

Glutamát a modulátory glutamátového systému pri schizofrénii

MUDr. Adam Nemček^{1,2}

¹Psychiatrické oddelenie FNŠP Nové Zámky

²Ústav farmakológie, Jesseniova lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

Približne od 50. rokov minulého storočia dominovala v etiopatogenéze schizofrénie dopamínová hypotéza. V svetle poznatkov na viacerých úrovniach (genetické štúdie, post mortem štúdie, in vivo zobrazovacie metódy, animálne modely) sa však čoraz viac diskutuje o primárne glutamátovej dysfunkcii pri schizofrénii. Do súvislosti s touto poruchou sa dáva hlavne dysfunkcia NMDA receptorov na GABA-inhibičných interneurónoch v talame, čo vedie k dezinhibícii kortikálnych pyramídových neurónov a dysregulácii uvoľňovania dopamínu v striate. Glutamátová hypotéza ponúka aj iný pohľad na etiológiu kognitívnych a negatívnych príznakov. Práve kognitívne a negatívne príznaky sú často príčinou pretrvávajúcej invalidity a nedostatočného sociálneho fungovania. Nové teoretické aspekty ponúkajú východisko pre syntézu nových liečiv. Látky modulujúce glutamátový systém sú predmetom viacerých štúdií skúmajúcich ich efektivitu a bezpečnosť v liečbe schizofrénie, hoci výsledky sú z viacerých príčin značne heterogénne.

Kľúčové slová: glutamát, dopamín, schizofrénia, NMDA, glycín

Glutamate and glutamate modulators in schizophrenia

Approximately from 1950s the dopamine hypothesis of schizophrenia has been dominant. In the light of current knowledge on many levels (genetic studies, post mortem studies, in vivo imaging studies, animal models), glutamate hypothesis is more and more discussed as a main dysfunction in schizophrenia. Most clearly linked with schizophrenia is the dysfunction of NMDA receptors on GABA-inhibitory interneurons of thalamus. This leads to disinhibition of cortical pyramidal neurons and to dysregulation of dopamine release in striatum. Glutamate hypothesis offers different view on etiology of cognitive and negative symptoms. Cognitive and negative symptoms are now considered to be the main cause of ongoing invalidity and insufficient social functioning. New theoretical aspects suggest new starting point for synthesis of novel drugs. Glutamate modulating agents are subject of several clinical studies examining their effectivity and safety in the treatment of schizophrenia, although results are quite heterogeneous for various reasons.

Key words: glutamate, dopamine, schizophrenia, NMDA, glycine

Psychiatr. prax, 2020;21(3):91-96

Úvod

Príčinou stagnácie v terapii kognitívnych a negatívnych príznakov môže byť nedostatok nových „prelomových“ liečiv určených na liečbu schizofrénie. Nový impulz síce môže predstavovať kariprazín, ktorý bol na Slovensku nedávno registrovaný, ale azda len čas a naša praktická skúsenosť ukáže, či pre psychiatriu bude predstavovať taký prelom ako klopazín. Práve klopazín nespomíname v úvode náhodou, keďže aj pri tomto liečive sa predpokladá okrem iných mechanizmov aj účinok na glutamátový systém. Frustrácia z neschopnosti výraznejšie ovplyvniť negatívne a kognitívne príznaky vedie k nevyhnutnosti prehodnotenia plauzibility doterajších hypotéz vysvetľujúcich etiopatogenézu schizofrénie.

Dopamín, glutamát a schizofrénia

Dominanciu dopamínovej hypotézy v etiopatogenéze schizofrénie podpo-

rovali viaceré výsledky. Jedným z prvých dôkazov bolo pozorovanie, že látky ako rezepín a α -metylparatyrozín, ktoré vedú k zníženiu hladín dopamínu, redukujú psychotické príznaky (1,2). Ďalšie indície prišli v sedemdesiatych rokoch s objavením, že efektivita antipsychotík je priamo závislá od ich afinity k dopamínovým receptorom (3). Na základe súčasných poznatkov sa prikláňame k tvrdeniu, že dopamínová dysregulácia je primárne presynaptická a podmienená zvýšenou syntézou a uvoľňovaním dopamínu (4). Samotná dopamínová hypotéza má určité medzery. Jednou z nich je, že až jedna tretina pacientov so schizofréniou neodpovedá na liečbu inými antipsychotikami ako klopazínom, napriek primeranej obsadenosti D_2 receptorov (5,6). Ďalšiu predstavujú kognitívne a negatívne príznaky. Nehľadiac na to, že aj v rámci dopamínovej hypotézy existujú teórie vysvetľujúce kognitívne a negatívne príznaky ako dôsledok primárne dopa-

