

REMEDIA FARMAKOTERAPEUTICKÝ DVOUMĚSÍČNÍK PRO LÉKAŘE A FARMACEUTY

PSYCHIATRIE I, výběr článků, 2008, vyšlo 19. 12. 2008

REGISTROVÁNO U MINISTERSTVA KULTURY ČR

POD ČÍSLEM MK ČR E 5372, ISSN 0862-8947

Ředitel nakladatelství a vydavatelství

PharmDr. Rostislav Šimek

Šéfredaktor

Mgr. Helena Koblíhová

Redakční rada

Předseda

Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Čestný předseda

PharmDr. Josef Suchopár

Členové redakční rady

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc.

Interní klinika VLA JEP a Osteocentrum ÚVN, Praha

Prof. MUDr. Jana Hercogová, CSc.

Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Klinické centrum ISCARE I.V.F. Lighthouse, Praha

Prof. MUDr. Milan Kříška, DrSc.

Farmakologický ústav Lékařské fakulty UK, Bratislava

Prof. MUDr. Jiřina Martínková, CSc.

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc.

Centrum diabetologie IKEM, Praha

Prof. MUDr. František Perlík, DrSc.

Farmakologický ústav 1. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK, Praha

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc.

Klinika nefrologie 1. LF UK a VFN, Praha

Prof. MUDr. Jaromír Švestka, DrSc.

Psychiatrická klinika LF MU, Brno

Doc. RNDr. Jiří Vlček, CSc.

Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

Interní hematologická klinika, FN Brno

Poradní sbor: Doc. MUDr. Karel Dohnal, CSc. • MUDr. Karel Filip, CSc., MBA • PharmDr. Pavel Grodza • Mgr. Jaroslav Hořejší • Doc. MUDr. Jozef Hoza, CSc. • Prof. MUDr. Václav Jirásek, CSc. • Prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc. • MUDr. Zdeněk Kalvach, CSc. • Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc. • Prof. MUDr. Josef Koucký, DrSc. • Prof. MUDr. Miloš Kršík, DrSc. • Prof. MUDr. Josef Marek, DrSc. • RNDr. Dan Nekvasil • Doc. MUDr. Jaroslav Opavský, CSc. • Prof. MUDr. Oldřich Ošťádal, CSc. • Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc. • Prof. MUDr. Jaroslav Páv, DrSc. • Prof. MUDr. Karel Pavelka, DrSc. • Doc. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc. • Prof. MUDr. Vladimír Staněk, CSc. • Prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc. • PharmDr. Juraj Sýkora • MUDr. Milan Šmíd, CSc. • Doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc. • Prof. MUDr. František Vosmik, DrSc. • Doc. MUDr. František Vyhnanek, CSc. • Prof. MUDr. Max Wenke, DrSc. • Prof. MUDr. Jiří Widimský, FESC. • Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.

Odborná redakce: Mgr. Magda Vyřísálová

Jazyková redakce: Mgr. Dagmar Fousková

Grafická úprava a obálka: Ivana Patočková, Ivan Hořejší

Reklama a marketing: Mgr. Hana Frycová

Vydává: Nakladatelství a vydavatelství Remedia, s. r. o., 6x ročně

Remedia – dvouměsíčník pro lékaře a farmaceuty zaměřený na farmakoterapii. V rámci postgraduálního vzdělávání se snaží přispívat k udržení a zvyšování odborných znalostí ve všech oblastech farmakoterapie se zaměřením na bezpečné a racionální používání léčiv a terapeutických postupů v praxi. Vychází od roku 1991. Časopis je strukturován do stálých rubrik. Čtenářům předkládá aktuální informace v souladu se současnými poznatky zpracovávané našimi předními odborníky v dané problematice. Oživení článků dobrou grafickou úpravou doprovodných schémat patří k tradici časopisu. Zárukou objektivity příspěvků je nezávislé recenzní řízení. Ve výběrech mají články jiné grafické zpracování, obsahově jsou totožné s původně publikovaným sdělením.

Copyright: © 2005 Nakladatelství a vydavatelství Remedia, s. r. o. Žádná část z obsahu tohoto časopisu, reprintu, suplementa nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořizování fotokopii, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zaslání kopíí stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu.

Ydavatel nenese zodpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Své příspěvky do časopisu REMEDIA zasílejte na adresu redakce, která rovněž vyřizuje korespondenci týkající se Vašich názorů, námětů či kritik. Návrhy na inzerci zasílejte tamtéž.

Adresa redakce: REMEDIA, s. r. o., Záhřebská 148/50, 120 00 Praha 2

tel.: 222 511 253, fax: 224 255 217

e-mail: remedia@remedia.cz

Inzerce:

mobil: 602 611 602; e-mail: hana.frycova@remedia.cz

Předplatné: Celoroční poplatek bez poštovního činí 390 Kč pro studenty (s potvrzením o studiu) a 480 Kč pro ostatní předplatitele. Pro předplatitele ze Slovenské republiky činí celoroční poplatek bez poštovního 480 Sk pro studenty a 600 Sk pro ostatní předplatitele. Složenky a faktury na předplatné jsou na každý další rok zasílány automaticky.

Časopis si můžete v ČR objednat na adrese: REMEDIA, Záhřebská 148/50, 120 00

Praha 2, příp. na telefonním čísle 222 511 253; fax: 224 255 217;

mobil: 602 857 973

Pro Slovenskou republiku vyřizuje objednávky: PANAX Co, s. r. o. Mišíkova 28/b,

811 06 Bratislava, tel.: +421 257 206 161; e-mail: panax@panax.sk

Podávání novinových zásilek povolené Riaditeľstvom poštovej prepravy Bratislava

č.j. 468-RPP/95 z 18. 1. 1995.

Distribuci v ČR zařizuje agentura DUPRESS, v SR zařizuje PANAX Co, s. r. o., Bratislava.

Metabolický syndrom a mozek

H. Rosolová V2

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika – málo

využívaná možnost léčby? Předběžné výsledky

Klinické studie e-STAR s injekčním risperidonem v ČR a SR

T. Szymanská, I. Tůma, J. Pečeňák V8

Interferon beta a současná léčba relaps-remitentní

roztoušené sklerózy mozkomíšni

E. Krasulová, E. Havrdová V13

Postavení venlafaxinu v léčbě depresivních

a úzkostných poruch

E. Češková V20

Melatonin a léčba nespavosti

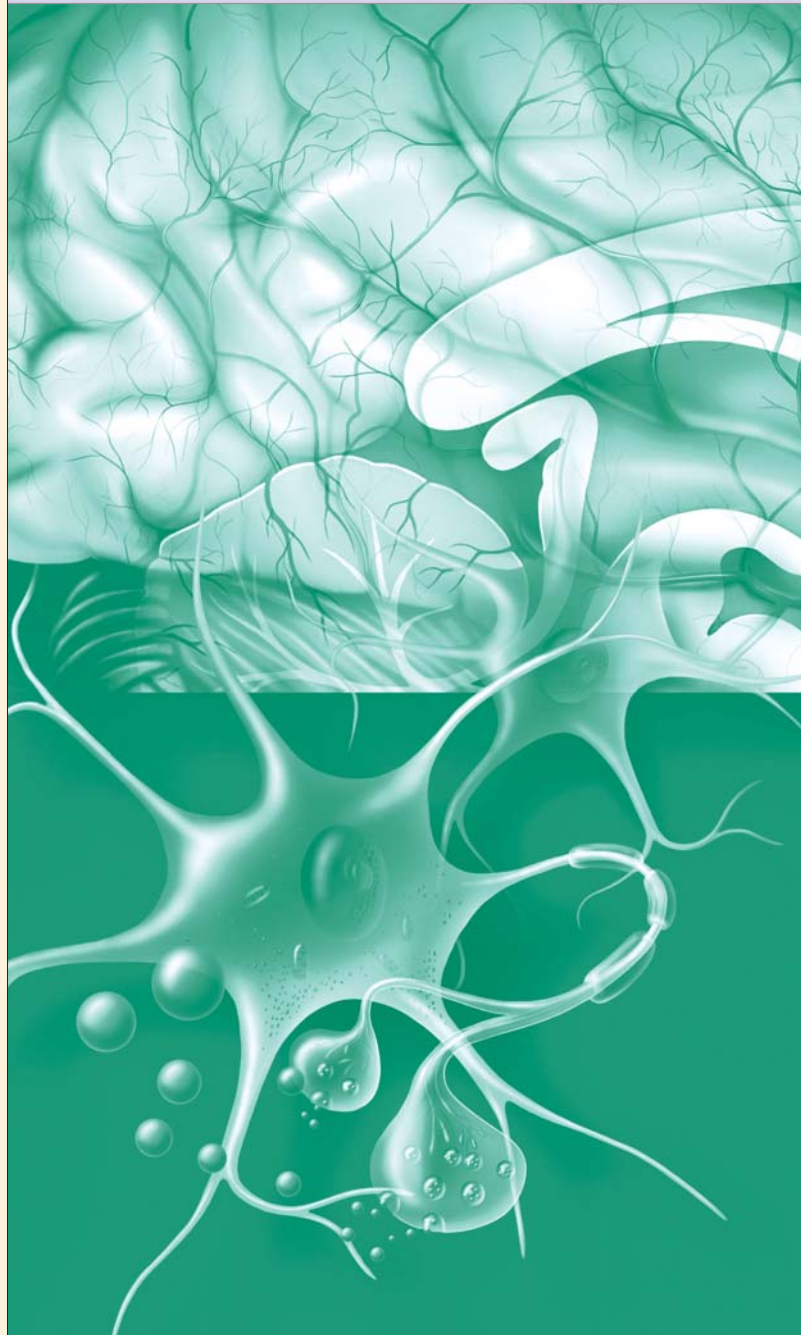
J. Praško V24

Výběr článků PSYCHIATRIE I finančně podpořily společnosti:

Janssen-Cilag s. r. o.

Biogen Idec (Czech Republic) s. r. o.

Zentiva, a. s.



remedia
R

Metabolický syndrom a mozek

Prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC.

Centrum preventivní kardiologie, 2. interní klinika LF v Plzni UK v Praze

Souhrn

Rosolová H. **Metabolický syndrom a mozek.** *Remedia* 2008; 18: 142–147.

Metabolický syndrom je v současné době považován za prediabetický, prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní stav; jeho riziko pro aterosklerotické vaskulární nemoci je vyšší, než by bylo riziko vzniklé prostým součtem rizik jeho jednotlivých rizikových faktorů. Za hlavní patofyziologický podklad se považuje inzulínová rezistence. V článku je dokladována role centrálního nervového systému v patogenezi metabolického syndromu. Pozornost je věnována především centrálnímu sympatickému nervovému systému a sympatoadrenálnímu systému a jeho vztahu k metabolickým poruchám v periferních tkáních. Endokannabinoidní systém je další důležitou spojkou mezi mozkem a metabolickým syndromem. Především ovlivněním endokannabinoidních receptorů typu CB₁ lze příznivě naladit energetický metabolismus a zlepšit parametry glycidového a lipidového metabolismu související s metabolickým syndromem. Receptory PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors), nacházející se v jaderných membránách buněk všech orgánů včetně mozku, sehrávají významnou úlohu v propojenosti periferních a centrálních procesů intermediárního metabolismu. Thiazolidindiony, které stimulují PPAR- γ , se využívají v klinické praxi v léčbě diabetu, neboť zlepšují glycidový a lipidový metabolismus a snižují inzulínovou rezistenci. Mozek – CNS – je řídicí orgán, ale všechny procesy regulací, které se váží k intermediárnímu metabolismu, k inzulínové rezistenci a k metabolickému syndromu, nejsou ještě zcela objasněny.

Klíčová slova: metabolický syndrom – inzulínová rezistence – endokannabinoidní receptory typu CB₁ – receptory PPAR – PPAR- γ – thiazolidindiony – metabolismus – mozek.

Summary

Rosolová H. **Metabolic syndrome and the brain.** *Remedia* 2008; 18: 142–147.

Metabolic syndrome is currently considered as a pre-diabetes condition and a proinflammatory, procoagulatory and proatherogenic condition. The risk for atherosclerotic vascular diseases posed by the metabolic syndrome is higher than a simple sum of individual risks from each of the risk factors. Insulin resistance is considered as the primary underlying pathophysiology. The role of the central nervous system in the pathogenesis of the metabolic syndrome is documented. Attention is paid primarily to the central sympathetic nervous system and sympathetic adrenal system and the role in metabolic disorders in peripheral tissues. The endocannabinoid system is another important link between the brain and metabolic syndrome. Primarily, by influencing CB₁ endocannabinoid receptors, it is possible to enhance energy metabolism and to improve glycidic and lipid metabolism parameters associated with the metabolic syndrome. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) found in the nuclear membranes in cells of all organs including the brain play an important role in linking the peripheral and central processes of intermediary metabolism. Thiazolidinediones as PPAR- γ agonists are used in clinical practice for the treatment of diabetes since they enhance glycidic and lipid metabolism and reduce insulin resistance. The brain – CNS – is the control centre, but the regulation processes involved in intermediary metabolism, insulin resistance and metabolic syndrome are still not completely understood.

Key words: metabolic syndrome – insulin resistance – endocannabinoid receptors type CB₁ – PPAR receptors – PPAR- γ – thiazolidinediones – metabolism – brain.

Úvod

Metabolický syndrom (MS), tj. soubor řady aterogenních rizikových faktorů, představuje pro své nositele významně vysoké riziko vzniku aterosklerotických vaskulárních nemocí a diabetu 2. typu; za hlavní bezprostřední patofyziologický podklad je většinou považována inzulínová rezistence. Metabolický syndrom je v současné době považován za prozánětlivý, prokoagulační a proaterogenní stav; riziko pro vznik kardiovaskulárních nemocí je u MS vyšší, než by bylo riziko vzniklé prostým součtem rizik jeho jednotlivých rizikových faktorů. Lehký zánět endotelu a jeho dysfunkce představují první stadia aterogeneze. Současně s aterogenezí je porušena hemostáza, tzn. existuje nerovnováha mezi koagulačními a fibrinolytickými procesy. Jedinci s MS mají větší sklon k tromboogenezi, ale zároveň mají sníženou fibrinolyzu; je známo, že stavy vedoucí k tromboogenezi jsou spojeny s vyšším rizikem rozvoje aterotrombogenních příhod. Jedinci s MS trpí časnějšími projevy aterosklerózy, vyšším výskytem koronárních příhod, cévních

mozkových příhod a mají řadu dalších, i subklinických projevů aterosklerózy.

Centrální nervový systém (CNS) bezesporu řídí všechny funkce lidských orgánů, přenáší vliv faktorů zevního prostředí, které zpracovává a předává dále. I když v mozku existuje mnoho autonomních procesů (např. řízení krevního tlaku nezávisle na systémovém krevním tlaku nebo produkce vlastního cholesterolu atd.), je mozek zároveň ovlivňován i jevy probíhajícími v periférii, tj. např. cestou zpětné vazby. Nejinak je tomu zřejmě i u inzulínové rezistence. Dnes je již jasně prokázáno z experimentálních studií, že v mozku existují receptory pro inzulín, a tedy i v mozku mohou probíhat procesy typické pro inzulínovou rezistenci. Některé experimentální práce na myších s vyřazenými inzulínovými receptory v mozku (NIRKO – neuron-specific insulin receptor knockout mice) ukazují, že mozková inzulínová rezistence by mohla hrát roli v rozvoji metabolického syndromu [1]. Kde však máme hledat společné cesty těchto patologií? Výzkum probíhá na nejrůznějších úrovních, ale jak zná-

mo, CNS je nejsložitější systém a experimenty v této oblasti jsou velmi limitovány, a proto existuje dosud mnoho nejasností.

Vývoj znalostí o poruchách energetického metabolismu v posledních deseti letech ukazuje na důležitou roli mozku, resp. CNS ve fyziologii intermediárního metabolismu i v patofyziologii inzulínové rezistence, MS, abdominální obezity a diabetu 2. typu. Mozek dostává informace z periferních orgánů (z jater, slinivky, tukové tkáně, především z viscerálního tuku, ze střeva a ze žaludku) cestou hormonálních a jiných signálů (např. prostřednictvím leptinu, inzulínu, glukózy, mastných kyselin aj.). Předpokládá se, že centrum této komunikace sídlí v mediobazálním hypotalamu a je bohatě propojeno s oblastmi mozku kmene a s mezolimbickou oblastí [2]. Tuková tkáň a její hormonální činnost má v tomto procesu větší roli, než se dříve předpokládalo. Hlavní neurotransmitery mozku, které jsou involvovány do kontroly energetického metabolismu, ale také do patogeneze depresivních poruch chování, jsou *serotonin* a *noradre-*

nalin. Proto byl farmakologický výzkum namířen tímto směrem; snížení chuti k jídlu bylo dosaženo pomocí inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (sibutramin); přestože původním záměrem bylo hledání antidepresivně působící substance, byl objeven centrálně působící lék redukující chuť k jídlu. Kromě redukce hmotnosti dochází při léčbě sibutraminem k úbytku abdominální tukové tkáně, ke zlepšení inzulínové senzitivity, k redukcí hladin inzulínu a ke zlepšení kontroly glykémie i lipidového metabolismu. Ovlivnit depresivní poruchy chování se podařilo inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (sertralín), avšak poklesu hmotnosti se dosahuje touto léčbou většinou pouze během prvních měsíců léčby deprese. Z těchto farmakologických zkušeností je možné zpětně odvodit patofyziologickou souvislost metabolických i psychických poruch, jejichž hlavními neurotransmitery jsou serotonin a noradrenalin a hlavními zevními vlivy dlouhodobý stres, nadměrné přijímání potravy, rozvoj inzulínové rezistence, metabolického syndromu a abdominální obezity. Lze proto vyslovit hypotézu, že u osob s metabolickým syndromem se může jednat o patologickou aktivaci neuroendokrinní hypotalamo-sympato-adrenální osy, viz **obr. 1** [3].

Možek a metabolický syndrom spojují tři mechanismy, které mají návaznost na možnosti farmakologického ovlivnění: centrální sympatický nervový systém, endokannabinoidní systém a receptory PPAR.

I. Centrální sympatický nervový systém a inzulínová rezistence

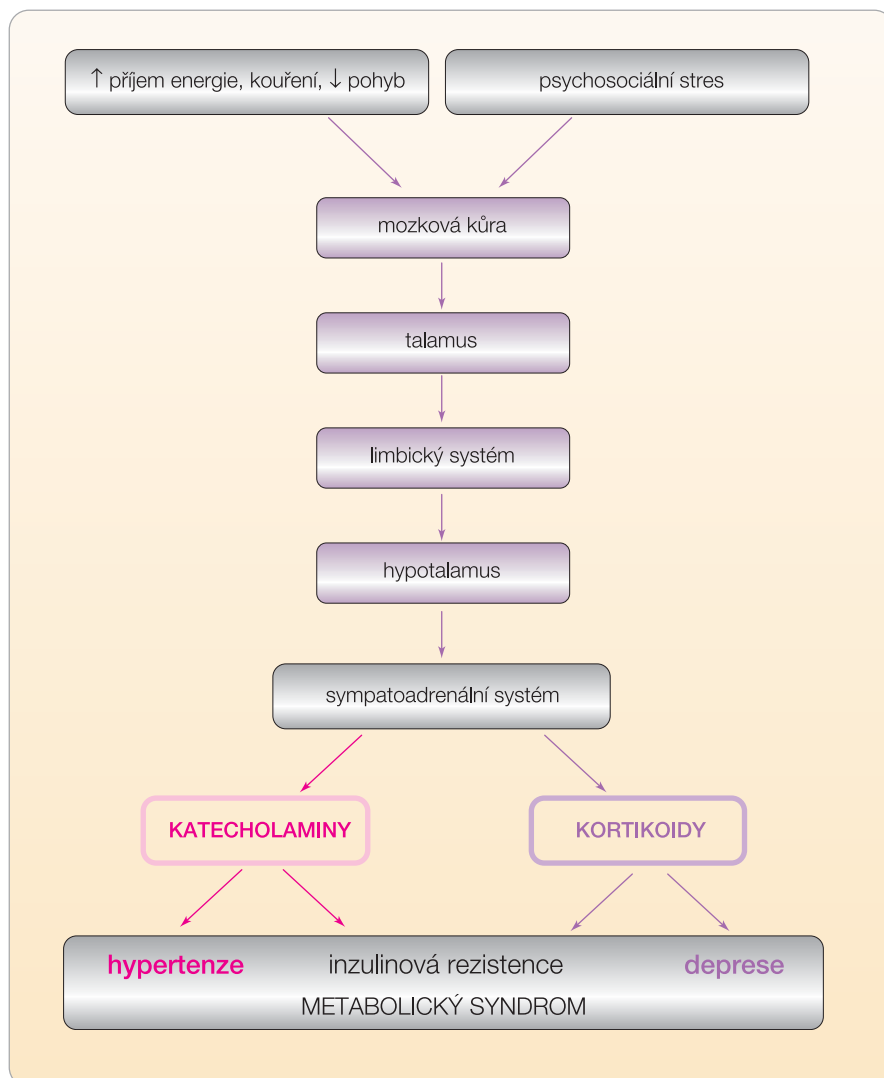
Autonomní vegetativní nervstvo, tj. sympatický (SNS) a parasympatický nervový systém (PSNS), hraje v patofyziologii MS důležitou roli. Porucha rovnováhy mezi sympatickým a parasympatickým nervovým systémem je považována za důležitý patofyziologický mechanismus rozvoje některých kardiovaskulárních chorob. Převažování tonu sympatiku byla nejvíce studována v souvislosti s patogenezí hypertenze. Dnes je zvýšená aktivita sympatiku středem pozornosti v souvislosti s dalšími chorobami – s ischemickou chorobou srdeční, se srdečním nebo ledvinným selháváním, s inzulínovou rezistencí, resp. s MS, s obezitou abdominálního typu, s diabetem 2. typu a také např. s depresivní poruchou chování. O snížené aktivitě PSNS a její úloze v patogenezi chorob s vyšší aktivitou SNS existuje méně informací, i když je pochopitelné, že bez potlačení PSNS by se nemohla zvýšená aktivita SNS uplatnit.

