
Nové možnosti farmakologického ovlivnění glutamatergního systému u schizofrenie

Hons J.

Psychiatrická klinika LF UK a FN, Hradec Králové,
přednosta prof. MUDr. J. Libiger, CSc.

Souhrn

Látky, které moduluji glutamatergní neurotransmisi, jsou již klinicky užívány v terapii Alzheimerovy choroby a v terapii některých afektivních poruch. Dysfunkce glutamatergní neurotransmise se může podílet také na patogenezi schizofrenie. V klinických studiích byly prokázány pozitivní terapeutické účinky látek agonisticky působících na glycinovém modulačním místě NMDA glutamatergních receptorů na schizofrenní symptomatiku. V poslední době je klinicky testován účinek látek regulujících extracelulární hladiny agonistů NMDA receptorů a látek ovlivňujících funkci AMPA receptorů. Východiskem hypotézy glutamatergní hyperfunkce je ovlivnění schizofrenní symptomatiky látkami snižujícími vyplavování glutamátu. Pozitivní účinek lamotriginu byl v adjuvantní terapii prokázán u pacientů se schizofrenií léčených atypickými antipsychotiky.

Klíčová slova: glutamát, schizofrenie, agonisté NMDA receptorů, inhibitory transportu glycinu.

Summary

Hons J.: Pharmacological Influence on Glutamatergic System in Schizophrenia

Glutamatergic neurotransmission modulators have been already used in the treatment of Alzheimer's disease and some affective disorders. Dysfunction of glutamatergic neurotransmission may be also involved in pathophysiology of schizophrenia. There is evidence of positive therapeutic effects of agonists of glycine modulatory site of NMDA receptors on symptoms of schizophrenia in clinical trials. The drugs modulating extracellular levels of NMDA receptor agonists and AMPA receptor modulators are currently under clinical evaluation. The hypothesis of glutamatergic hyperfunction proposed the effect of glutamate release-inhibiting drugs in schizophrenia. Positive therapeutic effect of lamotrigine in add-on therapy has been demonstrated in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics.

Key words: glutamate, schizophrenia, NMDA receptor agonists, glycine transport inhibitors.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 2, pp. 85–90.

ÚVOD

V oblasti dysfunkce glutamatergní neurotransmise v CNS se výzkum soustředil zejména na zmapování její role v patofyziologii širokého spektra neurodegenerativních a neuropsychiatrických chorob. Účinek látek modulujících glutamatergní neurotransmisi je již klinicky využíván v terapii Alzheimerovy choroby (memantin), epilepsie (lamotrigin) a v terapii a profylaxi bipolární afektivní poruchy (lamotrigin). Preklinická a klinická sledování prokázala, že látky, které zvyšují neurotransmisi zprostředkovanou ionotropními NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptory, pozitivně terapeuticky ovlivňují příznaky posttraumatické stresové poruchy [17]. V souvislosti s perspektivou klinického užití v léčbě posttraumatické stresové poruchy, úzkostných poruch, depresivních poruch a schizofrenie jsou testovány látky modulující funkci metabotropních glutamatergních receptorů

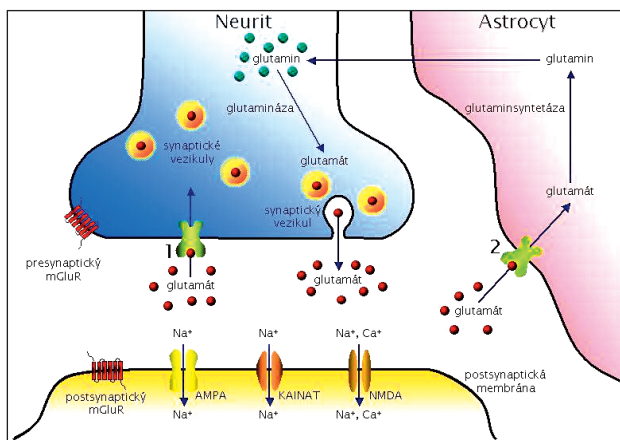
[24]. V patofyziologii schizofrenie hraje velmi pravděpodobně významnou roli dysfunkce kortikolimbické glutamatergní neurotransmise zprostředkované NMDA receptory [2, 27, 28]. Výzkum směřuje k objasnění této role a možnosti medikamentózního ovlivnění patofyziologických mechanismů. Využití látek ovlivňujících glutamatergní systém by u schizofrenie umožnilo terapeutické ovlivnění nejen pozitivních symptomů, ale i mechanismu zodpovědného za kognitivní deficit a negativní symptomy.

