

# Akademická KH na NUDZ

Výroční vědecká konference CZECRIN, 9. 6. 2022

# Úvod

## Oborově zaměřená síť (DONet) – PSYCHO

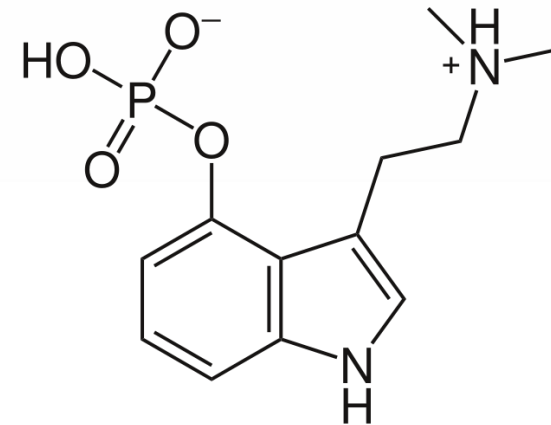
- přípravná fáze
- NUDZ v ústřední roli
- GMP výroba HLP

## Aktuálně realizovaná KH na NUDZ

- HLP – psilocybin a ketamin
- Koncept psychedeliky asistované psychoterapie (PAP)
- PSIKET\_001
- PSIKET\_002

