



# Psychosociální vývoj: Biochemické vyšetřovací metody

prof. RNDr. Zdeněk Fišar, CSc.

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta,  
Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní  
nemocnice v Praze

# Neurobiologie, neurochemie a biologická psychiatrie

Výukový portál 1. LF UK:

- <http://connect.lf1.cuni.cz>  
(sekce Psychiatrická klinika)
- <http://portal.lf1.cuni.cz/>  
(sekce Psychiatrie, Psychologie, Sexuologie)
- <https://el.lf1.cuni.cz/psv>

Fišar Z. a kol.: Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie.  
Grada, Praha 2009.

# Laboratorní vyšetřovací metody v psychiatrii

- klasické a speciální biochemické a endokrinní testy
- imunologické testy
- elektroencefalografie (EEG)
- elektrokardiografie (EKG)
- počítačová tomografie (CT)
- metody jaderné magnetické rezonance (NMR)
- genetická vyšetření (mentální retardace, hyperkinetický syndrom, ...)
- falopletysmografie

# Metodologické problémy

- V současné době není k dispozici biochemické (ani genetické) vyšetření, na jehož základě by bylo možné jednoznačně diagnostikovat duševní poruchu a případně navrhnout optimální léčbu.
- Základní metodologický problém tedy spočívá ve skutečnosti, že v oblasti myšlení neexistují dostatečně citlivé a specifické měřicí metody. Je to dáno složitostí funkce mozku, kdy i jeho „normální“ funkce zahrnují výrazné odchylky z rovnováhy.

# Biologické markery duševních poruch a účinnosti psychofarmak

- Ve složkách periferní krve jsou studovány parametry:
  - **neuroendokrinní** (změny aktivity osy HPA, nebo osy HPT; dexametazonový supresní test)
  - **neuroimunologické** (neurotransmitterové receptory a přenašeče; projevy aktivace a suprese imunitního systému, zánětlivá odezva se zahrnutím fagocytujících buněk, aktivace T buněk, proliferace B buněk, změna hladin proteinů akutní fáze, vyšší titr protilátek)
  - **farmakogenetické** (aktivita a polymorfismy enzymů cytochromu P450, farmakokinetika, genotypizace glykoproteinu P a nukleárního receptoru PXR, polymorfizmy neurotransmitterových receptorů)
  - **neurochemické** (předpoklad, že narušení transdukčních procesů v mozku se odráží v měřitelných změnách v periferní krvi; receptory, neurotransmitery a jejich metabolity)

# Vybrané biochemické a neuroendokrinní testy v psychiatrii

- **hladiny psychofarmak**
- **hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů**
- **neuroendokrinní parametry**
- **aktivita enzymů podílejících se na syntéze a metabolismu neurotransmiterů**
- **vlastnosti receptorových systémů**
- **zpětné vychytávání uvolněných neurotransmiterů**

# Východiska

- Pro volbu parametrů studovaných jako možné biologické markery duševních poruch jsou určující:
  1. stav poznání signálních cest buněčného přenosu nervového signálu
  2. mechanismy účinků antidepresiv, stabilizátorů nálady, antipsychotik a jiných psychofarmak
  3. aktuální biochemické hypotézy duševních poruch

# Biologická psychiatrie

- Při formulaci a ověřování hypotéz o molekulárních mechanismech provázejících vznik nebo léčbu duševních poruch vycházíme hlavně z pozorování mechanismů účinků **látek s psychotropními účinky** a to zvláště v oblasti **chemických synapsí**.
- V současné době je pozornost věnována hlavně **nitrobuněčným procesům** spojeným s přenosem nervového signálu.



# Klasifikace psychofarmak podle účinků na duševní funkce

<i>parametr</i>	<i>smysl ovlivnění</i>	<i>skupina psychofarmak</i>
bdělost (vigilita)	pozitivní	psychostimulancia
	negativní	hypnosedativa, narkotika
afektivita	pozitivní	antidepresiva
		anxiolytika
	negativní	antimanika (dysforika)
psychické integrace	pozitivní	neuroleptika, antipsychotika II. generace
	negativní	halucinogeny, delirogeny
paměť	pozitivní	kognitiva (nootropní látky)
	negativní	amnesticky účinné látky

# Hlavní skupiny psychofarmak

- **Antipsychotika** (= neuroleptika): léky potlačující psychotické příznaky
- **Antidepresiva**: léky ovlivňující deprese
- **Anxiolytika**: léky ovlivňující úzkost
- **Hypnotika**: léky ovlivňující spánek
- **Nootropika a kognitiva**: léky užívané u organických psychických poruch, např. v léčbě demence nebo po úrazech mozku
- **Psychostimulancia**: povzbuzující, stimuluující léky
- **Halucinogeny**: léky vyvolávající halucinace

# Antipsychotika

- Mechanismus účinku spočívá v **blokádě dopaminových receptorů**.
- Mohou mít vliv i na jiné receptorové systémy (5-HT, NA, mACh, H), což vede k antidepresivním účinkům nebo k nežádoucím účinkům (hypotenze, tachykardie, stimulace chuti k jídlu, suchost sliznic, poruchy akomodace očí, zácpa, ztížení močení,...).
- Mohou mít také účinek antimanický, antidepresivní, anxiolytický a hypnotický.
- Užívají se v léčbě schizofrenie, schizoafektivních poruch, bludných poruch a v řadě dalších.