Syntéza a transport glutamátu v CNS

Glutamát, sůl kyseliny glutamové, je hlavní stavební látkou při syntéze proteinů. Pokud je v CNS využíván jako neurotransmitter, je konvertován z glutaminu. Glutamin je v neuronech přeměňován na glutamát pomocí mitochondriálního enzymu glutaminázy. Glutamát je skladován v synaptických vezikulech pro pozdější uvolňování během neurotransmise. Značná část glutamátu

uvolněného do štěrby je vychytávána gliovými buňkami, které přiléhají k neuronu. V případě glutamátových neuronů poskytují sousední buňky gliu glutamin jako prekurzor pro přeměnu na neurotransmiter glutamát. Glutamát je v gliové buňce nejprve převeden na glutamin za pomoci enzymu glutaminsyntetázy. Glutamin je pak transportován do neuronu ke konverzi na neurotransmiter glutamát (nebo GABA) (obr.1) [14].

Glutamát nemůže vzhledem ke svému náboji difundovat přes buněčnou membránu. Na nervových zakončeních a gliových buňkách se vyskytuje vysokoafinitní „uptake“ systém. Účinek glutamátu není ukončován enzymatickým rozkladem látky jako u jiných neurotransmiterových systémů. Ze synaptické štěrby je glutamát odstraňován dvěma transportními pumpami, tzv. glutamátovými transportéry (obr. 1).



Obr. 1. Glutamátové transportéry - schematická prezentace. 1 - presynaptický glutamátový transportér, 2 - glutamátový transportér lokalizovaný na gliové buňce. (AMPA, AMPA receptor; KAINAT, kainátový receptor; NMDA, NMDA receptor)

Glutamátové receptory

L-glutamát a příbuzné deriváty se váží na receptory, které jsou lokalizovány na neuronech ve všech částech CNS. Složitost exprese glutamátových receptorů a možnost jejich modifikace za fyziologických a patologických okolností jsou faktory, které znesnadňují posouzení jejich role v patogenezi neurologických a psychiatrických onemocnění. Existuje přes 20 různých zástupců skupiny glutamátových receptorů ve 2 hlavních třídách - ve třídě receptorů ionotropních a metabotropních (obr 1). Ionotropní receptory kontrolují iontové kanály permeabilní pro kationty. Otevření těchto kanálů umožňuje tok sodíkových a vápníkových iontů do intracelulárního prostoru. Vazba glutamátu na ionotropní receptor vede k aktivaci iontového kanálu a jeho otevření. Na rozdíl od ionotropních receptorů, které jsou přímo spojeny se specifickými iontovými kanály a zprostředkovávají rychlý excitační přenos, metabotropní receptory jsou spojeny s přenosem signálu cestou proteinů

vážících guaninový nukleotid, tzv. G proteinů. Následné změny sekundárních posílů generují v porovnání s ionotropními receptory pomalejší synaptický přenos [14, 28]. Velká dostupnost glutamátu, jako neurotransmiteru v kombinaci s velmi rozšířenou distribucí metabotropních receptorů, je podstatou tohoto hlavního modulačního systému sekundárních posílů v CNS savců.

LÁTKY OVLIVŇUJÍCÍ GLUTAMÁTERGNÍ SYSTÉM

V patofyziologii schizofrenie se uplatňuje dysfunkce glutamátergní neurotransmise [21]. Hypotéza glutamátergní hypofunkce předpokládá u schizofrenie hypofunkci mozkových glutamátergních neuronů [2]. Nejvýznamnějším důsledkem této hypotézy je možné terapeutické ovlivnění schizofrenní symptomatiky farmaky zvyšujícími glutamátergní neurotransmisi. Byla zformulována také hypotéza glutamátergní hyperfunkce, jejímž východiskem je možné ovlivnění schizofrenní symptomatiky látkami snižujícími vyplavování glutamátu [21, 26].