mínovej dysfunkcie, klinické skúsenosti s doposiaľ dostupnými atypickými antipsychotikami rôznych skupín vo vzťahu k týmto príznakom sú napriek očakávaniam prinajlepšom skromné. Uvedené medzery nespochybňujú význam dopamínového systému pri schizofrénii, dokumentujú však nevyhnutnosť úvah o zapojení iných neurotransmiterových systémov v etiopatogenéze schizofrénie.

Polemiky o úlohe glutamátu v etiopatogenéze schizofrénie sa objavili už koncom štyridsiatych rokov minulého storočia. Z tohto obdobia existujú zmienky o pacientoch so schizofréniou liečených kyselinou glutámovou (7). Renesanciu zažila glutamátová hypotéza etiopatogenézy schizofrénie po experimentoch s NMDA antagonistami (fenicyklidín, MK-801 a ketamín). V priebehu rokov sa začali hromadiť dôkazy o dôležitosti glutamátového systému v etiopatogenéze schizofrénie a v dnešnej dobe máme dôkazy na viacerých úrovniach

– v rámci animálnych modelov, farmakologických modelov, post mortem štúdií, in vivo zobrazovacích štúdií, genetických štúdií. V animálnych a farmakologických modeloch ide o experimenty s látkami, ktoré pôsobia ako antagonisti NMDA receptorov. V rámci post mortem štúdií stojí za zmienku štúdia, ktorá zaznamenala znížené množstvo NR1 mRNA ako aj samotného NR1 proteínu (obligátne súčasť NMDA receptorov) u pacientov so schizofréniou, čo poukazuje na existenciu endogénnej hypofunkcie NMDA receptorov pri schizofréni (8). V rámci zobrazovacích štúdií pomocou protónovej magneticko-rezonančnej spektroskopie boli zaznamenané zvýšené glutamatergické indexy v oblasti mediálnej prefrontálnej kôry a bazálnych ganglií u doposiaľ nemedikovaných pacientov so schizofréniou. Štúdie naznačili aj možný vzťah medzi zníženým objemom hippocampu a zvýšenými hladinami glutamínu a glutamátu v hippocampe nemedikovaných pacientov (9). Dôležitú úlohu glutamátu potvrdzujú aj genetické štúdie. V asociačných štúdiách týkajúcich sa celého genómu (genome-wide association studies, GWAS) bolo identifikovaných vyše 100 rizikových lokusov vo vzťahu ku schizofréni. Ako rizikové gény boli identifikované mnohé, ktoré sa podieľajú na vývoji a podpore glutamátových synapsií. Patria sem gény, ktoré priamo kódujú komponenty glutamátových receptorov ako GRIN2A, GRIA1, GRM3 ale aj gény zodpovedné za podporu glutamátovej neurotransmisie – gény kódujúce serínový racemázu (10). Hoci v deväťdesiatych rokoch Olney a Farber ešte nemali k dispozícii všetky aktuálne poznatky o zapojení glutamátu v etiopatogenéze schizofrénie (najmä výsledky genetických a zobrazovacích štúdií), vytvorili hypotézu o úlohe glutamátu a ako hlavný zdroj im slúžili animálne modely. Pozorovania spracovali, transformovali a na animálnych modeloch dokázali, že neurotoxické zmeny pri chronickom podávaní NMDA antagonistov sú podobné zmenám mozgu u pacientov so schizofréniou (11). Autori vyslovili hypotézu, že k neurotoxickým zmenám dochádza v dôsledku nadmerného uvoľňovania glutamátu v kortikálnych oblastiach. Predpokladá sa, že primárnym miestom dysfunkcie

