

**SPRÁVA ZO 169. VÝROČNEJ KONFERENCIE
AMERICKEJ PSYCHIATRICKEJ SPOLOČNOSTI
(Atlanta, 14. – 18. máj 2016)**

V dňoch 14. – 18. 5. 2016 sa ako každoročne v USA v májovom čase konal už 169th Annual Meeting of American Psychiatric Association, tento krát v georgijskej Atlante. Zúčastnil som sa ho ako jediný zo Slovenska. Uvádzam informácie z niektorých adiktologických prednášok, na ktorých som bol prítomný, nakoľko paralelne prebiehal program v témach 1 až 7 (1 – Addiction Psychiatry, 2 – Child and Adolescent Psychiatry, 3 – Forensic Psychiatry, 4 – Geriatric Psychiatry, 5 – Psychosomatic Psychiatry, 6 – NIDA, 7 – Residents, Fellows and Medical Students).

Na konferencii bolo 6 adiktologických blokov, pričom NIDA už tradične pripravila zaujímavé prednášky známych spikrov. Na rozdiel od minuloročnej konferencie APA, kde NIDA aj míting všeobecne ponúkol veľa prednášok zameraných na alkoholovú závislosť, sa tento rok takýto blok prakticky nevyskytol a všetky adiktologické témy boli smerované na iné látkové (nealkoholové) a nelátkové závislosti.

Sobotňajšie dopoludňajšie sympóziu NIDA dňa 14.5.2016 nieslo tému Comorbid Psychiatric and Substance Use Disorders: Recent Research to Improve Diagnosis and Treatment. *Yurgelen-Todd* sa zaoberala zobrazovacími metódami a ich korelátmi v psychopatológii, ako aj mitochondriálnymi dysfunkciami u látkových závislostí a s tým súvisiacou psychopatológiou. Konštatovala, že adolescenti, ktorí užívajú kanabinoidy a metamfetamín, majú zväčšený objem putamenu.

O komorbidite závislostí a depresie prednášal *Grace*. Naučená bezmocnosť je asociovaná s poklesom dopamínu. Spomenul Koobom pomenovaný „oponent system“. Uviedol, že kým v mediálnej ventrálnej tegmentálnej oblasti (VTA) je dopaminergicky reprezentovaný „reward“, v laterálnej VTA o.i. hyperaktivita. Vysvetlil rozdiel medzi „irregular“ a „burst“ firing. Ešte dva dni od stresového zážitku je stále zvýšený „firing“ dopinergických neurónov. Následná downregulácia dopaminergických receptorov po strese vedie postupne k anhedónii. Pokles dopamínovej aktivity je sprevádzaný poklesom reaktivity na dopamín.

Brady pripomenula, že ak je prítomný skorý nástup alkoholovej závislosti a táto skupina pacientov dostávala v liečbe SSRI, pijú alkohol viac, než predtým. Uviedla 14 štúdií s 848 probandmi (8 alkoholových, 4 opioidové a 2 kokaínové). Išlo o komorbiditu depresívnej poruchy a SUD (Substance Use Disorder). Ak bolo placebo efektívne (u viac ako 25 %), antidepressívna medikácia nepomohla.

V *Olivettiho* štúdií kokaínovo závislých a komorbidnej depresie (12-týždňová, N=86, veteráni) sertralín predĺžil čas, než sa pokračovalo v ďalšom užití kokaínu. Budúcnosť liečby bude pravdepodobne smerovať k štúdiu ketamínu, CRF antagonistov a opioidných kappa antagonistov.

Populárnejší program organizovaný NIDA bol venovaný marihuane: (Marijuana: Assessing Its Risks in a Changing Environment). Viedla ho *Nora Volkow*.