Účinek některých látek ovlivňujících glutamátergní systém je u pacientů se schizofrenií klinicky testován. Jde nejen o látky specificky agonisticky nebo antagonisticky působící na ionotropní nebo metabotropní glutamátové receptory, ale také o látky ovlivňující transport agonistů těchto receptorů a látky presynapticky snižující vyplavování glutamátu.

Agonisté NMDA receptoru

Glycin, D-serin

V posledních letech je v centru zájmu terapeutické využití agonistů působících na glycinovém modulačním místě NMDA receptoru – glycinu a D-serinu. Glycin jako inhibiční neurotransmiter ovlivňuje motorické a senzorycké funkce především v mozkovém kmeni a míše. Jako koagonista NMDA receptoru zprostředkovává také excitační neurotransmisi. Glycin, vážící se na glycinové vazebné místo NMDA receptoru, pochází převážně z gliových buněk a je tvořen sekvenční konverzí z L-serinu. D-serin, selektivní plný agonista na glycinovém místě NMDA receptoru, je tvořen z L-serinu za účasti enzymu D-serinracemázy. Farmakokinetické vlastnosti těchto agonistů jsou odlišné. D-serin proniká lépe než glycin hematoencefalickou bariérou. Periferně podaný D-serin má centrální účinky. Periferní podání glycinu vede ke zvýšení jeho hladin v mozkomíšním moku [14].

Metabolismus D-serinu a glycinu v CNS a jejich vztah k modulaci glutamátergní neurotransmise v CNS u schizofrenie je předmětem výzkumu. Zajímaný byl nález významně snížené hladiny D-serinu a serinracemázy v séru u pacientů se schizofrenií v porovnání se zdravými kontrolami [13]. Bylo

již prokázáno, že D-serin v adjuvantní léčbě schizofrenních pacientů léčených klasickými a atypickými antipsychotiky (kromě kombinace s klozapinem) zlepšuje negativní, pozitivní a kognitivní symptomatiku [20, 31]. Již v roce 1994 Javitt demonstroval, že také léčba glycinem v adjuvantní léčbě významně snižuje intenzitu negativní symptomatiku [23]. Účinek glycinu na pozitivní, negativní a kognitivní symptomatiku byl později prokázán v adjuvantní terapii u pacientů se schizofrenií léčených klasickými i atypickými antipsychotiky [18].

D-cykloserin

Na glycinovém modulačním místě NMDA receptoru působí jako parciální agonista D-cykloserin [7, 14, 35], který také prochází hematoencefalickou bariérou [22, 36]. D-cykloserin zvyšuje odpověď NMDA receptoru na endogenní glutamát bez toho, aby přímo aktivoval receptor [29]. Kromě toho jako parciální agonista ve vysokých dávkách narušuje NMDA receptorovou aktivaci, a tím snižuje riziko hyperglutamatergních neurotoxických a konvulzivních účinků [4, 7]. Ve dvojitě slepé, placebem kontrolované studii, se skupinou neuroleptiky léčených pacientů s chronickou schizofrenií s převahou negativních symptomů, D-cykloserin v dávce 50 mg p.d. významně redukoval negativní symptomy a výrazně zlepšil výkon v kognitivních testech [9]. Účinek se nedostavil při podávání příliš nízkých (15 mg p.d.) nebo vysokých (250 mg p.d.) dávek D-cykloserinu. Terapeutický účinek na negativní symptomy byl u D-cykloserinu později prokázán v adjuvantní léčbě schizofrenních pacientů léčených klasickými i atypickými antipsychotiky také v dalších studiích [8, 10, 15, 16]. Profil efektu vzhledem k dávce je v souladu s farmakodynamickými vlastnostmi parciálních agonistů (profil „obráceného U“). Ve studii Cascelly způsobovala denní dávka 250 mg D-cykloserinu u pacientů se schizofrenií zhoršení stavu [3]. Ovšem ani u dávky 50 mg p.d. neprokázal Goff v šestiměsíční studii vyšší terapeutický účinek D-cykloserinu na negativní a kognitivní symptomatiku ve srovnání s placebem u pacientů s výraznou negativní symptomatikou léčených klasickými antipsychotiky [12]. Nižší účinnost nebo neúčinnost parciálního agonisty může být ovlivněna nižší relativní afinitou ke glycinovému modulačnímu místu NMDA receptoru na rozdíl od vysoké afinity plných agonistů. Tuto možnost potvrzuje retrospektivní srovnání účinnosti D-cykloserinu a glycinu u souborů pacientů s přetrvávající negativní symptomatikou, kteří se zúčastnili dvojitě slepých studií účinnosti jednotlivých agonistů v augmentaci terapie antipsychotiky. U pacientů léčených glycinem byla významně vyšší účinnost na negativní symptomy ve srovnání s D-cykloserinem [19].

