

Sprawozdanie Report

JAN BRYKALSKI¹, ALEKSANDRA RAJEWSKA-RAGER²

Sprawozdanie z IV Szkoły Neuropsychofarmakologii (ECNP), lipiec 2012, Oksford, Anglia

*The report on the 4th ECNP School of Neuropsychofarmacology,
July 2012, Oxford, England*

¹ IV Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

² Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

W dniach 8–13 lipca 2012 roku odbyła się IV Szkoła Neuropsychofarmakologii, zorganizowana przez ECNP (ang. European College of Neuropsychofarmacology), pod kierownictwem profesora Guya Goodwina. Szkoła ta organizowana jest od 2009 roku i odbywa się już tradycyjnie w college'u St. Catherine w Oksfordzie (Wielka Brytania). Do udziału w tym wydarzeniu zaproszeni zostali wybrani aplikujący specjaliści psychiatry, których zainteresowania naukowe oraz praca kliniczna dotyczą problemów neuropsychofarmakologii. W szkole wzięło udział 47 uczestników, głównie z krajów Unii Europejskiej, ale przybyli też koleżanki i koledzy z Serbii, Macedonii, Chorwacji, Rosji, Ukrainy i Białorusi. Nasz kraj reprezentowali autorzy tego sprawozdania: dr Aleksandra Rajewska-Rager z Kliniki Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu oraz dr Jan Brykalski z IV Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. Wykłady i omówienia przypadków odbywały się codziennie od godziny 8 rano do godzin późno popołudniowych, a wieczorem rozmowy kontynuowano przy kolacjach, które uczestnicy spożywali wraz z wykładowcami na terenie kampusu. Tak intensywny program kursu dawał możliwość nieustannej interakcji i dyskusji z pozostałymi uczestnikami Szkoły, a wspólne posiłki pozwalały na bardziej nieformalną wymianę doświadczeń zawodowych, a także nawiązywanie kontaktów towarzyskich.

Oficjalne otwarcie Szkoły Neuropsychofarmakologii w godzinach popołudniowych rozpoczął wykładem inauguracyjnym profesor Joseph Zohar, a następnie, profesor Guy Goodwin, który w swoim wystąpieniu

The future of neuropsychopharmacology przybliżył uczestnikom możliwości rozwoju psychofarmakologii. Nakreślił on też ważniejsze dylematy psychiatrii XXI wieku, podkreślając rolę lekarza psychiatrii oraz istotny status psychiatrii w XXI wieku. Zwrócił uwagę na potrzebę systematyzowania wiedzy, podejmowania międzynarodowej dyskusji na temat standardów leczenia oraz potrzebę ciągłej edukacji klinicystów. Podkreślił, iż według raportu ECNP z 2011 roku ok. 38,2% populacji krajów Unii Europejskiej cierpi na choroby psychiczne; jako najczęściej występujące wskazał: zaburzenia lękowe (14%), zaburzenia snu (7%), depresje (6,9%), zaburzenia występujące pod postacią somatyczną (6,3%), zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych (>4%) oraz zespół deficytu uwagi z nadruchliwością (ADHD) (5%) u osób młodych i otępienia o różnej etiologii (1–30%).

ZABURZENIA LĘKOWE

Pierwszego dnia warsztatów sesje odbywały się od godziny 9 do 18 i w zasadzie taki rozkład sesji utrzymywał się każdego dnia, z uwzględnieniem przerwy na lunch, który odbywał się na terenie kampusu w towarzystwie wykładowców, co umożliwiało kontynuowanie dyskusji w bardziej nieformalnej już atmosferze. Tego dnia zaprezentowane zostały najważniejsze problemy związane z zaburzeniami lękowymi, połączone każdorazowo z bardzo ożywioną i intensywną dyskusją. Najważniejsze poruszane i prezentowane