Efekt marihuany na mozog a kognície popísala *Yurgelen-Todd*. Konštatovala, že konzumenti kanabinoidov so skorým zahájením užívania (vekom do 17 rokov) vykazujú oveľa horšie výsledky v kognitívnych testoch aj po 28 dňoch abstinencie od kanabinoidov než tí, u ktorých je neskorší vek prvého užitia (týka sa to verbálneho IQ, BSRT – total recall, BIRT, 30 min. delay, FAS – sémantické kategórie, WCST – všetky kategórie, RAVEN – total score). V longitudinálnej štúdií u probandov vo veku 9 – 12 rokov, ktorí dosiahli vek 17 až 20 rokov porovnávala ťažkých konzumentov (5 a viac jointov denne) oproti kontrolnej skupine. Kým neužívatelia kanabinoidov vykazovali priemerne nárast IQ o 2,6 bodu, ťažkí konzumenti mali priemerný pokles o 4,1 IQ bodu. Čím je skorší vek prvého užitia kanabinoidov, tým je menší orbitofrontálny objem mozgu. Orbitofrontálny objem koreluje s vekom prvého užitia kanabinoidu. Objem pravej hemisféry amygdaly u užívateľov marihuany je signifikantne menší, objem ľavej hemisféry nebol odlišný medzi skupinami. U konzumentov marihuany pravý amygdalárny objem negatívne koreluje s depresiou, podobne ako aj vek prvého užitia. Impulzivita je zvýšená a orientácia v budúcnosti je znížená u konzumentov marihuany v porovnaní s neužívatelmi. Orbitofrontálny, amygdalárny objem aj kortikálna hrúbka korelujú s vekom iniciácie užívania kanabinoidov. Závěry MRI potvrdzujú zvýšenú prefrontálnu konektivitu a zvýšené projekcie do motorických oblastí u užívateľov marihuany. Čím skôr ju začínajú užívať, tým viac je zvýšená konektivita do motorických regiónov. U „ťažkých“ užívateľov marihuany je orbitofrontálna hyperkonektivita do frontálneho a motorických regiónov, čo súvisí s poruchami pozornosti a poruchami motorického plánovania. Spektrometricky u užívateľov marihuany je zistená signifikantná redukcia glutamátu, NAA, INS a GABA. NAA a PCr sú mitochondriálne produkty. Alterácia týchto metabolitov môže vyplývať z mitochondriálnej dysfunkcie. fMRI vykazuje pokles cingulárnej a cerebelárnej aktívacie, čo koreluje s totálnou dĺžkou užívania kanabinoidov. MRI, fMRI a MRS potvrdzujú potenciónalný neurotoxický efekt marihuany. Vek prvého konzumu je asociovaný s alteráciou prefrontálneho kortikálneho vývoja u adolescentov a tieto alterácie vedú k disrupcii v normálnych motorických

vývojových trajektóriách a majú negatívny vplyv na inhibičnú funkciu a „decision-making“.

Následne si *Murray* (Londýn) nastolil otázku, či vysokopotentný kanabis a syntetické kanabinoidy predstavujú zvýšené riziko vzniku psychózy. U 121 diagnostikovaných schizotypových porúch randomizovane podávali THC versus placebo. Objekty vstupovali do londýnskeho metra v čase špičky a meralo sa skóre paranoidity. Tí, ktorí dostali placebo vykazovali priemerné hodnoty skóre 6,8; zatiaľ čo tí, ktorí dostali kanabinoid mali priemerné skóre 15,6. Potvrďuje sa skorší nástup psychózy u konzumentov vysokopotentného kanabinoidu, v predchorobí tito jedinci vykazujú nadpriemerné IQ a lepšie sociálne fungovanie. Incidencia prvej epizódy psychózy sa pohybuje od čísla 12 na 100.000 (Palermo) až po 63,9 / 100.000 obyvateľov (Londýn). S úsmevom dodal, že aj tí z Palerma si nakúpili tento vysokopotentný kanabinoid v Londýne a práve sa odtiaľ vrátili.

Levin (New York) sa venoval problematike diagnostiky a liečby závislosti od kanabinoidov. V USA je značný nárast počtu hospitalizovaných v licencovaných zariadeniach pre liečbu závislostí v súvislosti s konzumom kanabinoidov. Kým táto klientela v roku 1993 predstavovala len 7 % všetkých hospitalizovaných pacientov, v roku 2013 ich už bolo 17 % zo všetkých hospitalizovaných. Z farmakoterapie uviedol ako najperspektívnejší v liečbe tejto závislosti naltrexon, gabapentin a nabilon. Uviedol pilotnú štúdiu Miranda, publikovanú v *Addiction Biology* v roku 2016, kde sa referuje, že nie je rozdiel v percente abstinujúcich dní a negatívnych toxikologických vyšetrení u 15 – 26 ročných (N=66) po podávaní topiramátu počas 6 týždňového obdobia.