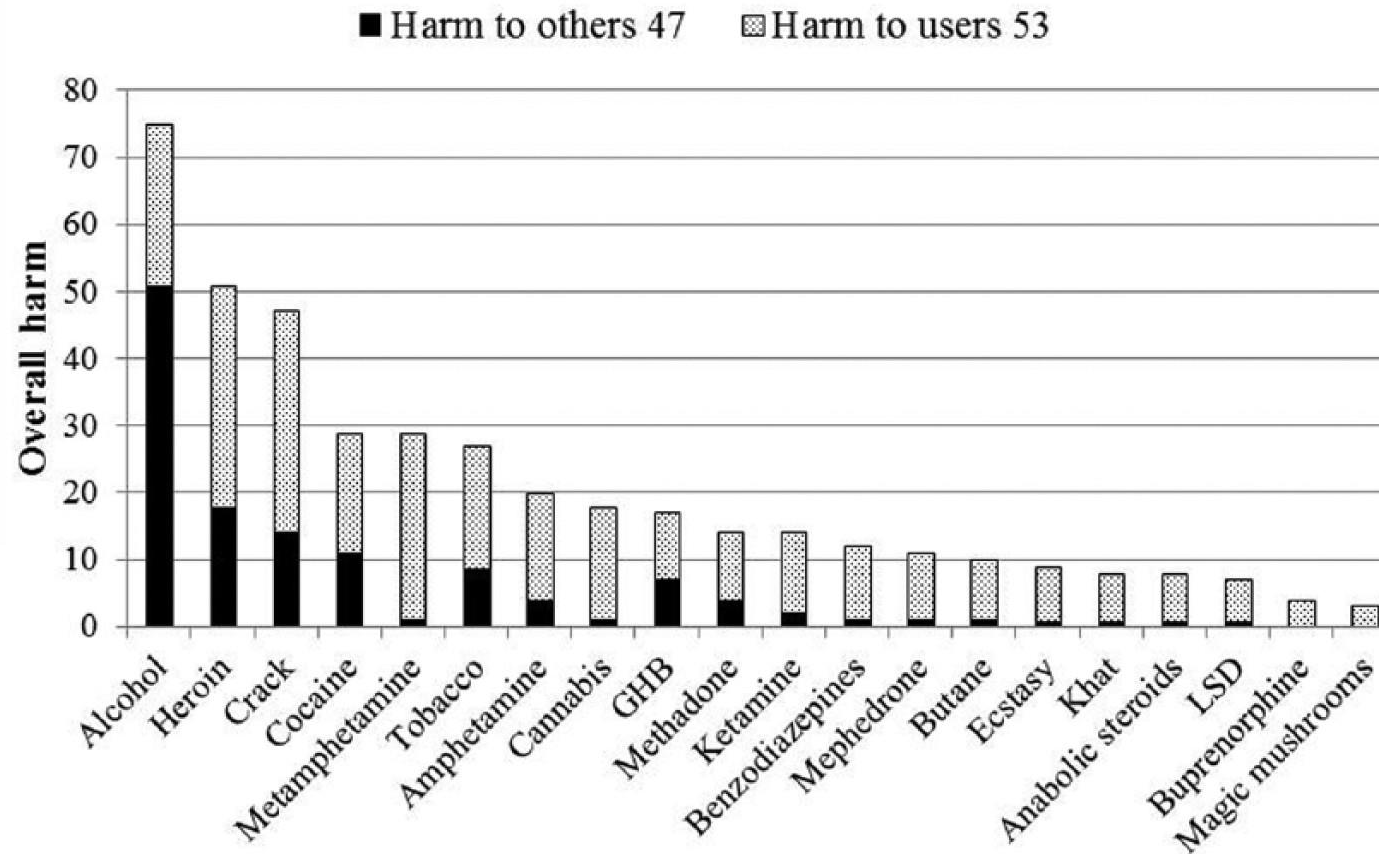
# Psilocybin

- Klasické serotonergní psychedelikum
- Specifický účinek skrze agonismus na 5HT<sub>2A</sub> receptorech
- OSN úmluva o psychotropních látkách 1971 – kategorie I
  - Nejvyšší kategorie kontroly – bez léčebného využití, vysoký závislostní potenciál, hrozba pro veřejné zdraví
  - Podobně jako konopí zařazen z ideologických důvodů nikoli na základě evidence
  - Komplikace při výzkumu



# Psilocybin - bezpečnost

- Hodnocení škodlivosti užívání mimo legální rámec
- V Anglii (Nutt et al. 2010) v EU (van Amsterdam et al. 2015)



# Psilocybin - bezpečnost

- Johansen and Krebs (2015):
  - rozsáhlá populační studie (n=130 000 obyvatel USA)
  - Ve vzorku cca 20 000 uživatelů psychedelik
  - Nebyla nalezena asociace mezi užíváním psychedelik a problémy s duševním zdravím
- Absence závislostního potenciálu
  - Nedochází k přímému působení na systém odměn
  - Extrémně rychlá a silná tolerance – downregulace 5HT<sub>2A</sub> receptorů
- Přetrvávající společenské stigma není založeno na evidenci, ovšem rekreační užívání skýtá nebezpečí.

# Psilocybin – účinek

## - Somatické účinky:

- Mírný sympatomimetický efekt
- Mydriáza
- Mírné zvýšení tlaku krve a tepové frekvence
- Možné závratě, slabost, tremor, nauzea, parestezie, ospalost  
zvýšení šlachových reflexů