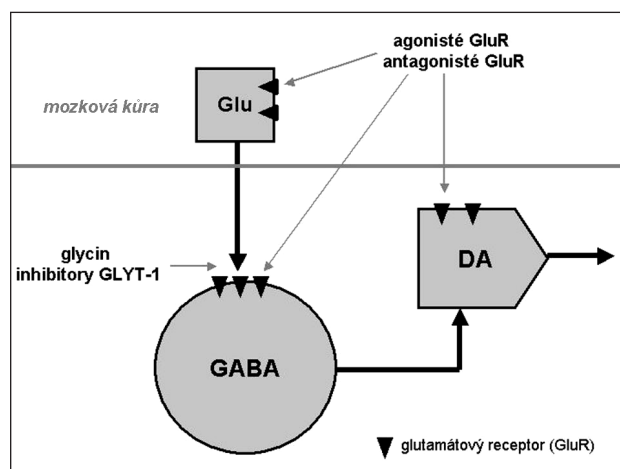
K přehlednému zhodnocení účinnosti agonistů NMDA receptoru (glycin, D-serin, D-cykloserin)

a ampakinu CX516 na schizofrenní symptomatiku byla provedena metaanalýza výsledků 18 krátkodobých studií, do kterých bylo zařazeno celkem 343 pacientů. U pacientů užívajících v augmentaci terapie antipsychotiky glycin a D-serin (n=132) došlo ke zlepšení negativní symptomatiky, D-cykloserin (n=119) byl na negativní symptomatiku méně účinný. U žádné z těchto látek nebyla prokázána účinnost na pozitivní symptomatiku ani klinicky významné zlepšení kognitivních funkcí [34].

Látky ovlivňující transport glycinu

Na účinek glycinu v CNS má vliv i jeho transport. Byly identifikovány dva tzv. glycinové transportéry, které patří mezi velkou skupinu neurotransmiterových transportérů závislých na sodíkových a chloridových iontech. Byly pojmenovány GLYT-1 a GLYT-2. Oba transportéry mají podobné kinetické a farmakologické vlastnosti, ovšem jejich distribuce je odlišná. GLYT-1 zajišťuje transport v gliových buňkách, zatímco GLYT-2 je primární neuronální transportér [25]. Distribuce glycinového receptoru je blízká distribuci mRNA kódující GLYT-1. Vyplavování i zpětná absorpce glycinu do glie je tedy přímo ovlivňována právě transportérem GLYT-1. V této souvislosti se zvýšil zájem o látky ovlivňující aktivitu GLYT-1, a tím i extracelulární hladinu glycinu v CNS. Tzv. inhibitory GLYT-1 stimulují hypofunkční NMDA glutamatergní receptory a modulují podkorovou dopaminergní neurotransmisi (obr. 2).

Mezi inhibitory GLYT-1 patří např. glycyldodecylamid (GDA) nebo látka ALX5407. Předmětem klinického zkoušení je ale především sarkosin (N-methylglycin). Sarkosin kromě inhibice GLYT-1 moduluje funkci transportérů zařazených do tzv. systému transportérů A, které modulují také transport glycinu a glutaminu. Perspektivou je využití



Obr. 2. Účinek látek ovlivňujících glutamátové receptory na vyplavování dopaminu ve striatu - schematická prezentace (podle Javitt, 2004).