Antony sa venoval vzorcom užívania kanabinoidov a rizika. Najväčšia prevencia závislosti od kanabinoidov je v USA a v Oceánii.

V nedelnom sympóziu *Opioidy – krízy a riešenia*, ktoré viedol *Montoya*, odzneli štyri zaujímavé prednášky. *Montoya* informoval o dramatickom predávkovaní a úmrtiach na predávkovanie opioidmi v USA (hlavne fentanylom). Za centrum „fentanylovej epidémie“ označil východné pobrežie USA. V USA prudko stúpa počet úmrtí predávkovaním opioidmi. Kým v roku 1999 ich bolo 1.800, v roku 2014 už 10.374, pritom rok predtým 8.257 a v roku 2012 iba 5.925.

Jenkins predstavil voči abúzu rezistentnú formu (technológiu) podávania medicíny pri závislosti od opioidov – XpiRx TM. Ide o kontrolované bifázické uvoľňovanie opioidového antagonistu. Sú to gelové, tekutinou plnené kapsule, ktoré obsahujú opioidného antagonistu, non-absorbovatelný naltrexón – polymérový kongregát (stabilný in vivo). XpiRx technológia ireverzibilne deaktivuje podaný opioid.

Conffin uviedol, že v Kalifornii (krajine s naloxonovým programom) je oveľa menej predávkovaní opioidmi ako aj úmrtí z predávkovania opioidmi v porovnaní s krajinami bez naloxonového programu.

Pasternak sa venoval opioidovej analgézií, odlíšil fyziológiu neospinotalamického a paleospinotalamického traktu.

Janda zvýraznil opodstatnenosť vývoja heroínovej vakcíny, lebo substitučná terapia metadónom i buprenorfinom predstavuje pokračovanie v užívaní opioidu, ako aj rizika predávkovania, antagonisti (naltrexón) majú vedľajšie účinky a psychoterapia samostatná sa ukazuje ako neefektívna. Jedna vakcína by pritom blokovala všetky syntetické opioidy.

Azda najzaujímavejším NIDA blokom bol ten v pondelok 16.5.2016, venovaný biologickej liečbe závislosti, ktorý viedol *Montoya*. Bol venovaný vakcínam, monoklonálnym protilátkam a enzýmom na liečbu závislosti. Vystriedali sa štyria spikri. Vakcíny stimulujú imunitný systém, aby tvoril protilátky proti psychoaktívnej látke; komplex protilátka – cieľová psychoaktívna látka limituje penetráciu psychoaktívnej látky do CNS a vedie k extinkcii drogy. Monoklonálne protilátky obchádzajú imunitný systém a sú vytvorené proti konkrétnej droge. Enzýmy akcelerujú metabolizmus zneužívaných psychoaktívnych látok ešte predtým, než dosiahnu CNS. Potenciálnymi indikáciami biologickej liečby vakcínami je prevencia progresie užívania do závislosti, prevencia relapsu, u monoklonálnych protilátok aj prevencia predávkovania a u enzýmov prevencia predávkovania aj liečba závislosti. V štádiu vývoja sú vakcíny pre liečbu nikotínovej, kokaínovej, opioidovej, metamfetamínovej závislosti. Enzýmy sú na kokaínovú závislosť a predávkovanie.