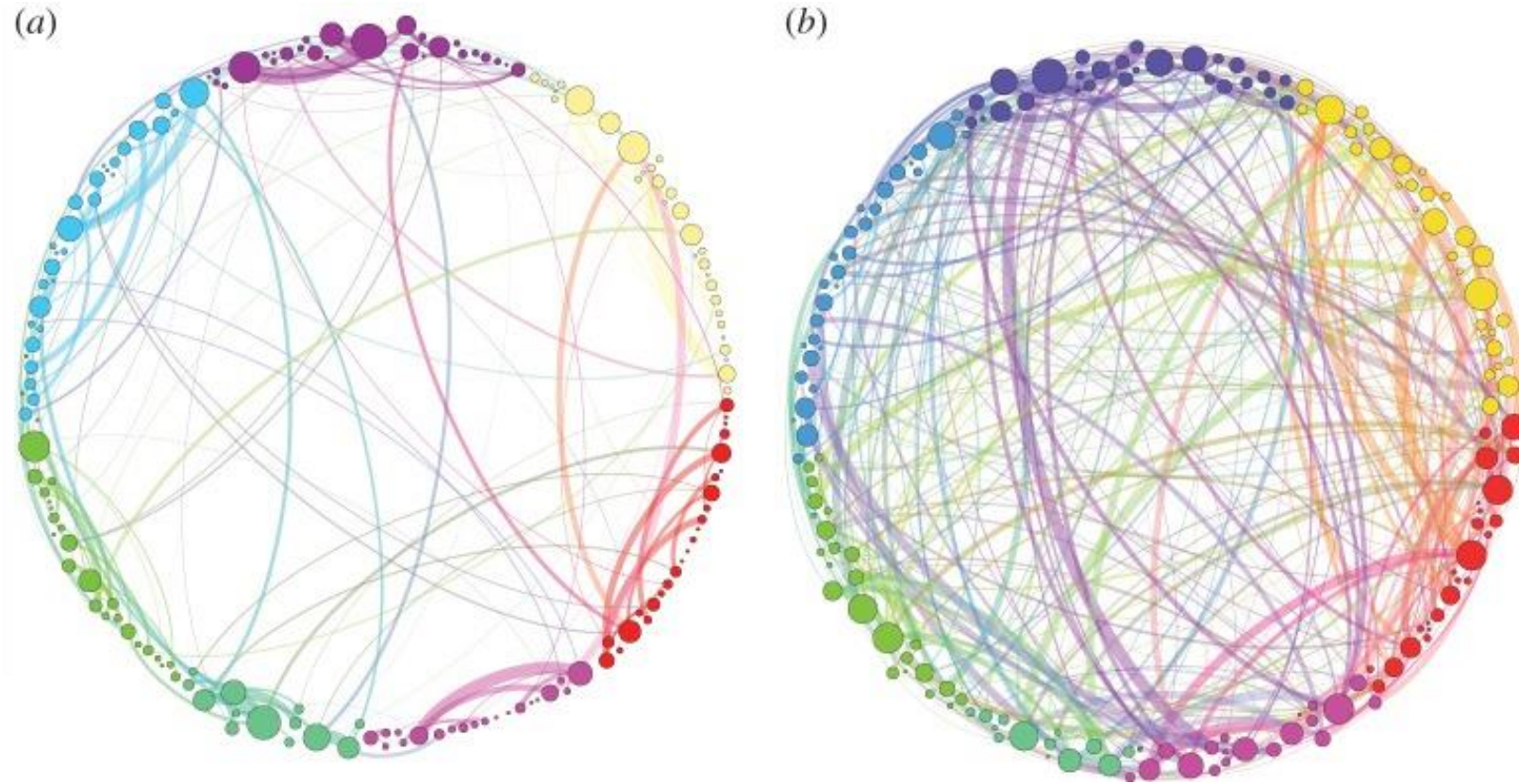
## - Psychologický účinek

- Změněný stav vědomí
- Změny na úrovni percepce a prožívání ega

## Mechanismus působení

- Intenzita psychických účinků psilocybinu koreluje s okupancí 5HT<sub>2A</sub> receptory v PET (Madsen et al. 2018)
- Dochází k disinhibici thalamu – zvýšený informační tok do cortexu
- Zvýšená excitace pyramidálních interneuronů v V. kortikální vrstvě
- Zvýšení neuspořádanosti (entropie) činnosti cortexu, změny ve funkční konektivitě – desynchronizace některých mozkových sítí (DMN), zároveň se zvyšuje celková funkční konektivita
- Prudké zvýšení exprese BDNF – zvýšení neuroplasticity

# Hyperkonektivita



Petri, G et al. "Homological scaffolds of brain functional networks." *Journal of the Royal Society, Interface* vol. 11,101 (2014)



