

Rychle působící antidepresiva – otázky a odpovědi

Otázky: prof. MUDr. Bc. Libor Ustohal, Ph.D.

Odpovědi: MUDr. Eliška Bartečková, Ph.D.

Psychiatrická klinika Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

Co patří mezi tzv. rychle působící antidepresiva?

Termín „rychle působící antidepresiva“ se v posledních letech objevuje jako označení skupiny látek, která je definovaná nikoliv na základě složení nebo mechanismu účinku, ale podle společných vlastností, zejména rychlejšího nástupu účinku ve srovnání s antidepresivy konvenčními (1). Takové ohraničení je nepřesné a je tak obtížné vyjmenovat všechny potenciální látky, které by mohly do této skupiny patřit. Rovněž nesmíme zapomenout, že v této oblasti v současnosti probíhá intenzivní výzkum. Nicméně, jako základní rychle působící antidepresiva lze uvést ketamin, skopolamin, psychedelika (např. psilocybin, dimethyltryptamin, LSD, Ayahuasca), a látky s podobným hlavním mechanismem účinku (1). Dále se jako potenciální rychle působící antidepresiva zkoumají například některé neurosteroidy, ale i další látky (1).

Jaký je jejich mechanismus účinku?

Jak už bylo uvedeno, skupina rychle působících antidepresiv je definovaná na základě společných vlastností a tak zde najdeme látky s rozličným mechanismem účinku. Jako příklady neurotransmiterových systémů, na které působí lze uvést (1):

- glutamátový systém (NMDA antagonisté a modulátory, modulátory glycinového místa NMDA receptoru, AMPA potenciátory, antagonisté a negativní allosterické modulátory metabotropních mGlu2/3 receptorů)
- cholinergní systém (antagonisté muskarinových receptorů)
- serotonergní systém (agonisté 5-HT_{2A} receptoru)
- GABA-ergní systém (pozitivní allosterické modulátory GABA_A receptoru)

Jako další nadějný mechanismus účinku se uvádí například antagonismus orexinových receptorů, ovlivnění receptorů stopových aminů (angl. trace-amines associated receptors), antagonismus opioidních receptorů a další (2).

Řetězce kroků, jakými látky s tak rozdílnými mechanismy účinku ovlivňují depresivní symptomatologii, není v této chvíli zmapován. Jedna z hypotéz uvádí, že kaskáda kroků konverguje na signální dráze BDNF-mTOR (brain-derived neurotrophic factor – mammalian target of rapamycin) vedoucí v konečném důsledku k synaptogenezi (3). Nicméně, na příkladu psychedeliky asistované psychoterapie (4) je patrné, že s čistě „molekulárním“ přístupem si ve vysvětlení mechanismu účinku nevystačíme. V úvahu bude nutné vzít také systémy vyššího řádu od ovlivnění neuronálních sítí až po psychologické modely.

Jaké jsou jejich výhody a jaké nevýhody, respektive nežádoucí účinky?

Výhody rychle působících antidepresiv vycházejí ze samotné definice této skupiny. Například podle Witkina a kol. (1) jsou společné vlastnosti:

- rychlý nástup účinku
- účinek i u pacientů s farmakorezistencí
- zmírnění také závažných nebo obtížněji ovlivnitelných příznaků (např. suicidalita, anhedonie)

To je ovšem ideální případ a generalizace. Výhody se budou v detailech lišit u jednotlivých podskupin. Například, proklamovaná rychlost nástupu účinku má rozsah od efektu po jednorázovém podání (ketamin (5), některá psychedelika (6)), přes efekt v řádu hodin, dní až týdnů (např. seltorexant (7)). U posledně jmenovaného časového údaje lze jen těžko hovořit o skutečně rychlém antidepresivním působení. Dle Úřadu

pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických (U.S. Food and Drug Administration, FDA) by rychle působící antidepresivum mělo mít účinek do jednoho týdne (2).

