

Psychofarmakologie je už šedesátiletá

Oldřich Vinař

Samostatná psychiatrická ambulance, Praha

Zavedení moderních psychofarmak v polovině minulého století do léčby duševně nemocných vedlo k revolučním změnám v psychiatrické péči. Psychofarmaka umožnila větší uplatnění psychoterapie u nemocných, kteří následkem svých symptomů byli nesnadno přístupní otevřené verbální komunikaci. Výzkum mechanismu účinku psychofarmak otevřel cestu k hlubšímu poznání funkcí mozku a přispěl k rozvoji neurověd. V poslední době se zpomalil vývoj kvalitativně nových psychofarmak. Perspektivní oblastí jsou biologické metody léčby drogových závislostí a kombinace farmakoterapie s nově zaváděnými fyzikálními metodami typu repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS), stimulace bloudivého nervu (VNS), nebo hluboké mozkové stimulace (DBS). Na rozdíl od elektrokonvulzí, pacient je při nich při vědomí, lékař s ním může hovořit a jejich aplikace není nepříjemná.

Klíčová slova: psychofarmaka, neurotransmitéry, receptory, vývoj léků.

Psychopharmacology is now sixty

The introduction of modern psychotropic drugs some sixty years ago changed psychiatric care dramatically. Psychotropic drugs enabled psychotherapy to become easier available for patients with symptoms which had interfered with open verbal communication. The research of the mechanisms of action of psychotropic drugs opened the way to investigate the brain functions and contributed to the progress of neuroscience. In the last years the development of qualitatively new psychotropics slowed down. A progress can be expected especially in the introduction of biological methods of the treatment of drug dependence and in combining drug treatment with new physical methods, such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), vagus nerve stimulation (VNS) or deep brain stimulation (DBS). These methods differ substantially from electroconvulsive treatment. The patient remains conscious, he remains in verbal contact with the physician and their application is not disagreeable.

Key words: psychotropic drugs, neurotransmitters, receptors, drug development.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 14–17

Na přelomu let 1951–1952 začali na seminářích a vědeckých schůzích francouzských psychiatrů přednášet a diskutovat nejen psychiatři a neurologové, ale i anesteziologové a chirurgové. Chirurgové přicházeli s novou zkušeností, kterou získali už během světové války, když operovali desetitisíce raněných. Technicky dovedli dát dohromady člověka s četnými mnohočetnými poraněními, k tomu však potřebovali hodně času, krve pro transfuzi a několikahodinovou celkovou anestezii. Operovaného uvedli většinou anatomicky do pořádku, operace tedy byla úspěšná, ale pacient zemřel. Podlehl operačnímu šoku, kde hlavním příznakem byl fatální pokles krevního tlaku. Pokusy o jeho zvýšení sympatomimetiky nepomáhaly, vypadalo to dokonce tak, že přispívají k rychlejšímu úmrtí pacienta.

Zoologové a fyziologové věděli, že křečci, ježci, medvědi a jiná zvířata, která přečkávají zimu ve spánku, jsou ve zvláštním stavu, kdy se chladu nebrání, ale podrobí se podchlazení. Mají nižší krevní tlak a zpomalenou srdeční frekvenci. Ježek, který je v tomto stavu hibernace nakažen tetanem, přežije do jara a teprve po probuzení na tetanus uhynie.

Francouzský chirurg Henri Laborit začal uvádět své pacienty do stavu umělé hibernace tak, že snížil jejich tělesnou teplotu obkládáním

ledem až pod 30 °C. Pak pacienta opatrně postupně ohříval, teprve když se probouzel z narkózy. Mělo to úspěch, poněkud však vadilo, že pacient se podchlazení bránil třesem a tak si vyráběl teplo. Tuto obranu proti chladu se dařilo potlačit antihistaminiky. Účinnými v tomto směru byly fenothiaziny a nejúčinnější z nich byla látka, která nesla firemní označení RP4560, kterou syntetizoval Paul Charpentier, pracovník farmaceutické firmy Rhone Poulenc. Později byl tento přípravek nazván Largactil a dostal mezinárodní nechráněný název chlorpromazin. Měl výrazné sedativní účinky a snižoval krevní tlak.