## Psychedeliky asistovaná psychoterapie

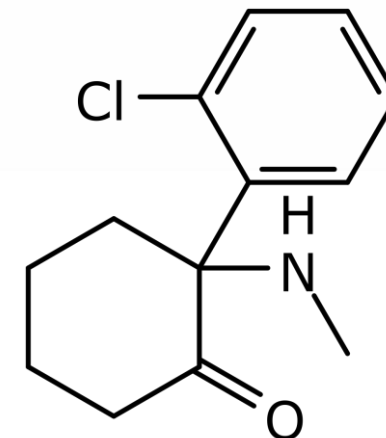
- Nové paradigma – důraz na extrafarmakologické proměnné
- (mind)Set – vnitřní rozpoložení, očekávání, záměr
- Setting – vnější prostředí včetně lidí
- Psychedelika působí jako nespecifické amplifikátory
- Základní design intervence
  - Přípravná edukační fáze, seznámení s terapeuty
  - Sezení s látkou za přítomnosti terapeutů – nedirektivní, podporující přístup
  - Integrace zkušenosti změněného stavu vědomí
- Kvalita a intenzita prožitku koreluje s AD efektem

# Setting PAP



# Ketamin

- Disociativní anestetikum – antagonistá NMDA rec.
- Od roku 2000 zkoumán pro rychlý antidepressivní efekt
- Esketamin registrován FDA 2019, EMA 2020 pro rezistentní deprese a deprese s vysokým rizikem sebevraždy
- Zvýšení exprese BDNF – zvýšená neuroplasticita
- Imunomodulační efekt
- Závislostní potenciál