# Antidepressiva

**inhibitory katabolismu neurotransmiterů  
(IMAO)**

**blokátoři reuptake neurotransmiterů  
(SRI/NRI, SSRI, SNRI)**

**agonisté receptorových systémů  
(5-HT<sub>1A</sub>)**

**antagonisté receptorových systémů  
( $\alpha_2$ -AR, 5-HT<sub>2</sub>)**

**inhibitory či stimulátory jiných složek transdukce signálu  
(G proteinů, AC, PL, PK, fosfatáz, ATPáz, proteinů  
závislých na membránových fosfolipidech,  
transkripčních faktorů, systémů 2. a 3. poslů)**

# Vývoj neurochemických hypotéz poruch nálady

## NEUROTRANSMITEROVÉ

katecholaminové, indolaminové  
1955

monoaminová  
1983

## RECEPTOROVÉ

klasická noradrenergní  
1974

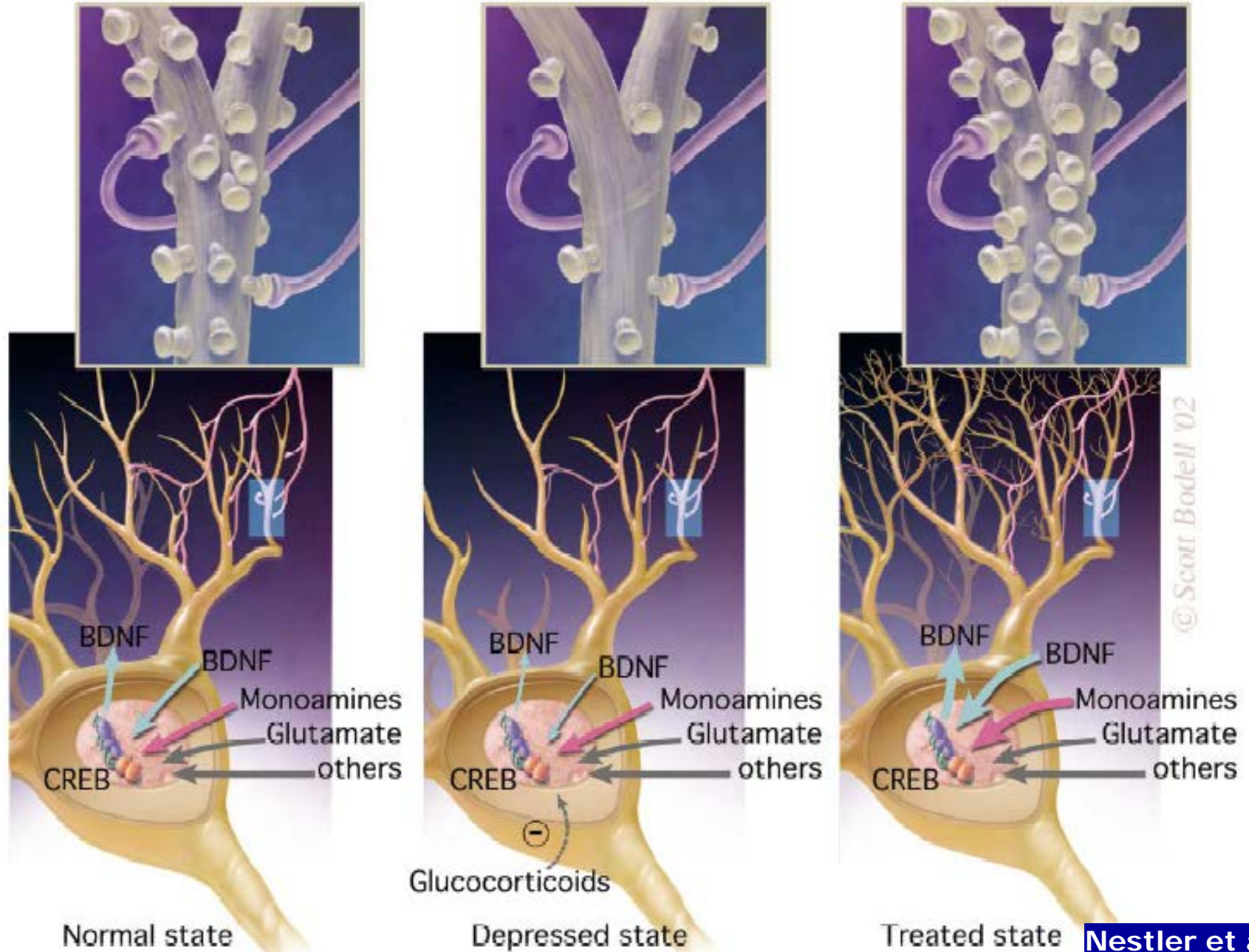
sjednocená neurochemická  
1996

## POSTRECEPTOROVÉ

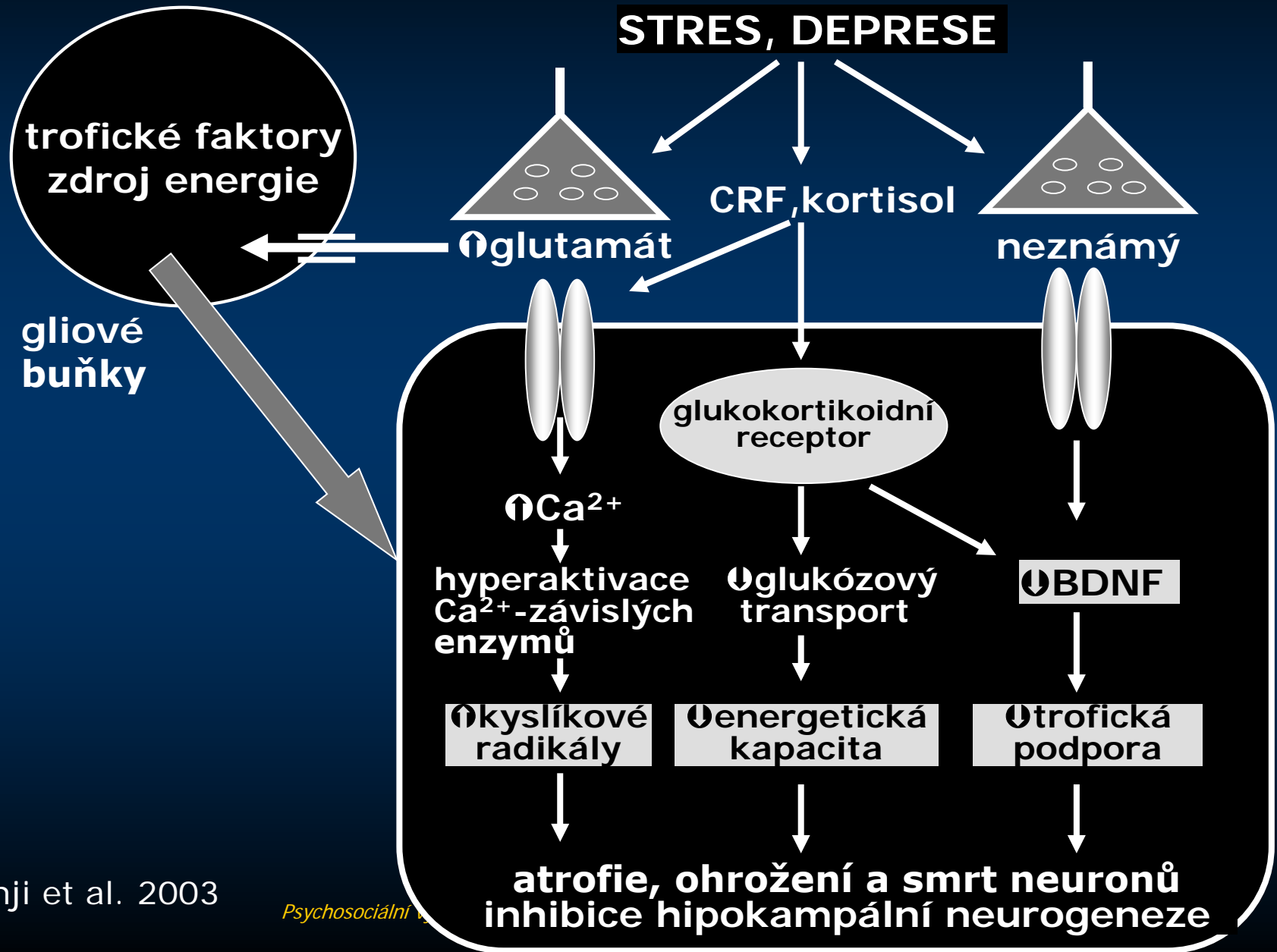
inositolová  
1982

molekulární a buněčná teorie  
1997-2007

# Neurotrofní účinky antidepresiv



# Poškození plasticity stresem a poruchami nálady



# Hypnotika

- **Hypnotika** navozují spánek – léčba nespavosti, anestezie.
- Hypnotika lze dělit do 3 generací:
  - I. generace – barbiturátová a nebarbiturátová hypnotika, chloralhydrát, paraldehyd, klomethiazol
  - II. generace – benzodiazepinová hypnotika
  - III. generace – Z-sloučeniny (zopiklon, zolpidem, zaleplon)
  - jiná psychofarmaka působící hypnoticky – antidepresiva, antipsychotika, antihistaminika, melatonin
- Účinkují agonisticky na receptorový komplex GABA/benzodiazepinový.



# Anxiolytika

- **Anxiolytika** jsou léky předepisované pro léčbu symptomů úzkostné nálady a případné další symptomy s tím související.
- Mohou mít také účinek hypnosedativní, antikonvulzivní a myorelaxační.
- Obecně se dělí na
  1. barbiturátová – vysoké riziko závislosti, nepředepisují se
  2. benzodiazepinová
  3. nebenzodiazepinová – propandioly, hydroxyzin, buspiron
  4. jiná anxiolyticky působící psychofarmaka – antidepressiva, antipsychotika,  $\beta$ -blokátory
- Barbituráty a benzodiazepiny jsou **alosterickými modulátory funkce inhibičního GABA<sub>A</sub> receptoru**.