Psychiatři znali nemocné, kteří bez zřejmé příčiny upadli do extrémního psychomotorického neklidu, prožívali zpravidla smrtelnou úzkost, někdy i halucinovali a byli agresivní. Nebyla jiná pomoc než je omezovat svěřací kazajkou a umístit je v malé izolaci. Izolace mívaly i vyčalouněné stěny, aby se nemocný nemohl vážně poranit tím, že tloukl hlavou o zeď. Většina takových nemocných během několika dní umírala vyčerpáním ve vysokých horečkách. Diagnostikovala se u nich Stauderova smrtící katatonie. Ta patřila do skupiny schizofrenií, jak tuto diagnózu v plurálu zavedl Eugen Bleuler. Nemocní, kteří tuto bouři úzkosti a neklidu přežili, se často jeví jako duševně zdraví a jen někteří přešli do obrazu paranoidní schizofrenie.

Poučení chirurgy, začali psychiatři tyto nemocné obkládat ledem a podávali jim chlorpromazin. Nemocní se rychle uklidnili a přežili. Brzy se ukázalo, že podchlazovat nemocné není třeba, stačil chlorpromazin. Ani jeho vyšší dávky nevedly k bezvědomí a pokud nemocný usnul, dal se snadno vzbudit. Byl ve stavu zvláštní „jasné klidné mysli“, který Fabing nazval ataraxie a chlorpromazin a další podobné léky jsme pak nazývali ataraktika. Obrovskou výhodou bylo, že s pacientem bylo možné mluvit a mohla se tedy uplatnit psychoterapie. To nebylo možné u nemocných léčených inzulínovými kómaty nebo elektrickými šoky, kteří v době působení terapeutického agens byli v bezvědomí.

V té době bylo známo jen několik skupin léků, které působily na centrální nervový systém: stimulancia, hypnotika, halucinogeny, sympatomimetika a parasympatikomimetika. Chlorpromazin byl zvláštní: blokoval jak sympatikus, tak parasympatikus. Vysloužil si tak název neuroplegikum.

Už na jaře 1952 referovali Jean Dealy a Pierre Deniker o zvláštním nežádoucím účinku chlorpromazinu, ke kterému docházelo už v prvních dnech léčby: svalová rigidita a další příznaky extrapyramidového syndromu známého u Parkinsonovy nemoci.

Zavedení chlorpromazinu a pak dalších antipsychotik znamenalo revoluční převrat v psychiatrické péči. Byl zastaven do té doby nezadržitelný růst počtu lůžek v uzavřených psychiatrických ústavech. V USA došlo tomuto zlomu o dva roky dříve než u nás, což souhlasilo s tím, že u nás byl chlorpromazin zaveden do rutinní léčby o dva roky později než v Americe a v západní Evropě.

Brzo se začaly objevovat další deriváty fenothiazinů a dalších tricyklických molekul, jako jsou thioxanteny a butyrofenony. Vážným konkurentem byl ze začátku reserpin, alkaloid z kořene *Rauwolfia serpentina*, rostliny rostoucí v Indii. Původně byl zaveden v Evropě jako antihipertenzivum. Ve vyšších dávkách měl podobné sedativní účinky jako chlorpromazin a taky vyvolával extrapyramidový syndrom.

Stojí za to tuto historii připomenout, poněvadž už na počátku šedesátých let lze vidět počátky cest, kterými se pak psychofarmakologie ubírala: antihistaminové a tedy antialergické působení chlorpromazinu indikovalo účast imunitních mechanismů. Jak vážná poranění tak chirurgický zákrok a akutní psychotický neklid znamená velkou stresovou zátěž a tedy účast endokrinních regulací, na které antipsychotikum působí. Jasným argumentem byla galaktorhea, která je dosud nežádoucím účinkem řady antipsychotik. Farmakogenní extrapyramidový syndrom se stal jakýmsi epitheton constans všech léků s antipsychotickým účinkem. Farmakologům stačila myš a rotující tyčka, aby nově syntetizovanou látku mohli pokládat za potenciální antipsychotikum. Plodným se stal model Parkinsonovy nemoci, zvláště když se ukázalo, že se v její patogenезi uplatňuje především deficit dopaminu v bazálních gangliích mozku.