NMDA receptorov sú NMDA receptory na GABA- inhibičných interneurónoch v talame (11,12). Toto potvrdili i výsledky štúdií s podávaním antagonistov NMDA do rôznych oblastí CNS. Podávanie antagonistu NMDA receptora MK-801 do oblasti talamu viedlo k identickým zmenám ako pri systémovom podaní, pričom podanie priamo do kortikálnych oblastí k neurodegeneratívnym zmenám nevedlo (13). Dôležitú oblasť skúmania predstavuje mechanizmus, akým podávanie antagonistov NMDA receptorov vedie k zvýšeniu aktivity kortikálnych neurónov a k jej dezorganizácii. Ako najviac priamočiare vysvetlenie sa javí takzvaný proces kortikálnej dezinhibície (14). V súlade s touto teóriou je aktivita hippocampálnych a neokortikálnych pyramídových neurónov kontrolovaná GABA-inhibičnými interneurónmi lokalizovanými v talame mechanizmom takzvanej pozitívnej spätnej väzby. Aktivácia neokortikálnych a hippocampálnych pyramídových neurónov vedie zároveň k aktivácii GABA-inhibičných interneurónov v talame, ktoré majú synapsy na tých istých neokortikálnych a hippocampálnych neurónoch. Týmto mechanizmom dochádza po aktivácii pyramídových neurónov zároveň k aktivácii GABA-inhibičných neurónov v talame, ktoré v tejto kortikotalamickej slučke tlmia aktivitu pyramídových neurónov a tým umožňujú ich fyziologické fungovanie. V dôsledku narušenia tejto slučky pri dysfunkcii NMDA receptorov na GABA-inhibičných interneurónoch v talame dochádza k dezinhibícii pyramídových buniek, ich zvýšenej aktivite a v dôsledku excitotoxického pôsobenia glutamátu k neurodegeneratívnym zmenám. Dezinhibícia pyramídových buniek okrem excitotoxického pôsobenia vedie aj k nekoordinovanej aktivite kortikálnych pyramídových buniek čo narušuje fyziologickú oscilačnú aktivitu, spôsobuje „šum“, narušuje schopnosť koordinovanej aktivity a koordináciu subkortikálnych regiónov.

Vyššie uvádzané zistenia poukazujú na dôležitú úlohu oboch neurotransmiterov – glutamátu aj dopamínu v etiopatogenéze schizofrénie. Dysfunkcia dopamínu na presynaptickej úrovni (nadmerná syntéza a vylučovanie) je evidentná a dáva sa do súvisu hlavne s tzv.

pozitívnymi psychotickými príznakmi. Spektrum kognitívnych a negatívnych príznakov zas možno vysvetliť najmä excitotoxickým pôsobením glutamátu v kortikálnych oblastiach a narušením fyziologickej aktivity kortikálnych neurónov v dôsledku „šumu“ vzniknutého hyperstimuláciou kortikálnych buniek. Je známe, že medzi prvé (obvykle klinicky nezaznamenané) príznaky schizofrénie patrí včasné a mierne zhoršenie kognitívnych funkcií (15). Tieto poznatky zvädzajú k hypotéze, že primárnou dysfunkciou pri schizofréni je dysfunkcia glutamátového systému, pričom zmeny v dopamínovom systéme sú sekundárne. Hypotézu podporujú aj poznatky o prepojení medzi glutamátovým a dopamínovým systémom v CNS, pričom projekcie glutamátových neurónov z kortikálnych oblastí ovplyvňujú aktivitu dopaminergických neurónov v zmysle zvýšenia ich aktivity a tiež zvyšujú uvoľňovanie dopamínu po stimulácii (16).

Modulátory glutamátového systému ako potenciálne antipsychotiká

Glutamátové receptory

Glutamát ako hlavný excitačný neurotransmitter v CNS pôsobí cez ionotropné a metabotropné receptory. Medzi hlavné úlohy metabotropných receptorov patrí regulácia uvoľňovania glutamátu z presynaptických neurónov a regulácia citlivosti postsynaptických neurónov na glutamát. Terapeutické intervencie zamerané na moduláciu glutamátovej neurotransmisie pri schizofréni možno rozdeliť do dvoch skupín. Do prvej skupiny zaraďujeme látky modulujúce signalizáciu pôsobením na hypofunkčných NMDA receptoroch (modulátory NMDA receptorov). Druhú skupinu tvoria látky znižujúce excesívne množstvo glutamátu v synaptických štrbinách. Všeobecnou výzvou pri vývoji liečiv modulujúcich glutamátový systém je ich globálny efekt, pričom sa predpokladá, že patológia NMDA receptorov pri schizofréni je lokalizovaná špecificky na GABA-inhibičných interneurónoch a vhodné je teda cieľené ovplyvnenie len týchto dysfunkčných receptorov.