# Neuroprotektiva

- Neuroprotektiva chrání neurony před poškozením, zlepšují metabolismus buněk a průtok krve mozkiem. Zlepšují kognitivní funkce a vigilitu vědomí.
- Lze je rozdělit na:
  - nootropika
  - antioxidanty
  - antagonisty NMDA receptorů
  - centrální vasodilatancia
  - inhibitory acetylcholinesteráz

# Zneužívané psychoaktivní látky

- **Závislost na drogách** lze definovat jako stav, v němž užívání látek, které může vést jak k produkci příjemných požitků, tak k redukci nepříjemných pocitů, je charakterizováno těmito dvěma nezbytnými a postačujícími podmínkami:
  - 1.opakovaná neschopnost kontrolovat užívání jedné nebo více drog,**
  - 2.pokračování v užívání drog bez ohledu na významné škodlivé důsledky.**
- Konečnou společnou neurochemickou cestou pro upevňování návyku, uspokojení a vyvolání příjemných prožitků je v mozku mesolimbická dopaminová projekce.

# Zneužívané psychoaktivní látky

## Duševní poruchy a poruchy chování vyvolané účinkem psychoaktivních látek (dle MKN-10)

F10.	Poruchy vyvolané požíváním alkoholu
F11.	Poruchy vyvolané požíváním opioidů
F12.	Poruchy vyvolané požíváním kanabinoidů
F13.	Poruchy vyvolané užíváním sedativ nebo hypnotik
F14.	Poruchy vyvolané požíváním kokainu
F15.	Poruchy vyvolané požíváním jiných stimulantů (včetně kofeinu)
F16.	Poruchy vyvolané požíváním halucinogenů
F17.	Poruchy vyvolané užíváním tabáku
F18.	Poruchy vyvolané užíváním organických rozpouštědel
F19.	Poruchy vyvolané požíváním několika látek a požíváním jiných psychoaktivních látek

# Hlavní třídy návykových látek

hlavní třída	typický zástupce	primární místo účinku
psychostimulancia	kokain, amfetamin, metamfetamin	membránové přenašeče pro monoaminové neurotransmitery
	nikotin	nikotinový acetylcholinový receptor
	kofein	fosfodiesteráza
kanabinoidy	$\Delta^9$ -tetrahydrokanabinol	kanabinoidní receptor CB <sub>1</sub>
halucinogeny	diethylamid kyseliny lysergové	serotoninové a jiné receptory
	fencyklidin	glutamátový NMDA receptor, lipidová dvojná vrstva
opioidy	morfin, kodein, heroin, metadon	opioidní receptory
alkohol	etanol	ligandem řízené iontové kanály (modulace GABA <sub>A</sub> a NMDA receptorů), lipidová dvojná vrstva
barbituráty, benzodiazepiny	alprazolam, klonazepam, diazepam, meprobamát, fenobarbital, flunitrazepam	modulace GABA <sub>A</sub> receptoru
prchavé syntetické látky	organická rozpouštědla, lepidla	více míst, vč. excitačních ionotropních glutamátových receptorů nebo inhibičních GABA <sub>A</sub> receptorů
anabolické steroidy		
kombinace několika látek a jiné psychoaktivní látky		

# Mechanismy působení kanabinoidů

- $\Delta^9$ -THC je agonistou  $CB_1$  a  $CB_2$  kanabinoidních receptorů. Oba tyto receptorové typy jsou spojeny s G proteiny,
- Inhibice kalciových kanálů kanabinoidy vysvětluje následné snížené uvolňování různých neurotransmiterů z presynaptických zakončení = retrográdní ovlivnění neurotransmise.
- Hlavními funkcemi kanabinoidních receptorů jsou potlačení uvolňování GABA, potlačení uvolňování a uptake glutamátu a vliv na uvolňování dalších neurotransmiterů.

# Účinky kanabinoidů na CNS

- Nápadné psychologické účinky THC ze rozdělit do 4 skupin:
  - **afektivní** (euforie, veselost)
  - **senzorické** (zvýšené vnímání vnějších podnětů a vlastního těla)
  - **somatické** (pocit plovoucího těla nebo klesání v posteli)
  - **kognitivní** (narušení vnímání času, selhání paměti, potíže s koncentrací)
- Konopí může zhoršit příznaky schizofrenie a může přivodit toto onemocnění u náchylných osob.
- Těžcí kuřáci marihuany mohou mít zvýšené depresivní příznaky oproti ostatním.

# Kanabinoidy

- Endokanabinoidní signální systém má významnou úlohu v modulaci synaptické plasticity, především přes potlačení uvolňování GABA a glutamátu a snížení reuptake glutamátu.
- Podle dosavadních poznatků jsou akutní i chronické účinky užívání kanabinoidů vratné, i když u těžkých chronických uživatelů konopných drog v adolescentním věku mohou neurokognitivní abnormality v oblasti učení, paměti a pracovní paměti přetrvávat více než 6 týdnů po vysazení příjmu kanabinoidů.
- Kanabinoidní systém ovlivňuje funkci řady neurotransmitterových systémů, jejichž úloha se předpokládá v patofyziologii závislostí, schizofrenie, poruch nálady, úzkosti a neurodegenerativních onemocnění.