Zhan hovoril o enzymatickej liečbe kokaínovej závislosti a predávkovania. Pre konzum kokaínu bolo na emergentných oddeleniach v USA v roku 2006 vyšetrených 548.608 pacientov. Stále chýba „FDA-approved“ farmakoterapia pre anti-kokaínovú medikáciu. Bolo by ľahšie vrátiť systém mozgovej komunikácie späť do východiskovej polohy, ak by sa u týchto jedincov mohla znížiť koncentrácia kokaínu v mozgu. Východiskom pre protilátky a vakcíny je, že všetky väzobné miesta antigénu môžu naviazať jednu molekulu kokaínu, pre enzymatickú liečbu je príznačná vysoká efektivita. Protilátky sa viažu s kokaínom v plazme a posúvajú rovnováhu medzi plazmou a mozgom. Enzýmy akcelerujú metabolizmus kokaínu, ktorý je z mozgu difundovaný späť do plazmy. Sú dva sľubné enzýmy, ktoré katalyzujú hydrolýzu kokaínu na inaktívne metabolity: ľudská butyrylcholinesteráza (BCHE) a bakteriálna kokaínesteráza (CocE). Kým BCHE je dobre tolerovaná v ľudskom tele, je termostabilná, jej biologický polčas je 12 hodín, natívny enzým má nízku katalytickú účinnosť. CocE má výhodu, že má vysokú efektívnu katalytickú účinnosť, je však nízko termostabilná pri 37 °C. Obe – BCHE aj CocE – môžu byť účinné a dopĺňať sa. Predstavil tiež CoCH4 na liečbu predávkovania kokaínom. Po podaní 100 mg/kg kokaínu a následnej indukovanej konvulzii bol podaný CoCH4 i.v. a v laboratórnych podmienkach došlo k záchraneniu myši. Podanie aktívneho enzýmu u človeka normalizuje tlak krvi a frekvenciu srdca vyvolané užitím kokaínu na hodnoty, ktoré boli pred podaním látky. Vo vývoji je termostabilná varianta kokaínesterázy ako dlhodobá prevencia proti kokaínovej toxicite; fáza IIa skúšania je už ukončená. RBP-800 znižuje plazmatickú hladinu kokaínu o 90 % behom dvoch minút. RBP-8000 nezískal súhlas na liečbu závislosti

od kokainu, ale iba na liečbu intoxikácie ním. Optimálne by bolo vyrobiť enzým, ktorý by udržiaval v mozgu hladinu kokainu nižšiu, než je prah, kedy je evidovaný fyziologický efekt látky. Až 47 % dopamínového transportéru u ľudí sa dá blokovať, aby sa predišlo efektu kokainu. Štúdie s TV-1380 – novou mutáciou butyrylcholinesterázy – na liečbu kokainovej závislosti sa venoval aj *Journal of Clinical Pharmacology* v roku 2015. Vysokoaktívna mutácia BCHE, známa ako CocH1 sa ukázala efektívna u ľudí, ktorí majú kokainový craving. Nevýhodou je biologický polčas 2 – 3 dni, čo by vyžadovalo podávať 300 mg TV-1380 frekventnejšie, ale asi by to bolo v praxi nereálne. Potreba efektu eliminácie kokainu pri dlhom biologickom polčase v cirkulácii vyznieva ako „catalytic antibody“. CocH3-HSA podávaná aspoň 4 dni metabolizuje 5 g/kg kokainu i.v. Cieľom by bolo podávanie látky raz za mesiac.

V ďalšej prednáške sa *Owens* venoval monoklonálnym protilátkam v liečbe SUD a predávkovania. Predstavil štúdiu „long-term“ protekcie účinku PCP (antiPCP mAb6B5). V oblasti liečby závislosti od metamfetamínu uviedol, že i.v. podaná infúzia má za cieľ znížiť objem distribúcie látky, znížiť klírens látky a odmietnuť ďalšie užitie metamfetamínu, teda slúžila by aj ako prevencia relapsu. Je potrebná „long-lasting“ protekcia (počas 2 až 4 týždňov). Predstavil konverziu mAb7F9 na chimerický mAb7F9 a predklinické štúdie s tým súvisiace. Problémom stále zostáva riziko akútnej alergickej reakcie po podaní, ako aj oneskorená reakcia po 24 hodinách od podania (rush, myalgie, flue-like symptómy...). Podávanie by bolo realizované v infúzných centrách. V januári 2016 odsúhlasila FDA IXTm200 (chAb 7F9O), ide o veľmi efektívnu protilátku s prolongovaným účinkom. Biologická liečba je drahšia než liečba malými molekulami, ale 2 z 3 predpísaných medikácií v roku 2015 boli biologické preparáty, a to Humira (adalimumab) a Enbrel (etanercept).