Nevýhody se budou opět lišit mezi podskupinami. V dostupných studiích se uvádí obvykle dobrá snášenlivost. Například u esketaminu (nebo ketaminu) se jako nežádoucí účinky uvádí vertigo, disociativní příznaky, nauzea a zvracení nebo zvýšení krevního tlaku a diskutuje se riziko rozvoje závislosti (8). U psychedelik jsou popisovány mírné nežádoucí účinky, jako je zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, nauzea, bolest hlavy, anxiety (9), nejvýznamnější pak byly disociace, paranoidita, dezoorientace (10) a teoreticky je u nich přítomné riziko halucinogeny-indukované psychotické poruchy (11).

Pro jaké subpopulace pacientů jsou vhodná, pro jaké naopak nikoli?

V odpovědi na tuto otázku se můžeme opřít o proběhlé nebo probíhající studie. Do nich se obvykle zařazují pacienti s depresivní poruchou a farmakorezistencí (obvykle definováno jako selhání dvou předchozích terapeutických režimů). Obdobné jsou indikace také u již registrovaného esketaminu (8). Nicméně to je pravděpodobně artefakt toho, že se jedná o nově zkoumanou třídu léčiv. Je možné, že by v některých případech bylo vhodnější jejich dřívější podávání. Z léčby by mohli profitovat také pacienti suicidální. Řada studií s psychedeliky zařazuje pacienty se závažnými tělesnými onemocněními (12). Problémem nemusí být ani psychiatrické komorbidity například úzkostné poruchy, posttraumatická stresová porucha nebo závislosti, tedy ty poruchy, u kterých mohou být tato léčiva také účinná.

Zentiva

Co se týče nevhodnosti, tak například u ketaminu jsou dostupné údaje, že prediktory menší účinnosti jsou vysoký stupeň rezistence na léčbu včetně selhání ECT a chronická suicidalita (13).

Kde nelze podávání většiny z těchto léčiv doporučit, jsou pacienti s psychotickými příznaky, například s psychotickou depresí, nebo pacienti se zvýšeným rizikem rozvoje psychózy. V této souvislosti je zajímavé, že zmíněné neurotransmiterové systémy podílející se na účinku rychle působících antidepresiv (ketamin – antagonistus NMDA receptoru, psychedelika – agonismus 5-HT_{2A} receptoru, muskarin – antagonistus muskarinových receptorů, neurosteroidy – modulace GABA_A receptoru) se kryjí se systémy implikovanými v patofyziologii halucinací (14).

Otázkou zůstává, zda by se některá rychle působící antidepresiva nemohla uplatnit také u bipolární deprese. V tomto případě bychom jistě ocenili další přírůstky do našeho léčebného armamentaria. Předběžné slibné výsledky jsou u ketaminu (15).

Dají se kombinovat i s jinými psychofarmaky či léčebnými postupy?

Možné kombinace s jinými psychofarmaky opět závisí na konkrétní podskupině. Většina současných studií s NMDA antagonisty probíhá při trvající antidepresivní léčbě (obvykle SSRI nebo SNRI). U studií s psychedeliky obvykle dochází k vysazení antidepresivní medikace – důvodem je vzájemné protichůdné působení (16) a v některých případech (např. Ayahuasca)

obavy ze serotoninového syndromu (17). Jako nevhodné se u některých látek jeví benzodiazepiny pro možné snížení účinnosti (18).

Vhodná je kombinace s psychoterapií, například lze zmínit psychedeliky asistovanou psychoterapii (4). Při podávání látek jako jsou NMDA antagonisté nebo psychedelika lze alespoň minimální psychotherapeutickou podporu považovat za nezbytnou.

Jak je to s délkou jejich užívání, respektive jsou vhodná jen pro akutní léčbu nebo jsou i pro udržovací terapii?

Více informací ze studií je skutečně o akutní léčbě. Ohledně dlouhodobého účinku je empirických informací méně. Například u ketaminu byl popisován relaps v průběhu hodin až dní po jednorázovém podání (19). Jako nejčastější strategie zabránění relapsu se u ketaminu a esketaminu objevuje opakované podávání. Bohužel není dostatečně popsáno, jaké je riziko rozvoje tachyfylixe (19). U psychedelik jsou zatím předběžné údaje o nárůstu pravděpodobnosti relapsu v rádech měsíců od aplikace, ale také o možnosti udržení remise u části pacientů až 12 měsíců (6). V kontextu opakovaného podávání rychle působících antidepresiv se v literatuře objevil termín „intermitentní“ nebo „epizodická léčba“, tedy jejich užívání pouze v případě počínajícího relapsu (2).

