech je to kromě ovlivnění pozitivních psychotických příznaků zejména vznik extrapyramidového syndromu

a hyperprolaktinémie s následnými sexuálními dysfunkcemi, dysmenorrheou a galaktorrheou. Blokáda NMDA receptorů je sice mocně antidepresivní, ale zároveň může vést k psychotickým příznakům. Antagonismus na serotoninových 5HT<sub>2A</sub> receptorech je příznivý k ovlivnění negativních příznaků, rovněž tak agonismus na serotoninových 5HT<sub>1A</sub> receptorech, jenž je navíc antidepresivní a anxiolytický. Antagonismus na 5HT<sub>2C</sub> receptorech působí rovněž antidepresivně a anxiolyticky, jakož částečně i antagonismus na 5HT<sub>1D</sub> receptorech. Naproti tomu mezi nežádoucí příznaky anticholinergního působení na muskarinových M<sub>1</sub> receptorech patří poruchy kognice, paměti, sucho v puse, rozmazané vidění, obstrukce či retence moči. Antihistaminové působení na H<sub>1</sub> receptorech vede k sedaci a nárůstu hmotnosti, antagonismus na α<sub>1</sub> adrenergických receptorech k ortostatické hypotenzi a sexuálními dysfunkcím; naproti tomu antagonismus α<sub>2</sub> je na pozadí antidepresivního působení a příznivého ovlivnění sexuálními dysfunkcí. Inhibice re-uptake noradrenalinu a zejména serotoninu působí antidepresivně a anxiolyticky.

Pokud hovoříme o **specifitě na úrovni dimenzí**, pak je na místě připomenout práce poukazující na souvislosti mezi mírou neuroticismu a pravděpodobností rizika nástupu velké deprese, jež ukazují, že čím ta která osoba vykazuje vyšší míru neuroticismu, měřenou například Eysenckovým dotazníkem, tím větší je riziko, že pod vlivem vnější zátěže (stresu) rozvine velkou depresivní poruchu, která je klinicky významná. Tato vlna k depresi koreluje do určité míry s rozpoznáváním výrazů tváře, takže osoby s vysokým neuroticismem reagují např. aktivací pravé amygdaly na vyděšené tváře daleko víc než osoby s nízkým neuroticismem, zatímco reakce na výrazy šťastných obličejů je právě opačná. Podobně je tomu i v případě aktivace pravého gyrus fusiformis. Vypadá to, jako kdyby ti, kteří jsou depresivní, filtrovali podněty z vnějšího světa ve prospěch těch negativních, zatímco osoby málo neurotické, popř. šťastné, filtrují podněty z vnějšího světa ve prospěch těch pozitivních.

Pokud jde o **genetické markery** citlivosti k antidepresivním modalitám, jasné výsledky zatím nejsou, ale ukazuje se např., že serotonergní aktivita je modulována cestou 5HT<sub>1</sub> receptorů, jež jsou pre- a postsynapticky modulovány transkripčním faktorem FREUD1 a postsynapticky faktorem FREUD2 (název odvozen od 5'-end Response Element = **FRE** Under **D**ual repression binding protein). FREUD1 navíc moduluje i dopamin a váže se na další poruchy související s vývojem šedé kůry. Polymorfismus 5HT<sub>1A</sub> promotoru C (-1019) G (GG genotyp) patrně činí tuto represorovou/expresorovou oblast 5HT<sub>1A</sub> genu necitlivou k FREUD1 a zvyšuje jak riziko deprese, tak farmakorezistence k antidepresivům typu SSRI. Také se ukazuje, že je určitá disociace mezi prediktory antidepresivní léčby a jejími cíli. Tak např. se ví, že zvýšené koncentrace cytokinů predikují nižší odezvu na antidepresiva. Odezva na antidepresiva se však primárně neobrazí v cytokinech, ale např. v regulaci osy hypotalamus – hypofýza – nadledvinky (dexamethazonový supresní test) a v neuroplasticitě (BDNF).

No a pokud jde o další **specifitu na úrovni genomicko-proteomické**, pak rozhodně stojí za zmínku, že různé skupiny antidepresiv jsou metabolizovány různými enzymatickými cestami, což je důležité nejenom pro mapování možných interakcí mezi jednotlivými léky, ale také s ohledem na genetické polymorfismy a „kosmetické odchylky“ u jednotlivých pacientů, jež mohou vést k tomu, že např. tzv. rychlí metabolizéři se jeví jako farmakorezistentní jenom proto, že léčivo jimi protéká jako cedníkem a k dosažení stejného efektu jako u pomalých metabolizérů je třeba podávat mnohem vyšší dávky, někdy i několikanásobně. Tak u ultrarychlých metabolizérů, kteří obvykle nesou několik kopií funkčních alel pro enzym 2D6, je excesivní enzymová aktivita příčinou toho, že antidepresiva metabolizovaná cestou 2D6 jsou prakticky neúčinná (v tomto případě jde zejména o paroxetin, venlafaxin, nortriptylin, desipramin a další).

V závěru je třeba si položit otázku, zda **skutečně už nastal čas uplatnění personalizované medicíny v psychiatrii**, konkrétně při léčbě deprese. Odpověď je rozpačitá a zatím spíše záporná. Především je za současných okolností velice těžké si představit, že by farmaceutický průmysl, který má čím dál větší obtíže se zaváděním nových léčiv, přistoupil

na vývoj mnohem specifičtějších léků, jež by byly mnohem dražší už jenom proto, že by byly určeny podstatně menším populacím, neřkuli jednotlivcům. Na druhou stranu by z personalizované medicíny nepochybně profitoval diagnostický průmysl, který by genomické charakteristiky testoval. Otázka ale je, zda na takovou hru přistoupí pojišťovny, které by to měly platit. Vymizela by totiž různá vodítka, guidelines a nehovořili bychom ani tak o diagnózách, ale o dimenzích, kasuistikách a markerech u jednotlivců, kterým by léčba byla šita na míru a je otázka, zda by si tento přístup osvojili lékaři. A pakliže ano, zda by o něm dokázali přesvědčit plátce, tj. pojišťovny. Též s ohledem na pacienty by takový přístup k léčbě nepochybně vyžadoval od základů novou osvětu. Tento pesimistický závěr se však netýká medicíny jako celku. Je dost možné, že pozitivní příklady uplatnění personalizované medicíny přijdou odjinud, např. z onkologie, z oblastí metabolismu a výživy, popř. ze specifických oblastí dermatologie apod. A jistě ani psychiatrie na sebe pak nenechá dlouho čekat.

MT IX, 1 (29.1.2013): C2 [bez záruky]