

v dohodovacím řízení schválení výkonu chronobioterapie v rámci všeobecného zdravotního pojištění.

Věříme, že nabízený program bude atraktivní pro naše členy i pro střední zdravotní personál a že přinese

rozšíření našich nabídek pro pacienty trpící nejen depresí.

*Za pracovní skupinu Psychiatrické společnosti
pro chronobioterapii
prof. MUDr. Jiří Raboch, DrSc.*

dopis redakci

JAK ZACÍLIT FARMAKOTERAPII, KDYŽ JE NAJEDNOU VŠECHNO JINAK?

Někdy v polovině šedesátých let minulého století jsme u nás začali zavádět moderní antipsychotika. Ve srovnání se Západem jsme měli dva roky zpoždění. Psychiatři proto mohli jen potvrzovat příbuzným nemocných trpících schizofrenií, že potřebují Largactil (chlorpromazin zavedený francouzskou firmou Rhone Poulenc). Šlo o nemnoho nemocných, kterým ho poslali příbuzní ze zahraničí a kterým ho celníci vydali jen na doporučení psychiatra. Lékaři, kteří měli sympatie MUDr. Netvala, pracovníka Chemapolu, dostávali od něho pro své pacienty vzorky Largactilu poskytnuté výrobcem. Ostatní psychiatři nahrazovali chlorpromazin antihistaminikem Theadrylem a výsledky byly poměrně dobré, i když se pravděpodobně Theadryl chlorpromazinu nevyrovnal (Vojtěchovský et al. 1953). Pravděpodobně – protože tehdy nebylo ani pomyšlení, že bychom získali tablety Theadrylu a chlorpromazinu v identické podobě, abychom podnikli dvojité slepé srovnání.

Většinu hospitalizovaných nemocných se závažnějšími halucinatorně-paranoidními syndromy jsme ještě léčili inzulinovými kómaty nebo elektrokonvulzemi. Aby nám to prošlo u tehdejší politické moci, která udělala z díla I. P. Pavlova ideologii a ze spánkové léčby panaceum, kombinovali jsme elektrokonvulze s chloralhydrátem. Nemocní po konvulzích spali s malými přestávkami 24 hodin a méně často se potom probouzeli se zmateností. Na aplikaci elektrického proudu mívali většinou amnézii. Říkali jsme tomu „spánková léčba prohlubovaná elektrošokem“.⁸

Tuto seismologickou léčbu jsme chtěli spojit s psychoterapií. Proto jsme s Milošem Vojtěchovským a Jánem Grossem (slovenským psychiatrem, který se po sovětské okupaci Československa v roce 1968 stal šéfem psychiatrické

kliniky univerzity v Hamburku) léčili „cílenými elektrošoky“. Elektrický proud byl aplikován nemocnému ve chvíli, kdy s ním lékař hovořil o jeho halucinacích a bludech a během rozhovoru se snažil oživit emoční aspekt jeho prožitků. Při takovém rozhovoru jsme úmyslně provokovali afekt vzteku a hostilitu i vůči nám samotným, když jsme např. tvrdě odmítali možnost, že by bludná tvrzení mohla být pravdivá, a odvolávali jsme se na vědu, která odmítá možnost čtení myšlenek na dálku a jejich vkládání do mozku nebo slyšení hlasu někoho, kdo je desítky nebo tisíce kilometrů vzdálený. Dnes je možné zamýšlet se nad tím, zda jsme se tím neprohřešovali proti lékařské etice.

Měli jsme představu, že terapeutický efekt se projeví především v těch oblastech mozku, které jsou zodpovědné za takto aktivovanou symptomatologii. Počítali jsme také s tím, že poruchy paměti, které jsou nežádoucím účinkem elektrokonvulzivní léčby, postihnou především tematiku bludů.

Jak se na to dívat dnes? V klinické praxi dosud málo uplatňujeme poznatky o donedávna neuvěřitelné plasticitě mozku.⁷ Jediná vzruchová vlna běžící po nervovém vlákne vede k jeho zesílení, při učení rostou nové neurony. Bilingvní lidé mají jiný mozek⁹ a londýnští taxikáři mají větší hipokampus, do kterého se obtiskla mapa Londýna s jeho jednosměrkami. Na místě je předpoklad, že také systematická psychoterapie morfologicky mění mozek, že dochází k přeměrování nebo „předrátování“ (rewiring) nervových drah. Takové předrátování je dobře prokázáno např. při závislosti na drogách nebo patologickém hráčství.¹⁰

Schopnost mozku měnit svou strukturu podle své aktivity závisí na tom, zda má dost kyslíku a glukózy, zda

dobře fungují enzymy, na synapsích je potřebné množství vazebných míst a dostatek ligandů – tedy neurotransmiterů. O dobrou kondici mozku v tomto směru se starají psychofarmaka.