tematy to: *Anxiolytics: mechanisms* (Michel Bourin, Francja), *Duration of untreated illness and response to pharmacological treatments in anxiety disorders* (Carlo Altamura, Włochy), *Treatment of anxiety disorders* (Joseph Zohar, Izrael), *How to organise a meeting* (Guy Goodwin, Wielka Brytania). Profesor Zohar w swoim wykładzie podsumował najbardziej skuteczne leki w leczeniu zaburzeń lękowych w świetle dotychczasowych badań. Za najbardziej skuteczne uważa się: leki SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors* – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny): fluoksetyna, fluwoksamina, paroksetyna, sertralina, citalopram i es-citalopram, SNRI (*serotonin-norepinephrin reuptake inhibitors* – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny): wenlafaksyna, duloksetyna, TCA (*tricyclic antidepressive drugs* – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, benzodiazepiny, pregabalina (tylko w GAD (*generalized anxiety disorder* – zespół lęku uogólnionego), buspiron (tylko w GAD), RIMA (*reversible inhibitors of monoamine oxidase A* – odwracalne inhibitory monoamino-oksydazy A) – moklobemid (tylko w SAD – *social anxiety disorder* – zespół lęku społecznego) i kwetiapina. Podkreślono również rolę psychoterapii w leczeniu zaburzeń lękowych (zwłaszcza CBT (*cognitive behavioral therapy* – terapia poznawczo-behawioralna), ale i psychoanalizy – jedno badanie). Za leki o niewystarczająco potwierdzonej skuteczności uznano neuroleptyki (poza kwetiapiną), natomiast brak dowodów lub negatywne wyniki dotychczasowych badań miały: beta-blokery, ziołowe mieszanki, inne niż ww. oddziaływania terapeutyczne i hipnoza. W części popołudniowej odbywały się głównie sesje praktyczne poświęcone analizie przypadków z burzliwą dyskusją dotyczącą farmakoterapii.

ZABURZENIA PSYCHOTYCZNE

Najważniejszymi prezentowanymi tematami w trakcie sesji poświęconej zaburzeniom psychotycznym były: *Management of schizophrenia* (Wiepke Cahn, Holandia), *Antipsychotics: clinical pharmacology* (Celso Arango, Hiszpania), *Resistant schizophrenia: definition, management* (Pierre-Michel Llorca, Francja), *The relationship with pharmaceutical companies* (Guy Goodwin).

Wiepke Cahn przedstawiła wykład na temat wspólnego kompleksowego podejścia do leczenia schizofrenii. Profesor Cahn położyła szczególny nacisk na rozpoznawanie i terapię osób bez pełnych objawów psychotycznych, ale z wysokim ryzykiem (UHR – *ultra high risk*) rozwinięcia schizofrenii. Wydaje się, iż

oprócz psychoedukacji w tej grupie pomocne może być stosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 i melatoniny. Jednym z czynników ryzyka rozwinięcia objawów schizofrenii może być używanie marihuany.

Wykład Celso Arango dotyczył farmakologii klinicznej leków antypsychotycznych. Profesor Arango zwrócił uwagę na kilka interesujących zagadnień. Przypomniał, iż leki antypsychotyczne wywołują efekt kliniczny przy około 70–75-procentowym wysyceniu receptorów dopaminergicznych D2, a większe dawki leków nie przynoszą znaczącej poprawy, jeśli chodzi o działanie przeciwpsychotyczne, a skutkują tylko większymi objawami niepożądanymi (głównie objawami pozapiramidowymi). Podniósł też kwestię charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. Najczęściej (80%) są to mężczyźni, w wieku średnio 37 lat, hospitalizowani więcej niż 6 razy. Należy mieć to na uwadze, przekładając wnioski z badań klinicznych na codzienną praktykę kliniczną.

Pierre-Michel Llorca mówił o schizofrenii lekoopornej. Przedstawił ewolucję kryteriów lekooporności. Schizofrenia lekooporna to według definicji Kane'a (1988) brak odpowiedzi na leczenie w ciągu ostatnich pięciu lat – na co najmniej trzecią terapię lekami neuroleptycznymi (co najmniej z dwóch klas chemicznych) w dawkach równoważnych 400–600 mg chloropromazyny przez okres (każda terapia) co najmniej 6 tygodni bez znaczącego ustąpienia objawów, przy braku okresu dobrego funkcjonowania w ciągu tychże pięciu lat. Najnowsze kryteria lekooporności w schizofrenii to według Suzuki i wsp. (2012) udokumentowany brak wyraźnej poprawy po co najmniej 2 kuracjach lekami antypsychotycznymi przez co najmniej 6 tygodni każda. Wykładowca przedstawił różne strategie leczenia schizofrenii lekoopornej. Jak dotychczas lekiem, który, w świetle dostępnych danych, odznacza się największą skutecznością, jest klozapina. Brakuje szeroko zakrojonych randomizowanych badań klinicznych nad łączeniem różnych leków antypsychotycznych. Są dane wskazujące na zasadność augmentacji leczenia klozapiną poprzez dołączenie między innymi amisulprydu, aripiprazolu i lamotryginy. Poszukuje się nowych metod leczenia, takich jak leki oddziałujące na układ glutaminergiczny czy głęboka stymulacja przezczaszkowa. Autor podkreślił, że nie powinno się też zapominać o ogromnej roli oddziaływań psychospołecznych.