(DA - dopaminergní neuron; GABA - GABAergní neuron; Glu, glutamatergní neuron)

inhibitorů GLYT-1 k ovlivnění funkce agonistů glycinového vazebného místa hypofunkčních NMDA receptorů u schizofrenie [25, 32]. Slibné jsou výsledky dvojité slepé placebem kontrolované studie, kdy byl sarkosin podáván v dávce 2 g p.d. pacientům se schizofrenií v augmentaci antipsychotické medikace. Ze souboru 38 pacientů byl sarkosin podáván celkem 17 pacientům, u kterých došlo ke klinicky významnému zlepšení pozitivní, negativní, kognitivní a všeobecné schizofrenní symptomatiky [32]. Teprve na počátku je výzkum modulaace extracelulárních hladin D-serinu v CNS prostřednictvím inhibice jeho transportu do glií.

Látky ovlivňující AMPA receptory

Další možností terapeutického ovlivnění dysfunkce glutamatergního systému u schizofrenie je využití látek pozitivně modulujících funkce ionotropních AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionát) receptorů, tzv. ampakinů. V klinické studii byl zkoumán účinek ampakinu CX516 v augmentaci terapie atypickými antipsychotiky u pacientů se schizofrenií. Výsledky pilotní placebem kontrolované studie na souboru 19 pacientů publikoval v roce 2001 Goff [11]. U pacientů se schizofrenií léčených klozapinem zaznamenal při podávání CX516 významné zlepšení kognitivních funkcí, především pozornosti a paměti. Nejsou zatím známy výsledky placebem kontrolované čtyřtýdenní studie probíhající na souboru 140 pacientů se schizofrenií, kterým je podáván v augmentaci terapie antipsychotiky (klozapin n=80, jiné antipsychotikum n=60) ampakin CX516 v dávce 900 mg p.d. Studie měla být ukončena v únoru 2005, výsledky nebyly zatím publikovány.

Antiglutamatergní látky

Látky inhibující vyplavování glutamátu mohou redukovat hyperglutamatergní důsledky dysfunkce NMDA receptorů. Vyplavování glutamátu může být inhibováno látkami blokujícími sodíkové a vápníkové kanály, látkami snižujícími hladinu draslíku, dále také toxiny, které brání fúzi vezikulů s presynaptickou membránou a agonisty presynaptických glutamatergních metabotropních receptorů [21].

Lamotrigin

Jednou z látek stabilizujících neuronální membrány, která inhibuje kortikální vyplavování glutamátu, je lamotrigin. Lamotrigin (3,5-diamino-6-[2,3-dichlorofenyl]-1,2,4-triazin) je antiepileptikum III. generace, jehož účinnost byla prokázána v terapii fokální epilepsie se sekundární generalizací. Výsledky dalších studií prokazují účinnost i v terapii a profylaxi některých afektivních poruch, zejména v terapii bipolární afektivní poruchy. Hlavním mechanismem účinku lamotriginu je inhibice uvolňování glutamátu a aspartátu stabilizací presynaptické membrány prostřednic-

tím inhibice a blokady presynaptických sodíkových kanálů závislých na úrovni depolarizačního napětí. Lamotrigin má stabilizační účinek na membrány neuronů také inhibicí a blokádou na napětí závislých P a N-typu vápníkových kanálů a účinkem na draslíkové kanály. Lamotrigin zvyšuje GABAergní neurotransmisi, neovlivňuje synaptickou plasticitu a v modelu celkové cerebrální ischemie vykazuje neuroprotektivní efekt. Lamotrigin v klinické studii u zdravých jedinců významně snižoval intenzitu pozitivních a negativních příznaků podobných schizofrenii i kognitivního deficitu navozených psychotomimetickým účinkem ketaminu [1]. Tento účinek lamotriginu je vysvětlován presynaptickým snížením vyplavování glutamátu a následným snížením aktivace postsynaptických non-NMDA receptorů v kortikálních oblastech. Anand tím prokázal, že látky snižující vyplavování glutamátu mohou redukovat hyperglutamatergní důsledky dysfunkce NMDA receptorů navozené jejich antagonisty jako jsou ketamin či fencyklidin.