Nasnadě tak byla hypotéza, že jestliže deficit dopaminu vyvolá extrapyramidový syndrom a lék, který ho způsobí, je užitečný v léčbě schizofrenie, bude schizofrenie způsobena nadbytkem dopaminu – nebo opatrněji – hyperaktivitou dopaminergních struktur CNS.

Dohady o tom, jak nazývat léky s antipsychotickým účinkem na čtyřicet let uzavřel jeden z těch, který na tom měl právo, protože byl jedním ze spoluobjevitelů: profesor pařížské Sorbonny Pierre Deniker. Prosadil název neuroleptika s jednoduchým zdůvodněním: vyvolávají extrapyramidový syndrom a určitý stav klidu až apatie. Nežádoucí účinky se tak staly tím, co dalo těmto lékům jméno.

Reserpin, o kterém se posléze ukázalo v kontrolovaných klinických srovnáních, že se terapeutickým účinkem chlorpromazinu nevyrovná, sehrál v historii psychofarmakologie důležitou roli

v jiné oblasti než v léčbě schizofrenie. Pomohl výzkumu mechanismu účinku antidepresiv a v této souvislosti i s patogenézou depresivní poruchy. Po několika letech byl totiž stažen z trhu, protože u více než poloviny nemocných léčených pro hypertenzi vyvolával závažnou depresi a řada nemocných skončila sebevraždou. Vysoký krevní tlak však snižoval. Hypertenze byla pokládána za následek zvýšené aktivity adrenalinu. Zjistilo se, že reserpin skutečně vedl k vyplavování metabolitů adrenalinu a noradrenalinu močí. Vedlo to k hypotéze, že jestliže deplece těchto monoaminů reserpinem vede k depresi, bude deprese způsobena jejich nedostatkem.

Brzo se ukázalo, že reserpin nevyplavuje z organismu jen noradrenalin, nýbrž také serotonin, neurohormon nebo neurotransmitter objevený ve stěně tenkého střeva, který ovlivňoval jeho motilitu. Kolem roku 1960 byl objeven také v mozku a postupně se prokázala jeho klíčová role v regulaci nejen afektivity, nýbrž také impulzivity a agresivity. Reserpin vyvolá u laboratorních myší ptózu a tak se látky, které ptóze po reserpinu zabránily nebo ji potlačily, začaly prověřovat jako antidepresiva.

Také antidepresiva objevil klinik a nikoli výzkumný pracovník v laboratoři. Švýcarský psychiatr Roland Kuhn dostal ke zkoušení imipramin v indikaci léčby schizofrenie. Schizofrenním nemocným moc nepomáhal, Kuhn si však všiml, že potlačoval jejich depresivní náladu, která trápí nejméně polovinu těchto nemocných. Podal ji tedy nemocným trpícím depresivní poruchou a viděl výrazné zlepšení jejich stavu. Nebylo pak překvapením, že inhiboval reserpinovou ptózu u myší.

O objev antidepresiv se však dělí Evropa s Amerikou. Newyorský psychiatr Nathan Kline využil euforizujícího účinku iproniazidu, kterým byli léčeni tuberkulózní nemocní a začal jím léčit depresivní nemocné. Měl úspěch potvrzený kontrolovaným klinickým výzkumem.

Zatímco imipramin podporoval funkci serotoninu a noradrenalinu tím, že inhiboval jejich zpětné vychytávání na synapsi, iproniazid dosahoval podobného účinku tím, že inhiboval monoaminoxidázu, která monoaminy odbourává. Tak vnikly dvě skupiny antidepresiv s odlišným mechanismem účinku. Thymoleptika, které dnes označujeme zkratkou RUI (reuptake inhibitors) a inhibitory monoaminoxidáz (IMAO).

Tak jako dopaminová teorie schizofrenie, tak i monoaminová teorie depresivní poruchy ovládla na dlouhá desetiletí pole vývoje nových psychofarmak.