Centrální část SNS je uložena v *hypotalamu* a v prodloužené míše, zatímco část

periferní je představována neurony vycházejícími z jader postranních rohů míšních a přes sympatická ganglia pokračujícími k jednotlivým orgánům. V hypotalamu se nacházejí různá centra pro regulaci kardiovaskulárního systému (*nucleus paraventricularis a nuclei posteriores*), centra pro regulaci příjmu potravy a tekutin (centrum hladu, sytosti a žízně), ale i centra řídicí tělesnou teplotu aj. Hypotalamus tedy sdružuje vegetativní řízení kardiovaskulárního systému a procesů ovlivňujících intermediární metabolismus, což by mohlo přispět k vysvětlení častého výskytu metabolických poruch u arteriální hypertenze i k objasnění vzniku abdominální obezity, která často provází jak hypertenzi, tak i MS.

Prodloužená mícha má dvě části: horní (rostrální) a dolní (kaudální) část. V horní

prodloužené míše je důležitá presorická oblast – rostrální ventrolaterální mícha (RVLM), což je spontánně sympatoexcitabilní oblast, která je bohatě inervována z kardiovaskulárních center hypotalamu a z limbického systému, který předává podněty z mozkové kůry a z talamu. SNS i PSNS zprostředkovávají svůj vliv na kardiovaskulární systém cestou baro- a chemosenzitivních reflexů. V dorzální části rostrální míchy se nachází *nucleus tractus solitarii* (NTS), který hraje důležitou roli v arteriálním baroreceptorovém reflexu. Tento reflex umožňuje tlumení spontánní aktivity presorické oblasti (RVLM) a tím snížení aktivity periferního SNS (**obr. 2**). Sympatická nervová zakončení produkují převážně noradrenalin a provádějí značnou modulaci sympatické aktivity. Neurotransmitery zprostředkovávají podněty kar-



Obr. 1 Zevní vlivy (životní styl) způsobují aktivaci hypotalamo-sympato-adrenální osy a její podíl na rozvoji metabolického syndromu.

Působení zevních vlivů (nadměrný příjem potravy, kouření, sedavý způsob života nebo psychosociální stres) je přenášeno přes mozkovou kůru, talamus a limbický systém do hypotalamu. Je aktivován sympatoadrenální systém, tj. centrální část sympatického nervového systému a dřeň nadledvin. Prostřednictvím neuromediátorů katecholaminů a kortikoidů vzniká u senzitivních jedinců inzulínová rezistence, zvyšuje se krevní tlak a může vzniknout i depresivní porucha chování.

diovaskulárních center SNS na periferních α_1 -receptorech (dochází k vazokonstrikci arteriol a venul), na β_1 -receptorech v srdci (zvyšuje se tepová frekvence) a na β_1 -receptorech v ledvinách (dochází k vazokonstrikci vas afferens a vas efferens, k hyperfiltraci a zvýšené permeabilitě glomerulů, k zadržování sodíku a vody).

Sympatoadrenální systém zahrnuje SNS a dřeň nadledvin. Dřeň nadledvin je pozůstatkem sympatického ganglia, jehož neurony ztratily axony, a tak secernují látky, původně neurotransmitery, nyní adrenalin v 85 % a noradrenalin v 15 % aj. přímo do krve, kde se uplatňují jako neurohormony. Dřeň nadledvin je stimulována pregangliovými vlákny (*trunci sympathici*), která přicházejí splachnickými nervy z postranních rohů míšních (*ncl. intermediolaterales*), viz **obr. 3**. Vzájemný vztah centrálního sympatiķu a dřene nadledvin v souvislosti s kar-

diovaskulárním systémem a metabolickými procesy je v disociaci, tj. při stimulaci centrálního SNS dochází k útlumu dřene nadledvin a naopak.

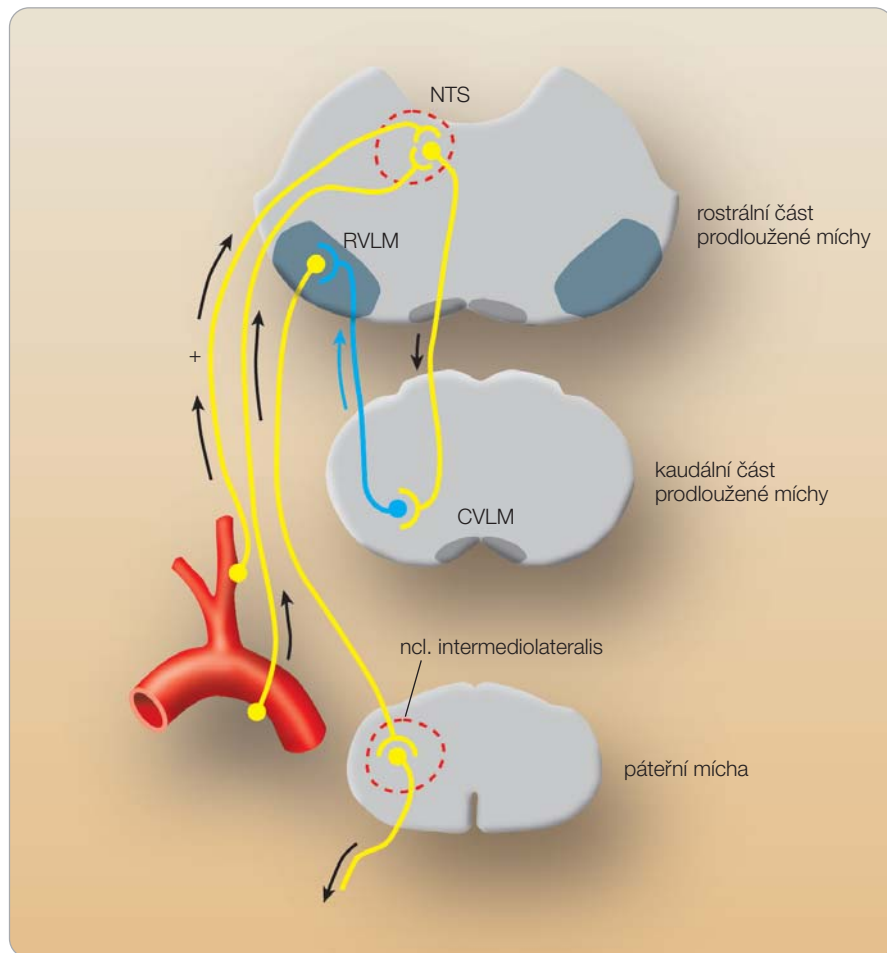
Sympatoadrenální systém je dnes považován za spojovací článek mezi inzulinovou rezistencí a vznikem rizikových faktorů typických pro MS. U zdravých jedinců vede snížený metabolismus glukózy během lačnění ke snížení aktivity centrálního SNS v hypotalamu a prodloužené míše. Snížená hladina glykémie však stimuluje aktivitu dřene nadledvin, která vede kromě jiného i ke stimulaci lipolýzy v tukových buňkách. Po jídle se aktivace obou systémů obrací. U jedinců s inzulinovou rezistencí je aktivace obou systémů v době lačnění podobná situaci u zdravých osob po jídle, tj. aktivity centrálního SNS zůstává trvale zvýšená (**obr. 4**). Narušené vychytávání glukózy z plazmy vede k útlumu adrenální aktivity,

a tím dochází ke snížení lipolýzy a vzniku dyslipidémie typické pro metabolický syndrom, což znamená vyšší hladinu triglyceridů a nižší hladinu HDL cholesterolu. Během jídla se tento stav stupňuje, stoupá postprandiální glykémie a hypertriglyceridémie [4].

Aktivovaný centrální SNS vede k vyšší tepové frekvenci, většímu srdečnímu výdeji, k vazokonstrikci a k větší reabsorpci sodíku a vody a to vše způsobuje zvyšování krevního tlaku. Na zvyšování krevního tlaku se podílí rovněž řada mechanismů vyvolaných hyperinzulinémií, která je kompenzatorním mechanismem inzulinové rezistence. Zároveň je SNS v interakci s řadou dalších mechanismů, jako je renin-angiotenzinový systém, metabolismus natria, vylučování vazopresinu, vztah k vazodilatačním peptidům a především k inzulinové rezistenci. Současně zvýšená aktivita renin-angiotenzinového systému vede k dalšímu zvyšování krevního tlaku a k rozvoji orgánových komplikací, především k hypertenzní remodelaci levé komory a stěh arterií. Z klinického pohledu není rozhodující, který z regulačních mechanismů je primární, zda inzulinová rezistence či SNS, je však rozhodující vybírat takové léky snižující krevní tlak, které dokáží ovlivnit nadměrnou aktivitu SNS a zároveň neporušit nebo snížit inzulinovou rezistenci.

Zvýšená aktivita SNS je v přímé asociaci nejen s kardiovaskulární, ale i s celkovou mortalitou. Tepová frekvence, jednoduchý projev sympatické aktivity, byla v přímé asociaci s úmrtností v epidemiologické studii u mužů i u žen z framinghamské populace [5]. Kvalita funkce SNS je na jedné straně dána geneticky, na druhé straně je ovlivňována celou řadou zevních faktorů. Vliv zevních faktorů zprostředkovávají hypotalamická jádra; jak se tyto vlivy odrazí na funkci SNS, závisí na individuální vulnerabilitě organismu.

Zvýšenou aktivitu SNS lze velmi úspěšně ovlivnit úpravou životního stylu, tj. nefarmakologicky. Je dostatečně prokázáno, že racionální nízkoengetická dieta, nekouření a pravidelná pohybová aktivita významně snižují inzulinovou rezistenci a sympatickou nervovou aktivitu, a následně snižují riziko vzniku aterosklerotických vaskulárních nemocí a jejich komplikací, tj. především akutních koronárních syndromů a akutní ischemické mozkové příhody, ale také snižují riziko vzniku DM 2. Pomocí léků lze nejlépe ovlivnit zvýšenou aktivitu SNS některými antihypertenzivy. Standardní terapie hypertenze thiazidovými diuretiky a β -blokátory má nepříznivé metabolické účinky, a proto bychom je neměli u nemocných s MS indikovat jako léky první volby. V léčbě hypertenze s metabolickými poruchami lze indikovat metabolicky neutrální diuretikum – indapamid, který kromě mírnějšího



Obr. 2 Prodloužená mícha a baroreceptorový reflex.

Prodloužená mícha se rozděluje na proximální část – rostrální míchu – a kaudální část – kaudální míchu. Obrázek znázorňuje zjednodušený baroreceptorový reflex. Zvýšení systémového krevního tlaku stimuluje neurony baroreceptorů umístěných ve stěně aortálního oblouku a kyfotického sinu. Podnět je veden aferentními vlákny do nucleus tractus solitarii (NTS), kde dochází k depolarizaci excitačních neuronů. Podnět je veden do kaudální ventrolaterální míchy (CVLM), kde dochází k depolarizaci inhibičního neuronu. Inhibiční neuron ztlumí spontánní aktivitu presorické oblasti v rostrální ventrolaterální míše (RVLM). Tak dochází k útlumu sympatoexcitačních neuronů a k poklesu aktivity periferního sympatického nervového systému, následně pak k poklesu krevního tlaku. Tento mechanismus nepřímé inhibice excitační dráhy se nazývá disfacilitace.

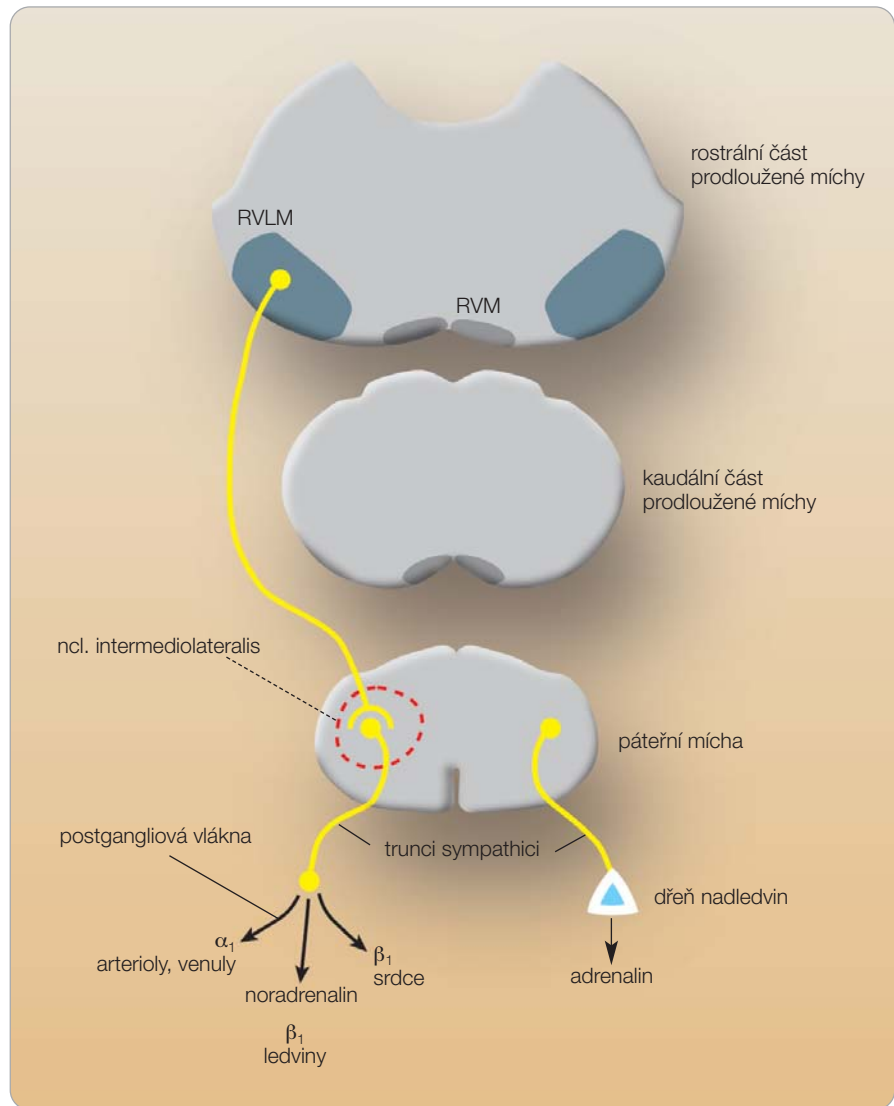
RVLM – rostrální ventrolaterální oblast prodloužené míchy, CVLM – kaudální ventrolaterální oblast prodloužené míchy, NTS – nucleus tractus solitarii

diuretického účinku má zároveň přímý proktetivní účinek na stěny arterií.

Blokátory kalciových kanálů dihydropyridinového typu s krátkodobým účinkem zvyšují aktivitu SNS, a proto se již nedoporučují v léčbě hypertenze. Dihydropyridiny s dlouhodobým účinkem by neměly zvyšovat aktivitu SNS, ale výsledky prezentované v literatuře jsou rozporuplné; velmi vhodná je proto kombinace dihydropyridinů s β -blokátory nebo s inhibitory renin-angiotenzinového systému, které také snižují aktivitu SNS. Aktivitu SNS snižují benzothiazepiny (diltiazem), a ještě více fenylalkylaminy (verapamil). Nejvhodnějšími antihypertenzivy, která mají příznivé metabolické, kardioprotektivní, vazoprotektivní a nefropotektivní účinky nezávislé na redukcí systémového krevního tlaku a zároveň snižují aktivitu SNS, jsou inhibitory renin-angiotenzinového systému, tj. inhibitory ACE a blokátory receptorů AT_1 pro angiotenzin II (sartany). Tato léčiva zlepšují endotelovou dysfunkci, neovlivňují lipidový profil, ale zlepšují fibrinolýzu a zvyšují inzulinovou senzitivitu průměrně o 10–15 %, a proto jejich podávání vede při léčbě hypertenze u vysoce rizikových osob k významné redukcí rizika vzniku diabetu 2. typu. Sartany patří mezi léky s nejvyšším účinkem na prevenci vzniku diabetu, jak zjistila „network meta-analysis“ provedená na základě 22 klinických studií, tj. u více než 140 tisíc nemocných. Novou generaci centrálně působících antihypertenziv představují agonisté imidazolinových receptorů (moxonidin, rilmenidin). Imidazolinové receptory jsou uloženy v laterální části rostrální míchy – v *nucleus reticularis lateralis* – jsou více zapojeny do regulace krevního tlaku než α_2 -receptory. Imidazoliny, tj. látky aktivující imidazolinové receptory, dokáží mechanismem podobným baroreceptorovému reflexu snížit spontánní aktivitu sympatických center. Moxonidin a rilmenidin jsou středně účinná antihypertenziva, která snižují aktivitu sympatiky, zlepšují inzulinovou senzitivitu (cca o 25 %), a lze proto předpokládat jejich dostatečnou kardioprotektivitu. V současné době jsou doporučována především do kombinací terapie hypertenze, ale vzhledem k jejich dobré snášenlivosti nic nebrání jejich užívání v monoterapii; vhodnou indikací imidazolinů představují hypertenze s největší aktivací SNS, tedy juvenilní hypertenze, hypertenze spojená s abdominální obezitou, s inzulinovou rezistencí, eventuálně s diabetem 2. typu.

II. Endokanabinoidní systém

Objev prvního endokanabinoidního receptoru a jedné jeho endogenní ligandy na začátku 90. let poskytl první představu o nervovém modulatoru – endokanabinoidním systému, který reguluje synaptické



Obr. 3 Sympatoadrenální systém.

Sympatoexcitační neuron z presorické oblasti rostrální ventrolaterální míchy (RVLM) stimuluje intermediolaterální jádra v páteřní míše, kde začínají pregangliová sympatická vlákna – trunci sympathici. Tato vlákna většinou končí v sympatických gangliích a v chromafinních buňkách dřeně nadledvin. V dřeni nadledvin vyvolává sympatická stimulace produkci neurohormonů, především adrenalinu (A). Sympatická nervová zakončení regulující kardiiovaskulární systém produkují většinou noradrenalin (NA) a působí na receptorech α a β v cévách, v srdci a v ledvínách.

RVLM – rostrální ventrolaterální oblast prodloužené míchy, CVLM – kaudální ventrolaterální oblast prodloužené míchy, NTS – nucleus tractus solitarii

neurotransmisse. Jeho ligandy byly nazvány endokanabinoidy; nejvíce studované ligandy – anandamid a 2-arachidonoylglycerol – jsou produkovány postsynapticky podle potřeby na různé stresové stimuly. Endokanabinoidní systém reguluje prostřednictvím dalších neurotransmiterů, mediátorů a hormonů chuť k jídlu, příjem potravy, relaxaci, vnímání bolesti, ovlivňuje paměť, ale může hrát roli i v řadě různých chorob, např. u roztroušené sklerózy mozkomíšní, u Parkinsonovy choroby i u některých nádorů aj. Receptory endokanabinoidního systému typu CB_1 se vyskytují v mozku i v periferních orgánech (v játrech, tukové tkáni, svalech aj.) a mají vztah

k regulaci energetického metabolismu. Tonická endokanabinoidní aktivita v limbické oblasti mozku je klíčovou komponentou v neurochemické regulaci chuti k jídlu a příjmu potravy. V laterálním hypotalamu se odehrává interakce mezi leptinem (ghrelinem a dalšími hormony tukové tkáně) na jedné straně a endokanabinoidy na straně druhé, čímž dochází k modulační chuti k jídlu [6]. Vztah endokanabinoidního systému a regulace energetického metabolismu má nejbližší k patofyziologii MS.