Jsou některá k dispozici českým pacientům, případně probíhají v některých našich

psychiatrických zařízeních studie s jejich použitím?

V České republice je aktuálně pro léčbu deprese registrovaný jediný zástupce rychle působících antidepresiv – intranazální esketamin. Jeho podávání je ale zatím komplikováno chybějící úhradou od pojišťoven a s tím spojenou byrokratickou zátěží (8). Racemický ketamin je registrován jako anestetikum (20) a jeho případné podávání je off-label. Studie s různými rychle působícími antidepresivy probíhají, a to jak akademické studie, tak klinická hodnocení farmaceutických společností. Bližší informace o možnosti podávání registrovaných přípravků nebo zařazení do studií lépe poskytnou samotná zdravotnická zařízení.

Nějaká slova na závěr?

Rychle působící antidepresiva jsou některými výzkumníky, lékaři i pacienty brána jako nadějný a atraktivní léčebný přístup. V médiích jsou v posledních měsících někdy vykreslována jako veskrze pozitivní modalita léčby bez nežádoucích účinků. Nejedná se ale o všelék a u některých skupin pacientů mohou být riziková. Sebededikaci nelze pacientům vůbec doporučit. I ze strany vědců se ozývají hlasy nabádající k opatrnosti v konečném hodnocení těchto látek a dodržování postupů zavedených ve vývoji účinných a bezpečných farmak (2). Koneckonců nezapomeňme, že sloučeniny jako je ketamin nebo psychedelika známe dlouho a jeden vrchol zvýšeného zájmu v oblasti psychiatrie si zažila už v 60. letech.

LITERATURA

1. Witkin JM, Martin AE, Golani LK, Xu NZ, Smith JL. Rapid-acting antidepressants. In: *Advances in Pharmacology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cited 2022 Dec 30]. p. 47-96. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358919300158>
2. McIntyre RS. Rapid-acting antidepressants in psychiatry: psychedelics, episodic treatments, innovation, and clarion call for methodologic rigor in drug development. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):715-6.
3. K V A, Mohan AS, Chakravarty S. Rapid acting antidepressants in the mTOR pathway: Current evidence. *Brain Res Bull.* 2020;163:170-7.
4. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):391-410.
5. Gass N, Becker R, Reinwald J, Cosa-Linan A, Sack M, Weber-Fahr W, et al. Differences between ketamine's short-term and long-term effects on brain circuitry in depression. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):172.
6. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2022;36(2):151-8.
7. Savitz A, Wajs E, Zhang Y, Xu H, Etropolski M, Thase ME, et al. Efficacy and Safety of Seltorexant as Adjunctive Therapy in Major Depressive Disorder: A Phase 2 b, Randomized, Placebo-Controlled, Adaptive Dose-Finding Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(12):965-76.
8. Evropská agentura pro léčivé přípravky. SPRAVATO: Souhrn údajů o přípravku [Internet]. [cited 2022 Dec 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_cs.pdf.
9. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Lieb G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf).* 2016;30(12):1165-80.
10. Rossi GN, Hallak JEC, Bouso Saiz JC, Dos Santos RG. Safety issues of psilocybin and LSD as potential rapid acting antidepressants and potential challenges. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):761-76.
11. Doyle MA, Ling S, Lui LMW, Fragnelli P, Teopiz KM, Ho R, et al. Hallucinogen persisting perceptual disorder: a scoping review covering frequency, risk factors, prevention, and treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2022;21(6):733-43.

12. Muttoni S, Ardisson M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *J Affect Disord.* 2019;258:11-24.
13. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord.* 2019;243:516-24.
14. Chaudhury S, Kumar S, Soren S. Hallucinations: Etiology and clinical implications. *Ind Psychiatry J.* 2009;18(2):119.
15. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2021;24(7):535-41.
16. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42(11):2105-13.

**Další literatura u autora
a na www.psychiatriepropraxi.cz**