Nežádoucí účinky antiparkinsonik byly východiskem k objevu role acetylcholinu jako

neurotransmiteru podporujícího kognitivní funkce. Atropa Belladonna byla klasickým lékem Parkinsonovy nemoci i sekundárního parkinsonského syndromu jako následku epidemie chřipkové encefalitidy v období první světové války. Syntetická anticholinergika, např. benzedrin, se začala používat i k léčbě polékové parkinsonismu u nemocných se schizofrenií léčených neuroleptiky. Nemocní, léčení po dlouhé měsíce kombinací anticholinergních antiparkinsonik s neuroleptiky měli deficit kognitivních funkcí větší než nemocní na neuroleptikách bez antiparkinsonik. Objev acetylcholinomimetik, inhibujících acetylcholin esterázu, jejichž prototypem byl fyzostigmin, nenechal na sebe dlouho čekat.

Jednorázová vysoká dávka anticholinergika (skopolaminu, trihexyfenidylu) vyvolá zmatenost někdy provázenou halucinacemi, hovoříme tedy o nich jako o delirogenech. Podávány dlouhodobě třeba i v nevelkých dávkách, poškozují kognitivní funkce, lze je nazvat dementogeny. Opačně působící cholinomimetika dostala název kognitiva.

Doplňovala se tak jakási psychofarmakologická abeceda, která byla v dobré shodě s klasifikací psychofarmak navrženou kanadským psychiatrem, Heinzem Lehmannem (1963). Rozlišoval tři hlavní parametry psychiky: vědomí, afektivitu a myšlení. Každý z těchto parametrů může být psychofarmaky ovlivněn ve smyslu plus nebo minus. Na vědomí tak působí stimulancia a hypnotika, na afektivitu antidepresiva a dysforika, na myšlení neuroleptika a halucinogeny. Zatímco vědomí je stimulancii a hypnotiky ovlivněno i u zdravého člověka, antidepresiva a neuroleptika působí příznivě jen u nemocných.

Po dlouhou dobu platilo, že pro vědomí a jeho poruchy je nejdůležitějším neurotransmiterem acetylcholin, pro afektivitu serotonin a noradrenalin, pro myšlení a jeho poruchy dopamin.

Do konce devadesátých let jsme viděli, že za nové objevy vděčí psychofarmakologie klinikům, kteří přemýšleli ani ne tak o tom, jak lze psychofarmaky docílit jejich účinků žádoucích, nýbrž o tom, čím a jak způsobují účinky nežádoucí.

Ke změně, k přechodu objevitelské role od kliniků k vědcům pracujícím v laboratoři, došlo přibližně ve stejné době, kdy u nás konečně padl komunistický režim.

Zlatým dolem na hypotézy o regulaci afektivity byla otázka, proč se koncentrace serotoninu v synaptické šterbině zvyší na několiknásobek už v prvních minutách po podání imipraminu nebo jiného RUI a depresivní pacient musí přesto na úlevu čekat dlouhé a trýznivé tři týdny. Do hry vstoupila interakce mezi serotoninem a jeho receptorem. Ukázalo se, že receptor není

jednoduchý útvar, ale skládá se aspoň ze dvou funkčních jednotek, vazebného místa a efektoru. Čekalo nás překvapení, že vazebných míst pro serotonin je při depresivní poruše nikoli málo nýbrž několikanásobek normy. Vazebná místa pro serotonin byla nalezena nejen na neuronech, ale i na lymfocytech, a tak bylo snadné jejich počet zjišťovat. Stav nemocných se začíná lepšit teprve tehdy, když ubude vazebných míst pro serotonin. Vysvětlení se našlo v mínění, že hlavní příčinou deprese je dlouhodobý nedostatek serotoninu, který vede ke zvýšení počtu jeho vazebných míst, aby i to malé množství serotoninu bylo bezpečně vychytáno jejich hustou sítí. Zvýšená koncentrace serotoninu způsobena podáváním antidepresiv vede k pomalé morfologické změně: k úbytku vazebných míst pro serotonin. Už zde jsme měli signál, že působení psychofarmak má daleko hlubší následky, než jsme tušili.

Dnes už to nikoho neudivuje. Víme o doslova fantastické plasticitě mozku, která reaguje morfologickými změnami na sebenepatrnější podněty. Už v roce 1966 byla popsána latentní potenciace (LTP): jediná vzruchová vlna, která projde po nervovém vlákně, vede k jeho zesílení. Není tedy divu, že slova, která jsou pro lidskou společnost nejdůležitějšími podněty, jsou taky vtělována (embodied) a že bilinguální mozek vypadá jinak než mozek člověka, který se žádnou cizí řeč nenaučil (1).