Existují i další důkazy pozitivního účinku lamotriginu na schizofrenní symptomatiku. Dursun a Deakin podávali lamotrigin jako augmentaci stálé antipsychotické medikace klozapinem u pacientů se schizofrenií rezistentních na terapii po dobu 24 týdnů v dávce 100-300 mg p.d. Při augmentaci lamotriginem zaznamenali výrazný ústup psychotické symptomatiky (dle BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale) již během prvních 2 týdnů léčby. Naopak augmentace antipsychotické terapie topiramátem, antagonistou glutamatergních AMPA a kainátových receptorů, nevedla k významnému snížení skóru BPRS [6]. Tiihonen testoval účinnost lamotriginu na pozitivní schizofrenní symptomatiku v randomizované, placebem kontrolované, dvojité slepé, 12 týdnů trvající studii [30]. V augmentaci stávající antipsychotické terapie klozapinem podával lamotrigin v dávce 200 mg p.d. 34 pacientům s chronickou schizofrenií rezistentním na léčbu. Terapie lamotriginem byla výrazně účinnější v redukci pozitivních symptomů a všeobecných symptomů (dle PANSS – Positive and Negative Symptom Scale) ve srovnání s placebem. Nebyl zaznamenán signifikantní účinek na negativní symptomy. Augmentace léčby lamotriginem zlepšovala pozitivní symptomy především u pacientů se závažnější klinickou symptomatikou (celkový skór BPRS více jak 45). Výsledky zatím poslední studie účinku lamotriginu v augmentaci léčby klasickými a atypickými antipsychotiky publikovala Kremerová [26]. Do placebem kontrolované dvojité slepé studie zařadila 38 pacientů s rezistentní schizofrenií. Lamotrigin byl titrován do dávky 400 mg p.d. Došlo k významnému snížení intenzity pozitivní a všeobecné schizofrenní symptomatiky (dle PANSS) u pacientů léčených lamotriginem. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl účinku adjuvantní léčby lamotrigi-

nem mezi skupinou pacientů léčených klasickými antipsychotiky a skupinou pacientů léčených atypickými antipsychotiky.

ZÁVĚR

V souvislosti s rozšířením antipsychotik 2. generace v léčbě schizofrenie jsme schopni lépe ovlivnit specifické skupiny schizofrenních příznaků. Stále však existuje určité procento pacientů, u kterých přetrvává na léčbu rezistentní negativní symptomatika nebo kognitivní deficit. K objasnění této skutečnosti může přispět detailní poznání heterogenních příčin patologických procesů a s nimi spojených variant schizofrenního onemocnění. Důkaz účasti dysfunkce kortikolimbické glutamatergní neurotransmise v patofyziologii schizofrenie podporuje hypotézu o možném terapeutickém účinku látek ovlivňujících glutamatergní systém na schizofrenní symptomatiku. Chybí zatím definitivní zmapování role dysfunkce glutamatergní neuro-

transmise v patofyziologii schizofrenie. Ověřování účinnosti látek ovlivňujících glutamatergní systém probíhá zatím jen v augmentaci standardní léčby antipsychotiky a soubory pacientů jsou nevelké. Schází více dvojité slepých randomizovaných studií s ověřením účinnosti látek ovlivňujících tento systém nejen u většího počtu pacientů, ale také v monoterapii. Některé látky působící na glutamatergní systém by mohly v klinické praxi výrazněji terapeuticky ovlivnit zejména přetrvávání negativní schizofrenní symptomatiky a kognitivního deficitu jako nejčastějších příčin dlouhodobě zhoršeného fungování pacientů v sociální oblasti. Zlepšení výsledku léčby s využitím látek ovlivňujících glutamatergní neurotransmitterový systém může posilovat účinek psychoterapeutických a rehabilitačních intervencí a výrazně zlepšit kvalitu života pacientů.

Tento článek vznikl za finanční podpory z výzkumného záměru Patofyziologie neuropsychiatrických onemocnění a jejich klinické aplikace MSM 0021620816.