# Kanabinoidy

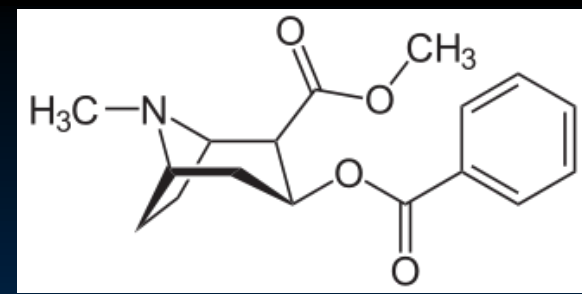
- Ve srovnání s opiáty, kokainem, alkoholem, tabákem nebo benzodiazepiny je náchylnost ke vzniku závislosti na konopné drogy relativně malá.
- Užívání konopných drog může u náchylných osob přivodit psychotické stavy a kognitivní deficit podobné jako při schizofrenii; u schizofrenních pacientů může dojít ke zhoršení pozitivních symptomů schizofrenie.
- Snaha o syntézu kanabinoidů s terapeutickými účinky, ale bez účinků psychotropních, nebyla dosud dostatečně úspěšná. Nicméně i řízené užívání fytokanabinoidů a jejich analogů může být účinnou léčbou v řadě onemocnění nebo při eliminaci vedlejších účinků farmakoterapie, např. u pacientů s AIDS, rakovinou, glaukomem nebo roztroušenou sklerózou.

# Psychostimulancia

Psychostimulancia zvyšují či upravují vigilitu vědomí. Patří mezi ně:

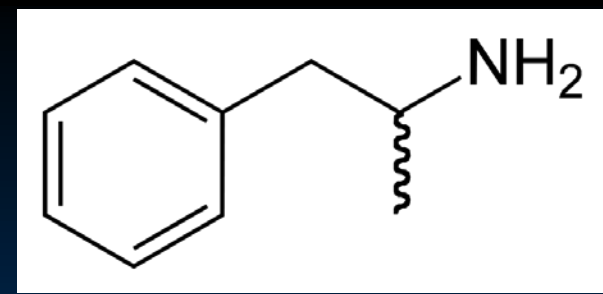
- kokain
- amfetamin (levo- a dextro-amfetamin)
- fenmetrazin
- metamfetamin
- efedrin
- mezokarb
- methylfenidát
- modafinil
- extáze
- nikotin a další.

# Kokain



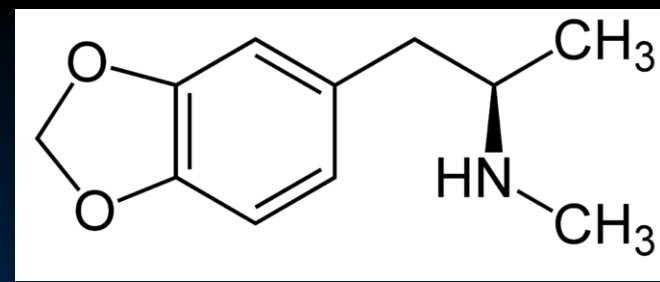
- Kokain stimuluje CNS, potlačuje chuť k jídlu; vyvolává euforii, zvýšenou bdělost, pocit nesmírné síly, zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence, zvýšení sexuálního zájmu a potěšení ze sexu.
- Základem účinku v CNS je zesílený výdej **dopaminu**:
  1. inhibuje reuptake dopaminu (i 5-HT a NA);
  2. obrací funkci jejich přenašečů dopaminu, serotoninu nebo noradrenalinu;
  3. blokuje napěťově řízené Na<sup>+</sup>-kanály;
  4. vyvolává zvýšený výdej dopaminu z váčků v neuronech.
- Opakovaná intoxikace kokainem vede ke vzniku **tolerance**; někdy dochází ke vzniku **senzitivace**, kdy běžná dávka kokainu vyvolá stav akutní paranoidní psychózy.
- Dlouhodobé podávání kokainu vede také k **desenzibilizaci (downregulaci) dopaminových receptorů**.
- Vzniká silná psychická závislost, ale nevzniká fyzická závislost. Při chronickém užívání kokainu se mohou objevit deprese.

# Amfetaminy



- Amfetamin a odvozené látky jako metamfetamin nebo dextroamfetamin jsou psychostimulační drogy s účinky podobnými jako kokain, včetně vedlejších účinků, toxicity a abstinenčního syndromu. Euforie vyvolaná amfetaminy je ale menší než u kokainu.
- Mechanismy účinku:
  1. zvyšují uvolňování dopaminu do synaptické štěrbiny uvolňováním ze synaptických váčků nebo obrácením membránového transportu;
  2. mají také vliv na uvolňování serotoninu a slabší vliv na uvolňování noradrenalinu a glutamátu;
  3. také dochází k inhibici MAO.
- Psychická závislost na ně vzniká v různé míře, tolerance se vyvíjí pomalu. Dlouhodobé intravenózní podávání vysokých dávek vede ke vzniku paranoidní psychózy. Vysazení drogy nezpůsobuje žádné specifické příznaky, ale může se objevit deprese.