U některých patologických stavů dochází k nadměrné aktivaci endokanabinoidního systému, např. u MS, hypertoniků,

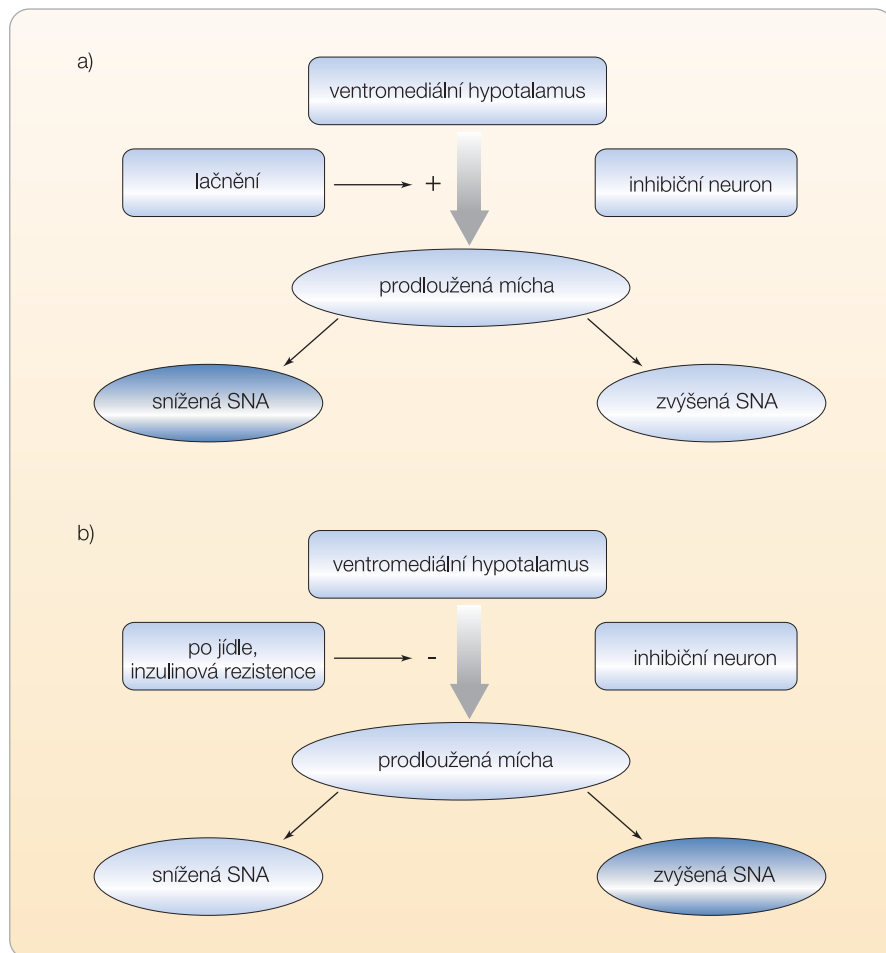
obézních atd. Potlačení zvýšené aktivity je jednou z cest, jak snížit příjem potravy a poté hmotnost, jak snížit inzulinovou rezistenci a zmírnit následně metabolické poruchy. Prvním inhibitorem CB₁-receptorů endokannabinoidního systému je rimonabant, který byl testován ve studiích The Rimonabant In Obesity (RIO): RIO-Europe, RIO-Lipids, RIO-North America a RIO-Diabetes. Rimonabant ve srovnání s placebem vedl k redukci hmotnosti a ke zlepšení metabolických a kardiovaskulárních rizikových faktorů u obézních nemocných bez diabetu i u diabetiků 2. typu. Snížení aktivity endokannabinoidního systému vede tedy k úpravě energetického metabolismu, ale také prostřednictvím narušení dopaminergního přenosu v *nucleus accumbens* naruší závislost na některých drogách (např. závislost na nikotinu); tím dokáže snížit kardiometabolické riziko u nemocných, kterým je podáván. V současnosti je však diskutován vedlejší účinek léčby rimonabantem, tj. vznik depresivní nálady, což opět poukazuje na asociaci metabolických a psychických patologických procesů [7]. Studie SERENADE (the Study Evaluating Rimonabant Efficacy in Drug-Naive Diabetic Patients), která potvrdila účinnost rimonabantu na snížení glykémie, redukci hmotnosti i zlepšení lipidového metabolismu, však zaznamenala téměř u 6 % nemocných výskyt symptomů depresivní poruchy ve srovnání s placebovou skupinou, kde tento výskyt netvořil ani 1 %. Tento nežádoucí účinek bude bohužel omezovat indikaci rimonabantu u nemocných s metabolickým syndromem a diabetem 2. typu, neboť právě tito nemocní mají větší sklon k depresivní náladě a mají vyšší výskyt depresivních poruch [8]. Existence endokannabinoidního systému a jeho ovlivnění je tedy dalším důkazem, že mozek je involvován do vzniku metabolických poruch.

III. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)

Receptory PPAR se nacházejí v jaderných membránách buněk všech orgánů, kde působí jako transkripční faktory ovlivňující expresi genů řady různých enzymů, mediátorů a jiných látek zapojených v nejrůznějších procesech, např. v glukózovém a lipidovém metabolismu, v regulaci zánětu, imunitních dějů, v nádorovém bujení apod. Nelze vyloučit, že sehrávají i významnou úlohu v propojenosti periferních a centrálních procesů intermediárního metabolismu. Jsou známy receptory PPAR- α , PPAR- δ = β a PPAR- γ ; PPAR- α byly popsány hlavně v játrech, tukové tkáni, v ledvinách, ve svalech a v GIT, PPAR- δ = β byly nalezeny v různých tkáních, ale hlavně v mozku, kde hrají důležitou úlohu v myelinizaci a lipidovém metabolismu mozkové tkáně, PPAR- γ mají 3 izoformy (1–3)

a jejich výskyt byl popsán v různých orgánech: v srdci, ve stěnách arterií, v ledvinách, nadledvinách a dokonce i v mozku. Nejvíce známá a prokázaná je jejich role v metabolismu glukózy a lipidů. Aktivace PPAR- γ pomocí agonistů – thiazolidindionů (rosiglitazon nebo pioglitazon) – se využívá v klinické praxi v léčbě diabetu, neboť zvyšují koncentraci glukokinázy a snižují produkci TNF- α a rezistinu tukovými buňkami, které se mohou podílet na rozvoji inzulinové rezistence. Průkazy vlivu thiazolidindionů na inzulinovou rezistenci v mozkové tkáni však nemáme dostatečné. Experimentální práce ukazují, že ovlivněním PPAR- γ pomocí thiazolidindionů dochází ke snižování oxidačního stresu, k potlačení zánětu u ischemické mozkové tkáně a k potlačení projevů autoimunitních procesů v mozku. Jiné práce ukazují na možnost ovlivnění degenerativních procesů v mozku, které mohou být podkladem Parkinsonovy nebo Alzheimerovy choro-

by. Dokonce byl prokázán vliv thiazolidindionů na snížení buněčné proliferace u experimentálně navozených mozkových nádorů [9]. To vše naznačuje směry možného dalšího klinického využití této skupiny léků v léčbě mozkových onemocnění. O možnostech prevence ischemických poruch mozku ovlivněním mozkových PPAR- α např. pomocí fibrátů nebo resveratrolu lze spíše spekulovat na základě experimentálních studií na myších [10]. Fibráty však mají již své klinické postavení v léčbě typické inzulinorezistentní dyslipidémie, tj. u pacientů s vyššími hladinami triglyceridů a nízkou hladinou HDL cholesterolu. Z ostatních přípravků, které ovlivňují PPAR, jsou známé novější sartany (např. telmisartan), působící také jako selektivní modulátory PPAR- γ ; jejich kombináční účinek na renin-angiotenzinový systém a glukózový a lipidový metabolismus by měl být výhodný právě v léčbě nemocných s MS a diabetem.



Obr. 4 Role inzulinové rezistence v regulaci centrální aktivity sympatického nervového systému; podle [3] – Rosolová, 2000.

a) Lačnění vede k poklesu hladin glukózy a inzulínu v plazmě, čímž dochází k poklesu glukózového metabolismu a ke snížení tvorby oxidu uhličitého (CO₂). Následně jsou stimulovány inhibiční neurony mezi hypotalamem a mozgovým kmenem a snižuje se periferní aktivita sympatiku.

b) Po jídle anebo u inzulinorezistentních jedinců i nalačno je stimulován glukózový metabolismus, vzniká větší množství CO₂, klesá aktivita inhibičního neuronu a dochází ke zvýšení periferní sympatické nervové aktivity (+ stimulace, - inhibice); upraveno podle [3] – Rosolová, 2000.

SNA – aktivita sympatického nervového systému

Objev nukleárních PPAR a především farmakologické ovlivnění PPAR- γ má velký význam v léčbě diabetu 2. typu a metabolického syndromu. Existence PPAR v různých orgánech i v mozku je dalším důkazem, že tyto receptory jsou involvovány v asociaci procesů, které probíhají v mozku i v periferních tkáních a vedou ke vzniku MS.

Závěr

Centrální sympatický nervový systém, sympatoadrenální systém, endokannabinoidní systém a receptory PPAR jsou příklady hlavních (i když jistě ne jediných) mechanismů zapojených do rozvoje metabolického syndromu, které dokládají spojení mezi patofyziologickými procesy odehrávajícími se v oblasti mozku a v periferních

tkáních. Mozek – CNS – je řídicí orgán, ale všechny procesy regulací, které se váží k intermediárnímu metabolismu, nejsou ještě zcela objasněny. Výzkum v této oblasti však jistě v budoucnosti poskytne důležité směry pro vývoj nových a účinnějších léků uplatňujících se např. v prevenci vzniku obezity a metabolického syndromu i v prevenci vzniku diabetu 2. typu.

Převzato z Remedia 2/2008

Literatura

- [1] Goldstein BJ, Miller-Wieland D. Textbook of Type 2 Diabetes. London, Martin Dunitz 2003.
- [2] Horvath TL. The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nat Neurosci* 2005; 8: 561–565.
- [3] Rosolová H. Sympatický nervový systém a kardiovaskulární riziko. Praha, Maxdorf Jesenius 2000.
- [4] Reaven GM, Lithell L, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–381.
- [5] Gillman MW, Kannel WB, Bekanger RB, et al. Influence of heart rate on mortality with hypertension: The Framingham Study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148–1154.
- [6] Seeley RJ, York DA. Fuel sensing and the central nervous system (CNS): implications for the regulation of energy balance and the treatment for obesity. *Obes Rev* 2005; 6: 259–265.
- [7] Gadde KM, Allison DB. Cannabinoid-1 receptor antagonist, Rimonabant, for management of obesity and related risks. *Circulation* 2006; 114: 974–984.
- [8] Petřlová B, Rosolová H, Hess Z, et al. Depressive disorders and the metabolic syndrome of insulin resistance. *Seminars in Vascular Medicine* 2004; 4: 161–165.
- [9] Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory. Praha, Grada Publishing 2005.
- [10] Inoue H, Juany XF, Katayama T, et al. Brain protection by resveratrol and fenofibrate against stroke requires peroxisome proliferator-activated receptor alpha in mice. *Neurosci Lett* 2003; 352: 203–206.

Dlouhodobě působící injekční antipsychotika – málo využívaná možnost léčby?

Předběžné výsledky klinické studie e-STAR s injekčním risperidonem v ČR a SR

MUDr. Tereza Szymanská; prim. MUDr. Ivan Tůma, CSc.; doc. MUDr. Jan Pečeňák, Ph.D.*

Psychiatrická klinika FN a LF UK Hradec Králové; * Psychiatrická klinika FN a LF UK Bratislava

Souhrn

Szymanská T, Tůma I, Pečeňák J. **Dlouhodobě působící injekční antipsychotika – málo využívaná možnost léčby? Předběžné výsledky klinické studie e-STAR s injekčním risperidonem v ČR a SR.** *Remedia* 2008; 18: 370–373.

Podávání depotních antipsychotik v dlouhodobé léčbě schizofrenie představuje strategii, která usnadňuje pacientovu adherenci k léčbě. Terapie depotními přípravky snižuje počet relapsů a rehospitalizací, přesto zůstává málo využívanou možností léčby. Článek shrnuje výhody a nevýhody léčby a některé mýty o depotních antipsychotikách včetně charakteristik dlouhodobě působícího injekčního risperidonu, dosud jediného dlouhodobě působícího antipsychotika druhé generace v klinické praxi. V krátkosti uvádíme informace o projektu e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) a jeho předběžných výsledcích v České a Slovenské republice.

Klíčová slova: depotní antipsychotika – schizofrenie – dlouhodobě působící risperidon.

Summary

Szymanská T, Tůma I, Pečeňák J. **Long-acting injectable antipsychotics: An underutilized treatment option. Interim results of an e-STAR trial with injectable risperidone in the Czech and Slovak Republics.** *Remedia* 2008; 18: 370–373.

The long-acting injectable antipsychotics increase medication adherence to maintenance therapy of schizophrenia. Although effective in preventing relapses and reducing rehospitalizations, these drugs are an underutilized treatment option. The advantages and drawbacks of depot antipsychotics and some myths about this therapy are reviewed as well as pharmacological characteristics of long-acting risperidone, so far the only long-acting second-generation antipsychotic in clinical use. The e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry) study and its interim results obtained in the Czech and Slovak Republics are briefly presented.

Key words: depot antipsychotics – schizophrenia – long-acting risperidone.

Úvod

Depotní antipsychotika byla vyvinuta v 60. letech 20. století s cílem zlepšit výsledky dlouhodobé léčby schizofrenie a potenciálně ostatních poruch, které mají prospěch z dlouhodobé antipsychotické medikace (schizoafektivní porucha, porucha s bludy, bipolární afektivní porucha, některé formy mentální retardace, závislostí, poruch příjmu potravy, sexuálních deviací a poruch osobnosti) [1].

Role antipsychotické udržovací léčby v kontrole příznaků a v prevenci relapsů u schizofrenie je dobře známá. Úspěch antipsychotik je redukován částečnou nebo úplnou non-adherencí pacientů k léčbě [2]. Pouze 10 dnů po propuštění z nemocnice je 25 % pacientů se schizofrenií jen částečně adherentních [3]. V dalším průběhu léčby je částečně adherentních 50 % pacientů 1 rok a 75 % pacientů 2 roky po ukončení hospitalizace [4]. Pokud nemocný pro nízkou adherenci k perorálním antipsychotikům relabuje, je použití depotních antipsychotik jednou z možností dalšího postupu [5].

Depotní antipsychotika byla málo používanou možností léčby i v době před zavedením antipsychotik druhé generace do klinické praxe [6]. Preskripce depotních antipsychotik první generace klesla po zavedení antipsychotik druhé generace hlavně vzhledem k vyšší frekvenci výskytu

extrapyramidových nežádoucích účinků [7], a to i přesto, že není statisticky významný rozdíl v adherenci mezi perorálními antipsychotiky první a druhé generace s výjimkou klozapinu [8].

Injekční antipsychotika druhé generace s dlouhodobým účinkem spojují výhody depotní formy a nových antipsychotik (účinnost a profil nežádoucích účinků). Od roku 2002 je v klinické praxi užíván injekční risperidon s dlouhodobým účinkem. V klinickém zkoušení je depotní aripiprazol, olanzapin a paliperidon.

Depotní preparáty na rozdíl od krátkodobě působících intramuskulárně aplikovaných látek udržují terapeutickou koncentraci léčiva minimálně 7 dnů po parenterální aplikaci jedné dávky [9]. Existují tři mechanismy zajišťující prodloužený účinek depotních preparátů antipsychotik. Depotní antipsychotika první generace dostupná v současné době v České republice (zuklopentixol dekanóát, flupentixol dekanóát, flufenazin dekanóát a haloperidol dekanóát) jsou estery účinné látky s mastnými kyselinami následně rozpuštěné v olejovém vehikulu. V minulosti užívané difenylbutylpiperidiny (pimozid, fluspirilen aj.) dosahovaly dlouhodobého účinku díky pomalé metabolizaci [1]. Risperidon, první antipsychotikum druhé generace s dlouhodobým účinkem, využívá formu mikro-

částic s prodlouženým uvolňováním (léčivo je impregnované do mikrosfér biodegradovatelného kopolymeru kyseliny glykolové a laktátu) [7].

Risperidon patří do skupiny antagonistů serotoninových a dopaminových receptorů. Vyznačuje se vysokou afinitou k serotoninergnímu receptoru 5-HT₂ a dopaminergnímu receptoru D₂. Váže se rovněž na α₁-adrenergní receptory a s nižší afinitou na histaminové receptory H₁ a α₂-adrenergní receptory. Nevykazuje afinitu k cholinergním receptorům. Vyvážený centrální serotoninový a dopaminový antagonismus snižuje riziko vzniku extrapyramidové symptomatiky a současně rozšiřuje léčebnou účinnost na negativní, afektivní a kognitivní příznaky schizofrenie [7].

Depotní antipsychotika – otázky a mýty

„Mají depotní injekce výraznější nežádoucí účinky než perorální medikace?“

Neexistují přesvědčivá data o tom, že by depotní antipsychotika první generace vyvolávala signifikantně vyšší výskyt nežádoucích účinků než perorální medikace [9]. Přehled nežádoucích účinků podává **tab. 1**.

Vrchol plazmatické koncentrace dlouhodobě působícího risperidonu je přibližně o 30 % nižší než u perorální medikace,

Tab. 1 SROVNÁNÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ ANTIPSYCHOTIK V PARENTERÁLNÍ DLOUHODOBĚ PŮSOBÍCÍ FORMĚ

léčivo	sedace	přírůstek hmotnosti	extrapyramidové příznaky	anticholinergní účinky	hypotenze	hyperprolaktinémie
zুক্লপেণ্টিক্স	++	++	++	++	+	+++
flupentixol	+	++	++	++	+	+++
flufenazin	+	+	+++	++	+	+++
haloperidol	+	+	+++	+	+	+++
risperidon	+	++	+	+	++	+++

incidence/závažnost: + nízká, ++ střední, +++ vysoká; podle [13] – Taylor, et al., 2007

což může vést k mírnějším nežádoucím účinkům [10]. Chue a kol. [11] zjistili ve 12týdenní studii srovnávající perorální risperidon a injekční dlouhodobě působící risperidon, že incidence nežádoucích účinků spojených s poruchami motoriky je 6,4 % při podávání perorálního risperidonu a 6,8 % při podávání injekčního dlouhodobě působícího risperidonu. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků. Hladina prolaktinu se v průběhu léčby injekčním dlouhodobě působícím risperidonom snížila o 10–19 %. Změna tělesné hmotnosti byla +0,3 kg při léčbě perorálním a +0,5 kg při léčbě injekčním dlouhodobě působícím risperidonom [11]. Fleischacker a kol. [12] pozorovali ve 12měsíční studii zkoumající bezpečnost a účinnost dlouhodobě působícího risperidonu pokles závažnosti extrapyramidových příznaků v čase.

„Jsou depotní antipsychotika nebezpečná, protože je nelze okamžitě vysadit?“

Nežádoucí účinky depotních antipsychotik mohou přetrvávat delší dobu. Úvodní malá testovací dávka umožňuje vyhnout se závažným nežádoucím účinkům [13]. Navzdory tomu, že depotní léčbu nelze rychle ukončit, neexistuje žádný důkaz svědčící o vyšší mortalitě u pacientů s maligním neuroleptickým syndromem, kterým byla podávána depotní medikace, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali perorální léčbu [6].

„Bolí injekce depotního antipsychotika?“

Bloch a kol. zjistili, že pacienti pocítují 5 minut po aplikaci jako nejbolestivější injekci zुक্লপেণ্টিক্স dekanóátu a dva dny po aplikaci injekci dekanóátu haloperidolu [14]. Díky tomu, že mikrosféry dlouhodobě působícího risperidonu jsou suspenzí ve vodném roztoku, působí méně bolesti, nepohody a podráždění (zčervenání, otok) v místě vpichu než klasická antipsychotika [7, 10, 11]. U dlouhodobě působícího risperidonu se nedoporučuje aplikace Z-technikou, na rozdíl od depotních antipsychotik první generace [15].

„Depotní medikace vyvolává u pacientů pocity donucování, kontroly a nesvéprávnosti.“

Většina pacientů, kteří již mají zkušenost s depotními antipsychotiky, je preferuje před perorální medikací [10]. Depotní medikace je osvobozuje od každodenního užívání léků. Pokud pacient i přes zdráhání vyzkouší alespoň jednu injekci, často zjistí, že jeho strach z injekce byl přehnaný [16]. Někteří nemocní mají obavy, že při injekční léčbě ztratí kontrolu nad sebou, svým jednáním. Léčba depotním antipsychotikem, pokud je dobře snášena, však naopak přináší zkušenost lepší kontroly nad životem s nižším rizikem psychického relapsu s jeho nepříznivými důsledky [9]. Psychiatři by měli zdůraznit, že nekontroluje nemoc pacienta, ale jeho nemoc [16].

„Dlouhodobě působící antipsychotika druhé generace jsou drahá.“

V belgické i německé farmakoekonomické studii byla léčba dlouhodobě působícím risperidonom efektivnější a méně nákladná než léčba olanzapinem nebo depotním haloperidolem [17, 18].

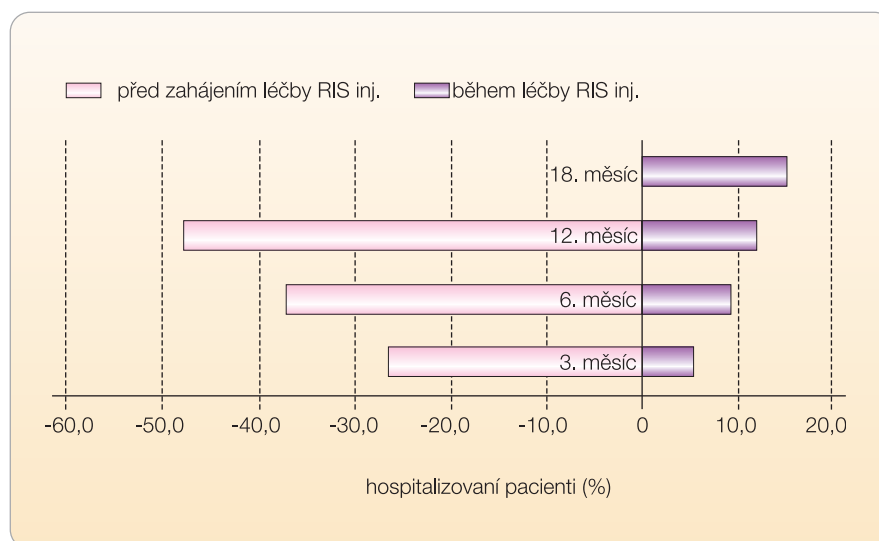
Výhody depotních antipsychotik

Depotní antipsychotika zajišťují předvídatelnou a stabilnější plazmatickou hladinu léčiva.