LITERATURA

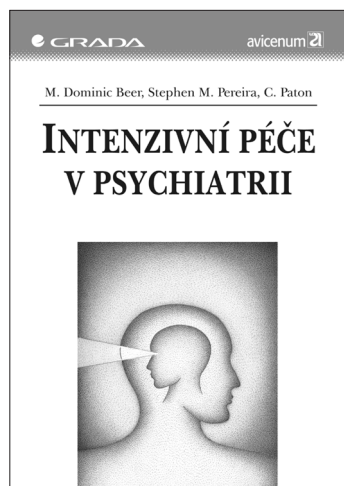
1. **Anand, A., Charney, D. S., Oren, D. A., Berman, R. M. et al.:** Attenuation of the Neuropsychiatric Effects of Ketamine With Lamotrigine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57, 2000, pp. 270-276.
2. **Carlsson, A., Hansson, L. O., Waters, N., Carlsson, M. L.:** A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 1999, (Suppl 37), pp. 2-6.
3. **Cascella, N. G. et al.:** D-cycloserine adjuvant therapy to conventional neuroleptic treatment in schizophrenia: an open-label study. *J. Neural. Transm. Gen. Sect.*, 95, 1994, pp. 105-111.
4. **Chessell, I. P. et al.:** D-cycloserine, a putative cognitive enhancer, facilitates activation of the N-methyl-D-aspartate receptor-ionophore complex in Alzheimer brain. *Brain. Res.*, 565, 1991, pp. 345-348.
5. **Crow, T. J.:** Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process. *BMJ*, 280, 1980, pp. 66-68.
6. **Dursun, S. M., Deakin, J. F. W.:** Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *Journal of Psychopharmacology*, 15, 2001, pp. 297-301.
7. **Emmett, M. R., Mick, S. J., Cler, J. A., Rao, T. S., Lyengar, S., Wood, P. L.:** Actions of D-cycloserine at the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor site in vivo. *Neuropharmacology*, 30, 1991, pp. 1167-1171.
8. **Evins, A. E., Skico, E., Posever, T. A., Tokar, R., Goff, D. C.:** D-Cycloserine added to risperidone in patients with primary negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 56, 2002, pp. 19-23.
9. **Goff, D. C., Tsai, G., Manoach, D. S., Coyle, J. T.:** A dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptic for negative symptoms in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 152, 1995, pp. 1213-1215.
10. **Goff, D. C., Tsai, G., Levitt, J., Skico, E., Manoach, D. S., Schoenfeld, D. A., Hayden, D. L., McCarley, R., Coyle, J. T.:** A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 1999, pp. 21-27.
11. **Goff, D. C., Leahy, L., Berman, I., Posever, T., Herz, L., Leon, A.C., Johnson, S. A., Lunch, G.:** A placebo-controlled pilot study of the ampakine CX516 added to clozapine in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21, 2001, pp. 484-487.
12. **Goff, D. C., Herz, L., Posever, T., Shih, V., Tsai, G., Henderson, D. C., Freudenreich, O., Evins, A. E., Yovel, I., Zhang, H., Schoenfeld, D.:** A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl.)*, 179, 2005, pp. 144-150.
13. **Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Hasegawa, H., Imai, K., Iyo, M.:** Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 2003, pp. 572-576.
14. **Henderson, G., Johnson, J. W., Ascher, P.:** Competitive antagonists and partial agonists at the glycine modulatory site of the mouse N-methyl-D-aspartate receptor. *J. Physiol. (Lond)*, 430, 1990, pp. 189-212.
15. **Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ermilov, M., Silipo, G., Shimoni, J.:** Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 1, 1998, pp. 131-135.
16. **Heresco-Levy, U., Ermilov, M., Shimoni, J., Shapira, B., Silipo, G., Javitt, D.C.:** Placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics, olanzapine, or risperidone in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159, 2002, pp. 480-482.
17. **Heresco-Levy, U., Kremer, I., Javitt, D. C., Goichman, R., Reshev, A., Blararu, M., Cohen, T.:** Pilot-controlled trial of D-cycloserine for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 5, 2002, pp. 301-307.