# Extáze



- Mechanismus účinku: **inhibice reuptake serotoninu a jeho obrácený směr membránového přenosu (totéž i pro dopamin a noradrenalin).**
- Zvýšená serotonergní aktivita vyvolává pocity euforie a sounáležitosti s okolím. Mezi nežádoucí účinky patří možnost přehřátí, zhoršení paměti, možnost vzniku deprese a narušení rytmu spánek-bdělost.
- Účinky: je tlumen vegetativní nervový systém a to s sebou nese změny tepelné regulace a absence pocitu žízně; předpokládá se také neurotoxicita.
- Dlouhodobé časté užívání může vyústit v toxickou psychózu. Extáze není návyková, ale nejedná se o bezpečnou drogu.
- Je testována při augmentaci psychoterapie PTSD a úzkosti.

# Opioidy

- Afinitu pro opioidy v mozku mají **mí, delta a kappa opioidní peptidové receptory**. Jedná se o receptory spojené s G proteiny, jejichž endogenními ligandy jsou enkefaliny (met-, leu-), dynorfiny a beta-endorfin. Primárním místem působení vztaženým k pocitu uspokojení pro morfin je mí receptor.
- Jako návykové látky jsou zneužívány:
  1. přírodní alkaloidy (morfin, opium, kodein),
  2. polosyntetické opioidy (heroin) nebo
  3. plně syntetické opioidy (fentanyl, metadon).
- Vzniká těžká psychická závislost, vyvíjí se tolerance; fyzická závislost se projevuje charakteristickým, časově omezeným abstinenčním syndromem, který neohrožuje život pacienta.
- Opioidní receptory se mohou readaptovat k normálu, pokud se zamezí dalšímu příjmu opioidů.

# Heroin

- Heroin (diacetylmorfin) je v organismu přeměněn na morfin, který napodobuje endorfiny (přirozené neurotransmitery). Endorfiny aktivují své receptory na GABA neuronu, což vede ke snížení výdeje GABA a v důsledku toho ke zvýšení výdeje dopaminu. Na rozdíl od endorfinů je morfin velmi pomalu rozkládán.
- Účinky heroinu zahrnují rozkoš, úlevu od bolesti, vliv na dýchání a další účinky.
- Ovlivnění různých typů neuronů:
  1. endorfinových
  2. GABA
  3. dopaminových

# Halucinogeny

- Halucinogeny (psychedelika, disociativa, delirianty) jsou látky vyvolávající psychickou alteraci (změny emotivity, vnímání, myšlení, chování a jednání) až do stadia toxické endogenní psychózy. Právě halucinace se ale objevují zřídka (u deliriantů).
- Mezi halucinogeny psychedelického typu zahrnujeme:
  - diethylamid kyseliny D-lysergové (LSD)
  - psilocybin
  - dimethyltryptamin (DMT)
  - meskalin
  - 2,5-dimetoxy-4-methylamfetamin (DOM) a řadu dalších tryptaminů, fenylethylaminů apod.
  - určité psychedelické účinky vykazuje řada látek jako jsou kanabinoidy nebo MDMA (extáze) a další substituované amfetaminy



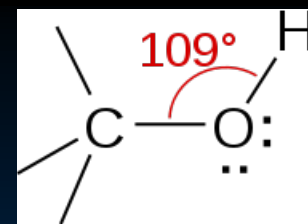
# Halucinogeny

- Vzniká na ně nepříliš silná psychická závislost. Na LSD vzniká rychle vysoká tolerance, která však rychle mizí.
- Fyzická závislost a abstinenční příznaky po vysazení nevznikají.
- Po chronickém požívání halucinogenů (hlavně LSD) se mohou i po vysazení objevit po čase poruchy vnímání, zrakové iluze nebo halucinace. Léčbu nevyžaduje ani tak vysazení drogy, jako různé psychopatologické poruchy vzniklé nebo odkryté při jejím požívání.
- Halucinogeny se váží k řadě různých receptorů, ale nejvýraznějším společným působením je **agonismus 5-HT<sub>2A</sub> receptorů**. Ovlivňují rovněž serotoninové somatodendritické autoreceptory, noradrenergní a dopaminergní systém a další.

# Fencyklidin (PCP, andělský prach)

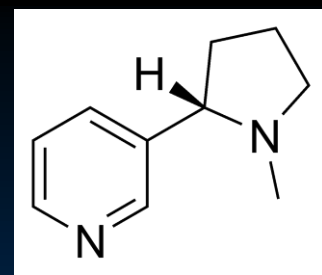
- Účinky: po aplikaci se objevuje euforie a povznesená nálada, předrážděnost, halucinace, analgezie, ztráta soudnosti, zmatenost, blokáda citlivosti na senzorické podněty a bolest. Po delším užívání vznikají psychotické stavy delirantní, manické, paranoidně-halucinatorní (může tedy navodit negativní i pozitivní příznaky schizofrenie).
- Abstinenční syndrom se neprojevuje.
- Závislost na PCP se vyskytuje zřídka.
- Mechanismus účinku: **alosterický modulátor glutamátového ionotropního NMDA receptoru** - specificky blokuje interní  $\text{Ca}^{2+}$ -kanál tohoto receptoru a snižuje vtok kalcia do buněk. Tímto způsobem může PCP působit i neuroprotektivně, ale za cenu narušení paměti a vzniku psychózy.