Modulátory NMDA receptorov

NMDA receptory sú ionotropné receptory, ktoré pozostávajú z viacerých podjednotiek pričom obsahujú dve obligátne GluN1 podjednotky a buď dve GluN2 podjednotky alebo kombináciu GluN2 a GluN3 podjednotiek. Súčasťou NMDA receptora sú aj ďalšie väzobné miesta pre rôzne molekuly, ktoré modulujú aktivitu týchto receptorov. Medzi tieto väzobné miesta patrí napríklad redoxné modulačné miesto (väzobné miesto pre glutatión), glycinové modulačné miesto (v tejto oblasti sa viaže glycin, D-serín), väzbové miesta pre ketamín, fencyklidín (17). Aktivácia NMDA receptorov je komplexný dej a vyžaduje priebeh troch procesov: 1. väzba glutamátu na väzbové miesto na GluN2 podjednotke, 2. obsadenie glycinového modulačného miesta na GluN1 podjednotke, 3. postsynaptická depolarizácia (nevyhnutná pre odstránenie blokády iónového kanála, ktorý je blokovaný magnéziom). Ak sú tieto podmienky splnené, dochádza k otvoreniu iónového kanála, prieniku kalcia do bunky a spusteniu intracelulárnej kaskády, čím dochádza k lokálnym akútnym zmenám synaptickej plasticity a zmenám v expresii génov, ktoré vedú k dlhodobým zmenám v neuroplasticite (18).

Z dôvodu rizika excitotoxicity a adaptačných dejov (down-regulácia NMDA receptorov) pri použití priamych agonistov, stratégie zamerané na augmentáciu funkcie NMDA receptorov sú cielené na alternatívne ovplyvnenie funkcie NMDA receptorov – napríklad pôsobením na glycinové modulačné miesto.

Do roku 2017 bolo publikovaných vyše 70 placebom kontrolovaných klinických štúdií s glycinom, D-serínom a D-cykloserínom (18). Prvotné nadšenie vyvolal pozitívny výsledok metaanalýzy z roku 2010, ktorá zdokumentovala významné zlepšenie reziduálnych pozitívnych a negatívnych príznakov u pacientov so schizofréniou, ak sa menované látky skombinovali s predchádzajúcou antipsychotickou liečbou (19). Pozitívne výsledky sa potvrdili i v novšej metaanalýze z roku 2013 (20). Na základe výsledkov z týchto metaanalýz sa zdalo, že kombinácia doposiaľ používaných

antipsychotík pôsobiacich cez dopamínové D2 receptory v kombinácii s látkami modulujúcimi glutamátový systém, by mohla predstavovať prelom v terapii kognitívnych a negatívnych príznakov schizofrénie. Tieto očakávania do istej miery zmiernila veľká metaanalýza z roku 2015, ktorá zahrnula 17 dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdií, ktorých výstup bol, že modulátory glutamátového systému nie sú efektívnejšie ako placebo, čo sa týka zlepšenia kognitívnych príznakov schizofrénie (21). Pre úplnosť treba poznamenať, že táto novšia metaanalýza zahŕňala viac štúdií a viac subjektov ako predchádzajúce metaanalýzy, no venovala sa len kognitívnym príznakom a opomenula negatívne príznaky, nezohľadnila desenzitizáciu pri dlhotrvajúcom podávaní D-cykloserínu a negatívne výsledky pri kombinácii D-cykloserínu a klopazínu (ktorý má sám o sebe modulačné účinky na glutamátový systém), ktoré boli opakovane zdokumentované (22). Nekonzistentnosť výsledkov je možné pripísať faktorom metodológie (často malé súbory), variabilnej spolupráci pacientov v štúdiách, použitiu rôznej súbežnej antipsychotickej medikácie a ďalším faktorom. Všetky vyššie vymenované metaanalýzy skúmali účinnosť pozitívnych modulátorov glutamátového systému u pacientov s už rozvinutou schizofréniou. Vzhľadom na hypotézu, podľa ktorej dysfunkcia glutamátového systému predchádza dysfunkciu dopamínového systému, profitovať z modulácie glutamátového systému by mohli jedinci s vysokým rizikom rozvoja psychózy (doposiaľ bez manifestných psychotických príznakov), respektíve jedinci, u ktorých sú prítomné diskrétné kognitívne a negatívne príznaky (v rámci prodromálnej fázy psychotickej poruchy). Toto sa potvrdilo aj v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovannej štúdií s paralelným súborom u tínedžerov s vysokým rizikom rozvoja psychózy. V tejto štúdií bolo zistené zlepšenie negatívnych príznakov po podávaní D-serínu (23). Na potvrdenie optimistických výsledkov sú však nevyhnutné ďalšie rozsiahlejšie štúdie. Pri modulácii glutamátového systému glycinom a D-serínom predstavuje problém ich nedostatočný prechod hematoencefalickou bariérou, čo si vyžaduje