Guy Goodwin z Oksfordu, gospodarz Szkoły, wygłosił wykład na temat związków środowiska psychiatrycznego z przemysłem farmaceutycznym. Zwrócił uwagę na problem finansowania badań nad zaburzeniami psychicznymi, który wynika między innymi



Uczestnicy 4 Szkoły Neuropsychofarmakologii ECNP w Oksfordzie w 2012 r.

Rząd 2, pierwsza osoba od lewej – prof. **Guy Goodwin** – gospodarz spotkania

Rząd 2, dziewiąta osoba od lewej oraz ostatni rząd, piąta osoba od prawej – autorzy sprawozdania

ze zmniejszającego się zainteresowania przemysłu farmaceutycznego rozwojem nowych leków w dziedzinie chorób ośrodkowego układu nerwowego.

BADANIA METAANALITYCZNE

Dzień trzeci poświęcony był prezentacji zasad przeprowadzania badań metaanalizy. Wykładowcami byli: Alessandro Serretti (Włochy), który w swoim wykładzie: *Meta-analysis and treatment subgroups: Systematic review and meta-analysis* podkreślił, iż jedynie 30% badań metaanalizy jest przygotowywaną w sposób prawidłowy metodologicznie i przedstawił bardzo obszerny wykład prezentujący zasady przygotowania krok po kroku takiego badania. Zwrócił uwagę, iż jest to długa i żmudna praca, wymagająca zaangażowania wielu osób. Następnie Stefan Leucht (Niemcy) w wykładzie *Relapse prevention with antipsychotic drugs versus placebo* omówił, dlaczego tak ważne jest przeprowadzanie badań metaanalizy, podkreślając, iż nie jest możliwe, aby lekarz praktyk na bieżąco czytał wszystkie wyniki badań ukazujących się w literaturze naukowej, i właśnie wyniki rzetelnie przeprowadzonych badań metaanalizy umożliwiają w sposób kompleksowy i bardziej obiektywny ocenę np. skuteczności leków.

Ostatnim wykładowcą w tym dniu był Andrea Cipriani (Włochy), który przedstawił wyniki badań „Antidepressants: meta-analysis”. Zaprezentował on wyniki badania opracowywanej w ośrodku w Oksfordzie tzw. sieciowej metaanalizy (ang. *network meta-analysis*), która umożliwia porównywanie skuteczności poszczególnych leków w sposób pośredni i bezpośredni. Metaanalizy porównują dwie metody terapeutyczne, tj. A vs. B, C vs. B (np. es-citalopram vs. fluoksetyna, wenlafaksyna vs. fluoksetyna). W *network meta-analysis*, korzystając między innymi z odpowiedniego oprogramowania komputerowego, porównuje się w sposób pośredni różne metody terapeutyczne (w tym wypadku używając B – fluoksetyny – jako odniesienia, można porównać skuteczność A – escitalopramu z C – wenlafaksyną). W wyniku analizy, przeprowadzonej przez zespół profesora Ciprianiego, biorącej pod uwagę 12 leków przeciwdepresyjnych nowej generacji, jako najskuteczniejsze w leczeniu depresji wskazano: mirtazapinę, wenlafaksynę, escitalopram oraz sertraliny, z czego najlepiej tolerowanymi były escitalopram oraz sertralina. W dyskusji podkreślano potrzebę zachowania pewnej ostrożności w wysnuwaniu wniosków, związanej między innymi z faktem, iż w większości publikowanych badań klinicznych nowe leki są skuteczniejsze od starszych preparatów. Negatywne wyniki badań są rzadziej publikowane, a firmy

farmaceutyczne są zainteresowane promocją nowych leków. *Network meta-analysis* – „sieciowa metaanaliza” – może jednakowoż stać się pożytecznym narzędziem służącym do opartego na dowodach naukowych wyboru możliwie najskuteczniejszej i najlepiej tolerowanej metody leczenia zaburzeń psychicznych.

W godzinach popołudniowych uczestnicy mieli możliwość zwiedzania Oksfordu.