# Alkohol



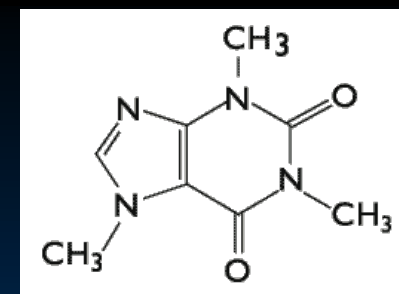
- Molekulové mechanismy působení alkoholu nejsou dobře známy, neboť se jedná o látku, která nespecificky působí na řadu neurotransmiterových systémů: dopaminový, serotoninový, endorfinový, GABA a glutamátový.
- **Hlavním farmakologickým účinkem alkoholu je tlumivý účinek na CNS.**
- Tolerance na alkohol: změna struktury GABA receptorů a snížení jejich citlivosti na alkohol.
- Příznaky z odnětí – důsledek senzibilizace receptorů. Fyzická závislost doprovázející toleranci je velmi silná a komplexní a vysazení požívání alkoholu může vést až ke smrti.

# Nikotin



- Nikotin je mitotický jed, který zvyšuje dráždivost CNS. Je velmi toxický (smrtná dávka je 60 mg nikotinu), ale inhalací se do těla dostává tak malá dávka, že akutní otrava nehrozí.
- Nezpůsobuje výraznou fyzickou závislost, ale psychická závislost je silná.
- Nikotin je **agonistou nikotinového acetylcholinového receptoru** (nAChR). V CNS jsou tyto receptory lokalizovány především presynapticky a modulují uvolňování neurotransmiterů.
- Příčina pro upevňování návyku příjmu nikotinu je podobná jako pro kokain a amfetaminy. Nikotin působí přímo na nikotinové acetylcholinové receptory, které jsou lokalizovány na mesolimbických dopaminergních neuronech, a způsobuje tak uvolňování dopaminu z těchto neuronů, což vede k pocitu uspokojení a požitku.

# Kofein



- **Kofein** je nejrozšířenější stimulační droga.
- Charakteristika závislosti (upevňování návyku, tolerance) je podobná jako pro amfetaminy a kokain, ale závislost je mnohem slabší.
- Dávka 50 až 200 mg zvyšuje psychickou aktivitu, snižuje únavu a ospalost, antagonizuje účinky alkoholu.
- Přinejmenším část stimulačních účinků kofeinu je dána tím, že se jedná o **inhibitor fosfodiesterázy**; hlavní mechanismus působení kofeinu ale spočívá v nespecifickém **antagonismu adenosinových receptorů**.
- Podobný mechanismus účinku má i teofylin (1,3-dimethylxanthin) obsažený v čaji.

# Biologické markery - VÝVOJ

- Biologické znaky duševních poruch se hledaly nejprve:
  - na úrovni koncentrací neurotransmitterů a jejich metabolitů či prekurzorů
  - později se pozornost přesunula k receptorovým systémům
  - od 90. let minulého století jsou v popředí zájmu nitrobuněčné procesy.

# Některé biochemické a neuroendokrinní testy v psychiatrii

- **hladiny psychofarmak**
- **hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů**
- **neuroendokrinní parametry**
- **aktivita enzymů podílejících se na syntéze a metabolismu neurotransmiterů**
- **vlastnosti receptorových systémů**
- **zpětné vychytávání uvolněných neurotransmiterů**

# Biochemické vyšetřovací metody

## Vzorky

- **krev**: plazma, erytrocyty, destičky, lymfocyty
- **moč**
- **mozkomíšní mok**
- **sliny**
- **modelové systémy**: buněčné a tkáňové kultury, synaptosomy, umělé membrány

## Parametry

- neurochemické
- neuroendokrinnologické
- neuroimunologické
- genetické a farmakogenetické



# Hladiny psychofarmak I

- Za metabolismus léčiv, včetně psychofarmak, jsou odpovědné především enzymy ze systému cytochromu P-450.
- Nejvýznamnějším způsobem eliminace je vylučování ledvinami.
- Obecně dochází k rozdělení léčiva mezi plazmu, krevní buňky, tkáňový mok a buňky tkání, přičemž část je vázána na bílkoviny, část je kumulována v lipidových dvojvrstvách a část zůstává volná.

# Hladiny psychofarmak II

- Měření hladin psychofarmak v krvi vychází z předpokladu, že tyto koncentrace korelují s koncentracemi v místě působení, tj. v mozku (ve skutečnosti dochází k akumulaci v mozku).
- Byla určena tzv. **terapeutická okna**, tj. koncentrační rozmezí, v nichž jsou psychofarmaka obvykle účinná.