- Antidepressivní efekt ustupuje po několika dnech
- Prodloužení pomocí psychoterapie (KAP)
- Intenzita prožitku koreluje s AD efektem



- Psilocybin versus ketamin – strategie rychlé antidepresivní odpovědi u deprese rezistentní k léčbě
- Hlavní zkoušející: MUDr. Tomáš Páleníček, Ph.D.
- Monocentrická dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze II
- Celkem bude zařazeno 60 pacientů
- Randomizace do tří větví:
  - Psilocybin (25mg p.o.)
  - Ketamin (250 mg p.o.)
  - Midazolam (5mg p.o. - placebo)
- Jednorázové podání formou PAP

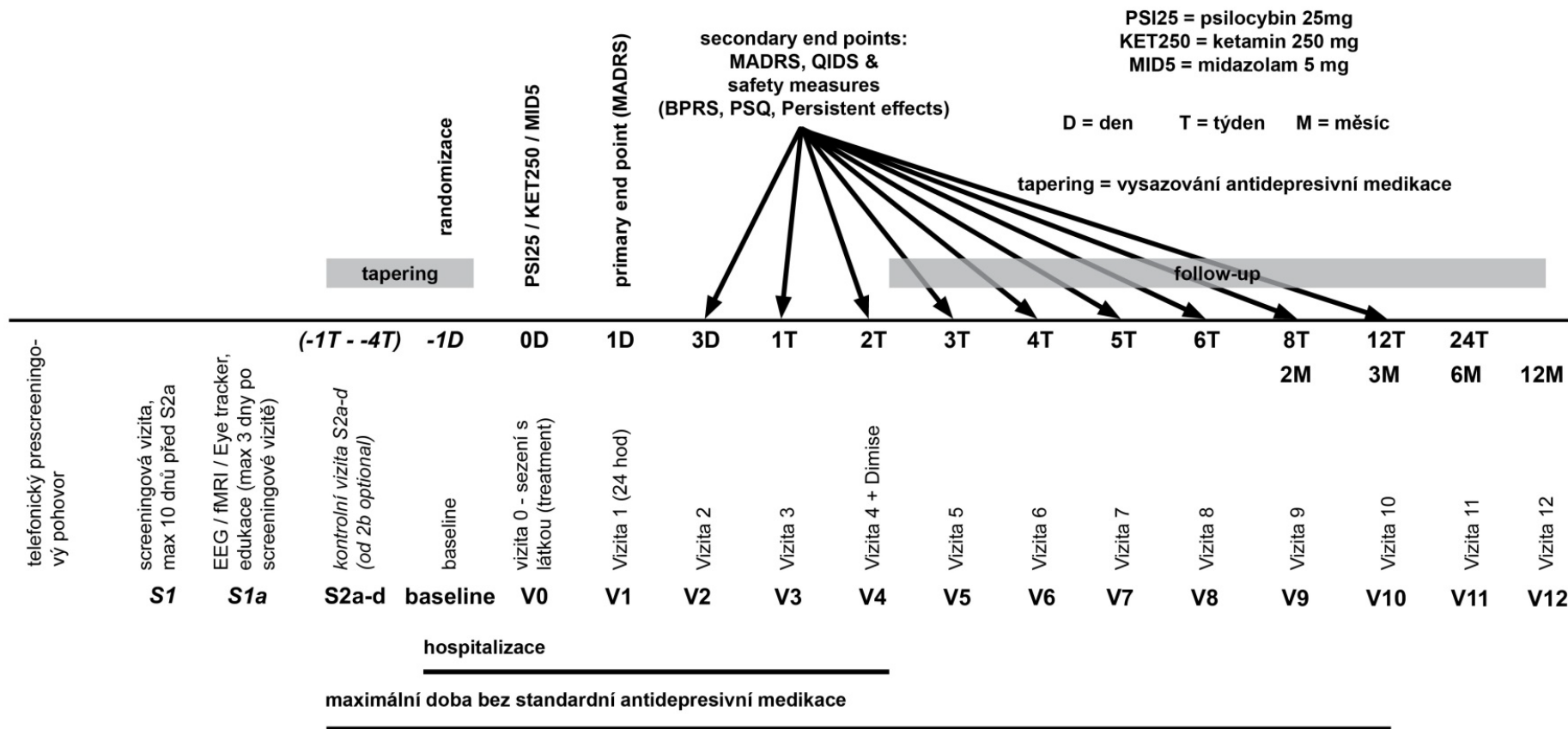
- Primární cíl:
  - Ověření rychlého antidepresivního účinku psilocybinu ve srovnání s ketaminem (škála MADRS)
- Sekundární cíle:
  - Délka trvání AD efektu (škála MADRS)
  - Míra AD efektu dle subjektivního hodnocení pacienta (škála QIDS)
  - Podíl odpovědí a remisí
  - Bezpečnostní profil HLP
  - Další průzkumné cíle