Toho je dosaženo díky tomu, že léčba depotními antipsychotiky umožňuje vyhnout se efektu „prvního průchodu játry“, dále díky snížené míře variability absorpce a lepší biologické dostupnosti ve srovnání s perorální medikací. Důsledkem je možnost užití menší dávky s nižším rizikem nežádoucích účinků [16]. Dlouhodobě působící injekční risperidon je aplikován každé 2 týdny a ustálené koncentrace v plazmě je dosaženo po 4 injekcích. Do dosažení stabilní plazmatické hladiny je doporučováno podávání perorálního risperidonu [7].

Ukončení depotní medikace neznamená náhlé přerušení léčby.

Klinický efekt injekčních dlouhodobě působících antipsychotik překračuje polohu vylučování zjištěný měřením plazmatické koncentrace. Poločas vylučování v mozkové tkáni je delší než plazmatický



Graf 1 Zrcadlové srovnání poměrného počtu hospitalizovaných ve studii e-STAR (Česká a Slovenská republika; n = 511). Záporné hodnoty označují retrospektivní období před převedením na léčbu injekčním risperidonom s dlouhodobým účinkem (RIS inj.).

Tab. 2 VSTUPNÍ CHARAKTERISTIKY SOUBORU PACIENTŮ VE STUDII E-STAR (ČESKÁ A SLOVENSKÁ REPUBLIKA; n = 511)

charakteristika	Česká republika	Slovenská republika
počet pacientů s 18měsíčním sledováním	279	232
věk (roky); průměr (SD)	37,5 (12,0)	38,5 (12,1)
podíl mužů; %	54,8	57,3
délka onemocnění (roky); průměr (SD)	8,8 (8,9)	9,5 (8,5)
diagnóza; %		
schizofrenie	74,2	96,6
schizoafektivní porucha	25,8	3,4
CGI-S; průměr (SD)	4,51 (1,0)	4,52 (1,25)
GAF; průměr (SD)	50,6 (17,4)	52,1 (13,7)
podíl pacientů hospitalizovaných na počátku léčby RIS inj.; %	17,0	13,0

SD – směrodatná odchylka; CGI-S – Clinical Global Impression, Severity scale; GAF – Global Assessment of Functioning scale; RIS inj. – injekční risperidon s dlouhodobým účinkem

poločas [25]. Při podávání depotních antipsychotik první generace se relaps onemocnění objevuje 3–6 měsíců po ukončení léčby [13]. Terapeutické plazmatické koncentrace dlouhodobě působícího risperidonu přetrvávají 4–6 týdnů po poslední aplikaci přípravku [7].

Léčba depotními antipsychotiky přináší celkový lepší výsledek než léčba perorálními.

Nina Schooler [19] srovnávala výsledky šesti randomizovaných klinických studií s perorálními a depotními antipsychotiky. Zjistila, že ve skupině nemocných léčených perorálními antipsychotiky došlo v průběhu prvního roku k relapsům ve 42 %. Ve skupině s depotní injekční léčbou relabovalo jen 27 % pacientů. Systematickou meta-analýzu s použitím dat z databáze Cochrane

publikoval Adams a kol. [20]. Metaanalýza přinesla důkazy o tom, že depotní antipsychotika zlepšují sociální schopnosti nemocných významně více než perorální antipsychotika. V nedávno publikované observační studii pacientů s první epizodou schizofrenie byl v prevenci dalšího relapsu nejúčinnější jediný zástupce depotních antipsychotik – depotní perfenazin [21].

Nasrallah a kol. zjistili významné zlepšení kvality života u pacientů užívajících dlouhodobě působící risperidon [22].

Depotní antipsychotika zlepšují adheenci k léčbě.

Aplikace depotních antipsychotik zajistí očekávaný účinek minimálně v individuálně zvoleném intervalu mezi injekcemi. Non-adherence je jasně vyjádřena odmítáním injekční léčby nebo tím, že se

pacient nedostaví ke kontrolnímu vyšetření, při kterém je aplikace plánována. Rychlá detekce non-adherence usnadňuje včasnou prevenci relapsu. Podávání depotního antipsychotika zajišťuje pravidelný kontakt pacienta se zdravotnickým personálem [9, 16].

Risperidon s dlouhodobým účinkem ve studii e-STAR

Ověřování míry adherence k antipsychotické léčbě v posledních letech probíhá v dlouhodobých observačních sledováních. Některá mají randomizované uspořádání (CATIE) [23]. Tato sledování jsou jednorocní i delší a probíhají v podmínkách běžné klinické praxe většinou bez vstupních nebo vylučovacích kritérií a bez omezení farmakoterapie.

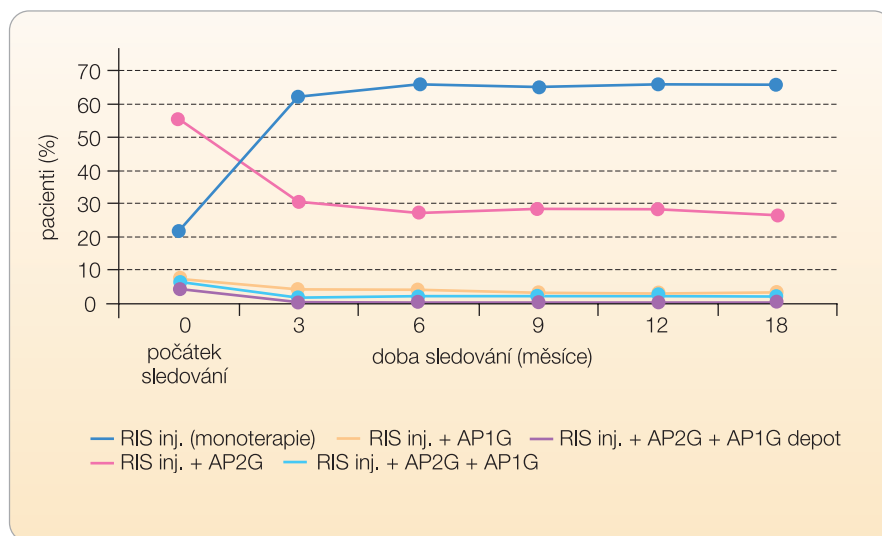
V České a Slovenské republice je v současné době realizován mezinárodní projekt e-STAR (Electronic Schizophrenia Treatment Adherence Registry). Jedná se o postmarketingovou studii adherence k léčbě injekčním risperidonem s dlouhodobým účinkem. Studie e-STAR probíhá jako sledování v běžných klinických podmínkách. Podrobný popis protokolu studie uvádíme v jiné publikaci [24].

Cílem studie je prospektivně v průběhu 24 měsíců zhodnotit postupy při léčbě schizofrenie se zaměřením na klinickou účinnost a na výsledky dlouhodobé léčby injekčním risperidonem s dlouhodobým účinkem (RIS inj.) v podmínkách běžné klinické praxe. Získaná retrospektivní data umožňují porovnat výsledky léčby RIS inj. s předchozí antipsychotickou léčbou jeden rok před převedením pacienta na injekční dlouhodobě působící formu terapie.

Celkem bylo do studie e-STAR v České republice (ČR) a ve Slovenské republice (SR) zařazeno 1262 nemocných s diagnózou schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy. Průběžné výsledky, které jsou obsahem tohoto článku, jsou zpracovány pro skupinu 511 nemocných, kteří byli sledováni nejméně 18 měsíců (tab. 2). Ve vstupních kritériích byly oba národní soubory srovnatelné, s výjimkou relativně vyššího podílu nemocných léčených pro schizoafektivní poruchu v českém souboru. Všechna prozatímní hodnocení jsou vztažena k 18 měsícům léčby RIS inj.

Nejčastějším důvodem převedení na terapii RIS inj. byla nedostatečná adherence nemocných k předchozí antipsychotické léčbě (46,6 % v ČR; 47,4 % v SR). Druhým nejčastějším důvodem byl nedostatečný klinický účinek předchozí léčby (29,7 % v ČR; 24,1 % v SR).

Adherence byla ve sledovaném souboru vysoká a umožnila vysokou míru udržení nemocných na léčbě RIS inj. po dobu 18 měsíců (96,1 % v ČR a 99,1 %



Graf 2 Poměrné zastoupení monoterapie injekčním risperidonem s dlouhodobým účinkem (RIS inj.) a kombinací s jinými antipsychotiky ve studii e-STAR (Česká a Slovenská republika; n = 511); AP1G – antipsychotika 1. generace, AP2G – antipsychotika 2. generace.

v SR). Pouze u 13 nemocných byla v průběhu 18 měsíců léčba RIS inj. ukončena. Dávkování RIS inj. zůstalo u významné části nemocných v 18. měsíci léčby na dávce 25 mg (67 % v ČR; 50 % v SR).

Podíl nemocných hospitalizovaných při jednorozhodnutí RIS inj. statisticky významně poklesl ve všech srovnatelných obdobích před zahájením léčby ($p < 0,001$, McNemarův test), viz **graf 1**.

V zrcadlovém 12měsíčním srovnání došlo při léčbě RIS inj. rovněž ke statisticky významné redukci počtu dní hospitalizace na jednoho pacienta ($p < 0,001$).

V průběhu jednorozhodnutí sledování (tato doba umožňuje zrcadlové srovnání s obdobím léčby před převedením na léčbu RIS inj.) bylo hospitalizováno 49 nemocných (9,6 %). V průběhu jednoho roku před léčbou RIS inj. bylo hospitalizováno 181 pacientů (35,4 %). Sledování klinického stavu škálou CGI (Clinical Global Impression) ukázalo po 8 měsících léčby RIS inj. statisticky významné zlepšení v porovnání se stavem při prvním podání RIS inj. ($p < 0,001$, párový T-test). Na počátku sledování před zahájením léčby RIS inj. byla většina nemocných v obou národních souborech klasifikována v rozmezí „středně těžce – těžce nemocný“. Po 18 měsících léčby se klasifikace posunula do rozmezí „velmi lehce – středně těžce nemocný“.

V průběhu 18měsíční léčby RIS inj. byl snižován počet nemocných, kterým

byl RIS inj. podáván v kombinaci s jinými antipsychotiky. Při počátku sledování byl v obou národních souborech podáván RIS inj. v monoterapii celkem 112 nemocným (21,9 %). Na konci 18měsíčního sledování byl RIS inj. v monoterapii podáván 335 pacientům (65,6 %), viz **graf 2**. Statisticky významně bylo redukováno použití anticholinergik, stabilizátorů nálady a benzodiazepinů jako přídavné medicíny.

V celém hodnoceném souboru byl zaznamenán statisticky významný pokles frekvence výskytu sebevražedných myšlenek, sebepoškození a násilného jednání již ve třetím měsíci léčby RIS inj. a dále při všech dalších kontrolních vyšetřeních v porovnání se vstupním vyšetřením ($p < 0,02$ – $p < 0,001$; McNemarův test).

V průběhu 18měsíční léčby RIS inj. se statisticky významně zlepšily sociální schopnosti v obou národních souborech. Průměrné skóre na škále GAF (Global Assessment of Functioning scale) se zvýšilo o 22 bodů (směrodatná odchylka = 17,8). Nemocní v obou souborech byli na počátku sledování hodnoceni jako „závažně postižení“ s průměrnou hodnotou 51,3 (SD = 15,5). Po 18 měsících léčby bylo průměrné skóre na škále GAF na úrovni „mírného postižení“ při průměrné hodnotě 73,3 (SD = 14). Vzestup průměrného skóre byl statisticky významný ($p < 0,001$; párový T-test).

Závěr

Non-adherence je častou příčinou relapsu a nepříznivého průběhu psychotického onemocnění. Prevence relapsu schizofrenie zůstává velkou výzvou v psychiatrii. Zlepšení v této oblasti příznivě ovlivní morbiditu, mortalitu a kvalitu života a sníží přímé a nepřímé náklady na léčbu schizofrenie. Depotní antipsychotika mohou zajistit významně nižší počet relapsů a rehospitalizací. Přesto je tato forma antipsychotik podávána méně než 20 % pacientů se schizofrenií. Hlavní výhodou depotních antipsychotik před perorální medikací je lepší zabezpečení adherence k léčbě a možnost dobré kontroly léčby lékařem [9].

Dlouhodobě působící risperidon v injekční formě je dobře tolerované a účinné antipsychotikum [11]. Je vhodnou alternativou léčby zvláště u částečně adherentních, relabujících pacientů a nemocných, kteří perorální léčbu odmítají. Projekt e-STAR v předběžných výsledcích po 18měsíční léčbě injekčním risperidonom s dlouhodobým účinkem prokazuje jeho dobrou retenci, klinickou účinnost a snášenlivost. Ve sledované skupině nemocných snížila tato léčba potřebu hospitalizací a byl redukován počet nemocných léčených kombinacemi antipsychotik. Léčba injekčním risperidonom s dlouhodobým účinkem umožnila redukovat další přídavnou psychofarmakologickou medikaci.

Studie e-STAR je podporována společností Janssen-Cilag.

Převzato z Remedia 5/2008

Literatura

- [1] Švestka J, et al. Psychofarmaka v klinické praxi. Praha, Grada, 1995.
- [2] Patel MX, David AS. Why aren't depot antipsychotics prescribed more often and what can be done about it? *Advances in Psychiatric Treatment* 2005; 11: 203–213.
- [3] Lam YWF, Velligan DI, DiCocco M, et al. Comparative assessment of antipsychotic adherence by concentration monitoring, pill count and self-report. *Schizophr Res* 2003; 60: 313.
- [4] Leucht S, Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of non-adherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 5): 3–8.
- [5] Raboch J, Anders M, Praško J, HELLEROVÁ P. Psychiatrie. Doporučené postupy psychiatrické péče II. Praha, Infopharm, 2006.
- [6] Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: An underutilized treatment option. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 426–433.
- [7] Chue P. Risperidone long-acting injection. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3: 435–446.
- [8] Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 692–699.
- [9] Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology* 1998; 8: 55–66.
- [10] Kane JM. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl. 16): 34–40.
- [11] Chue P, Eerdeken M, Augustyns I, et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. *European Neuropsychopharmacology* 2005; 15: 111–117.
- [12] Fleischhacker WW, Eerdeken M, Karcher K, et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: A 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1250–1257.
- [13] Taylor D, Paton C, Kerwin R. Prescribing guidelines, 9th edition. London, Informa, 2007.
- [14] Bloch Y, Mendlovic S, Strupinsky S, et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: Do they hurt? *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 855–859.
- [15] McEvoy JP. Risks versus Benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 5): 15–18.
- [16] Kane JM. Review of treatments that can ameliorate nonadherence in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 5): 9–14.
- [17] Laux G, Heeg B, van Hout BA, Mehnert A. Cost and effects of long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulation in Germany. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (suppl. 1): 49–61.
- [18] De Graeve D, Smet A, Mehnert A, et al. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (suppl. 1): 35–47.
- [19] Schooler N. Relapse prevention and recovery in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (suppl. 5): 19–23.
- [20] Adams CE, Fenton MKP, Quiraishi S, et al. Systematic meta-review of depot antipsychotic drug for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 290–299.
- [21] Tiihonen J, Wahlbeck K, Lönnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224–230.
- [22] Nasrallah HA, Duchesne I, Mehnert A, et al. Health-related quality of life in patients with schizophrenia during treatment with long-acting, injectable risperidone. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 531–536.
- [23] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
- [24] Tůma I, Pečeňák J, Mohr P, et al. Risperdal Consta – dlouhodobě působící injekce v léčbě schizofrenie a schizoafektivní poruchy: předběžné 12měsíční výsledky projektu e-STAR v České a Slovenské republice. *Čes a slov Psychiat* 2008; 104: 59–67.
- [25] Tauscher J, Jones C, Remington G, et al. Significant dissociation of brain and plasma kinetics with antipsychotics. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 317–321.

Interferon beta a současná léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšní

MUDr. Eva Krasulová; doc. MUDr. Eva Havrdová, CSc.

Centrum pro demyelinizační onemocnění, Neurologická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Souhrn

Krasulová E, Havrdová E. **Interferon beta a současná léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšní.** *Remedia* 2007; 17: 560–567.

Roztroušená skleróza (RS) představuje chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). Jedná se o nejčastější neurologickou příčinu invalidity mladých osob s prevalencí v České republice 1 : 1000 obyvatel, pro niž dosud není k dispozici kauzální léčba. V patofyziologii RS hraje dominantní úlohu zánětlivá aktivita imunitního systému v CNS (specifická i přirozená imunita) s důsledkem poškození myelinového obalu nervových vláken (demyelinizace) a do různé míry také ireverzibilního poškození nervových vláken samotných (neurodegenerace). Současné terapeutické postupy zahrnují širokou škálu imunosupresivních a imunomodulačních léků včetně dosavadních léků první volby (interferon beta, glatiramer acetát), dosud však zcela chybí neuroprotektivní a neuroregenerační terapie. Základním léčebným přístupem u RS proto zůstává včasné zahájení adekvátní protizánětlivé léčby s cílem oddálit ireverzibilní poškození CNS a invaliditu.

Klíčová slova: roztroušená skleróza – léčba – interferon beta.

Summary

Krasulová E, Havrdová E. **Interferon beta and the state of the art in treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis.** *Remedia* 2007; 17: 560–567.

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS). It is the most frequent neurological condition leading to disability in young people, with the prevalence in the Czech Republic of 1 : 1000, for which no causal therapy is currently available. In the pathophysiology of MS, the inflammatory response of the immune system in the CNS plays a major role (both specific and innate immunity) and leads to myelin sheath destruction (demyelination) and nerve fibre degeneration of variable extent (irreversible neurodegeneration). The current treatment options comprise a broad spectrum of immunosuppressive and immunomodulatory drugs including the first line treatment (interferon beta, glatiramer acetate); however, there is a complete lack of neuroprotective and neuroregenerative agents. Therefore, the main therapeutic approach in MS is the early initiation of adequate treatment with the aim of delaying irreversible CNS damage and disability.

Key words: multiple sclerosis – treatment – interferon beta.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) patří mezi autoimunitní demyelinizační onemocnění postihující centrální nervový systém (CNS). V České republice činí prevalence tohoto onemocnění přibližně 100–150/100 000 obyvatel [1], spíše s mírným nárůstem incidence v posledních letech nejen vlivem lepších a dostupnějších diagnostických metod (především magnetické rezonance), ale zřejmě také pro vyšší výskyt autoimunitních onemocnění ve vyspělých státech obecně [2].

RS představuje nejčastější neurologickou příčinu invalidity mladých osob s rozvojem prvních příznaků typicky ve věku mezi 20–40 lety. U 85 % pacientů RS začíná akutně vzniklým neurologickým příznakem, který trvá zpravidla déle než 24 hodin a je způsoben akutním vzplanutím zánětu v CNS. Postiženo může být kterékoliv centrum či dráha v mozku a v míše, z čehož vyplývá i velká variabilita příznaků – může se jednat o postižení zraku, o parézy končetin, senzitivní příznaky (hypestezie, parestézie aj.), vertigo, diplopii, poruchu koordinace a stability, o poruchy močení a další. Hovoříme o tzv. relaps-remitentní formě RS (RR-RS), kdy se ataky neurologické symptomatiky (relapsy) střídají s remisí a dominantní úlohu hraje především zánětlivá

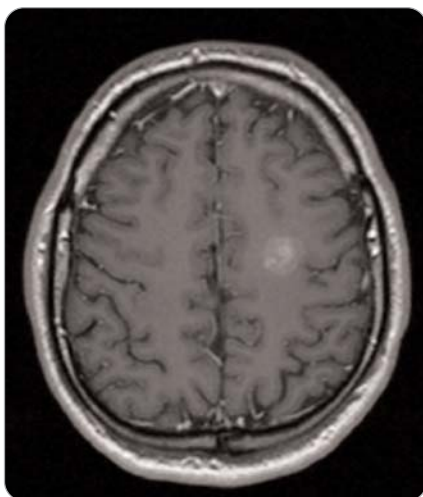
aktivita imunitního systému v CNS. Dosud byly v patogenezi zánětu u RS uváděny na prvním místě CD4+ T lymfocyty, nicméně v současné době víme, že se uplatňují všechny složky imunitního systému – a to přirozená i specifická imunita (T lymfocyty i B lymfocyty). V ložisku zánětu (**obr. 1, 2**) dochází k poškození myelinu (demyelinizaci) a do různé míry již od počátku choroby také k axonálnímu poškození (neurodegeneraci) [3]. Dobrá úprava atak na počátku choroby – často i bez adekvátní léčby – je proto bohužel jen zdánlivá, protože dochází ke klinicky skrytému nevratnému poškození nervových vláken. Ve chvíli, kdy dojde k vyčerpání axonálních rezerv CNS (30–40 %), nárůst neurologického postižení je již klinicky zjevný, pozvolna narůstá invalidita pacienta, a hovoříme o tzv. sekundárně-progresivní formě RS (SP-RS). U neléčeného průběhu choroby tato fáze nastává za 6–10 let, patofyziologicky zde aktivita zánětu pozvolna vyhasíná a neurodegenerace se stává hlavní příčinou neurologického postižení (**obr. 3**). Z tohoto důvodu dochází ke snížení efektu protizánětlivých imunosupresivních i imunomodulačních léků.

Zhruba u 10 % pacientů hned od počátku choroby dochází k pozvolnému nárůstu neurologického deficitu bez jasných kli-

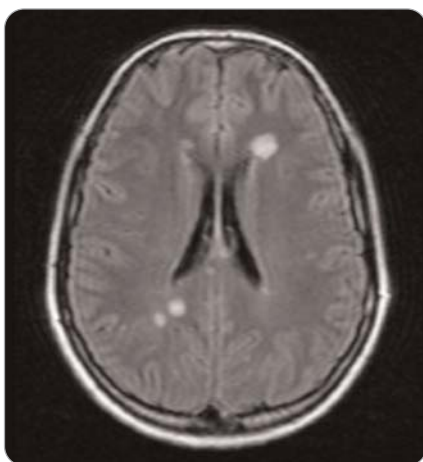
nických atak – tzv. primárně-progresivní RS (PP-RS). U této formy RS předpokládáme větší podíl neurodegenerace nad zánětem, což se také odráží v daleko nižší efektivitě všech dostupných protizánětlivých léků.