je podávanie značného množstva týchto aminokyselín. Túto nevýhodu je možné obísť mechanizmom inhibície spätného vychytávania endogénnych aminokyselín zo synaptickej štrbiny. Jedná sa o podobný mechanizmus ako pri SSRI antidepressívach. Štúdie na reze hippocampu zamerané na glutamátergické synapsy na CA1 pyramídovom neuróne ukázali, že glycinové modulačné miesto za fyziologických okolností nie je plne saturované endogénnym ko-agonistom a tým pádom inhibícia glycinového transportéru (GlyT-1) podporuje funkciu NMDA receptorov (24). Jedným z kompetitívnych inhibítorov GlyT-1 je vedľajší produkt syntézy glycinu sarkozín. Metaanalýza z roku 2010 dokázala efektivitu sarkozínu na celkovú psychopatológiu a negatívne príznaky schizofrénie jednak pri kombinácii sarkozínu s predchádzajúcou antipsychotickou medikáciou, ale aj v monoterapii (19). Častým nežiaducim účinkom od sarkozínu odvodených inhibítorov GlyT-1 však boli hypoaktivita a ataxia. Inou možnosťou zvýšenia dostupnosti endogénneho D-serínu je použitie inhibítorov diaminoxidázy (DAAO), enzýmu zodpovedného za metabolizáciu D-aminokyselín. Zvýšená expresia a aktivita DAAO bola zistená post-mortem v cerebelle a kortikálnych oblastiach pacientov so schizofréniou (25). Medzi inhibítory DAAO patrí benzoan sodný. V rámci randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovannej štúdie s benzoanom sodným u chronických pacientov stabilizovaných na antipsychotikách sa zaznamenalo zlepšenie pozitívnych, negatívnych a kognitívnych príznakov, pričom išlo až o 21 % redukciu skóre v škále PANSS (26). Okrem stimulácie glycinového modulačného miesta (GMS) je teoreticky možné zlepšiť funkciu NMDA receptorov aj stimuláciou tzv. redoxného modulačného miesta, ktorého ligandom je glutatión. Glutatión je syntetizovaný z troch aminokyselín – L-glutamátu, glycinu a L-cysteínu a tento proces je regulovaný N-acetyl-L-cysteínom (NAC). Skúmaním účinnosti NAC u pacientov so schizofréniou sa zaoberalo viacero štúdií, pričom tieto štúdie mali spravidla dizajn, v rámci ktorého sa NAC pridával pacientom liečeným inými antipsychotikami. Metaanalýza 6 štúdií s NAC pri-

niesla pozitívne výsledky NAC pridaného k iným antipsychotikám, čo sa týka zlepšenia kognitívnych a negatívnych príznakov schizofrénie (27).