Kalnik vo svojej prednáške Farmakokinetické stratégie na mitigáciu nikotínového psychoaktívneho efektu uviedol, že aktuálne aj výskum nikotínových vakcín je v situácii, že z 1. generácie prebiehajú 3 skúšania vo fáze II a jedno vo fáze III, z druhej generácie dve vo fáze I. Výskum vakcín na liečbu nikotínovej závislosti začal v 90. rokoch 20. storočia. Nevýhodou bolo, že fajčiari po podaní museli čakať 2 – 3 mesiace na vytvorenie titra protilátok, a medzitým mnohí už prestali fajčiť. Perspektívny je nikotín degradujúci enzým s terapeutickým účinkom, objavený v baktérii *Pseudomonas putida*, ktorá sa vyskytuje pod tabakovou rastlinou, je to flavín obsahujúci enzým, nikotín je zdrojom jeho uhlíka a dusíka. Nikotínové vakcíny neboli transformované „z laboratória“ do kliniky. Nikotín degradujúce systémy sú stále vo vývoji.

V poslednej prednáške bloku sa *Kosten* venoval vývoju nových kokainových a metamfetamínových vakcín. Uviedol, že trh Suboxonu za rok 2012 dosiahol obrat 1,49 miliardy USD. Predstavil multicentrickú štúdiu s toxoidom cholery (CTB) – kokainovej vakcíny, ktorá produkuje protilátky s titrom nad 42 ug/ml za 12-týždňové obdobie. Protilátky zostávajú terapeutik-

ky účinné aj po 2 – 3 mesiacoch po podaní látky. Vyvíjajú sa nové vakcíny pre liečbu kokaínovej závislosti (tetanus toxoid, nové adjuvans E6020 – Entoli-mod). Toxoid tetanu je vhodnejší aj lacnejší než toxoid cholery na výrobu humánných vakcín.

Diagnostike a liečbe nelátkových závislosti v kontexte s DSM-6 (!) sa venoval *Okuda* a kol.

Okrem prednášok ma zaujali aj texty v APA Daily. Podľa *Galantera* urobil Kendler výskum genetickej vulnerability alkoholovej závislosti. Ukazuje sa, že prvé manželstvo s partnerom, ktorý nemá históriu alkoholovej závislosti v rodinnej anamnéze, pôsobí protektívne proti rozvoju alkoholovej dependencie.

Samostatná bola prednáška *Volkow* o mýtoch o predpisovaní opioidov a marihuany, kde autorka uviedla, že najväčším mýtom užívania opioidov je, že sa tvrdí, že podávanie opioidov na liečbu bolesti nikdy nevedie k závislosti. Ďalšou nesprávnou interpretáciou je, že opioidy sú vždy vhodné na liečbu chronickej bolesti.

Zo sekcie posterov, ktoré sa venovali závislostiam, spomeniem na záver tri: 1) Alprazolamom indukovaná rabdomyolýza, asociovaná s buprenorfín/naloxónovou substitučnou liečbou autora *Shahzadi*. Odkázal aj na prax a prípad akútnej nekrózy globi palidi a akútnej rabdomyolýzy pri kombinácii užívania metadónu a benzodiazepínu. 2) Použitie ketamínovej infúzie u chronickej rekurentnej depresívnej poruchy a bolesti autora *Hamil*. Uviedol kazuistiku 70-ročného muža, trpiaceho idiopatickou neuropatiou, mal suicidálne ideácie, bol opakovane hospitalizovaný na pre zhoršenie depresie, absolvoval aj ECT. Trojdňová ketamínová infúzia výrazne zlepšila jeho klinický stav. Pripomína, že podávanie ketamínu je „off-label“ pre liečbu depresie bez bolesti. 3) *Santos* predstavil prípad prolongovaného delíria po užití syntetického kanabinoidu. V anamnéze bolo 5-mesačné užívanie preparátu, ktoré malo za následok až 14 týždňov trvajúcí prolongovaný delirantný stav.

Program mítingu APA bol niekoľkokrát bohatší, než by človek mohol paralelne absolvovať, ale s tým sa treba len zmieriť. Najbližším výročný míting APA sa bude konať v San Diegu v Kalifornii v termíne 20. – 24. 5. 2017. Predchádzať mu bude – ako každoročne – jesenný The Mental Health Services Conference v dňoch 6. – 9. októbra 2016 vo Washingtone.

MUDr. Eduard Višňovský