Klinická zkušenost ukazovala, jak je důležité začít s léčbou depresivní poruchy a schizofrenie co nejdříve, pokud možno už v době prodromů těchto onemocnění. DUP (duration of untreated psychosis) se stalo důležitým ukazatelem prognózy dlouhodobého průběhu. Čím déle trvá období před započatím léčby, tím je prognóza horší. Symptomy onemocnění se totiž podepisují na nervových drahách a neuronech. Jde o velkou zátěž, se kterou si pacient neví rady, nemá pro ni řešení. Jde tedy o škodlivý druh stresu, distres. Dochází k hyperaktivaci hypothalamo-hypofyzárně-nadledvinkové osy a poruše zpětnovazebního mechanismu, který zajišťuje útlum produkce hormonu při jeho vysoké koncentraci v krvi. Chronická hyperkortizolemie poškozuje nervové struktury, dochází k nepatrnému, ale funkčně významnému deficitu – k atrofii některých částí limbického systému a prefrontální kůry. Řada studií potvrdila pomocí magnetické rezonance, že k ústupu deprese dochází jen tehdy, když se tento deficit napraví, když mozek doroste do podoby, v jaké je u zdravého. Tuto neuroneogenezu má na starosti růstový faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor). Jeho koncentrace v krvi a v mozkomíšním moku je při depresivní poruše snížena. Změny navozené an-

tidepressivy na synapsi jsou začátkem dlouhého procesu, na jehož konci je zvýšení koncentrace BDNF a neuroneogeneza.

Při těchto dějích vstupuje do hry jednak genetika, protože jen geny dovedou syntetizovat nové proteiny, jednak neurotransmiterový systém, o kterém sice neurofyziologové věděli dávno, na psychofarmakologické jeviště však vstoupil v plné míře teprve po zjištění nežádoucího účinku ketaminu, který poněkud komplikuje práci chirurgům při pooperační péči o pacienty, u kterých byl pro celkovou anestezii použit. Ketamin totiž vyvolává u nemocných v narkóze zvláštní zrakové halucinace a prožitky letu prázdňem vesmírného prostoru. Nemocní se často ještě s nimi probouzejí a bývají zmateni.

Ketamin blokuje receptor pro NMDA (N-metyl-D-aspartát), jehož agonisty jsou excitací aminokyseliny, především glutamát. Jde o důležitý neurotransmiterový systém, který reguluje synaptickou plasticitu a po psychotropní stránce zajišťuje paměť a další kognitivní funkce. U laboratorních zvířat vede k chování, které lze pokládat za model schizofrenie. U depresivních pacientů, a to i u takových, kteří jsou rezistentní na léčbu antidepresiv, dovede v subnarkotických dávkách odstranit příznaky deprese během jedné až dvou hodin a tento účinek přetrvává přibližně dva týdny.

Dočasnost účinku ketaminu svědčí pro to, že mozek se za hodinu nezahojil. Rychlý antidepresivní účinek je zprostředkován rychlou syntézou a uvolněním BDNF, jak ukázala na modelu depresivní poruchy u myši (2). Ketamin zabrzdí aktivaci faktoru eEF2 (eucaryotic elongation factor 2), čímž urychlí translaci BDNF. Znalost těchto mechanismů může pomoci při vývoji nových antidepresiv, na jejichž účinek nebude muset pacient dlouho čekat.

Zcela novou perspektivu pro vývoj nových antidepresiv otevřeli čínští vědci. Lešením, které tvoří kostru, do které jsou zasazeny neurony a ze které jsou neurony mozku živeny, je glie. V modelu depresivní poruchy u potkanů vědci objevili anomálie v aktivitě astrocytů. Našli pokles difuze barviva a exprese connexinu 43 (Cx43) (3). Tato anomálie byla odstraněna podáváním fluoxetinu nebo duloxetinu. Zároveň odezněly příznaky modelové deprese.