Modulátory metabotropných glutamátových receptorov

Metabotropné receptory sa rozdeľujú podľa funkčnej aktivity na tri skupiny. Najviac pozornosti v súvislosti s vývojom nových liečiv sa venuje metabotropným receptorom skupiny II (mGluR2 a mGluR3). Teoretickým základom vývoja liečiv zameraných na ovplyvnenie mGluR2 a mGluR3 sú zistenia genetických štúdií (GWAS) a post mortem štúdie, ktoré zaznamenali zmeny mGluR2 a mGluR3 u pacientov so schizofréniou (28). Agonisty tejto skupiny metabotropných receptorov normalizujú nadmernú glutamatergickú neurotransmisiiu. Výsledky predklinických štúdií s agonistami mGluR2 a mGluR3 zaznamenali pozitívne výsledky – zlepšenie pracovnej pamäti, hyperlokomácie v animálnych modeloch s fencyklidínom indukovanou psychózou (29). Azda najďalej vo vývoji sa dostala látka s označením LY2140023 (pomaglutametad methionil). V rámci štvortýždňovej randomizovanej placebo kontrolovanej štúdie u 196 pacientov so schizofréniou preukázala táto látka účinnosť podobnú ako olanzapín (15 mg za deň) a efektívnosť lepšiu ako placebo v rámci terapie pozitívnych i negatívnych príznakov v škále PANSS (30). Ďalšia štúdia v rámci II. fázy klinického štúdia nezaznamenala rozdiel medzi LY2140023 a placebom, ale ani medzi olanzapínom a placebom. V rámci tejto štúdie sa ale zaznamenali 4 prípady epileptických záchvatov (31). Nadväzovala 24-týždňová štúdia porovnávajúca efektívnosť LY2140023 a atypických antipsychotík, ktorá síce zaznamenala redukciu skóre v škále PANSS, ale v rámci 16 až 24 týždňa bol LY2140023 menej efektívny v porovnaní s atypickými antipsychotikami (29). V III. fáze klinického skúšania LY2140023 v porovnaní s aripiprazolom zlyhal (32).

Záver

O dôležitej úlohe glutamátového systému v etiopatogenéze schizofrénie máme k dispozícii dôkazy na viacerých úrovniach. Vo svetle týchto poznatkov

je nutná rekonceptia schizofrénie ako poruchy determinovanej primárne dopamínovou dysfunkciou. Dysfunkcia dopamínu na presynaptickej úrovni (zvýšená syntéza a uvoľňovanie) je nesporná, môže však predstavovať len špičku ľadovca. Stále častejšie a naliehavšie sa objavujú správy o primárnej hypofunkcii NMDA receptorov na GABA-inhibičných interneurónov, čo vedie k dezinhibícii kortikálnych pyramídových neurónov a k zvýšenému uvoľňovaniu dopamínu v striate. Okrem toho, hypofunkcia NMDA receptorov vedie k zhruba 30 % redukcii glutamatergických synáps, čo len pridáva plauzibilitu o glutamátovej etiológii negatívnych a kognitívnych príznakov schizofrénie (33). Ak sa pozrieme na súčasné možnosti psychofarmakoterapie (kde prakticky všetky dostupné antipsychotiká pôsobia cez D2 receptory) optikou tejto teórie, dokážeme bližšie pochopiť teoretické aspekty limitovanej efektivity tzv. atypických antipsychotík (s výnimkou klopazínu, ktorý moduluje aj glutamátovú neurotransmisiiu) na negatívnu a kognitívnu symptomatiku. Nové poznatky však prinášajú nové terapeutické možnosti. O použití liečiv modulujúcich glutamátovú neurotransmisiiu v liečbe schizofrénie sa diskutuje prakticky od prelomu tisícročí. Azda najviac preskúšanými potenciálnymi liečivami sú látky, pôsobiace cez glycinové modulačné miesto NMDA receptora, avšak so zmiešanými výsledkami. Zmiešané výsledky boli zaznamenané koniec koncov pri všetkých látkach modulujúcich glutamátovú neurotransmisiiu, čo viedlo od iniciálneho nadšenia po mnohých úspešných predklinických skúšaníach ku skepse po nevydarených klinických skúšaníach v rámci II. a III. fázy. Nevyhnutné je však zamyslieť sa aj nad dôsledkom takto heterogénnych výsledkov. Jedným z možných vysvetlení heterogénnych výsledkov je heterogenita schizofrénie ako diagnostickej jednotky. Genetické štúdie v rámci GWAS zdokumentovali viac ako 100 génov zapojených do etiológie schizofrénie. Z toho vyplýva, že niektorí pacienti môžu byť významne viac „geneticky predisponovaní“ k dysfunkcii glutamátového systému ako iní. Iným vysvetlením heterogenity výsledkov môže byť aj výrazná heterogenita subjektov

zahrnutých do štúdií, hlavne čo sa týka dĺžky trvania ochorenia a dominujúcej symptomatiky, a taktiež veľmi obsiahly výstup štúdií. Tieto problémy je možné odstrániť detailnejšie zadefinovanými vstupnými kritériami (napríklad len pacienti s prvou epizódou psychózy) a užšie špecifikovaným očakávaným výstupom štúdií (hodnotenie špecifických domén negatívnych a kognitívnych príznakov). Napriek zmiešaným a nejednoznačným výsledkom štúdií s látkami modulujúcimi glutamát by bolo nevhodné, aby metodologické nedostatky zahatali cestu potenciálnym novým liečivám, ktoré by mohli pomôcť množstvu pacientov s negatívnou a kognitívnu symptomatikou.