18. **Heresco-Levy, U., Ermilov, M., Lichtenberg, P., Bar, G., Javitt, D. C.:** High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 55, 2004, pp. 165-171.
19. **Heresco-Levy, U., Javitt, D. C.:** Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr. Res.*, 66, 2004, pp. 89-96.
20. **Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ebstein, R., Vass, A., Lichtenberg, P., Bar, G., Catinari, S., Ermilov, M.:** D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 57, 2005, pp. 577-585.
21. **Hons, J.:** Glutamatergní neurotransmise a její role v patofyziologii schizofrenie. *Čes. a slov. Psychiat.*, 100, 2004, s. 220-228.
22. **Iwainy, H.:** Mode of action, biotransformation and pharmacokinetics of antituberculosis drugs in animals and man. In Bartmann K. ed. *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer, 1988, pp. 124-133.
23. **Javitt, D. C., Zylberman, I., Zukin, S. R., Heresco-Levy, U., Lindenmayer, J. P.:** Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am. J. Psychiatry*, 151, 1994, pp. 1234-1236.
24. **Javitt, D. C.:** Glutamate as a therapeutic target in psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 9, 2004, pp. 984-87, 979.
25. **Javitt, D. C., Hashim, A., Sershen, H.:** Modulation of striatal dopamine release by glycine transport inhibitors. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2005, pp. 649-656.
26. **Kremer, I., Vass, A., Gorelik, I., Bar, G., Blanaru, M., Javitt, D. C., Heresco-Levy, U.:** Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol.*, 56, 2004, pp. 441-446.
27. **Olney, J. W., Labruyere, J., Price, M. T.:** Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science*, 244, 1989, pp. 1360-1362.
28. **Tamminga, C. A.:** Schizophrenia and glutamate. *Critical Reviews in Neurobiology*, 12, 1998, pp. 21-36.
29. **Thomas, J. W. et al.:** Glycine modulation of the phencyclidine binding site in mammalian brain. *Brain. Res.*, 442, 1988, pp. 396-398.
30. **Tiihonen, J., Hallikainen, T., Ryyanen, O. P., Repo-Tiihonen, E., Kotilainen, I., Eronen, M., Toivonen, P., Wahlbeck, K., Putkonen, A.:** Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol. Psychiatry*, 54, 2003, pp. 1241-1248.
31. **Tsai, G., Yang, P., Chung, L., Lange, N., Coyle, J. T.:** D-serine added to antipsychotics for treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 44, 1998, pp. 1081-1089.
32. **Tsai, G., Lane, H. Y., Yang, P., Chong, M.Y., Lange, N.:** Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 55, 2004, pp. 452-456.
33. **Tůma, I., Pérez, M.:** Farmakologické přístupy ke kognitivnímu deficitu u schizofrenie. *Remedia*, 14, 2004, s. 478-483.
34. **Tuominen, H. J., Tiihonen, J., Wahlbeck, K.:** Glutamatergic drugs for systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 72, 2005, pp. 225-234.
35. **Watson, G. B. et al.:** D-cycloserine acts as a partial agonist at the glycine modulatory site of the NMDA receptor expressed in *Xenopus* oocytes. *Brain. Res.*, 510, 1990, pp. 158-160.
36. **Wlaz, P., Baran, H., Loscher, W.:** Effect of the glycine/NMDA receptor partial agonist, D-cycloserine, on seizure threshold and some pharmacodynamic effects of MK-801 in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 257, 1994, pp. 217-225.

Dodáno redakci: 12. 10. 2005

Po skončení recenzního řízení: 7. 12. 2005

MUDr. Jaromír Hons
*Psychiatrická klinika LF UK a FN
 Sokolská 581
 500 05 Hradec Králové
 e-mail: honsj@lfhk.cuni.cz*



INTENZIVNÍ PÉČE V PSYCHIATRII

Beer M. D., Pereira S. M., Paton C.

Kniha anglických autorů podává komplexní pohled na systém psychiatrické intenzivní péče v zemích Spojeného království se zvláštním zřetelům zejména na její forenzní a etické aspekty. Jednotlivé části publikace se věnují terapeutickým intervencím, zhodnocením a zvládnutím rizik, struktuře a vedení jednotek intenzivní psychiatrické péče. Podrobně jsou probírány otázky psychologického a psychofarmakologického přístupu k pacientům s akutně vzniklým neklidným chováním a otázky návazné dlouhodobé péče. Je diskutována účelnost postupů využívajících fyzické omezení nemocných. Publikace přináší též mnoho zajímavých podnětů, které mohou sloužit i jako podklady pro tvorbu národních standardů odborných postupů v této oblasti.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-0363-7, 304 stran, cena 490 Kč.

Publikaci můžete objednat na adrese: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz