

Psychiatrie pro praxi

2019

1E

www.solen.cz | www.psychiatriepropraxi.cz | ISSN 1213-0508 | Ročník 20 | 2019

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Game over aneb děti chycené v síti

L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví

**Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamu
k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích**

SDĚLENÍ Z PRAXE

Dextrometorfan – psychotropní látka v rukou dětí a adolescentů

Autokastrace jako závažný projev schizofrenie

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

Časopis je indexován
v Bibliographia Medica
Čechoslovaca a v EMcare.



SLOVO ÚVODEM

Vážení a milí čtenáři,
opět jsme pro Vás připravili rozšířenou elektronickou verzi časopisu Psychiatrie pro praxi.

Doplňuje tištěnou verzi – nabízí Vám další články.

Pěkné čtení Vám přeje

redakce časopisu Psychiatrie pro praxi

V dalších číslech...



... co v tištěném časopisu nenajdete

- ▶ bonusové články
- ▶ abstrakta z kongresů
- ▶ celé prezentace...

... a co papír neumí

- ▶ videa z kongresů
- ▶ vyhledávání v článcích
- ▶ odkazy na web...

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

- 3** MUDr. Bc. Daniela Zmeškalová, Ph.D.
Game over aneb děti chycené v síti

- 10** MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.,
prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc.
**L-tryptofan – složka potravy působící
na duševní zdraví**

- 17** PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., Mgr. Jan Elbl,
doc. Mgr. Jan Muselík, Ph.D.,
doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D.,
doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.
**Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím
obsahem diazepamu k léčbě závislosti
na benzodiazepinech a Z-hypnoticích**

SDĚLENÍ Z PRAXE

- 24** MUDr. Gabriela Rábová, MUDr. Jiří Podlipný, Ph.D.,
PharmDr. Eliška Lacinová, MUDr. Lucia Kovářová,
doc. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.

Dextrometorfan – psychotropní látka v rukou dětí a adolescentů

- 30** MUDr. Jakub Baron, MUDr. Rostislav Kuldan,
MUDr. Jana Bocková
Autokastrace jako závažný projev schizofrenie



Game over aneb děti chycené v síti

MUDr. Bc. Daniela Zmeškalová, Ph.D.

Klinika psychiatrie, LF UP a FN Olomouc

Moderní technologie se staly běžnou součástí každodenního života a do dětských rukou se dostávají často již v kojeneckém období. Nadměrné používání chytrých telefonů, tabletů či počítačů s sebou nese negativní důsledky včetně rizika ohrožení zdravého vývoje a duševního zdraví (MKN-11 nově zařadila duševní poruchu Gaming disorder). Otázkou není, zda moderní technologie používat, či nepoužívat, ale kdy, jaká pravidla používání nastavit a jak být dítěti dobrým průvodcem. Od pediatriků se očekává, že budou včas rodiče a děti edukovat o možných rizicích digitálních technologií a preventivních opatřeních při možném rozvoji technologické závislosti – o tom, že je vhodné omezovat čas strávený u obrazovek, volit přiměřený obsah sledovaného materiálu a zajistit optimální způsoby rodičovské intervence.

Klíčová slova: digitální technologie, počítačové hry, závislost, internet.

Game over – children caught in the net

Digital technologies have become a regular part of everyday life and children meet them already during infancy. Excessive use of smartphones, tablets or computers has negative consequences, including the risk of pathological development and causing mental health problems (gaming disorder is already described in ICD-11). There is no question whether children should or shouldn't use modern technology, but when, and how to set the rules of use and how to be a good guide. Pediatricians are expected to know when and how to talk to families and children in order to reduce the potential risks of over-exploiting technology and to prevent the development of technological addiction – it is desirable to limit the screen time, to choose the appropriate content and to ensure optimal ways of parental intervention.