Autor prehlasuje, že v súvislosti s článkom neexistuje konflikt záujmov.

Literatúra:

1. Arnold AL, Freeman H. Reserpine in hospitalized psychotics: A controlled study on chronically disturbed women. *AMA Arch Neurol Psychiatry*. 1956; 76(3): 281-285.
2. Carlsson A, et al. Further studies on the mechanism of antipsychotic action: Potentiation by α-methyltyrosine of thioridazine effects in chronic schizophrenics. *J Neural Transm*. 1973; 34(2): 125-132.
3. Seeman P, et al. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. *Nature*. 1976; 261(5562): 717-719.
4. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015; 29(2): 97-115.
5. Mortimer A, et al. Clozapine for treatment-resistant schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) guidance in the real world. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4(1): 49-55.
6. Kapur S, et al. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(4): 514-520.
7. Kitzinger H, Arnold DG. A preliminary study of the effects of glutamic acid on catatonic schizophrenics. *Rorschach Res Exch J Proj Tech*. 1949; 13(2): 210-218.
8. Weickert CS, et al. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2013; 18(11): 1185-1192.
9. Poels EMP, et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*. 2014; 19(1): 20-29.
10. Ripke S, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511(7510): 421-427.
11. Olney JW, Farber NB. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52(12): 998-1007.
12. Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia—a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*. 2007; 21(4): 440-452.
13. Sharp FR, et al. Psychosis: pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci*. 2001; 24(6): 330-334.
14. Homayoun H, Moghaddam B. NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *J Neurosci*. 2007; 27(43): 11496-11500.

15. Bilder RM, et al. Cognitive development in schizophrenia: follow-back from the first episode. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2006; 28(2): 270-282.
16. Jauhar S, et al. The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(10): 816-823.
17. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 14(6): 383-400.
18. Balu DT. The NMDA receptor and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Adv Pharmacol*. 2016; 351-382.
19. Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(5): 522-537.
20. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry*. 2013; 203(3): 172-178.
21. Iwata Y, et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(10): 1151-1160.
22. Veerman SRT, et al. Clozapine augmented with glutamate modulators in refractory schizophrenia: a review and metaanalysis. *Pharmacopsychiatry*. 2014; 47(06): 185-194.
23. Kantrowitz JT, et al. D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2(5): 403-412.
24. Bergeron R, et al. Modulation of N-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95(26): 15730-15734.
25. Ferraris D, Tsukamoto T. Recent advances in the discovery of D-amino acid oxidase inhibitors and their therapeutic utility in schizophrenia. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(2): 103-111.
26. Lane HY, et al. Add-on treatment of benzoate for schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of D-amino acid oxidase inhibitor. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(12): 1267-1275.
27. Zheng W, et al. N-acetylcysteine for major mental disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 137(5): 391-400.
28. Chaki S. Group II metabotropic glutamate receptor agonists as a potential drug for schizophrenia. *Eur J Pharmacol*. 2010; 639 (1-3): 59-66.
29. Li ML, et al. Perspectives on the mGluR2/3 agonists as a therapeutic target for schizophrenia: still promising or a dead end?. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015; 60: 66-76.
30. Patil ST, et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med*. 2007; 13(9): 1102-1107.
31. Kinon BJ, et al. A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2011; 31(3): 349-355.
32. Adams DH, et al. A long-term, phase 2, multicenter, randomized, open-label, comparative safety study of pomaglutamethionil (LY2140023 monohydrate) versus atypical antipsychotic standard of care in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2013; 13(1): 143.
33. Balu DT, et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci*. 2013; 110(26): E2400-E2409.

MUDr. Adam Nemček

Psychiatrické oddelenie
FNsP Nové Zámky
Slovenská 11/a, 94001 Nové Zámky
adnemcek@gmail.com