Asi u 3 % pacientů může mít choroba velmi agresivní průběh s těžkými atakami neurologické symptomatiky s nedostatečnou úpravou a rychlým nárůstem neurologického deficitu. V těchto případech je na místě zasáhnout odpovídajícím způsobem agresivní léčbou včetně potenciálně možností léčby experimentální.

Současná léčba RS zahrnuje řadu protizánětlivých imunosupresivních a imunomodulačních režimů včetně dosavadních léků první volby – tzv. léků modifikujících průběh choroby (disease modifying drugs – DMDs) – interferonu beta a glatiramer acetátu. Nejnověji je k dispozici také monoklonální protilátka natalizumab. Díky intenzivnímu výzkumu a řadě klinických studií jsme nyní svědky rychlého rozšiřování skupiny nových nadějných léků, nadále však zcela zásadně chybějí možnosti neuroprotektivní a neuroregenerační. Proto zůstává hlavní filosofií v léčbě RS co nejdříve zahájení správné protizánětlivé léčby, která jako jediná může oddálit ireverzibilní neurodegeneraci a invaliditu pacienta.



Obr. 1 Akutní ložisko s gadolinium-vychytávanou lezí – T1W sekvence; zapůjčeno prof. MUDr. Z. Seidlem, CSc., Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN.



Obr. 2 Vícečetný supratentoriální ložiskový nálezy – sekvence FLAIR (fluid attenuated inversion recovery); zapůjčeno prof. MUDr. Z. Seidlem, CSc., Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN.

Z klinických pokusů s interferonem beta z posledních let jednoznačně vyplynulo, že optimální dobu k zahájení imunomodulační léčby představuje již první ataka neurologických příznaků, kde je dle magnetické rezonance (MRI) a vyšetření mozkomíšního moku vysoké podezření na rozvoj vlastního RS. Jedná se o tzv. klinicky izolovaný syndrom (clinically isolated syndrome, CIS).

Interferon beta a léčba relaps-remitentní RS

V léčbě RR-RS rozlišujeme léčbu akutní ataky a dlouhodobou léčbu imunosupresivní a imunomodulační včetně léčby interferonem beta.

Ataku RS je nutno považovat za akutní stav vyžadující akutní léčbu, protože v ložisku zánětu může být přetrženo až 11 000 nervových vláken na 1 mm³ [3]. „Zlatý standard“ v léčbě ataky RS představuje methylprednisolon aplikovaný

v dávce 3–5 gramů během 3–7 dnů [4]. Jeho včasné podání v dostatečné dávce snižuje zásadním způsobem aktivitu zánětu, nicméně ani při opakovaném podání methylprednisolonu nebyl prokázán vliv na zpomalení progresu RS, snížení počtu atak či snížení aktivity choroby na magnetické rezonanci (MRI). Proto je vedle léčby ataky RS stejně důležité včasné zahájení dlouhodobé léčby s cílem zpomalit progresi choroby.

V dlouhodobé léčbě RR-RS představují léky první volby tzv. léky modifikující průběh choroby (disease modifying drugs, DMDs, **tab. 1**) – interferony beta a glatiramer acetát – s prokazatelnou schopností snížit počet a závažnost atak i progresi choroby na MRI [5–12].

Interferon beta (IFN-β) představuje anti-proliferativní multifunkční cytokin, který patří do skupiny interferonů typu I společně s interferonem alfa (IFN-α) a interferonem tau (na rozdíl od představitele skupiny typu II – prozánětlivého interferonu gama). Název interferonu vychází z první rozpoznávané funkce IFN v organismu – interference s virovou infekcí v rámci nespecifické imunity. IFN-β interferuje s transkripcí virové deoxyribonukleové (DNA) či ribonukleové (RNA) kyseliny a podporuje buněčnou imunitní reakci proti intracelulárním mikrobům. IFN-β je v lidském organismu produkován řadou buněk – nejvíce fibroblasty a samozřejmě buňkami infikovanými virem v rámci antivirového parakrinního působení na okolní ještě neinfikované buňky. V lidském těle existuje jediná molekula IFN-β kódovaná jediným genem lokalizovaným na 9. chromozomu (na rozdíl od zhruba 20 strukturálně příbuzných polypeptidů IFN-α kódovaných separátními geny). IFN-β a IFN-α biologicky působí prostřednictvím vazby na stejný membránový receptor (**obr. 4**). Interakce IFN s receptorem vede ke spojení 2 receptorových řetězců (IFNAR1 a IFNAR2), čímž se stává neaktivní heterodimer funkčním receptorem s aktivací intracelulární JAK/STAT signální cesty [13–15]. Jedná se o jeden z nejlépe popsaných mechanismů signálové trans-

dukce. Inaktivní enzymy JAK1 a TYK2 (Janusovy kinázy) jsou volně vázány k cytoplazmatické doméně IFN receptoru. Po spojení dvou receptorových heterodimerů IFNAR1 a IFNAR2 dochází transfosforylací k aktivaci kináz a jejich působením k fosforylaci tyrozinů na intracelulárním konci receptorových řetězců. Fosforylovaný tyrozin pak vede k aktivaci STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription). Aktivované proteiny STAT migrují do jádra buňky a zahajují transkripci IRF (interferon-regulatory factors) s výslednou produkcí proteinů zodpovědných za funkci interferonu.

V léčbě RS využíváme komplexního imunomodulačního efektu IFN-β: snížení aktivity i průniku autoagresivních T lymfocytů do CNS, snížení produkce prozánětlivých cytokinů (interferon gama, tumor nekrotizující faktor alfa aj.) a naopak zvýšení tvorby protizánětlivých cytokinů (interleukin 10, transformující růstový faktor beta), snížení exprese MHC proteinů II. třídy (major histocompatibility complex) zásadních pro prezentaci antigenu CD4+ lymfocytům, zlepšení funkce regulačních T lymfocytů a dalších funkcí [1].

První klinický pokus s přirozeným lidským IFN-β se datuje již do roku 1982 [16], kdy byl lék podáván intratekálně, protože se předpokládalo, že při jiné cestě podání neprojde do CNS přes hematoencefalickou bariéru. Po této léčbě došlo k významnému snížení počtu relapsů, ovšem opakovaně lumbální punkce (měsíc v týdenních intervalech a dále jedenkrát měsíčně – celkem léčba ve studii trvala půl roku) nebyly vhodnou cestou dlouhodobého podávání léku. Proto byla designována studie s intramuskulární a posléze také subkutánní aplikací IFN-β. Díky rozvoji technik molekulární biologie se jednalo již o rekombinantně získanou účinnou látku – v případě intramuskulárního podání IFN-β-1a (vytvářející savčími ovariálními buňkami z čínské křečka) a u subkutánního podání nejprve IFN-β-1b (vytvářený *Escherichia coli* s nutností záměny aminokyseliny serinu za cystein na pozici

Tab. 1 PŘEHLED SOUČASNÝCH LÉKŮ PRVNÍ VOLBY (DMD₅)

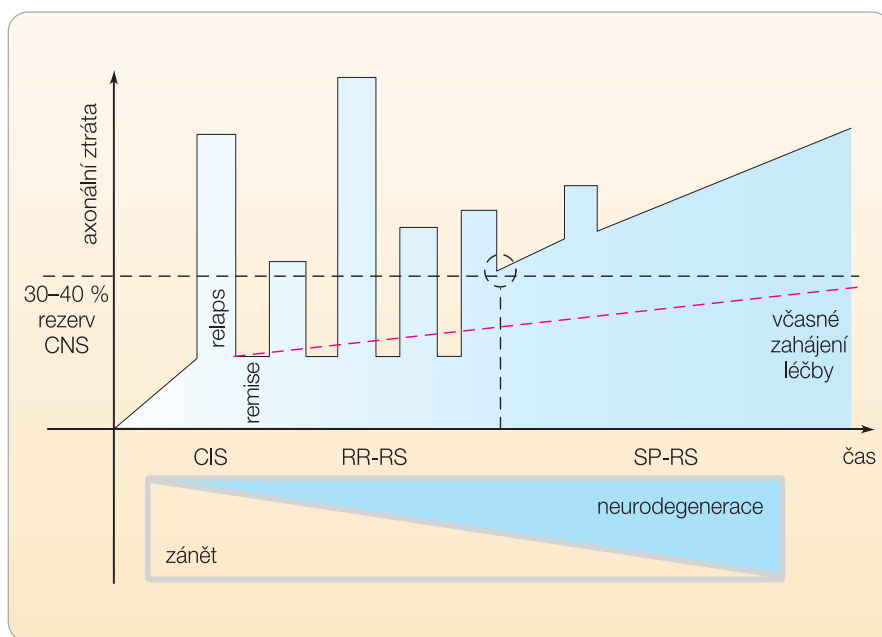
léčivo	způsob podání	dávka	frekvence podání	obchodní název přípravku
IFN β-1a	i.m.	30 µg	1krát týdně	Avonex
IFN β-1a	s.c.	22 µg 44 µg	3krát týdně	Rebif 22 Rebif 44
IFN β-1b	s.c.	250 µg	obden	Betaferon
glatiramer acetát	s.c.	20 mg	denně	Copaxone

IFN – interferon; i.m. – intramuskulárně; s.c. – subkutánně

17 k dosažení stabilizace neglykosylované molekuly), posléze rovněž subkutánní formulace IFN-β-1a. U všech preparátů (IFN-β-1a 30 μg 1krát týdně intramuskulárně, IFN-β-1a 22 μg nebo 44 μg 3krát týdně subkutánně, IFN-β-1b 250 μg obden subkutánně) byly výsledky postupně publikovaných pokusů obdobné: byl prokázán vliv na snížení počtu relapsů o 30–40 % a snížení tíže relapsů, zpomalení klinické progresy RS i nárůstu ložiskového postižení na MRI [5–10].

Z poznání patofyziologie zánětu u RS vyvstala potřeba naplánovat klinický pokus s IFN-β u pacientů již po první atace klinické symptomatologie, která je dle MRI a vyšetření likvoru suspektní z rozvoje definitivní RS (tzv. klinicky izolovaný syndrom, clinically isolated syndrome, CIS). Také výsledky těchto klinických studií prokázaly významný efekt včasné léčby IFN-β na oddálení rozvoje definitivní RS i zpomalení progresy neurologického postižení [17–22].

V placebem kontrolovaném klinickém pokusu s IFN-β-1b v dávce 250 μg subkutánně obden u pacientů s CIS [21, 22] došlo během dvouletého sledování k rozvoji klinicky definitivní RS v placebové větvi (n = 176) u 45 % pacientů oproti 28 % pacientů léčených IFN-β (n = 292, p < 0,0001). Podle progresy na MRI (diagnostická kritéria RS dle McDonalda [23, 24]) došlo k rozvoji RS u 85 % pacientů z těch, kteří užívali placebo, oproti 69 % u pacientů léčených účinnou látkou (p < 0,00001). Taktéž byl pozorován statisticky významný rozdíl mezi pacienty, jimž bylo podáváno placebo, a pacienty léčenými IFN-β v trvání doby do progresy invalidity. Po dvou letech byli všichni pacienti z placebové větve převedeni na léčbu IFN-β, přesto ve třetím roce studie nedošlo ke změně trendu progresy invalidity mezi původní větví s placebem a větví s IFN-β. Výsledky studií s IFN-β u CIS jednoznačně ukázaly zcela zásadní důležitost včasné léčby. Vzhledem k počtu pacientů s CIS dostávajících placebo, u nichž byla během dvou let stanovena diagnóza RS (dle McDonalda 85 %), se taktéž ukázal jako nesmyslný argument, že by zahájení léčby ve stadiu CIS současně znamenalo léčbu velkého procenta pacientů, u kterých diagnóza RS nakonec nebude stanovena (pouze 15 % za 2 roky od projevu CIS!). Také dle Mezinárodního konsenzu z roku 2006 (The International Working Group for Treatment Optimization in MS) je doporučeno zvážit zahájení léčby DMD u pacientů s vysokým rizikem rozvoje definitivní RS [25]. Vzhledem k finanční náročnosti preparátů DMD (350–400 tisíc Kč ročně) jsou v současné době v ČR platná přísná kritéria pro jejich úhradu zahrnující kromě jisté diagnózy RS dle McDonaldových diagnostických kritérií určitou aktivi-



Obr. 3 Schematické znázornění průběhu onemocnění roztroušenou sklerózou a významu včasné léčby.

CIS – klinicky izolovaný syndrom; RR-RS – relaps-remitentní roztroušená skleróza; SP-RS – sekundárně-progresivní roztroušená skleróza

tu choroby (2 dokumentované relapsy za posledních 12 měsíců nebo 3 relapsy za posledních 24 měsíců). Dosud tedy, na rozdíl od vyspělejších států Evropské unie, v úhradách není zahrnut CIS, a lze předpokládat, že vzhledem ke stále většímu objemu dat poukazujících na nutnost včasné léčby jako jediné účinné prevence trvalého neurologického deficitu budou muset být kritéria pro úhradu v ČR co nejdříve revidována.

K typickým nežádoucím účinkům léčby IFN-β patří tzv. flu-like syndrom, kdy po vpichu IFN-β dochází k rozvoji typických chřipkových příznaků (subfebrilie, zimnice, cefalea, artralgie), které lze většinou úspěšně řešit podáním nesteroidních antiflogistik. U řady pacientů flu-like syndrom vymizí nebo se zmírní do několika měsíců podávání IFN-β, na snížení intenzity flu-like syndromu má příznivý vliv také současně podávání kortikosteroidů. Jen u malého procenta pacientů je velmi intenzivní flu-like důvodem ke změně dlouhodobé terapie. Další možné nežádoucí účinky představují lokální reakce v místě vpichu, deprese, únava, lymfopenie, trombocytopenie či hepatopatie; proto jsou nutné pravidelné laboratorní kontroly.

Při pravidelném dlouhodobém podávání IFN-β může dojít u některých pacientů stejně jako při podávání jiných imunogenních polypeptidových přípravků k produkci neutralizačních protilátek (neutralizing antibodies – NABs) se současným snížením léčebného efektu. Stanovení titru NABs je proto důležité v hodnocení nedostatečného efektu IFN-β a při rozhodování o změně nebo intenzifikaci léčby. Tvorba NABs

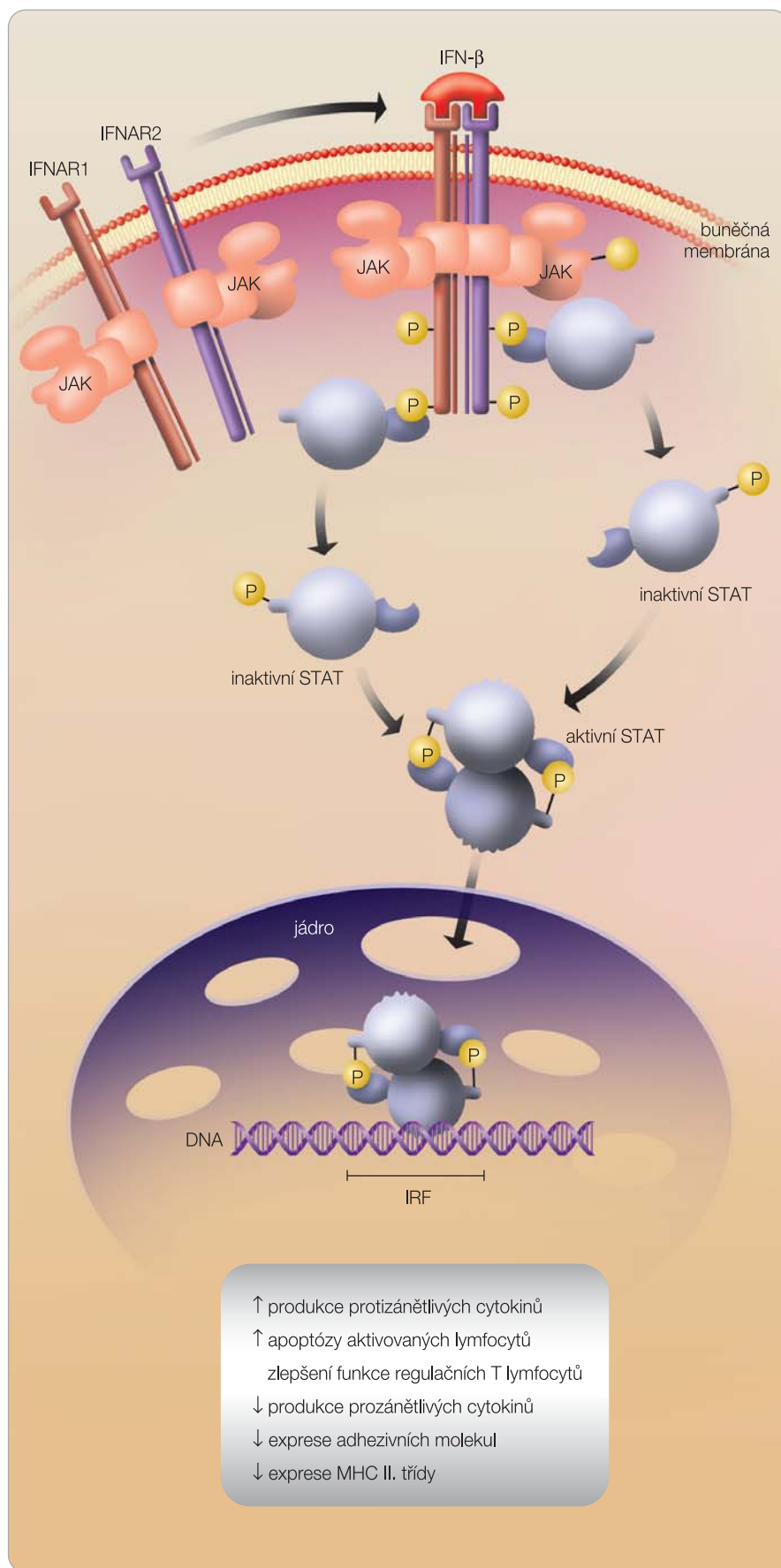
je individuální a začíná zhruba až po dvanácti měsících léčby. Závisí na typu preparátu, důležitým faktorem je rovněž laboratorní metoda, pomocí které jsou NABs stanoveny [26].

Interferon beta a léčba sekundárně-progresivní RS

Ve fázi sekundární progresy došlo k vyčerpání rezerv CNS a RS se manifestuje pozvolným nárůstem trvalého neurologického postižení. Na počátku této fáze mohou být ještě přítomny relapsy, s vyhasínajícím zánětem a převažující neurodegenerací však dochází ke klinicky zjevné progresi invalidity. Imunosupresivní a imunomodulační postupy včetně léčby IFN-β mohou mít určitý efekt zejména na počátku SP-RS a při ještě přítomných relapsech, i když nelze předpokládat stejný efekt jako u RR-RS [27].

Další současné možnosti léčby relaps-remitentní RS

Mezi léky první volby vedle IFN-β patří efektem statisticky srovnatelný glatiramer acetát (GA, dříve kopolymer-1) [12]. Jedná se o kopolymer čtyř aminokyselin (glutamat, lysin, alanin, tyrozin), které jsou v GA obsaženy ve stejném poměru jako v myelinovém bazickém proteinu (MBP) – důležitém autoantigenu v patogenezi RS. GA tak vlastně působí jako „antigenní šidítka“, protože je již na periferii předkládán T lymfocytům, které se stávají GA-specifické [1]. GA-specifické lymfocyty vstupují do místa výskytu antigenu MBP (CNS), nicméně nereagují autoagresivně, naopak produkují protizánětlivé cytokiny Th2 buněčné odpo-



Obr. 4 Mechanismus účinku interferonu beta na molekulární úrovni; volně podle [14] – Abbas, Lichtman, 2005.

IFN-β– interferon beta; JAK – Janusova kináza; STAT – signal transducers and activators of transcription; IRF – interferon-regulatory factors; MHC – hlavní histokompatibilní systém (major histocompatibility complex)

vědi, mají schopnost zmírnit zánětlivou aktivitu namířenou také vůči ostatním autoantigenům (tzv. bystander suppression), je popsána i schopnost těchto buněk produkovat neuroprotektivní brain derived neurotrophic factor (BDNF). GA je podáván v dávce 20 mg jedenkrát denně subkutánně. Kromě lokálních reakcí může dojít při nechtěném vpichu preparátu do podkožní cévy k celkové reakci – zrudnutí, dušnost, úzkost. Tato reakce spontánně a bez jakýchkoliv následků odeznívá do několika minut. Celkem se tedy jedná o velmi dobře tolerovaný preparát, který primárně preferujeme u pacientů s těžší depresí a jinými stavy, které činí léčbu IFN-β rizikovou. U všech DMDs se setkáváme jak s vynikajícími respondenty, tak s řadou pacientů, u kterých nedojde k optimální stabilizaci stavu, a je nutno přistoupit k záměně jednotlivých preparátů DMD či k intenzifikaci léčby.