Key words: digital technology, computer games, addiction, internet.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Bc. Daniela Zmeškalová, Ph.D, daniela.zmeskalova@fnol.cz

Klinika psychiatrie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci, Fakultní nemocnice Olomouc

Klinika psychiatrie, I. P. Pavlova 6, 775 20

Převzato z: Pediatr. praxi. 2018; 19(6): 317–321

Článek přijat redakcí: 1. 9. 2018

Článek přijat k publikaci: 25. 9. 2018



14letému Vojtovi se zhoršil školní prospěch. Rodiče říkají, že s nimi v poslední době už vůbec není, nechce chodit ven, veškerý čas tráví doma sám ve svém pokojíčku, dlouho do noci hraje počítačové hry, brouzdá na sociálních sítích, nebo se dívá na videa na youtube. Často si ani nepřijde pro večeři, sprchování a večerní hygienu považuje za ztrátu času. Ráno bývá nevyspalý, unavený, někdy zaspí a chodí do školy pozdě. Ačkoliv se rodiče opakovaně snažili, Vojta žádná pravidla ohledně počítače dodržovat nechce, v posledním roce se nestalo, že by některý den na počítači nebyl. Ve škole je šikanovaný, ve třídě nemá žádného kamaráda. Vojta říká, že jediné, co mu jde, jsou počítačové hry, že jediné kamarády má na internetu, a že ti všichni hrají, že když on nějaký den nebude na počítači, tak je ztratí.

Počátek 20. století se nesl v duchu mediálního rozmachu s prvním rozhlasovým přenosem a zahájením televizního vysílání. Necelých sto let vývoje a tradiční média s jednosměrným přenosem, která umožňovala pasivní příjem informací, se přetvořila na moderní technologie podporující maximální interaktivitu a sociální zapojení, kdy se na tvorbě obsahu uživatelé aktivně podílejí. Digitální technologie nabízejí okamžitý přístup k zábavě, informacím, znalostem, sociálnímu kontaktu a marketingu. Chytré telefony, herní konzole, DVD a MP3 přehrávače, notebooky, tablety, kapesní elektronické interaktivní hračky – domácí zvířátka... Značně se také proměňuje využívání médií. V sedmdesátých letech se u pravidelného sledování televizního vysílání objevovaly děti čtyřleté, v současnosti se setkávají s digitálními médii už děti čtyřměsíční. Zkušenost s mobilním telefonem má 92 % ročních dětí a většina dvouletých dětí používá mobilní telefon každý den (1). Tablety a chytré telefony se tak stávají moderní verzí dudlíku, když je potřeba dítě zabavit, uklidnit, odvést pozornost, aby měl rodič čas, nebo aby se mohl sám věnovat svému chytrému telefonu... Řada rodi-

čů tak činí s vnitřním přesvědčením, že brzké seznamování s moderními technologiemi je pro děti prospěšné. I v tomto případě ale platí „dobrý sluha – zlý pán“ a ruku v ruce s vývojem jde i problematika patologického používání. Databáze odborných biomedicínských článků Pubmed nabízí první článek o závislosti na TV již z roku 1956, k první zmínce o závislosti na videohrách odkazují články do osmdesátých let. Do klasifikace duševních nemocí se problematika nadměrného hraní internetových her dostala v roce 2013 (DSM-5) a od června 2018 je součástí anglické verze MKN-11.

Stovky mobilních aplikací a počítačových programů se vnucují rodičům s nabídkou zajištění maximálního rozvoje dítěte, zlepšení myšlení, řeči a naučení se spousty nových dovedností. Vývojová psychologie podpořená současnými studiemi má však vcelku jasno. Aplikace mohou mít určitý potenciál při učení a rozvíjení některých dovedností. Nicméně minimálně v raném věku do 2 let je pro přiměřený vývoj dítěte nezbytné praktické zkoumání světa („hands-on“) a sociální interakce s důvěryhodnou blízkou osobou (2).

Batolata ve věku 15–24 měsíců mají značně omezenou schopnost učit se novým dovednostem čistě z obrazovky. K tomu, aby uměla využít v praxi to, co viděla na videu, potřebují přítomnost dospělého průvodce, který jim vysvětluje okolnosti a podněcuje je k aktivitě (3). Při sledování některých interaktivních programů se však již děti mladší dvou let dokážou nové dovednosti naučit – např. opakovat prvky ze znakového jazyka (4) nebo manipulovat s hrníčky určitým způsobem podle zadání (5). Mozek prochází v prvních třech letech života největším vývojem a v tomto období je také mimořádně zranitelný. Mezi rizika používání technologií v raném věku patří např. opožděný vývoj řeči nebo narušený spánek. Opožděný vývoj expresivní řeči byl popsán v kanadské studii kojenců do 2 let věku,



kteří používali tablet 30 minut denně (6). Batolata, která v britské studii denně používala dotykové obrazovky, měla kratší délku spánku a usínala později (předpokládá se podíl vlivu vyzařovaného modrého světla, které potlačuje tvorbu melatoninu, a mimo jiné i obsah her, které mohly děti nabudit) (7).

Rizika související s používáním technologií však pokračují i mimo batolecí věk. Chytrý telefon vlastní v Evropě 98 % internetových uživatelů ve věku 16–20 let (8). 24 % adolescentů je trvale připojených k internetu (9) a 50 % adolescentů pociťuje závislost na svém chytrém telefonu (10). Nadměrné sledování TV (více než 2 hodiny denně) u středoškoláků vykazovalo souvislost s vyšším rizikem deprese, úzkosti a opozičního chování, v případě hraní počítačových her i v malém rozsahu pak byla popsána asociace s častějšími sebevražednými myšlenkami (11).

Výhody a nevýhody hraní počítačových her

Hraní počítačových her rozvíjí celou škálu dovedností (12) – umožňuje rozvíjet logiku, postřeh, orientaci ve složité situaci, koordinaci očí a rukou, vizuoprostorové dovednosti, koncentraci, plánování, řešení problémů. Edukační hry učí specifické znalosti a dovednosti. Hry se zapojením fyzické aktivity mohou zlepšovat úroveň fyzické kondice. Prosociálně orientované hry zvyšují empatii a chuť pomáhat, mohou snižovat agresivitu.

Na druhou stranu technologie poskytují pouze zprostředkovanou, virtuální zkušenost. Vystavování se moderním technologiím v raném věku zpomaluje vývoj expresivní řeči, zhoršuje poruchy pozornosti, pasivita podporovaná technologiemi omezuje rozvoj dětské představivosti. Násilné hry zvyšují agresivní myšlenky, pocity a chování; desenzitizují hráče k násilí,

snižují empatii a chuť pomáhat. Formou počítačové hry se děti dozvídají nepravdivé či nevhodné informace – hry obsahují násilí, projevy sexuality, rasových a genderových stereotypů, nadužívání alkoholu a drog. Tato častá témata her jsou dětmi považována za typická, bezpečná, přijatelná, a formují názory a morální postoje dětí. Reklamní kampaně (alkohol, rychlé občerstvení, hračky) cílí na hráče, obzvláště zranitelnými jsou pak dětské hráči. Čas u tabletu nebo počítače podněcuje sedavý životní styl, který zvyšuje riziko obezity; děti tráví více času uvnitř místo venku. Dítě, které si hraje na tabletu, má menší příležitost být společně s rodinnými členy, přičemž tyto interakce jsou klíčové pro správný emoční rozvoj. Technologie mají návykový charakter, dochází k trvalým změnám na mozku (13).

Poruchy související s hraním her v klasifikaci DSM-5 a MKN-11

Poslední vydání Diagnostického a statistického manuálu DSM-5 (14) zařadilo Poruchu hraní internetových her do rubriky onemocnění určených k dalšímu zkoumání. Pracovní skupina DSM-5 vyzdvihuje podobnosti mezi hraním internetových her, patologickým hráčstvím hazardních her a poruchami užívání látek. Porucha hraní internetových her se projevuje nadměrným a dlouhodobým hraním online her, typicky skupinových. Klíčovou motivací se zdá být týmový aspekt těchto her. Soupeření mezi skupinami hráčů vede k vytváření komplexní a strukturované aktivity doprovázené sociální interakcí.

MKN-11 (resp. zatím anglická verze ICD-11, která v ČR vstoupí v platnost 1. 1. 2022) (15) hovoří o vzorci herního chování s přetrvávajícími či opakujícími se epizodami hraní počítačových her nebo videoher online či offline, které vede k výraznému narušení osobních, rodinných, sociálních, vzdělávacích, profesních nebo jiných významných oblastí fungování. Tento



vzorec chování se vyskytuje nejméně po dobu 12 měsíců, ale může být i kratší dobu, pokud jsou splněna všechna diagnostická kritéria a příznaky jsou závažné. MKN-11 vyžaduje pro dg. 6C51 Gaming disorder („porucha hraní her“) naplnění tří kritérií:

- narušení kontroly nad hraním (začátek, frekvence, intenzita, trvání, ukončení, kontext)
- hraní her se stává prioritou před jinými zájmy a denními činnostmi
- pokračování v hraní i přes výskyt negativních důsledků.