# Hladiny psychofarmak III

Účinnost a toxicitu léčiv lze charakterizovat řadou farmakologických parametrů:

- **střední účinná dávka** (ED50) vyvolává požadovaný efekt u 50% jedinců
- **střední toxická dávka** (TD50) způsobuje určité toxické příznaky u 50% pokusných zvířat
- **střední smrtná dávka** (LD50) vede k úhynu 50% pokusných zvířat
- pro rozsah použitelných dávek se používají parametry jako **terapeutická šíře** (TD50 – ED50 nebo LD50 – ED50) a **terapeutický index** (např. LD50/ED50, LD5/ED95, TD5/ED95)

# Hladiny psychofarmak IV

- **Clearance** je definovaná jako množství plazmy (nebo krve) v ml, které se očistí od sledované látky za jednotku času.

# Lithium I

- Podává se terapeuticky v akutní manické nebo depresivní epizodě nebo profylakticky při bipolární afektivní poruše.
- Aplikuje se perorálně ve formě uhličitanu lithného. Obvyklá denní dávka je kolem 900 mg.
- Při profylaktickém podávání by sérová hladina lithia neměla klesnout pod 0,4 mmol/l, obvykle se pohybuje v rozmezí 0,6 – 0,8 mmol/l. Terapeutické hladiny u mánie mohou dosahovat až 1,2 – 1,5 mmol/l.

# Lithium II

## Před nasazením lithia:

- krevní obraz a diferenciální počet lymfocytů
- sedimentace erytrocytů
- vyšetření na ionty (Na, K, Ca, Cl, Mg)
- vyšetření renálních funkcí (urea, kreatinin, clearance kreatininu, ...)
- EKG
- EEG

## V průběhu léčby:

- koncentrace lithia v plazmě
- půlroční kontroly (thyreotropní hormon, urea, kreatinin)

# Kontrola užívání psychofarmak

- stanovení fenothiazinových neuroleptik a tricyklických antidepresiv odvozených od imipraminu v moči **Forrestovou zkouškou**, kdy pouhým smísením moči a Forrestova činidla lze z barevné reakce odhadnout užívanou denní dávku léku
- pro přesnější stanovování hladin psychofarmak se používají hlavně **elektrochemické a chromatografické metody a radioimunoanalýza**

# Hladiny neurotransmiterů a jejich metabolitů I

- Měření hladin neurotransmiterů a jejich metabolitů a aktivity enzymů podílejících se na jejich syntéze a katabolismu zůstává užitečnou **výzkumnou metodou** sledování změn aktivity neurotransmitterových systémů v mozku při onemocnění a jeho léčbě.



# Hladiny neurotransmitterů a jejich metabolitů II

Sledovány jsou nejčastěji:

- **kyselina 5-hydroxyindolactová** (5-HIAA, hlavní metabolit serotoninu)
- **3-metoxy-4-hydroxyfenylglykol** (MHPG, relativně selektivní metabolit noradrenalinu v mozku)
- **kyselina homovanilová** (HVA, hlavní metabolit dopaminu) a další

# Neuroendokrinní testy

- neurochemické a neuroendokrinní přístupy ke studiu duševních poruch se vzhledem k provázanosti obou systémů vzájemně doplňují
- studována je především osa **hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin** (HPA) a osa **hypotalamus-hypofýza-štítná žláza** (HPT)

# Dexametazonový supresní test

- **Dexametazonový supresní test (DST)** spočívá v perorálním podání dexametazonu v dávce kolem 1 mg ve 23 hodin a měření kortizolémie následující den (dexametazon potlačuje u normálních osob kortizol po dobu 24-48 hod.).
- DST byl navržen jako endokrinní test pro diagnózu těžké depresivní epizody, neboť není účinný u 25-45% depresivních pacientů a úspěšná léčba antidepresivy vede k obnově normální odezvy.

# Fenfluraminový test

- **Fenfluraminový test** se používá pro sledování aktivity serotoninergního systému v mozku.
- **d-Fenfluramin** zvyšuje hladiny uvolněného 5-HT v mozku, což vede ke zvýšenému vyplavování prolaktinu z adenohypofýzy.
- Test spočívá v podání 60 mg d-fenfluraminu s předchozím a následným měřením prolaktinémie. Předpokládá se, že osoby v depresivní epizodě mohou mít vyšší bazální prolaktinémii a menší zvýšení prolaktinu v odpovědi na podání fenfluraminu oproti kontrolám.

# Vlastnosti receptorů

- **Disociační vazebná konstanta** ( $K_d$ ) se používá pro charakterizaci síly vazby ligandu k receptoru.
- **Vazebná kapacita** ( $B_{max}$ ) vyjadřuje množství maximálně navázaného ligandu vztažené obvykle na jednotkovou hmotnost membránových proteinů.
- Disociační konstanta a vazebná kapacita jsou základní veličiny pro charakterizaci vztahu struktura-funkce při interakcích léčiva se specifickým receptorem

# Vlastnosti přenašečů pro neurotransmitery

- **Maximální rychlost transportu do buňky** ( $V_{\max}$ ) odráží existenci satureovatelného množství přenašečů.
- **Zdánlivá Michaelisova konstanta** ( $K_M$ ) charakterizuje afinitu přenašeče k neurotransmitteru.
- Řada psychofarmak, především antidepresiv, působí inhibičně na reuptake serotoninu, noradrenalinu nebo dopaminu jak do presynaptických nervových zakončení v mozku, tak do buněk izolovaných z jiných tkání.

# Konec prezentace