# Design KH



## časová osa studie

*Psilocybin versus ketamin – strategie rychlé antidepresivní odpovědi u deprese rezistentní k léčbě*



## Přípravy a aktuální stav

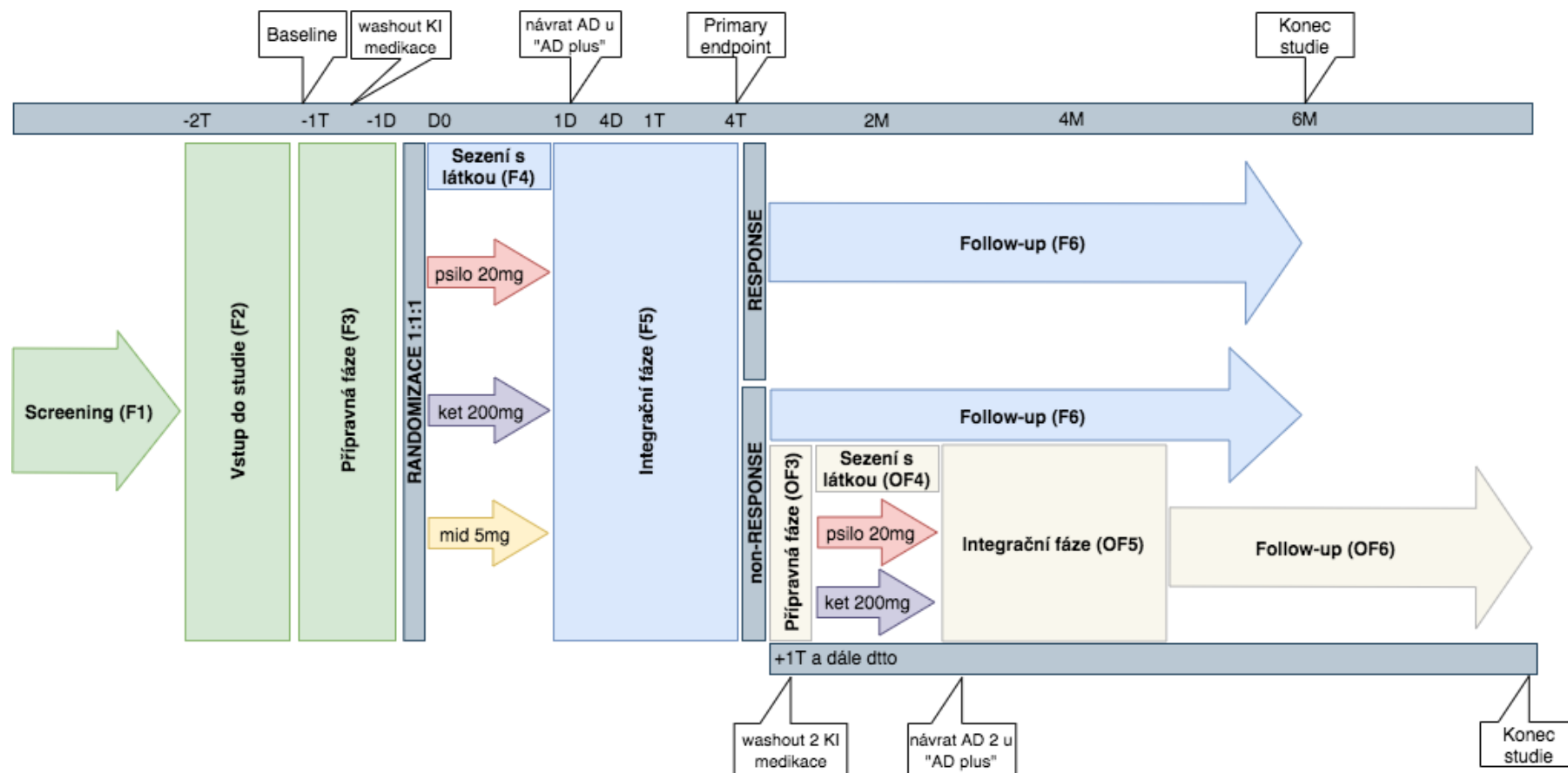
- 2019: spolupráce s CZECRIN
- 2020: povolení SÚKL
- 2022: zahájení KH
- Aktuálně:
  - Pět zařazených subjektů
  - Třem byl podán HLP

- Psilocybin – strategie rychlé antidepresivní odpovědi u deprese komorbidní s onkologickým onemocněním
- Hlavní zkoušející: prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D., FCMA
- Depresivní symptomatologie se vyskytuje až u 1/4 onkologických pacientů
- Standardní AD léčba nevykazuje účinnost **6 až 12 týdnů**
- Běžně dostupné farmakologické i nefarmakologické postupy nepřinášejí dostatečnou a včasnou úlevu



- Monocentrická studie fáze II
- Celkem bude zařazeno 60 pacientů.
- Randomizace do tří větví se stratifikací dle AD léčby
- Primární cíl:
  - zhodnocení účinnosti psilocybinu v léčbě deprese komorbidní k onkologickému onemocnění za 4 týdny (28. den) od jeho podání
- Sekundární cíl:
  - vyhodnocení nástupu a délky trvání antidepresivního účinku psilocybinu a ketaminu
  - Vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti
  - Další průzkumné cíle

# Design KH



## Aktuální stav a dosavadní evidence

- 2020: spolupráce s CZECRIN
- 2021: povolení SÚKL
- 2022: iniciace, zahájení v průběhu následujících týdnů
- Nábor pacientů na základě reference ošetřujícího onkologa
  
- Dosud byly publikovány výsledky 3 KH, jež popsaly rychlý, podstatný a dlouhotrvající efekt doprovázený zlepšením kvality života u 60-80 % zúčastněných nemocných i po 6 měsících od terapie. (Grob et al. 1999; Griffiths et al. 2016; Ross et al. 2016)

**Děkuji za pozornost**

Mgr. Filip Trbušek

Email: [filip.trbusek@nudz.cz](mailto:filip.trbusek@nudz.cz)