Dochází k rozvoji kognitivních a behaviorálních příznaků, které vedou k zanedbávání jiných aktivit, běžných povinností doma, ve škole či v zaměstnání a častému opomíjení jídla a spánku. Mezi rizikové faktory jednoznačně patří dostupnost počítače s připojením k internetu, období adolescence a mužské pohlaví. Nutkavé hraní postupně vede k omezení sociálních, studijních a rodinných aktivit. Funkčním důsledkem může tedy být nedokončení školy, ztráta zaměstnání či ztráta partnerského vztahu.

A co když jsou to rodiče, kdo užívají moderní technologie nadměrně...

Rodičovské chování vede k nápodobě. V rodinách, kde rodiče nadměrně užívají internet a chytré telefony, tyto technologie nadužívají i jejich děti. Navíc dochází k častému narušení vztahu mezi rodičem a dítětem. Dochází ke snížení rodičovské citlivosti na podněty ze strany jejich dětí (16) a omezuje se reciproční interakce (17), kdy je rodič pro dítě „odpojený“ a dítě tak má možnost se buď pasivně podřídit, nebo se pokusit upoutat pozornost rodiče zlobením (18).

Phubbing

Phubbing je takové chování, kdy při setkání s jinou osobou ji jedinec částečně nebo zcela ignoruje a upřednostňuje svůj mobilní telefon, na kterém hraje hry nebo brouzdá po sociálních sítích. (Slovo bylo vytvořeno spojením anglických slov phone – telefon a snubbing – ignorování.) Phubbing lze považovat za alternativu k poruše hraní internetových her (Internet Gaming Disorder) a je tedy projevem závislosti na chytrém telefonu a internetu (19). Nebezpečnou vlastností tohoto chování je jeho určitá míra nakažlivosti. Tolerováním se totiž phubbing stává sociální normou a osoba zpočátku takto ignorovaná začne taktéž při kontaktu s druhými telefon nadměrně užívat. Navíc vede k nižšímu pocitu sociální pohody, zvyšuje prožívání závidi, snižuje pocit blízkosti s druhou osobou, dochází k morálnímu narušení vhodné etikety týkající se používání telefonů.

Doporučení Americké akademie pediatriů (AAP) aktualizované roku 2016

Americká akademie pediatriů doporučuje pediatriům, o čem a kdy s rodinami hovořit, a také jaká jsou doporučení pro jednotlivé věkové kategorie dětí (20).

Doporučení pro pediatriu:

- Začněte s dětmi a jejich rodiči mluvit o užívání moderních technologií včas.
- Edukujte rodiče o vývoji mozku v raném věku a o tom, že je pro dítě důležitá hra praktická a zážitková („hands-on“), nestrukturovaná, sociální. Ta dítěti pomáhá s vytvářením jazyka, rozvojem kognitivních a sociálně-emočních dovedností.



- Pomozte rodičům rozumět, že děti se potřebují učit sebeovládání a podpořte rodiče ve stanovování limitů nadužívání čehokoliv včetně moderních technologií.

Doporučení pro rodiče

- Rodiče by s dětmi měli mluvit o bezpečnosti, včetně toho, jak se chovat s respektem k ostatním na internetu i jinde.
- **0–18 měsíců** – Vyvarujte se používání veškerých technologií kromě videohovorů.
- **18–24 měsíců** – Chcete-li své děti začít seznamovat s digitálními technologiemi, volte vysoce kvalitní programy a sledujte je spolu se svými dětmi, abyste jim pomohli porozumět, co sledují.
- **2–5 let** – Max. 1 hodina denně, vybírejte kvalitní programy a sledujte je spolu s dětmi, abyste jim pomohli porozumět, co sledují, a jak to využít v běžném životě.
- **6 let a více** – Stanovte limity na čas strávený s technologiemi. Zajistěte, aby technologie nezaplňovaly čas dětí určený ke spánku, fyzické aktivitě a jiným zdravotně důležitým činnostem. Určete období rodinných chvil, kdy se technologie nepoužívají (společná večeře, jízda v autě), a taktéž zóny – domácí místnosti (např. ložnice).