Hledáním nových antidepresiv byl motivován výzkum, k jehož výsledkům patří zjištění, že existuje 14 typů serotoninových receptorů. Aktivace 5HT_{2A} receptorů zvýšenou koncentrací serotoninu v prvních dnech léčby SSRI vede k nežádoucím účinkům, např. k pocitům podráždění, napětí a úzkosti, což mohou citliví nemocní prožívat v prvních dnech po začátku léčby SSRI jako zhor-

šení symptomatologie deprese. Blokáda 5HT_{2A} receptorů by tedy byla terapeuticky výhodná. Inhibitorem těchto receptorů je ritanserin a tento jeho účinek byl využit nikoli při léčbě deprese, ale při léčbě schizofrenie. Blokáda 5HT_{2A} receptoru vede k odblokování serotoninového inhibičního účinku na dopaminovou mezokortikální transmisí, což zvýší dopaminovou aktivitu prefrontálně a potlačí extrapyramidové příznaky. Kombinace ritanserinu s haloperidolem (4) tak byla modelem působení II. generace antipsychotik (risperidonu, olanzapinu atd.), jejichž výhoda se spatřovala právě v podstatném snížení až chybění extrapyramidových nežádoucích příznaků a v podpoře kognitivních funkcí.

V poslední době dochází k vystřízlivění z nadšení II. generací antipsychotik. Ukázalo se totiž, že více než I. generace (takto dnes nazýváme neuroleptika) způsobují metabolický syndrom a řada studií ukázala, že při delším podávání se v terapeutickém účinku od I. generace prakticky neliší. Nespornou výhodou zůstává minimální výskyt tardivních dyskinií.

Biologicky orientovaní psychiatři dlouho nevyužívali zkušeností se „zdravými“ dobrovolníky, kteří po dlouhá léta užívají psychofarmaka. Jde o nemocné závislé na nikotinu, alkoholu a jiných drogách. Při tom to byl morfin, který byl první do organismu zvenku vnesenou látkou, pro kterou byla prokázána existence vlastního specifického receptoru. Ten zde příroda nevytvořila pro exogenně podané opiáty. Díky poznání receptoru pro morfin, bylo možné identifikovat endogenní ligandy tohoto receptoru – endorfiny a otevřela se cesta k poznání celého endorfinového neurotransmiterového systému s jeho interakcemi se stresovými hormony.

Podobnou historii má nalezení receptoru pro tetrahydrokanabinol (THC), po kterém následoval objev jeho endogenního ligandu anandamidu. Kanabinoidní neurotransmiterový systém je vděčným polem pro hledání látek s terapeutickými účinky – např. u roztroušené sklerózy, spastických stavů, neztížitelného zvracení a obezity. Pro psychiatrii je nejzajímavější vztah k schizofrenii, protože v likvoru nemocných s akutní exacerbací schizofrenie se zjišťuje osminásobná koncentrace anandamidu ve srovnání s kontrolami.

Výzkum drogových závislostí přispěl k pochopení role dopaminu jako látky sytící okruhy odměny. I když účinek nikotinu začíná stimulací nikotinových cholinergních receptorů a účinek alkoholu uvolněním serotoninu, jakmile dojde k závislosti, přejímá vedoucí roli dopamin.

Poslední léta jsou poznamenána malou dynamikou vývoje kvalitativně nových antip-

sychotik, antidepresiv a kognitiv. Zato se rozšiřují možnosti léčby elektrickou stimulací mozku. Lze uvažovat o kyvadlu, které se po padesáti letech dominance farmakoterapie vracelo do časů elektrokonvulzivní léčby.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), stimulace bloudivého nervu (VNS) a hluboká mozková stimulace (DBS) jsou ovšem něco zcela jiného než aplikace elektrického proudu o síle 110–120 voltů na spánky nemocného, která ho zbaví vědomí a způsobí tonické a klonické křeče. Moderní použití elektřiny nevede k poruše vědomí, magnetická stimulace je cílená na určité oblasti mozku a může být navigována podle zobrazení mozku magnetickou rezancí u každého individuálního nemocného. VNS a DBS vyžadují zásah neurochirurga a mohou tak připomínat psychochirurgii.

Tyto metody se zatím používají u nemocných, kteří jsou rezistentní na farmakoterapii, ale s léčbou psychofarmaky se u nich nepřestává. Do klinické praxe se už dostává elektrická stimulace některých struktur extrapyramidového systému při Parkinsonově nemoci, nereagují-li příznaky na farmaka a průběh je tak závažný, že je ohrožen život. O elektrostimulaci jiných oblastí mozku se uvažuje i u Alzheimerovy nemoci.