Významné místo v léčbě RR-RS, zejména při vysoké frekvenci atak a nedostatečném efektu dosavadních léků první volby, zaujímá v současnosti monoklonální protilátka natalizumab. Jedná se o protilátku proti adhezivní molekule $\alpha_4\beta_1$ -integrinu na povrchu lymfocytů, která svou vazbou na cílovou molekulu zabraňuje adhezi a tím průniku autoagresivních lymfocytů do CNS. V placebem kontrolované klinické studii fáze 3 s natalizumabem bylo dosaženo zatím nejlepších výsledků v léčbě RR-RS [28]: za první rok studie došlo ke snížení počtu relapsů o 68 % u pacientů léčených natalizumabem ve srovnání s placebovou větví, došlo také k významnému snížení aktivity RS dle MRI. Veškeré pokusy s natalizumabem však byly předčasně ukončeny pro výskyt tří případů závažné oportunní infekce – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – u dvou pacientů v kombinační studii s interferonem beta a u jednoho pacienta s Crohnovou chorobou, u které se natalizumab rovněž s velkým úspěchem zkušel. Z podrobného vyhodnocení případů PML jednoznačně vyplynulo, že natalizumab může být podáván pouze v monoterapii, se zřetelem k dosavadní imunosupresivní a cytostatické léčbě pacienta i k celkovému stavu jeho imunitního systému. Na základě těchto doporučení byl natalizumab registrován a ve vyspělých státech v současné době představuje důležitou a potentní možnost léčby aktivní RS s vyšší frekvencí atak, zvláště při nedostatečném účinku dosavadních léků první volby – IFN-β a GA. Je podáván v dávce 300 mg jedenkrát měsíčně intravenózně. V ČR je natalizumab sice registrován, bohužel je však kategorizace preparátu i jeho úhrada s vysokým doplatkem pro pacienta v současné době nastavena tak, že natalizumab není v praxi u nás pro indiko-

vané pacienty k dispozici. I zde předpokládáme brzkou revizi, protože situace nedostupnosti doposud nejefektivnějšího léku v terapii RS není dlouhodobě udržitelná.

V případě nedostatečného efektu DMD je na místě podle dosavadních doporučení zvýšit dávku IFN- β , pokud i přesto nadále pokračuje aktivita choroby a není vhodné nebo se nepodaří z ekonomických důvodů zavést léčbu natalizumabem, máme k dispozici cytostatické a imunosupresivní režimy. Jediným mezinárodně uznávaným cytostatikem v takovém případě s dostatečným množstvím vědeckých podkladů je mitoxantron [29, 30], při jehož podávání je ovšem pro kardiotoxicitu stanovena kumulativní dávka 140 mg/m², nově dokonce 100 mg/m², taktéž riziko indukce malignity (zejména akutní promyelocytární leukémie) není zanedbatelné. Pokud se rozhodneme při vysoké aktivitě choroby přistoupit k léčbě mitoxantronem, je nutný pečlivý screening před zahájením léčby – onkoscreening, echokardiografické vyšetření (hodnota ejekční frakce levé komory srdeční musí být vyšší než 55 %; elektrokardiografie není dostačující), vyloučení infekčních fokusů. Stejně jako jiná cytostatika ani mitoxantron nesmí být aplikován při současné infekci včetně inaparentní pro hrozící riziko sepse. U mladých mužů před zahájením intenzivní cytostatické léčby diskutujeme možnost kryopresevance spermatu. Vlastní schéma léčby u RR-RS nejčastěji představuje podávání 20 mg mitoxantronu a 1 g methylprednisolonu v měsíčních intervalech, po třech až šesti měsících léčby lze pokračovat v podávání stejné dávky nebo dávky 10 mg měsíčně v tříměsíčních intervalech. Kontroly krevního obrazu a jaterních testů provádíme za 10–14 dní po každé aplikaci cytostatika. I během léčby, nejen opakovaně po ukončení léčby mitoxantronem, je na místě kontrolní echokardiografické vyšetření.

Častěji využíváme méně toxickou pulzní léčbu alkylačním cytostatikem cyklofosfamidem v dávce 800 mg/m² v kombinaci s 1 g methylprednisolonu jedenkrát měsíčně individuálně dle efektu tři až šest měsíců [31]. Taktéž u tohoto cytostatika je nezbytné pečlivé vyloučení infekce před aplikací a pravidelné laboratorní kontroly pacienta.

K lékům druhé volby u RR-RS jsou řazeny dále intravenózní imunoglobuliny – IVIG; z této léčby mají prospěch zejména pacienti s výraznými nežádoucími účinky nebo riziky podání DMD či imunosuprese, dále pacienti s recidivujícími infekty jako spouštěči atak RS, popřípadě pacientky s vyšším rizikem zhoršení RS po porodu (IVIG nejsou kontraindikací kojení a léčbu těmi-

to preparáty lze zahájit již za 24 hodin po porodu). Dle metaanalýzy, která hodnotila výsledky studií s DMDs a IVIG, je efekt těchto preparátů v léčbě RR-RS srovnatelný [32]. Také mechanismus účinku IVIG je velmi komplexní: IVIG obsahují antiidiotypové protilátky, modulují aktivitu přirozené buněčné i komplementové imunity, interferují s proliferací T lymfocytů i B lymfocytů, podporují remyelinizaci. IVIG jsou aplikovány v dávce 0,15–0,20 g/kg jedenkrát měsíčně, z nežádoucích účinků hrozí alergická reakce, vzácněji, zvláště u pacientů s geneticky podmíněným hyperkolagulačním stavem, také hluboká žilní trombóza či plicní embolie.

K dispozici je v rámci léků druhé volby také perorální imunosupresivum azathioprin, většinou podávaný v dávce 50–100 mg denně v kombinaci s nízkou dávkou p.o. kortikoidů (ekvivalent maximálně 10 mg prednisolonu denně). Tento lék je v léčbě autoimunitních chorob znám již déle než 30 let, nebyly u něj sice provedeny dvojité slepé, randomizované klinické studie, jaké jsou dnes požadovány u všech nových léčiv, přesto má zřejmý efekt [33]; v každém případě zůstává kombinovaná imunosuprese důležitým léčebným přístupem, pokud se nepodaří zahájit léčbu DMD. Před zahájením terapie azathioprinem vyšetřujeme dnes již standardně genomovou DNA na přítomnost alelických variant enzymu thiopurinmethyltransferázy (TPMT). Pacienti – homozygoti pro nefunkční alelu TPMT – metabolizují azathioprin dvěma dalšími možnými metabolickými cestami: hypoxantinguaninofosforibosyltransferázou (HGPRT) a xantinoxidázou (XO) se zvýšenou tvorbou myelotoxických thioguaninových nukleotidů, a jsou tak ohroženi vzácnou komplikací léčby azathioprinem – útlumem kostní dřevě [34]. Stanovení nulové či nízké (heterozygoti) aktivity TPMT a tím kontraindikace azathioprinu představuje dobrý příklad využití farmakogenetiky v praxi. Normální aktivita TPMT však nevylučuje nesnášenlivost azathioprinu ani případnou hepatopatii. Vždy je proto potřeba pravidelně kontrolovat pacienty laboratorně.

Při nesnášenlivosti azathioprinu lze zvolit další preparáty ze skupiny imunosupresiv – methotrexát, perorální cyklofosfamid, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A.

U zhruba 3 % pacientů může mít choroba velmi rychlý a agresivní průběh s těžkými atakami s výrazným neurologickým reziduem již od počátku nemoci. Při nedostatečném efektu výše uvedených léčebných možností je možno u těchto pacientů zvážit odpovídajícím způsobem agresivní léčbu experimentální – vysokodávkovanou imunoablaci s následnou podporou hematopoetických kmenových buněk [35, 36]. Podle údajů European Group for Blood

and Marrow Transplantation (EBMT) bylo tímto režimem léčeno již 300 pacientů a jednoznačně největší přínos byl pozorován u pacientů s délkou trvání choroby do pěti let a s mírou postižení do 5,5 stupně Kurtzkeho škály (schopnost ujit bez opory a bez zastavení alespoň 100 metrů). U takto správně indikovaných pacientů (tedy s vysokou aktivitou zánětu a ještě relativně malým ireverzibilním poškozením nervových vláken) dosahuje interval bez progresu nemoci délky více než 6 let u zhruba 60 % pacientů; to je výsledek, kterého u takto maligní RS nelze dosáhnout žádnou jinou dostupnou léčbou. Mortalita u souboru 300 pacientů dle databáze EBMT dosahovala 2,3 %. Léčba zahrnuje poskytnutí podrobných informací a diskusi s pacientem i jeho rodinou, rozsáhlý screening k vyloučení infekčních fokusů a orgánových patologií, poté nejprve vyplavení kmenových CD34+ buněk do periferní krve pomocí vysoké dávky cyklofosfamidu a růstových faktorů, sběr kmenových buněk leukaferézou (kmenové buňky tedy nejsou získávány přímo z kostní dřevě a někdy uváděný název transplantace kostní dřevě proto není správný), vlastní imunoablaci s cílem zničit imunitní systém pacienta, vrácení vlastních kmenových buněk pacientovi, což znamená do 10–14 dnů obnovu jednotlivých krevních řad s ideou obnovy také nového a méně agresivního imunitního systému. Důležitou a neoddelitelnou součástí celého procesu je také intenzivní rehabilitace.

Méně agresivní režim pro léčbu agresivní RS představuje též experimentální pulzní léčba vysokodávkovaným methotrexátem podávaným intravenózně v dávce 2,5 g/m² i.v. jedenkrát měsíčně po dobu 4–6 měsíců.

Závěr

V současné době máme v léčbě relaps-remitentní RS k dispozici řadu terapeutických možností. Stále však neexistuje kauzální terapie a ve chvíli, kdy dojde k nevratnému poškození nervových vláken CNS a k vyčerpání rezerv, naše léčebné možnosti rapidně ubývají. I když jsme svědky rychlého vývoje řady nových a velmi slibných léčiv (rozšiřující se skupina potentních monoklonálních protilátek, nová perorální imunomodulancia a imunosupresiva, DNA vakcinace atd.), jsou to všechny opět především léčiva protizánětlivá, nikoliv neuroprotektivní. Naším zcela zásadním cílem proto zůstává včasná diagnostika RS a co nejčasnější zahájení účinné protizánětlivé léčby jako jediné možné prevence neurodegenerace a invalidity pacienta.

Práce byla podpořena VZ-MSM0021620849.

Převzato z Remedia 6/2007

Literatura

- [1] Havrdová E. Neuroimmunologie. Praha, Maxdorf 2001; 180–263.
- [2] Jacobsen BA, Fallingborg J, et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978–2002. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18: 601–606.
- [3] Trapp BD, Peterson J, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 278–285.
- [4] Paty DW, Ebers GC, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis and treatment guidelines. *Eur J Neurology* 1999; Suppl. 1: S1–S35.
- [5] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 655–661.
- [6] Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 662–667.
- [7] The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1277–1285.
- [8] Jacobs LD, Cookfair DL, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996; 39: 285–294.
- [9] Simon JH, Jacobs LD, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43: 79–87.
- [10] Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498–504.
- [11] Bornstein MB, Miller, A et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533–539.
- [12] Johnson KP, Brooks BR, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268–1276.
- [13] JE Darnell Jr, IM Kerr, et al. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415–1421.
- [14] Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology, Fifth Edition. Elsevier Saunders 2005; 257–261.
- [15] Croze E, Russel-Harde D, et al. The Human Type I Interferon Receptor. Identification of the interferon beta-specific receptor-associated phosphoprotein. *J Biol Chem* 1996; 271: 33 165–33 168.
- [16] Jacobs L, O'Malley J, et al. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1982; 39: 609–615.
- [17] Jacobs LD, Beck RW, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898–904.
- [18] Comi G, Filippi M, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576–1582.
- [19] Kinkel RP, Kollman C, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66: 678–684.
- [20] Filippi M, Rovaris M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1489–1496.
- [21] Kappos L, Freedman MS, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389–397.
- [22] Barkhof F, Polman CH, et al. Magnetic Resonance Imaging Effects of Interferon Beta-1b in the BENEFIT Study: Integrated 2-Year Results. *Arch Neurol* 2007; 64: 1292–1298.
- [23] McDonald WI, Compston A, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50: 121–127.
- [24] Polman CH, Reingold SC, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840–846.
- [25] Karussis D, Biermann LD, et al. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006; 13: 61–71.
- [26] Hesse D, Sørensen PS. Using measurements of neutralizing antibodies: the challenge of IFN- β therapy. *Eur J Neurol* 2007; 14: 850–859.
- [27] European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491–1497.
- [28] Polman CH, O'Connor PW, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- [29] Edan G, Miller D, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112–118.
- [30] Le Page E, Leray E, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting Multiple Sclerosis: treatment response factors in a 5-year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; (Epub, v tisku).
- [31] Smith DR, Weinstock-Guttman B, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005; 11: 573–582.
- [32] Sørensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Eur J Neurol* 2002; 9: 557–563.
- [33] Cavazzuti M, Merelli E, et al. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol* 1997; 38: 284–290.
- [34] Frohman EM, Havrdova E, et al. Azathioprine myelosuppression in multiple sclerosis: characterizing thiopurine methyltransferase polymorphisms. *Mult Scler* 2006; 12: 108–111.
- [35] Kozák T, Havrdová E, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 525–531.
- [36] Saccardi R, Kozak T, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12: 814–823.

Postavení venlafaxinu v léčbě depresivních a úzkostných poruch

Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Češková E. **Postavení venlafaxinu v léčbě depresivních a úzkostných poruch.** *Remedia* 2008; 18: 201–203.

Do popředí zájmu se dostávají tzv. duální antidepresiva typu SNRI (specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu). Nejdéle je k dispozici venlafaxin, o kterém byla publikována řada přehledů i v české odborné literatuře. V této práci jsou shrnuta novější srovnání venlafaxinu s ostatními antidepresivy, která upřesňují jeho postavení. Ukazuje se, že antidepresiva ovlivňující dostupnost více než jednoho ze základních neurotransmiterů mají razantnější účinek. Venlafaxin je dnes v ČR dostupný ve formě s prodlouženým uvolňováním, která je lépe snášena. Perspektivní je zavedení desvenlafaxinu, aktivního metabolitu venlafaxinu, do klinické praxe. K jeho hlavním výhodám patří, že není metabolizován enzymatickým systémem CYP2D6 a tento systém – na rozdíl od venlafaxinu – neinhibuje. V praxi to může znamenat menší riziko lékových interakcí.

Klíčová slova: duální antidepresiva – depresivní porucha – úzkostné poruchy – odpověď na léčbu – remise – venlafaxin – desvenlafaxin.

Summary

Češková E. **The place of venlafaxine in the treatment of depressive and anxiety disorders.** *Remedia* 2008; 18: 201–203.

Dual-action antidepressants SNRIs (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors) have recently come into the limelight. Venlafaxine, the longest available SNRI, has also been the subject of a number of review articles in the Czech literature. This article summarizes the most recent comparisons of venlafaxine with other antidepressants, thus defining the place of the drug among other antidepressants. Antidepressants that influence the availability of more than one of the major neurotransmitters appear to have a more pronounced effect. In the Czech Republic, venlafaxine is currently available in the better tolerated extended-release form. Desvenlafaxine, an active metabolite of venlafaxine, has shown great promise in clinical practice. One of the greatest advantages of desvenlafaxine is that it is not metabolized via CYP2D6 and, unlike venlafaxine, does not inhibit CYP2D6. This fact would have the practical benefit of reducing the risk of drug interactions.

Key words: dual-action antidepressants – depressive disorder – anxiety disorder – response – remission – venlafaxine – desvenlafaxine.

Dnes máme k dispozici kolem čtyř desítek antidepresiv (AD), která zařazujeme do několika skupin. Nejčastěji předepisovanými AD jsou specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). K jejich rozšíření nepochybně přispěl nástup generických preparátů a uvolnění preskripce pro lékaře prvního kontaktu a další odborníky – nepsychie. Léčba SSRI je dobře snášena (minimální anticholinergní a kardiovaskulární vedlejší účinky), je relativně bezpečná a vyznačuje se jednoduchým dávkováním. Ukazuje se, že pro většinu nemocných představuje jedna tableta denně účinnou dávku. Na základě randomizovaných, kontrolovaných studií s fixním dávkováním byl pozorován oploštělý průběh křivky vyjadřující vztah mezi dávkou a odpovědí při léčbě akutní deprese. Tento fenomén je možno považovat za charakteristický pro SSRI [1]. Další skupinu AD pronikající do popředí zájmu představují tzv. duální AD. Svoji účinností se blíží klasickým tricyklickým AD a snášenlivostí a bezpečností jsou blízká SSRI.

Venlafaxin, první ze skupiny duálních AD typu specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), je na našem trhu nejdéle. V české odborné literatuře mu byla věnována velká pozornost. Sdělení publikované v roce 2005 shrnulo velmi přehledným způsobem

všechny dostupné informace o tomto léku [2], další sdělení se zabývalo postavením venlafaxinu v ambulantní praxi [3]. Venlafaxin byl také opakovaně zmiňován v přehledných pracích, které byly věnovány duálním AD [4, 5]. V současné době je jednoznačně preferován venlafaxin ve formě s prodlouženým uvolňováním (ER, XR, SR) a rozšiřuje se řada jeho generických preparátů. Ze skupiny SNRI je u nás k dispozici pro léčbu depresivní poruchy také milnacipran a duloxetin. Duloxetin je indikován rovněž k léčbě diabetické periferní neuropatie.

Nové poznatky o účinnosti a snášenlivosti venlafaxinu u pacientů s depresivní poruchou

V roce 2006 bylo provedeno nepřímé srovnání pomocí metaregresní analýzy všech publikovaných dvojité slepých studií, které hodnotily efekt léčby fluoxetinem (22 studií), venlafaxinem (8 studií) a duloxetinem (9 studií) oproti placebo u nemocných s velkou depresí [6]. Venlafaxin byl signifikantně účinnější než duloxetin s výjimkou hodnocení tzv. drop-out pacientů. Fluoxetin se významně nelišil v účinnosti a snášenlivosti od duloxetinu.

Podobný trend ve prospěch venlafaxinu byl již pozorován [7] v dříve publikova-

ném srovnání randomizovaných studií s venlafaxinem a duloxetinem kontrolovaných placebem. Výskyt remisí a opovědí na léčbu byl vyšší při podávání venlafaxinu o 17,8 % a 24,4 % (vs. placebo), při podávání duloxetinu o 14,2 % a 18,6 %. Numerický rozdíl mezi větvemi (venlafaxin vs. duloxetin) ve prospěch venlafaxinu však nebyl statisticky signifikantní. Přímé srovnání venlafaxinu a duloxetinu provedeno nebylo.

Nedávno byla publikována metaanalýza randomizovaných klinických studií, které srovnávaly nejméně dvě látky ze skupiny tricyklických antidepresiv (TCA), SSRI a SNRI s následnou minimálně 6týdenní léčbou depresivní poruchy [8]. Autoři vyhledali relevantní studie ze známých databází (MEDLINE, EMBASE, IPA Cochrane International Library) za období 1980–2005. Bylo hodnoceno dosažení remise a výskyt pacientů, kteří museli léčbu přerušit pro nežádoucí účinky nebo nedostatečnou účinnost.

Zástupcem skupiny SNRI byl venlafaxin, milnacipran i duloxetin, ve skupině SSRI se jednalo o citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin, sertralín a v rámci TCA byl zastoupen amitriptylín, klomipramin a imipramin. Remise byla definována pomocí redukce celkového skóre běžně používaných škál (HAMD \leq 7 nebo MADRS \leq 12). Celkem bylo analyzováno 15 studií

s 30 větvemi, které zahrnuly 2458 osob. Nejčastěji bylo dosaženo remise při léčbě SNRI (49 %) a SSRI (37,7 %). Antidepressiva typu SNRI byla v tomto aspektu signifikantně účinnější než TCA ($p < 0,05$), TCA byla účinnější než SSRI a SNRI prokazovala vyšší účinnost než SSRI ($p < 0,001$). Při rozdělení na hospitalizované ($n = 582$) a ambulantní nemocné ($n = 1613$) bylo při léčbě SNRI dosaženo nejvyššího procenta remisí (52 % u 144 hospitalizovaných a 49,3 % u 550 ambulantních nemocných). Skupina SNRI také vykazovala nejnižší procento pacientů, kteří museli přerušit léčbu (26,1 %), následovala skupina SSRI (28,4 %) a TCA (35,7 %). Autoři upozorňují, že ve studiích s venlafaxinem byla zastoupena pouze léková forma s prodlouženým uvolňováním.

Uvedená srovnání potvrzují, že AD s duálním mechanismem účinku jsou účinnější než SSRI u závažnějších depresí a jsou ve svém efektu razantnější – jejich podávání vede častěji k remisi, která je dnes hlavním cílem léčby.

Srovnání venlafaxinu s ostatními antidepressivy (dvojitě slepé studie)

Venlafaxin versus sertralin

Shelton [9] v 8týdenní dvojitě slepé studii srovnával venlafaxin XR (225 mg denně) a sertralin (150 mg denně) v léčbě velké deprese. Primárním výstupem bylo hodnocení kvality života, sekundárním výstupem pak redukce celkového skóre 17 položkové škály HAMD. Účinnost byla srovnatelná v obou parametrech. Rozdíl mezi oběma AD nebyl pozorován ani v další podobné studii, i když sertralin byl spojen s menší zátěží při ukončení této léčby a s nižším rizikem vzestupu krevního tlaku [10].

V této souvislosti je zajímavé, že jak laboratorní, tak klinické studie ukazují, že sertralin může klinicky významně blokovat zpětné vychytávání dopaminu, zvláště ve vyšších dávkách, a tím se blížít efektu duálních AD.

Venlafaxin versus escitalopram

Venlafaxin XR byl také stejně účinný jako escitalopram, zástupce alosterického SSRI, který má díky svému mechanismu účinku razantnější efekt než citalopram [11].