Kalkulačka

Mediální technologie by měly sloužit lidem, vycházet z rodinných hodnot a rodičovského výchovného přístupu. Když se využívají promyšleně a přiměřeně, mohou každodenní život zlepšovat. Při nevhodném používání mohou omezovat mnoho důležitých činností, jako např. přímou komunikaci, rodinný čas, hru venku, cvičení, spánek. Přístup rodin s dětmi mladšího

školního věku k digitálním technologiím hodnotila mezinárodní studie, které se účastnily také české rodiny (21). Ukázalo se, že rodiče takto malých dětí mají tendence podceňovat rizika vzniku závislostního chování a opomíjejí nastavování pravidel využívání digitálních technologií, ačkoliv by právě děti již v tomto věku mohly profitovat z větší podpory a intervencí rodičů.

Americká akademie pediatriů doporučuje vytvořit si plán pro rodinné používání technologií, díky kterému je snadnější si uvědomit, kdy se digitální technologie skutečně používají k dosahování cílů. K tvorbě časového plánu nabízí tuto jednoduchou kalkulačku (22):

Den má 24 hodin. Sečtěte počet hodin pro každou z níže uvedených činností a odečtěte od 24. Vypočtený čas určuje počet hodin, které zbývají na moderní technologie.

- délka spánku (*např. ve věku 1,5–2 roky 11–14 hod, ve věku 2–5 let 10–13 hod, ve věku 6–12 let 9–12 hod, ve věku 13–18 let 8–10 hod*)

- čas na jídlo

- čas na osobní hygienu

- čas na sport a fyzickou aktivitu (*alespoň 1 hodina denně*)

- společný rodinný čas

- volný čas na hraní

- jesle, školka, škola

U dětí 2–5 let navíc:

- odpolední volnočasové aktivity

U dětí 6–18 let navíc:

- domácí úkoly, učení

- čtení

- domácí povinnosti



Tvorba domácích pravidel

Nastavení denního programu s přiměřeným využíváním moderních technologií pro různé věkové kategorie může být pro rodiče komplikované. Americká akademie pediatriů nabízí interaktivní plánovač k tvorbě domácích pravidel s otázkami a možnostmi odpovědí (23):

Kdy nebudeme používat digitální technologie:

- v autě (*kromě dlouhých cest*)
- během chvil s rodinou – rodinný čas je tehdy, kdykoliv je rodina pohromadě, nebo se určí konkrétní časy třeba po cestě do školy
- během jídla (*brání interakci mezi členy rodiny, souvisí s rozvojem obezity*)
- hodinu před spaním a v noci (*může narušovat spánek; při večerním používání technologií je vhodné ztlumit jas obrazovky, nehrát nebo nesledovat pořady, které jsou intenzivní nebo strašidelné; během noci mohou vibrace a zvuková upozornění narušovat spánek*)

Ve věku 6-18 let navíc:

- při přecházení ulice
- během psaní domácích úkolů
- ve škole.

Ve kterých zónách/místnostech doma nebudeme používat mobilní telefony a TV?

Kde bude probíhat nabíjení přes noc? (v kuchyni, ložnici rodičů...)

Když omezíme čas strávený s digitálními technologiemi, budu mít víc času na:

- knihy, chození do knihovny

- být venku
- spánek
- kamarády
- zájmy, které mám rád
- stolní hry, kreativní činnosti.

Americká akademie pediatriů doporučuje rodičům, aby si zjišťovali podrobnosti o hrách, které jejich děti hrají – uvádí příklad webu www.commonsensemedia.org. Některé české webové stránky se věnují herním recenzím, doporučují vhodný věk, rizika dané hry, a také nabízejí příklady možných navazujících aktivit, o čem si v souvislosti s počítačovou hrou s dítětem povídat, jak propojit herní prostředí s reálnou hrou. Z těchto webů vybírám dva, kde je možné si ověřit základní údaje o vhodných počítačových hrách - www.hrajemesichytre.cz, www.jakouhru.cz.

Závěr

Moderní technologie usnadňují život a v dnešní době jejich každodenní používání považuje většina lidí za neodmyslitelnou součást běžného standardu. Nicméně, nadměrné používání mobilů, tabletů či počítačů s sebou nese negativní důsledky, ať už v rovině společenské, školní/pracovní nebo dokonce jako ohrožení duševního zdraví. Děti velmi přesně kopírují, co vidí u rodičů a v okolí. Jejich vývoj je více ohrožen možnými negativními důsledky. Otázkou není, zda používat či nepoužívat moderní technologie, ale umět nastavit pravidla jejich používání a být dítěti dobrým průvodcem.