ZABURZENIA DEPRESYJNE

W czwartym dniu tematami wykładów były: *Antidepressants: mechanisms* (Henricus G. Ruhe, Holandia), *Antidepressants: clinical pharmacology* (Hamish McAllister-Williams, Wielka Brytania), *Reading pieces of art: a tool for clinical understanding. The bipolar example* (Philippe Nuss, Francja).

Profesor Ruhe wygłosił wykład na temat mechanizmów działania leków przeciwdepresyjnych. Zwrócił uwagę na wciąż nie do końca poznane zagadnienie czasu reakcji na leki przeciwdepresyjne. Możliwe, iż efekt tych leków pojawia się znacznie wcześniej, niż sądziliśmy (tj. wcześniej niż po 2–3 tygodniach). Profesor Ruhe przedstawił wyniki badań nad wpływem leków przeciwdepresyjnych na funkcje poznawcze, a dokładniej na rozpoznawanie emocji. W jednym z badań (Godlewska i wsp. 2012) uczestnikom pokazywano zdjęcia twarzy o różnym wyrazie. Badano czynność ciała migdałowatego po obejrzeniu przerażonej i uśmiechniętej twarzy oraz szczęśliwych wyrazów twarzy za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego. U osób z depresją stwierdzano silniejszą reakcję ciała migdałowatego na przerażony wyraz twarzy niż w grupie kontrolnej. Reakcja ciała migdałowatego ulegała poprawie już po jednym tygodniu przyjmowania escitalopramu pomimo braku poprawy w objawach klinicznych depresji.

Profesor Ruhe mówił też o heterogenności depresji i potrzebie znalezienia odpowiedniego leku (metody terapii) w poszczególnych rodzajach depresji.

Hamish McAllister-Williams przedstawił wykład na temat farmakologii klinicznej leków przeciwdepresyjnych. Zwrócił uwagę na potrzebę leczenia opartego na istniejących dowodach, tj. na randomizowanych badaniach klinicznych. Omówił strategię w wypadku braku skuteczności pierwszej terapii. Przedstawił badania sprawdzające efektywność w wypadku zwiększania dawki, zmiany leku przeciwdepresyjnego czy augmentacji innym lekiem. Wedle zaleceń brytyjskich w wypadku potrzeby augmentacji jako leki pierwszego rzutu (dodane do leku przeciwdepresyjnego) wskazuje się lit i olanzapinę, a w dalszej kolej-

ności kwetiapinę, risperidon, aripiprazol, trijodotyroinę i mirtazapinę.

Profesor McAllister-Williams wskazywał też na potrzebę rozpoznawania i monitorowania objawów rezydualnych depresji. Zwrócił uwagę również na konieczność diagnozy różnicowej celem wykluczenia choroby afektywnej dwubiegunowej.

Philippe Nuss wygłosił ciekawy wykład na temat spojrzenia na chorobę afektywną dwubiegunową z punktu widzenia sztuk wizualnych. Przedstawił, jak poprzez techniki używane w malarstwie można oddać zmienne stany emocjonalne.

ZABURZENIA DWUBIEGUNOWE

Ostatniego dnia zaprezentowano następujące wykłady: *Bipolar disorder: diagnosis and short term treatment* (Guy Goodwin), *Bipolar disorder: evidence and long term treatment* (Guy Goodwin).

Ostatniego dnia szkoły profesor Guy Goodwin mówił o chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W pierwszej części wykładu przedstawił zagadnienia związane z rozpoznaniem i klasyfikacją choroby afektywnej dwubiegunowej, a także leczenie ostrych faz choroby, tj. manii i depresji. Wedle opinii profesora Goodwina granice rozpoznania choroby afektywnej dwubiegunowej zależą z w dużej mierze od tego, jaką przyjmujemy definicję hipomanii (epizodu hipomaniakalnego). Szczególnie trudne i kontrowersyjne wydaje się rozpoznawanie choroby afektywnej dwubiegunowej u dzieci i młodzieży.

Wedle zaleceń Brytyjskiego Towarzystwa Psychofarmakologii w epizodzie maniakalnym u pacjentów dotychczas nie leczonych z powodu ChAD jako leki pierwszego rzutu powinno się zastosować kwas walproinowy lub lek antypsychotyczny drugiej generacji. W wypadku nasilonych objawów maniakalnych wskazane jest podanie leku antypsychotycznego łącznie z litem lub kwasem walproinowym. Przy braku poprawy należy rozważyć klozapinę, ewentualnie elektrowstrząs. Wedle zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego należy natomiast stosować lek normotymiczny na każdym etapie leczenia.