Venlafaxin versus mirtazapin

Venlafaxin byl srovnán s mirtazapinem v léčbě hospitalizovaných nemocných se závažnou depresivní epizodou s melancholickými rysy. Obě látky byly úspěšné a pacienti je dobře snášeli. Rozdíly v některých parametrech ve prospěch mirtazapinu nebyly statisticky signifikantní [12].

I tato srovnání do určité míry podporují zjednodušenou představu, že obecně AD působící více mechanismy mohou být účinnější než AD zvyšující dostupnost převážně jednoho neurotransmiteru jedním mechanismem.

Venlafaxin u depresivních nemocných, kteří nereagují na první nebo druhou volbu léčby

Pokud nemocný nereaguje dostatečně na první AD (nejčastěji ze skupiny SSRI), nabízí se několik možností – zvýšení dávek, augmentace, záměna nebo kombinace AD. Strategie zvýšení dávky může být relevantní právě pro venlafaxin. V 8týdenní studii u nemocných, kteří nereagovali na SSRI nebo je netolerovali, byly srovnávány vysoké a standardní dávky venlafaxinu ER. Podávání vysokých dávek (300–375 mg *pro die*) vedlo k rychlejší odpovědi na léčbu, ale léčivo bylo hůře tolerováno, než pokud bylo podáváno ve standardních dávkách (průměrná denní dávka 148 mg) [13].

Častou léčebnou strategií je záměna podávaného AD za AD se širším spektrem účinku. Změna AD na SNRI je úspěšná u 30–60 % léčených [14]. V této indikaci nám bohužel chybějí kontrolované studie. V často citované studii STAR-D bylo zjištěno, že po neúspěchu SSRI při otevřené randomizované aplikaci bupropionu SR, sertralínu nebo venlafaxinu XR přibližně jeden ze čtyř léčených dosáhl remise. Mezi jednotlivými AD nebyl zjištěn podstatný rozdíl [15].

V klinické praxi často používáme kombinaci AD. Hannan [16] popsal výsledek léčby kombinací mirtazapinu a venlafaxinu u 32 farmakorezistentních depresivních nemocných. Teoreticky by tato kombinace měla vést k významnému zvýšení serotonergní a noradrenergické aktivity kombinací dvou mechanismů, tj. inhibice zpětného vychytávání a blokadou α_2 -adrenergických receptorů. Dobrá odpověď na léčbu byla pozorována u 50 % léčených po 8 týdnech a po 6 měsících léčby se stav 75 % pacientů léčených kombinací významně zlepšil. Z vedlejších účinků byla nejčastěji udávána sedace (19 %) a přírůstek hmotnosti (19 %), pro tyto vedlejší účinky ukončilo medikaci 5 léčených.

Nové poznatky o účinnosti a snášenlivosti venlafaxinu indikovaného v léčbě úzkostných poruch

Analogicky jako v případech SSRI hledají i duální AD další indikace. Nejlogičtější se jeví rozšíření indikací na úzkostné poruchy. U generalizované úzkostné poruchy a sociální úzkosti byl efekt venlafaxinu prokázán

v kontrolovaných studiích, jak již bylo uvedeno v přehledových sděleních v naší literatuře [2–5].

U obsedantně-kompulzivní poruchy byly pomocí databáze MEDLINE identifikovány klinické studie s venlafaxinem a klomipraminem publikované v letech 1996–2004. Většina studií byla provedena s aktivním komparátorem ze skupiny SSRI. Dvojitě slepé studie s venlafaxinem kontrolované placebem téměř chyběly (pouze tři dvojitě slepé studie s venlafaxinem v této indikaci, z toho dvě s aktivním komparátorem, jedna s placebem). Otevřené studie přímo srovnávající venlafaxin s klomipraminem zjistily stejnou účinnost obou látek, ale lepší snášenlivost venlafaxinu. Autoři považují v současné době za vhodnou indikaci duálně působících látek u obsedantně-kompulzivní poruchy farmakorezistenci a komorbiditu s ADHD* a s úzkostí nebo s depresí [17].

Duální AD jsou stále více užívána v nepsychiatrických indikacích, hlavně u bolestivých syndromů různé etiologie. Venlafaxin byl úspěšně zkoušen u diabetické neuropatie, kde kromě analgetického efektu může být výhodné, že neovlivňuje výrazněji glukózovou homeostázu.

V poslední době se hodně hovoří o biologických markerech deprese a neurodegenerativní hypotéze deprese. V této souvislosti je zajímavá studie Aydemira a spoluautorů [18], dle které úspěšná terapie venlafaxinem vedla k úpravě nízkých hladin BDNF (brain derived neurotrophic factor), jednoho z významných neurotrofních faktorů. Biologická báze deprese je předmětem intenzivního výzkumu. Vedle monoaminů, které hrají významnou roli, se řada studií zabývá přenosem signálu uvnitř buňky.

Perspektiva

Ve fázi III klinického zkoušení je aktivní metabolit venlafaxinu, desvenlafaxin (desmethylvenlafaxin). Venlafaxin je primárně metabolizován vysoce polymorfním izoenzymem CYP2D6 na farmakologicky aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin a v menší míře izoenzymem CYP3A4 na N-desmethylvenlafaxin. Ve dvojitě slepé studii kontrolované placebem, do níž byli zařazeni ambulantní pacienti, byla prokázána účinnost a bezpečnost desvenlafaxinu ER v léčbě velké deprese. Desvenlafaxin, stejně jako jeho mateřská látka, selektivně inhibuje zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu a má velmi malou afinitu k muskarinovým, histaminovým a adrenergickým receptorům. Není metabolizován cytochromem P-450 a minimálně tento enzymatický systém inhibuje; je metabolizován na glukuronid a je vylučován v této formě nebo jako nezměněný

desvenlafaxin. Lze tedy očekávat, že jeho podávání bude spojeno s nižším rizikem lékových interakcí, což je výhodné u depresivních nemocných s četnými komorbiditami a s polyfarmacií [19]. Tento předpoklad podporují výsledky studie, která zjistila, že ve skupině nemocných léčených venlafaxinem měli pomalí metabolizátoři ve srovnání s rychlými metabolizátory více

vedlejších účinků. Rozdíly v léčebném efektu nebyly signifikantní [20].

Závěry

V podstatě všechna užívaná AD zvyšují dostupnost monoaminů v CNS. Do té doby, než dostaneme do rukou AD vyvinutá na bázi nonaminergních mechanismů, bychom se měli snažit maximálně vy-

užít možností, které nám nabízejí dostupná AD (různé galenické formy, aktivní metabolity s výhodnějšími farmakokinetickými vlastnostmi, alosterické formy). Perspektivní je zkoumání intracelulárních a molekulárních pochodů, které hrají roli v anti-depresivním účinku.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM0021622404.

Převzato z Remedia 3/2008

Literatura

- [1] Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogue Clin Neurosci* 2006; 1: 249–262.
- [2] Raboch J. Venlafaxinum. *Remedia* 2005; 15: 23–31.
- [3] Janů L. Venlafaxin s prodlouženým uvolňováním v ambulantní praxi. *Psychiatr pro Praxi* 2006; 1: 39–42.
- [4] Češková E. Duálně působící antidepressiva. *Čes a slov Psychiatrie* 2005; 101: 207–212.
- [5] Češková E. Duálně působící antidepressiva. *Remedia* 2006; 16: 37–40.
- [6] Eckert L, Lançon CH. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry* 2006; 6: 1–15.
- [7] Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of MDD. A metaanalysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1798–807.
- [8] Machado M, Iskudjian M, Ruin I, Einarson TR. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder. A meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1825–1837.
- [9] Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH, et al. A randomized, double-blind, active-control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1674–1681.
- [10] Sir A, D'Souza RF, Uguz S, et al. Randomized trial of sertraline versus venlafaxine XR in major depression. Efficacy and discontinuation symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1312–1320.
- [11] Kennedy SH, Andersen HF, Loam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *Rev Psychiatr Neurosci* 2006; 31: 122–124.
- [12] Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S, and the Mirtazapine-venlafaxine study group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 425–431.
- [13] Thase ME, Shelton RC, Khan A. Treatment with venlafaxine extended after SSRI nonresponse or intolerance. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 250–258.
- [14] Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (Suppl. 6): 16–22.
- [15] Rush JA, Trivi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231–1242.
- [16] Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HD, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacology* 2007; 21: 161–164.
- [17] Dell'Osso, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 600–610.
- [18] Aydemir O, Deveci A, Taneli F. Effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. A preliminary study. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; 29: 261–265.
- [19] DeMartinis N, Yeung PP, Entsua R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 677–688.
- [20] Shams ME, Arneith B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493–502.

Melatonin a léčba nespavosti

Doc. MUDr. Ján Praško, CSc.

Psychiatrické centrum Praha a Centrum neuropsychiatrických studií, 3. LF UK, Praha

Souhrn

Praško J. **Melatonin a léčba nespavosti.** *Remedia* 2008; 18: 259–264.

Melatonin, hormon produkovaný epifýzou v nočních hodinách, se u člověka uplatňuje jako časovač biologických rytmů a jako signál, který ohlašuje příchod spánku. Změněná úroveň sekrece a hladiny melatoninu byla zjištěna u různých psychiatrických poruch, jako je unipolární a bipolární deprese, sezonní afektivní porucha, bulimie, anorexie, panická porucha a obsedantně-kompulzivní porucha. Nízké hladiny melatoninu byly rovněž pozorovány u pacientů se schizofrenií. Se stoupajícím věkem produkce melatoninu klesá a zvyšuje se prevalence spánkových poruch, zejména nespavosti. V souvislosti s diagnostikou a terapií spánkových obtíží bývá jako dominující syndrom stále častěji popisován pocit nedostatečného osvěžení (vnímání nízké kvality spánku) a následně snížená aktivita ve dne. Melatonin může být užitečnou léčivou látkou v terapii poruch cirkadiálních rytmů, jako je syndrom změny časových pásem (jet-lag syndrom), zkracuje latenci usnutí a zároveň zlepšuje délku a kvalitu spánku. Melatonin může být rovněž využit jako krátkodobé hypnotikum u schizofrenních pacientů s nespavostí. Nízká produkce a sekrece melatoninu v noci byla prokázána u starších osob trpících nespavostí a jeho podávání se osvědčilo při léčbě spánkových obtíží u těchto pacientů. Ve srovnání s běžně předepisovanými látkami ze skupiny hypnotik, jako jsou benzodiazepiny a tzv. Z-hypnotika (zolpidem, zopiklon), má melatonin několik klinicky významných předností, jednak nezpůsobuje ranní otupělost ani syndrom z odnětí, jednak není návykový.

Klíčová slova: melatonin – poruchy spánku – cirkadiální rytmy.

Summary

Praško J. **Melatonin and treatment of insomnia.** *Remedia* 2008; 18: 259–264.

Melatonin, the hormone produced nocturnally by the pineal gland, serves as a circadian time cue and sleep-anticipating signal in humans. Altered secretory patterns and levels of melatonin have been found in various psychiatric disorders such as unipolar and bipolar depression, seasonal affective disorder, bulimia, anorexia, panic disorder, and obsessive compulsive disorder. Low melatonin levels have also been observed in patients with schizophrenia. With age, melatonin production declines and the prevalence of sleep disorders, particularly insomnia, increases. Non-restorative sleep (perceived poor quality of sleep) and subsequently poor daytime functioning are increasingly recognized as a leading syndrome in the diagnostic and therapeutic process of insomnia complaints. Melatonin can be a useful therapeutic agent in the treatment of circadian phase disorders such as jet lag and increases the speed of falling asleep, as well as sleep duration and quality. Melatonin may be also a useful short-acting hypnotic for schizophrenic patients with insomnia. Low nocturnal melatonin production and secretion have been reported in elderly insomniacs, and exogenous melatonin has proved effective in treating sleep disturbances in these patients. In comparison to a number of sleep-promoting agents that are usually prescribed, such as benzodiazepines and Z-drugs (zolpidem and zopiclon belonging to the latter ones), melatonin has several advantages of clinical relevance: it does not cause either hangover or withdrawal effects and is devoid of any addictive potential.

Key words: melatonin – sleep disorders – circadian rhythms.

Hlavním rysem cirkadiálních rytmů je, že přetrvávají i bez přítomnosti časových podnětů, takže nejsou jen pasivně vynuceny 24hodinovými cykly prostředí. Cirkadiální rytmy mají přibližně 24hodinovou periodu (u člověka 24,18 hod.) a běžně je na 24hodinový rytmus upravuje cyklus světlo-tma. Místem primárního cirkadiálního oscilátoru je suprachiasmatické jádro hypotalamu (SCN). Tyto vnitřní hodiny řídí mnoho rytmů, včetně rytmu chování, tělesné teploty, spánku, stravování, pití a hormonálních hladin. Jedním z těchto cirkadiálně regulovaných hormonů je melatonin.

Melatonin

Lerner a spolupracovníci v 50. letech izolovali z epifýzy substanci N-acetyl-5-methoxytryptamin, kterou pojmenovali melatonin. Melatonin vykazuje výrazný denní rytmus s nočními hladinami 10–100krát vyššími, než jsou hladiny denní [1]. V přirozených podmínkách dochází k vzestupu jeho hladin krátce po začátku periody

tmy, vzestup vrcholí kolem 2.–4. hodiny ranní a pokles nastává krátce před jejím koncem (**graf 1**). Sekrece melatoninu je ve svých parametrech geneticky determinována. Za dlouhých fotoperiod je křivka širší, za krátkých užší. Podle délky fotoperiody nebo délky infuze melatoninu lze u řady laboratorních zvířat měnit sezonní chování. Melatonin přináší informaci o délce tmavé i světlé části dne a tímto ovlivňuje reprodukční funkce u savců. Melatonin také dává zpětnou vazbu vnitřním hodinám a může sloužit jako setrvačnický při změně světlého režimu. Dále má melatonin hypnotický efekt u člověka, naproti tomu u nočních zvířat zvyšuje úroveň bdělosti. Aktivita melatoninu na receptorech MT₁, MT₂ a MT₃ přispívá u člověka k procesům podporujícím spánek, protože tyto receptory se podílejí na regulaci cirkadiálního rytmu a spánku. Místa s vysokou vazebnou afinitou pro melatonin byla zjištěna v suprachiasmatickém jádře, v eminentia mediana a v chorioidálním plexu na kauzálním konci čtvrté komory. Dvě další mís-

ta byla nalezena mimo mozek – v přední hypofýze a v retině. K sekreci melatoninu z epifýzy dochází především na základě světlých podnětů (**obr. 1**).

Na cirkadiální rytmus hladin melatoninu mohou mít vliv mnohé faktory: světlý režim, věk, léčiva, jako jsou α -adrenergní blokátory, perorální kontraceptiva apod. Tento rytmus je však relativně neovlivnitelný cyklem spánku-bdění a stresovými vlivy. Ve stáří dochází k progresivnímu poklesu produkce epifýzárního enzymu N-acetyltransferázy (NAT), z čehož rezultuje pokles hladin melatoninu. Objevují se pak poruchy v cirkadiálních rytmech, zejména ve spánku, který se vlivem nízké hladiny melatoninu stává lehkým a nedostatečným, a v důsledku krátké sekrece melatoninu je doba spánku zkrácena. Sharma a kol. [2] zkoumali vztah hladin melatoninu a věku. Průměrné hladiny melatoninu s věkem signifikantně klesají (rovněž hladiny kortizolu). Akrofáze* melatoninu s věkem vykazovaly fázové zpoždění, zatímco akrofáze kortizolu měly fázový předstih.

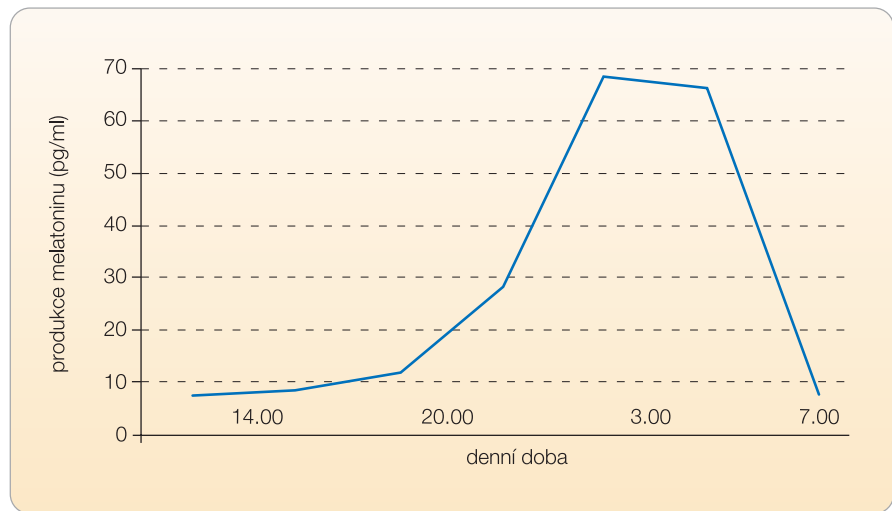
Melatonin a spánek

Melatonin má dva podstatné vlivy na spánek: nepřímý vliv přes posilování cirkadiánních rytmů a přímý hypnotický účinek. Nepřímá role spočívá v tom, že melatonin zesiluje cirkadiánní rytmy [3], zejména cyklus spánek-bdění, a tak nepřímo podporuje spánek [4]. Může posunout začátek spánku synchronizujícím účinkem na vnitřní hodiny. Podání melatoninu večer vede k fázovému předstihu spánku u pacientů se syndromem opožděné spánkové fáze a synchronizuje spánek s cyklem den-noc u nevidoucích [5, 6]. Přímý vliv exogenně podaného melatoninu se projevuje mírně hypnotickým účinkem, když je podán během dne [7]. Přímý hypnotický vliv se projevuje daleko více v noci než během dne.

Protože noční hladiny melatoninu klesají s věkem (graf 2) [8], je pravděpodobné, že náhrada melatoninu může sloužit jako nástroj léčebného účinku a zlepšovat kvalitu spánku u pacientů s primární insomnií, zejména ve věku nad 55 let. Ve středním věku a u starších osob jsou hladiny 6-sulfatoxymelatoninu, hlavního metabolitu melatoninu, v moči významně nižší u nespavců než u osob, které spí bez problémů [9, 10].

Melatonin v léčbě primární insomnie

Některé starší studie ukázaly dobrý léčebný účinek melatoninu [11–16], jiné ho nenalezly [17–19]. Výsledky byly rozporuplné patrně kvůli malým počtům pacientů v jednotlivých studiích. V největší rozsáhlejší studii zkoumali Leger a kol. [20] výdej hlavního metabolitu melatoninu 6-sulfatoxymelatoninu u 517 pacientů starších 55 let trpících nespavostí. U 372 pacientů sledovali autoři změnu, ke které dojde po 3týdenní léčbě melatoninem s prodlouženým uvolňováním po předchozím podání placebo (2 týdny). Autoři porovnávali nález s kontrolní skupinou osob stejného věku (n = 29) a s mladšími zdravými dobrovolníky (n = 30). Výdej 6-sulfatoxymelatoninu byl významně nižší u pacientů s nespavostí než u kontrolní skupiny a než u mladších jedinců. Asi 30 % pacientů mělo hladiny velmi nízké a právě tito pacienti nejlépe odpovídali na léčbu melatoninem. V další velké studii [21] byla hodnocena účinnost a bezpečnost melatoninu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) u 354 pacientů starších 55 let s primární insomnií. Studie měla dvojité slepý design kontrolovaný placebem. Po dvoutýdenní jednoduše zaslepené části s podáváním placebo následovala dvojité slepá třítydenní část, kdy placebo nebo melatonin dostával pacient 2 hodiny před spaním. Melatonin byl účinnější ve zlepšení kvality spánku i v dosažení vyšší ranní bdělosti, došlo



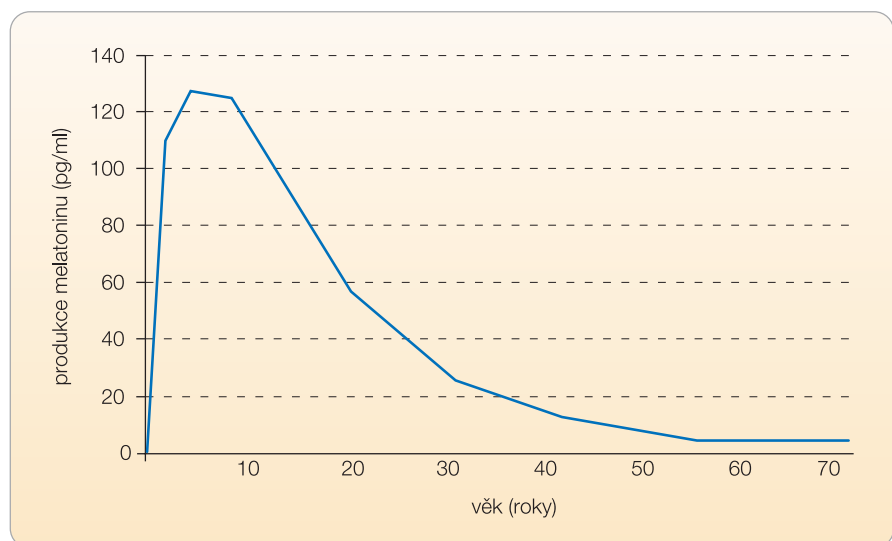
Graf 1 Křivka sekrece melatoninu u člověka v závislosti na denní době.

k výraznějšímu zkrácení spánkové latence i ke zlepšení kvality života. Lemoine a kol. [22] hodnotili účinek 3týdenního podávání melatoninu s prodlouženým uvolňováním oproti účinku placebo v multicentrické, randomizované studii kontrolované placebem, která zahrnuje 170 pacientů starších 55 let s primární insomnií. Podávání melatoninu vedlo na rozdíl od podávání placebo k významnému zlepšení kvality spánku a ranní bdělosti. Po ukončení léčby se neobjevil syndrom z odnětí.