LITERATURA

1. Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, et al. Exposure and use of mobile media devices by young children. *Pediatrics*. 2015; 136(6): 1044–1050.
2. Barr R. Memory constraints on infant learning from picture books, television, and touchscreens. *Child Dev Perspect*. 2013; 7(4): 205–210.
3. DeLoache JS, Chiong C, Sherman K, et al. Do babies learn from baby media? *Psychol Sci*. 2010; 21(11): 1570–1574.
4. Dayanim S, Namy LL. Infants learn baby signs from video. *Child Dev*. 2015; 86(3): 800–811.
5. Calvert SL, Richards MN, Kent CC. Personalized interactive characters for toddlers' learning of seriation from a video presentation. *J Appl Dev Psychol*. 2014; 35(3): 148–155.
6. Ma J, van den Heuvel M, Maguire J, et al. Is handheld screen time use associated with language delay in infants? In *Proceedings of the Pediatric Academic Societies Meeting*, San Francisco, CA, USA, 2017.
7. Cheung CHM, Bedford R, Saez De Urabain IR, et al. Daily touchscreen use in infants and toddlers is associated with reduced sleep and delayed sleep onset. *Scientific Reports* [online]. 2017; 7:46104. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5390665/>
8. GlobalWebIndex Q2 2017. [online]. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z <https://blog.globalwebindex.com/chart-of-the-day/98-percent-of-gen-z-own-a-smartphone/>
9. Lenhart A. *Teens, Social Media & Technology Overview 2015*. Washington, DC: Pew Internet and American Life Project; 2015
10. Felt LJ, Robb MB. *Technology Addiction: Concern, Controversy, and Finding a Balance*. San Francisco, CA: Common Sense Media; 2016. [online]. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z <https://www.commonsensemedia.org/research/technology-addiction-concern-controversy-and-finding-balance>
11. Liu M, Ming Q, Yi J, Wang X, Yao S. Screen Time on School Days and Risks for Psychiatric Symptoms and Self-Harm in Mainland Chinese Adolescents. *Frontiers in Psychology*. 2016; 7: 574. doi:10.3389/fpsyg.2016.00574.
12. McPake J, Plowman L, Stephen C. The technologisation of childhood? Young children and technology in the home. *Children and Society*. 2010; 24(1): 63–74.
13. Weinstein A, Lejoyeux M. New developments on the neurobiological and pharmacogenetic mechanisms underlying internet and videogame addiction. *Am J Addict*, 2015; 24: 117–125.
14. Raboch, J, Hrdlička M, Mohr P, et al. *DSM-5: diagnostický a statistický manuál duševních poruch*. Praha: Hogrefe - Testcentrum, 2015.
15. ICD 11 [online]. [cit. 31-7-2018]. – Dostupné z <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
16. Golen RP, Ventura AK. What are mothers doing while feeding their infants? Exploring the prevalence of maternal distraction during infant feeding interactions. *Early human development*. 2015; 91(12): 787–791.
17. Radesky JS, Kistin CJ, Zuckerman B, et al. Patterns of mobile device use by caregivers and children during meals in fast food restaurants. *Pediatrics*, 2014; 133(4), 843–849.
18. Kildare CA, Middlemiss W. Impact of parents mobile device use on parent-child interaction. *Computers in Human Behavior* 2017; 75: 579–593.
19. Chotpitayasunondh V, Douglas KM. The effects of „phubbing“ on social interaction. *J Appl Soc Psychol*. 2018; 48: 304–316.
20. American Academy of Pediatrics Announces New Recommendations for Children's Media Use. [online]. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z <https://www.aap.org/en-us/about-the-aap/aap-press-room/Pages/American-Academy-of-Pediatrics-Announces-New-Recommendations-for-Childrens-Media-Use.aspx>
21. Chaudron S. et al. Rules of Engagement: Family Rules on Young Children's Access to and Use of Technologies. In: Danby S., Fleer M., Davidson C., Hatzigianni M. (eds) *Digital Childhoods. International Perspectives on Early Childhood Education and Development*. [online]. Vol 22. Springer, Singapore, 2018. [cit. 30-9-2018]. Dostupné z https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-10-6484-5_9
22. Media time calculator. [online]. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z <https://www.healthychildren.org/English/media/Pages/default.aspx#calculator>
23. Family media plan. [online]. [cit. 31-7-2018]. Dostupné z www.healthychildren.org/MediaUsePlan



L-tryptofan – složka potravy působící na duševní zdraví

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vilím Šimánek, DrSc.²

¹Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc

²Ústav lékařské chemie a biochemie LF UP, Olomouc

L-tryptofan je esenciální aminokyselina, kterou člověk získává z potravin. V organismu je součástí řady bílkovin. Kromě této role je L-tryptofan substrátem pro syntézu serotoninu a dalších neurotransmiterů v mozku a trávicím ústrojí. Článek je přehledem o použití L-tryptofanu ke zvýšení hladiny serotoninu v mozku a tím ke zlepšení nálady, smyslových schopností a sociálního chování.