Poslední doba přináší jisté rozčarování nad výsledky léčby psychofarmaky. Přehodnocujeme jejich účinek hodnocený podle přísných kritérií dokonalé remise. Soustředíme pozornost především na nežádoucí účinky antidepressiv a antipsychotik. Bereme na vědomí, že přibližně třetině nemocných běžná antidepressiva nepomohou, obáváme se snížení vegetativního a mimického vyjádření emotivity nemocných po mnohaleté léčbě antidepressivy a jejich nižší kvality života související s nesnázemi v sexuálním životě. Po celá desetiletí jsme při jejich vývoji jeli kolejiemi vyježděnými serotoninem a noradrenalinem.³ Hrozíme se prodloužení Q-T intervalu na EKG, uvažujeme o farmakokinetických interakcích a o nejisté reverzibilitě extrapyramidových poruch po antipsychotikách. Na psychofarmakologickou léčbu vrhá zlověstný stín metabolický syndrom. Objevují se hlasy, že I. generace antipsychotik byla vlastně co do prognózy *quoad vitam* bezpečnější než II. generace.

Přelom tisíciletí byl charakterizován novými nadějami vyplývajícími ze zavádění II. generace antipsychotik a nových generací antidepressiv (SSRI, SNRI atd.), které měly přinášet novou terapeuticky výhodnější kvalitu ve srovnání s předchozími generacemi.

Naše nadšení nad výhodami nových antipsychotik bylo živeno přesvědčením, že v podstatě nevedou k extrapyramidovým příznakům, působí spolehlivě na negativní příznaky a zlepšují kognitivní funkce. Tyto výhody jsou dnes do značné míry zpochybněny. Příliš jsme spoléhali na srovnání jejich účinků s haloperidolem podávaným někdy v dávkách, které dnes pokládáme za zbytečně vysoké. Nebyl to pro tento účel právě zlatý standard. Nemuselo jít o mylnou interpretaci, když jsme pokládali „nekatapultogenní“ neuroleptikum za mýtus,⁹ když jsme nenašli v krátkodobém klinickém hodnocení rozdíl ve frekvenci a intenzitě extrapyramidových příznaků mezi chlorpromazinem a klozapinem. V našem souboru nebyli farmakorezistentní nemocní a stav nemocných jsme hodnotili jen po dobu 6 týdnů.

Kdybychom byli za reprezentanta I. generace antipsychotik pokládali perfenazin, jak to po řadu let činil Karel Náhunek se spolupracovníky na brněnské psychiatrické klinice, nemuseli bychom být tak překvapeni výsledky studie CATIE, kde se perfenazin od risperidonu a olanzapinu ve většině důležitých parametrů nelišil.⁴

Něco podobného se dnes děje i s antidepressivy a hodnocením výhod SSRI a SNRI ve srovnání s tricykly. Jejich anticholinergní účinek byl „zlý hoch“ (bad boy) psychofarmakologie. Překvapivý terapeutický účinek intravenózních infúzí skopolaminu, kdy symptomy deprese mizí po několika dnech, se vysvětluje jeho anticholinergním účinkem! Jako by najednou vše bylo jinak.

Když už je toho tolik naopak, chybělo by ještě, aby anticholinergika zpomalovala progresi Alzheimerovy nemoci. Zde zatím stačí jiná hádanka: proč při její léčbě pomáhá antihistaminikum dimebon?¹

Zatímco netrpělivě čekáme na nějaké nové inovativní, kvalitativně nové psychofarmakon, giganti na farmaceu-

tickém trhu tlumí nebo dokonce zastavují vývoj nových psychofarmak. S některými pacienty proto hrajeme hru na „nový lék“, když jim předepíšeme jiné generikum se stejnou účinnou látkou.

Když se zpomaluje zavádění nových chemických látek do terapie, starají se o inovace metody fyzikální. Vrací se i nová podoba psychochirurgie, i když cudně hovoříme o neurochirurgii. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), stimulace bloudivého nervu (VNS) a hluboká mozková stimulace (DBS) jsou jistě něco 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 cílena jen na určité oblasti mozku a může být navigována podle zobrazení mozku magnetickou rezonancí u každého individuálního nemocného jinak.⁶ Tak jako kardiochirurg implantuje elektrody kardiostimulátoru, implantuje dnes neurochirurg do mozku elektrody při Parkinsonově a Alzheimerově nemoci. Také VNS a DBS vyžadují zásah neurochirurga.

Do stentů v myokardu lze vpašovat farmaka. Možná budeme do mozku implantovat chemitrody – mikrokanyly, ze kterých budou uvolňovány z pod kůži implantovaných mikrokontejnérů neurotransmitery, enzymy nebo účinná psychofarmaka, která by při systémovém podání do oběhu měla toxické účinky anebo by nepřekračovala hematoencefalickou bariéru. Uvolňování účinných působků chemitrodami by mohl regulovat „dálkovým ovládním“ psychiatr nebo sám pacient. Lze si představit i hororovou sci-fi, kdy by takto s lidmi manipuloval Big Brother.

Současný vědecký pokrok klasické psychofarmakologie se však úplně nezastavil, i když pracuje s netradičními molekulami. Ketaminem „vymažeme“ symptomy depresivní poruchy během několika hodin. Depresivní nemocné se zvýšenými hodnotami C-reaktivního proteinu zbavíme utrpení jednou nebo několika málo injekcemi „biologické léčby“ etanerceptem. Do psychofarmakologické arény vstupuje oxytocin jako „hormon důvěry“ s anxiolytickými a protistresovými účinky. Ty milenecké páry, kterým se po zamilování na první pohled zvýšila koncentrace oxytocinu, se jen vzácně do roka rozejdou – na rozdíl od těch, kde se oxytocin po seznámení nezvýšil.

Depresivní porucha odezní, když se nemocným „zahojí“ mozek a dorostou jim lehce atrofované oblasti prefrontální kůry a hipokampu. Mozek jim doroste díky působení růstového faktoru BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor). Známe už některé články mechanismu, kterým se syntéza BDNF výrazně zvýší po ketaminu. Jsou už známé molekuly, které stimulují růst lidských kmenových buněk. Na testování potenciálního antidepressivního účinku kdysi stačil vliv na reserpinovou ptózu u myši. Při hledání nových antidepressiv budeme dnes možná kapat potenciální antidepressivum s rychlým nástupem účinku na kulturu lidských kmenových buněk.

Jednou z hlavních příčin růstu lidského mozku ve fylogenezi je to, že se pračlověk naučil mluvit. Mozek rostl podle plánu – struktury znaků, především jazyka. Jazyk je tak architektem lidského mozku. Naším nemocným se hojí a dorůstá mozek, jestliže na konci řetězce mechanismu účinku psychofarmaka je zvýšená syntéza BDNF.

Nová struktura, neogeneze nervové tkáně by se měla dít podle nějakého projektu.² Důležitou součástí tohoto pro-

jektu by měla být psychoterapie. Mělo by se to dít v synchronii s dodávkou stavebních kamenů pro jeho realizaci.

doc. MUDr. Oldřich Vinař, DrSc.
Samostatná psychiatrická ambulance
K Ovčínu 10, 182 00 Praha 8
e-mail: admed.vinar@ecn.cz

LITERATURA

1. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG et al. Effect of donepezil on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207–226.
2. Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 2011; 470: 101–104.
3. Holtzheimer OE, Mayberg HS. Stuck in a Rut: Rethinking depression and its treatment. *Trends Neurosci* 2010; 34: 1–9.
4. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223.
5. Mechelli A, Crinion JT, Noppeney U, O'Doherty J et al. Neurolinguistics: structural plasticity in the bilingual brain. *Nature* 2004; 431 (7010): 757.
6. Mohr P, Rodriguez 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.
7. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacol Rev* 2008; 33: 88–109.
8. Vinař O. Léčebný spánek prohlubovaný elektrickými šoky. *Čas lék čes* 1953; 92: 873–877.
9. Vinař O, Taussigová D, Vinařová E, Baštecký J. The non-cataleptogenic neuroleptic – a myth? *Activ Nerv Super* 1982; 24: 228–230.
10. Vinař O. Neurobiology of drug dependence. *Homeostasis* 2001; 41: 20–34.
11. Vojtěchovský M, Vinař O, Votava Z. Nový čs. preparát Theadryl a jeho užití v léčbě psychos. *Čas lék čes* 1956; 95: 1384–1385.

TZV. PŘÍZNAK BÁRTOVA SYNA

Atypické projevy repatriantů

Dnes spíše opomíjený básník Svatopluk Čech (1846 až 1908), národní buditel, býval před cca 60 až 80 lety poměrně detailně probíranou osobností na českých středních školách a obsah jeho díla byl poměrně dobře znám. Dnes na něho někdy vzpomenu rychle řídnuoucí příslušníci osmého a devátého decenia. Nás snad může zajímat něco z básnické sbírky „Ve stínu lípy“ z r. 1879, kde Svatopluk Čech několika verši zpracoval jednu z epizod, které se chceme blíže věnovat. Od svého otce slyšel o případu místního člověka, historické osoby zmizelého „nezdárného syna“ rolníka Bárty, Václava Bárty z malé české vesnice, který se však po asi 20 letech nečekaně vrátil do rodné vsi. Z hlediska usedlých a víceméně stereotypně žijících českých vesničanů 19. století však bylo jeho chování tak atypické, že se o něm v okolí dlouho hovořilo. Básník se rozhodl několika verši doslova geniálně zachytit „cizincovy“ psychomotorické projevy, blízké jakési „pseudoparoxysmální“ epizodě tak věrně, že snad stojí za naše další úvahy. Pro názornost je nutno příslušnou ukázkou z Čechovy básně ocitovat:

Tu náhle cizinec, obnaživ hlavu,
rozpráhl ruce, na kolena kles
a zaryl divě prsty v lesní trávu
a vtiskl obličej u vonný vřes.

I mněl jsem, že se pomátly mu smysly,
jak počínal si: líbal zemi, štkal,
a volat chtěl, však hlahol nesouvislý
se z prsou jeho pouze dobýval.

Když posléz obličej od země zdvih,
tu hrály perly v lících zbrzděných,
a tam, kde tváře své byl tiskl na ni,
táž tráva leskla se jak rosou ranní.

I pravil ke mně pak:
„Jsem Bártův syn!“

„Cizincovo“ chování snad lze označit za emočními stimuly a vzpomínkami navozené „vypadnutí z role kon-