Melatonin a nespavost při přeletěch přes časová pásma

Studie zaměřené na syndrom jet-lag dokládají význam použití melatoninu v cirkadiánních poruchách spánku [23]. První studie Arendtové a kol. [24] ukázala, že podávání 5 mg melatoninu 3 dny před odletem (v čase spánku v destinaci), v den odletu a 2 dny po přeletu odstranilo jet-lag syndrom při přeletu přes 8 časových pásem ze San Franciska do Londýna. Následně Arendtová a Aldhous [25] stu-

dovali 52 osob cestujících z Londýna do Austrálie a zpět. Podávání 5 mg melatoninu bylo účinnější než podávání placebo. Petrie a kol. [26] hodnotili účinek melatoninu u posádek létajících mezi Aucklandem na Novém Zélandu a Londýnem, což je 12 časových zón. Posádky udávaly, že jet-lag syndrom je závažnější při letu z Londýna do Aucklandu. Podávání melatoninu jim pomohlo obtíže významně zmírnit. Comperatore a kol. [27] zkoumali účinek melatoninu na kognitivní funkce u posádek cestujících z centrální části USA na Střední východ. Podávání melatoninu (v dávce 10 mg) se řídilo podle podobného protokolu, jako zvolila Arendtová [24]. Kognitivní testy byly provedeny 4 dny před odletem a pak denně po dobu 4 dnů. Po podání melatoninu došlo k předstihu času usínání i vstávání a doba spánku se prodloužila. Skupina, která užívala melatonin, dělala významně méně chyb v kognitivních testech než skupina dostávající placebo. Paul a kol. [28] zkoumali vliv melatoninu a zopiklonu na urychlení časného cirka-



Graf 2 Křivka sekrece melatoninu u člověka v závislosti na věku.

* Akrofáze – nejvyšší hodnota rytmu.

diánního spánku u posádek vojenských letadel, které přelétávaly z Kanady do Bosny k podpoře kontingentu. V podmínkách kontrolovaných placebem opakovaně měřili u 30 osob vliv melatoninu s prodlouženým uvolňováním (2 mg) a zopiklonu (5 mg). Osoby byly sledovány před misí, v jejím průběhu a po skončení mise digitálními aktigrafy. Po podání melatoninu i zopiklonu usnuli sledovaní rychleji, spali déle a méně často se během spánku probouzeli. Mezi melatoninem a zopiklonem nebyl nalezen rozdíl.

Melatonin a ukončování léčby benzodiazepiny

Garfinkel a kol. [29] použili melatonin s prodlouženým uvolňováním k ukončení léčby benzodiazepiny. Ve dvojité slepém

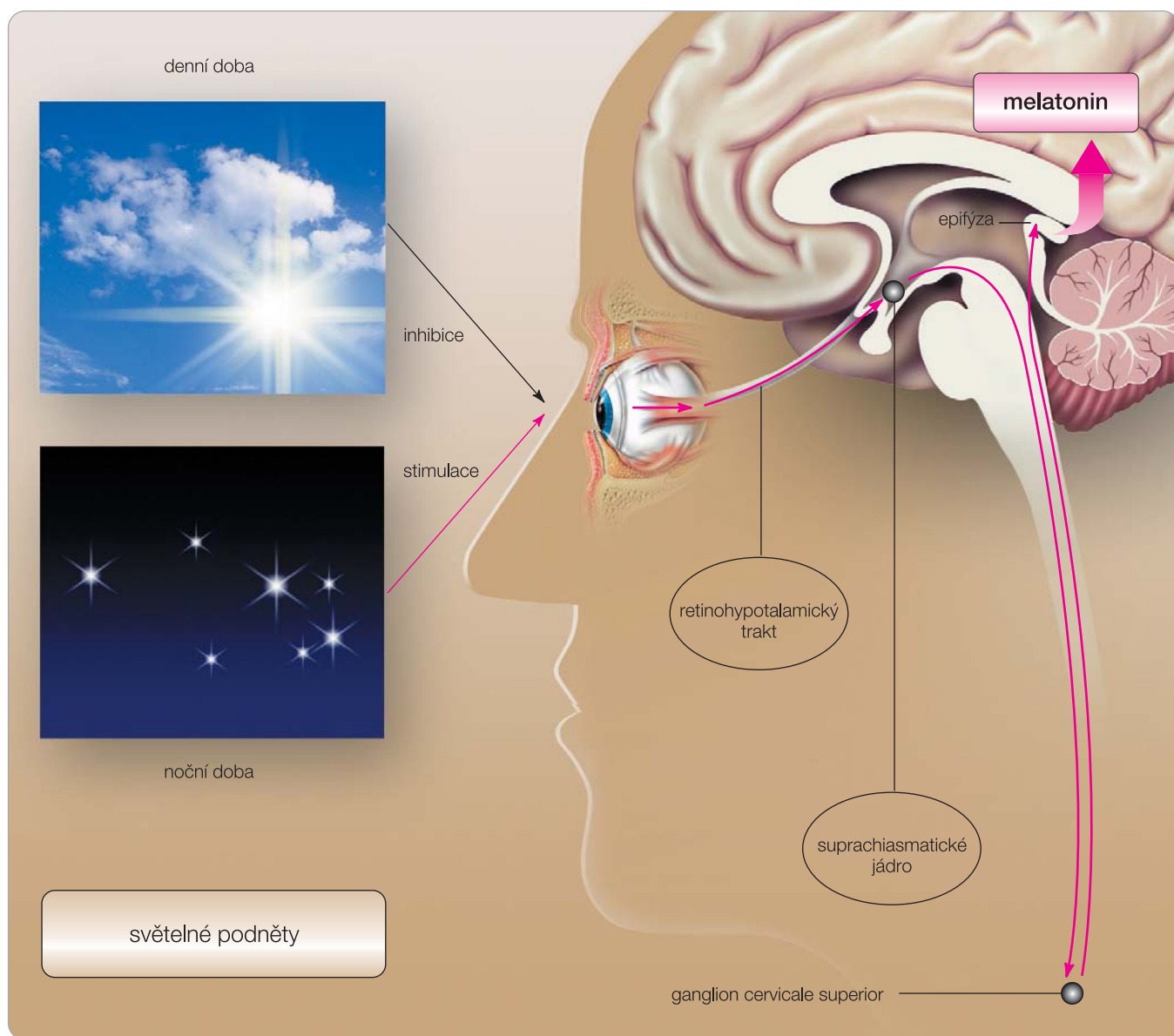
designu u 26 uživatelů benzodiazepinů podávali 2 mg melatoninu s prodlouženým uvolňováním nebo placebo denně po dobu 6 týdnů. Pacienti byli povzbuzováni, aby snížili dávku benzodiazepinů (jako hypnotik) ve 2. týdnu léčby o 50 %, ve 3. a 4. týdnu o 25 % a aby jejich podávání ukončili v 5. a 6. týdnu. Denně byla hodnocena kvalita spánku a dávka benzodiazepinů. Pacienti, kteří dostávali melatonin, snížili v 6. týdnu léčby dávku benzodiazepinů na 11 %, zatímco skupina dostávající placebo užívala 49 % dávky. U skupiny s melatoninem se navíc zlepšila kvalita spánku.

Vissers a kol. [30] zjišťovali, zda podávání melatoninu může urychlit ukončení léčby benzodiazepiny u pacientů léčených pro chronickou insomni. Studie probíhala u 9 praktických lékařů v Nizozemsku. Pa-

cienti byli randomizováni k užívání melatoninu nebo placebo. Katamnéza* trvala rok. Přerušení užívání benzodiazepinů bylo kontrolováno analýzou přítomnosti v moči. Pro účast ve studii se rozhodlo 38 z 503 vybraných dlouhodobých uživatelů. Po roce sledování nebyl zaznamenán rozdíl mezi skupinami, v obou skupinách ukončilo užívání benzodiazepinů přibližně 40 % pacientů.

Melatonin a další poruchy spánku

Podávání melatoninu nebo aplikace jasného bílého světla se ukázaly být účinné v léčbě dalších spánkových cirkadiálních poruch, jako je syndrom opožděné spánkové fáze [5, 6, 31], periodické spánkové poruchy u nevidoucích [32] a spán-



Obr. 1 Regulace produkce melatoninu – schematické znázornění signální dráhy.

Hlavním regulátorem syntézy melatoninu je světlo. Suprachiasmatické jádro hypotalamu (SCN) dostává fotosenzorickou informaci z očí skrze retinohypotalamický trakt. Dráha pak vede přes ganglion cervicale superior nervovými vlákny sympatiku do epifýzy. Světlo synchronizuje cirkadiální pacemakerový mechanismus v SCN s vnějšími podmínkami a vede k blokadě stimulační transmise v epifýze – potlačuje produkci melatoninu. Po expozici světlu (nebo po podání propranololu) je vylučování noradrenalinu z nervových zakončení v epifýze zredukováno nebo zastaveno [1].

kové poruchy u dětí s poškozením mozku [32–34]. Podávány melatonin byl navíc shledán užitečným hypnotikem u rezistentních depresí a u tělesně nemocných se spánkovými problémy [35, 36]. Leppämäki a kol. [37] zkoumali účinek melatoninu na spánek, vstávání a na to, jak dobře se cítí jedinci s různým stupněm sezonních a na počasí závislých změn v náladě a chování; 58 dospělých vykazovalo sezonně vázané příznaky subsyndromální sezonní afektivní poruchy. Byli randomizováni buď k léčbě melatoninem (2 mg) s prodlouženým uvolňováním nebo k užívání placeba. Medikaci dostávali vždy před plánovaným časem spánku po dobu 3 týdnů. Podávání melatoninu významně zlepšilo kvalitu spánku i vitalitu a došlo rovněž ke zlepšení v některých doménách kvality života (atypické a somatické příznaky). Nízké hladiny melatoninu byly také zjištěny u pacientů se schizofrenií. Suresh a kol. [38] randomizovali 40 stabilizovaných schizofrenních pacientů trpících iniciální insomnií k léčbě melatoninem (flexibilní dávkování, 3–12 mg na noc) nebo k podávání placeba. Dalších 15 dnů byl hodnocen efekt za dvojité slepých podmínek. Ve srovnání s placebem melatonin významně zlepšil kvalitu a hloubku nočního spánku, snížil počet nočních probuzení a spánek prodloužil bez toho, aby vyvolával ranní otupělost. V subjektivním hodnocení také snížil délku usínání, zlepšil náladu i denní fungování.

Van der Heijden a kol. [39] zkoumali účinek melatoninu na spánek, chování, kognitivní funkce a kvalitu života u dětí s ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder – hyperaktivita s poruchou pozornosti) a s chro-

nickou večerní insomnií. Do randomizované, dvojité slepé 4týdenní studie kontrolované placebem zařadili 105 dětí ve věku mezi 6–12 lety, které neužívaly žádnou medikaci. Použili dávky 3 mg a 6 mg melatoninu. Počátek spánku a celkovou dobu spánku stanovili aktigrafem, počátek vzestupu koncentrace melatoninu stanovovali ve slinách. Po podání melatoninu došlo k rychlejšímu usínání, naopak po placebo se usínání prodloužilo. Počátek vzrůstu koncentrace melatoninu se po jeho podání objevil významně dříve, zatímco po podání placeba se opozdil. Celková doba spánku se po melatoninu zvýšila. Účinek na chování, kognici a kvalitu života dětí se však neobjevil.

Asayama a kol. [40] provedli dvojité slepou studii hodnotící účinek melatoninu na rytmus spánek-bdění, kognitivní a nekognitivní funkce u 20 osob s Alzheimerovou demencí. Melatonin nebo placebo dostávali pacienti 4 týdny každý den ve stejnou dobu (ve 20.30 hodin). Spánek a aktivita byly měřeny aktigrafem týden před podáváním a týden po podáváním medikace. Melatonin vedl k významnému prodloužení spánku, snížení aktivity v noci, i když aktivita během dne se nezměnila. Po léčbě melatoninem došlo ke zlepšení kognitivních i nekognitivních funkcí hodnocených škálou ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale), ovšem nebyl nalezen rozdíl oproti placebo ve škále MMSE (Mini-Mental State Examination). Podobně Dowling a kol. [41] testovali ve dvou pečovatelských domech v San Francisku, zda přidání melatoninu k fototerapii může zvýšit efekt léčby cirkadiálních poruch rytmu odpoči-

nek-aktivita u 50 institucionalizovaných pacientů s Alzheimerovou chorobou. Sledované osoby byly vystaveny 1 hodinu jasnému rannímu světlu od pondělí do pátku po dobu 10 týdnů a večer tyto pacienti užívali 5 mg melatoninu (n = 16) nebo placebo (n = 17). Kontrolní osoby (n = 17) byly vystaveny ráno jen běžnému dennímu světlu. Spánkové parametry, denní doba spánku, denní aktivita a poměr denního a nočního spánku i parametry odpočinku a aktivity byly měřeny aktigrafy. Mezi skupinami nebyl zjištěn rozdíl ve spánkových proměnných. Na konci intervence vykazovala skupina s melatoninem a jasným světlem významné zlepšení v denní somnolenci (zkrácení doby denního spánku, zvýšení denní aktivity) i zlepšení poměru spánku ve dne ku spánku v noci. Tato skupina se také výrazně lépe cítila a vykazovala významné zvýšení amplitudy rytmu odpočinek-aktivita. Zdá se, že ranní světlo samotné nezlepší noční spánek, denní bdělost ani úroveň aktivity, ovšem po přidání melatoninu ve večerních hodinách k tomu dochází.

Závěr

Jsou známa další onemocnění – především depresivní poruchy, u nichž jsou zaznamenány snížené hladiny melatoninu [42–44]. Snížená hladina melatoninu může být také důsledkem léčby β -blokátory [45], užívání alkoholu, ibuprofenu a naloxonu [46]. Je otázkou dalšího výzkumu, zda suplementace melatoninem může u těchto stavů pomoci.

Práce byla podpořena projektem MŠMT ČR 1M0517.

Převzato z Remedya 3/2008

* Katamnéza – zjišťování vývoje stavu pacienta v určitém časovém odstupu po léčbě.

Literatura

- [1] Illnerová H, Borbély AA, Wirz-Justice A, Praško J. Circadian rhythmicity: from basic science to clinical approach. *Clin Neurophysiol* 2000; 53 (suppl): 339–347.
- [2] Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 305–319.
- [3] Lewy AJ, Ahmed S, Jackson JM, Sack RL. Melatonin shifts human circadian rhythms according to a phase-response curve. *Chronobiol Int* 1992; 9: 380–392.
- [4] Dollins AB, Lynch HJ, Wurtman RJ, et al. Effect of pharmacological daytime doses of melatonin on human mood and performance. *Psychopharmacology* 1993; 112: 490–496.
- [5] Dahlitz M, Alvarez B, Vignau J, et al. Delayed sleep phase syndrome response to melatonin. *Lancet* 1991; 337: 1121–1124.
- [6] Tzischinsky O, Dagan Y, Lavie P. The effects of melatonin on the timing of sleep in patients with delayed sleep phase syndrome; in Touitou Y, Arendt J, Pevet P (eds): *Melatonin and the Pineal Gland: From Basic Science to Clinical Application*. Amsterdam, Excerpta Medica 1993; 351–354.
- [7] Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, et al. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1824–1828.
- [8] Ferrari E, Magri F, Locatelli M, et al. Chrono-neuroendocrine markers of the aging brain. *Aging* 1996; 8: 320–327.
- [9] Lushington K, Lack L, Dawson D. Melatonin production in good and poor elderly sleepers. *Sleep* 1995; 24A: 168.
- [10] Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, et al. Nocturnal plasma melatonin levels in patients with primary insomnia. *J Pineal Res* 1996; 19: 116–122.
- [11] Petterborg LJ, Thalen BE, Kjellman BF, Wetterberg L. Effect of melatonin replacement on serum hormone rhythms in a patient lacking endogenous melatonin. *Brain Res Bull* 1991; 27: 181–185.
- [12] Haimov I, Lavie P, Laudon M, et al. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. *Sleep* 1995; 18: 598–603.
- [13] Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled release melatonin. *Lancet* 1995; 346: 541–544.
- [14] Garfinkel D, Laudon M, Zisapel N. Improvement of sleep quality by controlled-release melatonin in benzodiazepine-treated elderly insomniacs. *Arch Gerontol Geriatr* 1997; 4: 223–231.
- [15] Wurtman RJ, Zhdanova I. Improvement of sleep quality by melatonin. *Lancet* 1995; 346: 1491.
- [16] Van den Heuvel C, Reid K, Dawson D. Effect of atenolol on nocturnal sleep and temperature in young men: reversal by pharmacological doses of melatonin. *Psychol Behav* 1997; 61: 795–802.
- [17] Hughes RJ, Sack R, Lewy A. The role of melatonin and circadian phase in age-related sleep-maintenance insomnia: assessment in a clinical trial of melatonin replacement. *Sleep* 1998; 21: 52–68.
- [18] Kripke D, Elliot J, Youngstedt S, Smith J. Melatonin: marvel or marker? *Ann Med* 1998; 30: 81–87.
- [19] Youngstedt SD, Kripke DF, Elliott JA. Melatonin excretion is not related to sleep in the elderly. *J Pineal Res* 1998; 24: 142–145.
- [20] Leger D, Laudon M, Zisapel N. Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy. *Am J Med* 2004; 116: 91–95.
- [21] Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55–80 years: quality of sleep and next-day

- alertness outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2597–2605.
- [22] Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. *J Sleep Res* 2007; 16: 372–380.
- [23] Srinivasan V, Spence DW, Pandi-Perumal SR, et al. Jet lag: Therapeutic use of melatonin and possible application of melatonin analogs. *Travel Med Infect Dis* 2008; 6: 17–28.
- [24] Arendt J, Aldhous M, Marks V. Alleviation of jet lag by melatonin: Preliminary results of controlled double blind trial. *Br Med J* 1986; 292: 1170.
- [25] Arendt J, Aldhous M. Further evaluation of the treatment of jet-lag by melatonin: A double-blind crossover study. *Ann Rev Chronopharmacol* 1988; 5: 53–55.
- [26] Petrie K, Conaglen JV, Thompson L, Chamberlain K. Effect of melatonin on jet lag after long haul flights. *BMJ* 1989; 298: 705–707.
- [27] Comperatore CA, Lieberman HR, Kirby AW, et al. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67: 520–524.
- [28] Paul AM, Gray G, Sardana TM, Pigeau RA. Melatonin and zopiclone as facilitators of early circadian sleep in operational air transport crews. *Aviat Space and Environ Med* 2004; 75: 439–443.
- [29] Garfinkel D, Zisapel N, Wainstein J, Laudon M. Facilitation of benzodiazepine discontinuation by melatonin. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2456–2460.
- [30] Vissers FH, Knipschild PG, Crebolder HF. Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharm World Sci* 2007; 29: 641–646.
- [31] Oldani A, Ferini-Strambi L, Zucconi M, et al. Melatonin and delayed sleep phase syndrome: Ambulatory polygraphic evaluation. *Neuroreport* 1994; 6: 132–134.
- [32] Palm L, Blennow G, Wetterberg L. Correction of non-24-hour sleep/wake cycle by melatonin in a blind retarded boy. *Ann Neurol* 1991; 29: 336–339.
- [33] Jan JE, Abroms IF, Freeman RD, et al. Rapid cycling in severely multidisabled children: A form of bipolar affective disorder? *Pediatr Neurol* 1994; 10: 34–39.
- [34] Jan JE, O'Donnell ME. Use of melatonin in the treatment of paediatric sleep disorders. *J Pineal Res* 1996; 21: 193–199.
- [35] Dalton EJ, Rotendi D, Levitan RD, et al. Use of slow-release melatonin in treatment-resistant depression. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 48–52.
- [36] Andrade C, Srihari BS, Reddy KP, Chandramma L. Melatonin in medically ill patients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 41–45.
- [37] Leppämäki S, Partonen T, Vakkuri O, et al. Effect of controlled-release melatonin on sleep quality, mood, and quality of life in subjects with seasonal or weather-associated changes in mood and behaviour. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 137–145.
- [38] Suresh Kumar PN, Andrade C, Bhakta SG, Singh NM. Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 237–241.
- [39] Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, et al. Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 233–241.
- [40] Asayama K, Yamadera H, Ito T, et al. Double blind study of melatonin effects on the sleep-wake rhythm, cognitive and non-cognitive functions in Alzheimer type dementia. *J Nippon Med Sch* 2003; 70: 334–341.
- [41] Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 239–246.
- [42] Lam RW, Berkowitz AL, Berga SL, et al. Melatonin suppression in bipolar and unipolar mood disorders. *Psychiatry Res* 1990; 33: 129–134.
- [43] Souetre E, Salvati E, Belugou JL, et al. Circadian rhythms in depression and recovery: Evidence for blunted amplitude as the main chronobiological abnormality. *Psychiatry Res* 1989; 28: 263–278.
- [44] Kennedy SH, Garfinkel PE, Parienti V, et al. Changes in melatonin levels but not cortisol levels are associated with depression in patients with eating disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 73–78.
- [45] Brismar K, Hylander B, Eliasson K, et al. Melatonin secretion related to side-effects of beta-blockers from the central nervous system. *Acta Med Scand* 1988; 223: 525–530.
- [46] Arendt J. Melatonin and the mammalian pineal gland. London, Chapman & Hall, 1995.