W wypadku epizodu depresyjnego zaleca się lek stabilizujący nastrój w kombinacji z lekiem przeciwdepresyjnym, a w ciężkich przypadkach leczenie elektrowstrząsowe. Alternatywnymi metodami leczenia depresji w ChAD, potwierdzonymi w badaniach klinicznych, są takie terapie jak: olanzapina w połączeniu z fluoksetyną, a także monoterapia kwetiapiną. Dotychczasowe badania nie potwierdzają skuteczności lamotryginy w leczeniu ostrego zespołu depresyj-

nego w ChAD, pomimo jej skuteczności w leczeniu długoterminowym.

W dalszej części wykładu Guy Goodwin mówił właśnie o długoterminowym leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Podkreślił ogromną rolę psychoedukacji, potwierdzoną również w badaniach klinicznych. Jeśli chodzi o leczenie farmakologiczne, to wedle dzisiejszej wiedzy: lit zapobiega zarówno nawrotowi manii, jak i depresji; kwas walproinowy prawdopodobnie zapobiega nawrotowi manii; aripiprazol zapobiega nawrotowi manii; azenapina zapobiega nawrotowi manii; karbamazepina jest nieco mniej skuteczna od litu i wchodzi w interakcje z innymi lekami; olanzapina zapobiega manii bardziej niż depresji; kwetiapina zapobiega nawrotowi zarówno manii, jak i depresji.

Profesor Goodwin zwrócił też uwagę na objawy lękowe, jako ważny czynnik wpływający na przebieg choroby afektywnej dwubiegunowej.

Opowiedział również o projekcie badawczym przeprowadzonym w ośrodku w Oksfordzie. Za pomocą skróconych i uproszczonych kwestionariuszy, przesyłanych za pomocą krótkich informacji tekstowych (SMS-ów) poprzez telefony komórkowe do badanych pacjentów, badacze próbują monitorować zmiany nastroju u pacjentów nie tylko w czasie faz depresyjnych i maniakalnych, ale też badać mniej uchwytny zmiany nastroju w trakcie remisji. Metoda ta oprócz tego, że poszerzy naszą wiedzę na temat przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej, może też być pożytecznym narzędziem psychoedukacji.

PODSUMOWANIE

Celem Szkoły było przybliżenie uczestnikom wyników najnowszych badań z zakresu psychofarmakologii, zwłaszcza dotyczących leczenia i prewencji zgod-

nie z najnowszymi standardami. Organizatorzy dzielili się z uczestnikami swoimi doświadczeniami klinicznymi, prezentując wiele przypadków ze swojej praktyki, a poprzez żywą dyskusję, zarówno w trakcie sesji, jak i przy omawianiu przypadków, starali się zainspirować uczestników Szkoły ECNP do tego, aby wprowadzali do praktyki klinicznej wyniki prezentowanych najnowszych badań i standardów terapeutycznych.

Podsumowując, uczestnictwo w Szkole Neuropsychofarmakologii organizowanej w Oksfordzie, w międzynarodowym gronie klinicystów i młodych naukowców jest bardzo inspirującym i potrzebnym doświadczeniem, które nie tylko umożliwia usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy, ale i stwarza okazję do dialogu w zakresie doświadczeń klinicznych oraz nawiązania kontaktów z innymi lekarzami z różnych ośrodków w Europie. Było to bardzo ważne doświadczenie naukowe, za co należą się podziękowania organizatorom Szkoły Oksfordzkiej i Europejskiemu Towarzystwu Neuropsychofarmakologii (ECNP).

PIŚMIENNICTWO

1. Bandelow B, Zohar J, Hollander E. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders – first revision. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2008, 9 (4), 248–312.
2. Godlewska B, Norbury R, Selvaraj S. Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients. *Psychological Medicine*. 2012, 42 (12), 2609–2017.
3. Hidalgo R, Tupler L, Davidson J. An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder. *Journal of Psychopharmacology*. 2007, 21, 864–872.
4. Kisely S, Scott A, Denney J, Simon G. Duration of untreated symptoms in common mental disorders: association with outcomes: International study. *British Journal of Psychiatry*. 2006, 189, 79–80.
5. Suzuki T, Remington G, Mulsant B. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Research*. 2012, 197 (1), 1–6.

Adres do korespondencji:

Jan Brykalski

IV Klinika Psychiatryczna

Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Szpital Bielański

ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa

tel. +48 22 86 44 746

e-mail: jan.brykalski@mp.pl