Jestliže dnes implantujeme do nervového systému člověka elektrody, které cíleně ovlivňují některé nervové struktury, lze mít futurologickou vizi, že místo elektrod budeme jednou cíleně implantovat chemitrody – mikrokanyly, kterými

bude možné aplikovat neurotransmitery, hormony nebo jiné biologické působky – eventuálně i léky. Znovu se tedy vynoří na scéně psychofarmaka – ale v naprosto revoluční formě podání.

Nakonec je třeba se zmínit o významu psychofarmak pro vývoj klinické farmakologie. Registrovat účinek léků na psychiku a odečíst ji od účinku očekávání je daleko nesnadnější než při výzkumu účinku antibiotik nebo inzulinu. Bylo třeba znovu zmapovat oblast účinku placeba a očistit ji od balastu psychologizování, úvah o sugesci nebo o něčem, co je nad rámec přírodních věd.

Mechanismus účinku placeba je možné vysvětlit podmíněným reflexem, kde podmíněným podnětem je tableta. Ani erudovaný klinický farmakolog si nemůže zakázat, aby ho přestala bolet hlava 5–10 minut po požití analgetika, ačkoliv ví, že na farmakologický účinek by si měl ještě dalších 5–10 minut počkat. Jestliže bychom ovšem placebem léčili chronickou bolest, budou tablety působit jen ze začátku, po dobu několika dní. Pak podmíněný reflex vyhasne podobně, jako přestane vylučovat sliny Pavlovův pes, když podmíněný podnět (např. rozsvícení zeleného světla) není opětovně posílen podáním potravy. Signální význam podání léku jako pomoci proti nejrůznějším potížím si vryváme do mozků od malička.

Psychofarmaka přinutila psychiatry, aby se stali pionýry při prosazování metody dvojité slepého pokusu (5) při ověřování terapeutického účinku léků. Ve Výzkumném ústavu psychiatrickém fungoval po dobu 15 let systém (6), kdy

všichni přijatí pacienti byli bez výjimky léčeni za dvojité slepých podmínek.

Literatura

1. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J, Ashburner J, Frackowiak RS, Price CJ. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature*. 2004; 431(7010): 757.
2. Autry AE, Kavalali ET, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, Los MF, Monteggia LM. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioral antidepressant responses. *Nature* 2011 DOI: 10.1038/nature 10130. Published online 15 June 2011.
3. Jian-Dong Sun, Yan Liu, Yu-He Yuan, Jing Li, Nai-Hong Chen. Gap Junction Dysfunction in the Prefrontal Cortex Induces Depressive-Like Behaviors in Rats. *Neuropsychopharmacology advance online publication* 21 December 2011; doi: 10.1038/npp.2011.319.
4. Vinař O, Molčan J, Náhunek K, Švestka J, Zapletálek M. Risperidone in schizophrenic patients. *Activ.Nerv.Super.* 1989; 31: 107–109.
5. Vinař O, Vinařová M. Klinické srovnání propazepinu VÚFB a imipraminu. *Activ. Nerv. Super.* 1961; 3: 228–229.
6. Vinař O. Psychopharmacology Research Ward. Ten Years' Experience. *Internat. Pharmacopsychiat.* 1976; 11: 32–42.
7. Lehmann HE. Problems of evaluation and classification in psychopharmacology. In: Votava Z, Horváth, M, Vinař, O (eds.). *Psychopharmacological Methods*. Pergamon Press. Oxford 1963: 276–280.
8. Mohr P, Rodríguez M, Slavičková A, Hanka J. Stimulační metody v léčbě deprese: využití vagové stimulace (VNS) a hluboké mozkové stimulace (DBS). *Psychiatrie (Praha)* 2011; 15: 130–139.

Článek přijat redakcí: 2. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2012

doc. MUDr. DrSc. Oldřich Vinař

*Samostatná psychiatrická ambulance, Praha
K Ovčínu 1519/10, 182 00 Praha-Kobylisy
admen.inar@ecn.cz*