Klíčová slova: L-tryptofan, dieta, metabolity, 5-hydroxytryptofan, serotonin, poruchy nálady, chování.

L-tryptofan – a nutraceutical with impact on mental health

L-tryptophan is an essential amino acid of the human diet. Apart from its incorporation into body proteins, L-tryptophan is the precursor of serotonin and other neurotransmitters in the brain and gastro intestinal tract. This brief overview covers the role of L-tryptophan in brain serotonin synthesis as an important factor in mood, cognition and social behaviour.

Key words: L-tryptophan, nutrition, metabolites, 5-hydroxytryptophan, serotonin, mood disorder, behaviour.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., dana.kamaradova@fnol.cz

Klinika psychiatrie, Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Převzato z: Med. praxi 2018; 15(1): 38–42

Článek přijat redakcí: 10. 1. 2018

Článek přijat k publikaci: 28. 1. 2018



Úvod

Profylaxe biologicky aktivními složkami potravin (nutraceutiky) s pozitivním vlivem na celkový zdravotní stav lidského organismu se stává součástí životního stylu (ŽS) člověka 21. století. Do ŽS rovněž patří způsoby chování, projevu, řešení vztahů a zvyklostí individuálních pro jednu osobu nebo společné pro skupinu lidí. Vhodně zvolená denní dieta obsahuje nutraceutika, která mají klinicky prokazatelný vliv na kvalitu spánku, smyslových vlastností, nálady a sociální chování člověka. Jsou to sloučeniny nebo jejich metabolity působící v organismu jako neurotransmitery. Esenciální aminokyselina L-tryptofan (L-trp) je jedním z nutraceutik, které je prekurzorem několika neurotransmiterů (1, 2). Jeho metabolity serotonin, melatonin, tryptamin, kynurenin a niacin (vitamin B3) mají svou fyziologickou funkci i terapeutické indikace. Změny v jejich koncentraci ovlivňují některé neurologické projevy, zánětlivé procesy a mají vliv na imunitní ochranu organismu. L-tryptofan je nabízen jako doplněk stravy pro zvýšení koncentrace serotoninu s pozitivním vlivem na náladu, zdravý spánek, smyslové funkce a pro snížení závislosti na konzumaci cukru. Na trhu jsou také kombinace L-trp s extraktem ze semen africké rostliny *Griffonia simplicifolia*, který obsahuje 5-hydroxytryptofan (5-Htrp, metabolit L-trp), nebo s melatoninem. Obě tyto sloučeniny nejsou v České republice jako doplňky stravy volně prodejné. L-trp a 5-Htrp nezískaly od Evropské agentury pro bezpečné potraviny (EFSA) pro výše uváděné indikace zdravotní tvrzení (3, 4).

Tento článek je stručným přehledem fyziologických funkcí volného L-tryptofanu, biologické aktivity některých jeho metabolitů, odpovědi organismu na nedostatečný příjem L-trp a jeho nízkou koncentraci v krvi a serotoninu v mozkové tkáni. Na základě publikovaných výsledků klinic-

kých zkoušek je hodnocena účinnost užívání L-trp ve formě doplňku stravy u reaktivní deprese, poruch spánku a negativního sociálního chování.

L-tryptofan – biodostupnost a transformace na serotonin

L-tryptofan je jednou z 20 aminokyselin obsažených v rostlinných a živočišných bílkovinách. V tabulce 1 je uvedeno několik potravin s vyšším obsahem L-tryptofanu a aminokyselin, které mají vliv na jeho transport přes hematoencefalickou bariéru (HEB). Doporučený denní příjem L-trp pro člověka o hmotnosti 80 kg je udáván v množství 278 až 476 mg. V organismu je většina L-trp využita v játrech k syntéze bílkovin. Fyziologický metabolismus volného L-trp v játrech, enterochromafinních buňkách střevní sliznice a mozkové tkáni je schematicky znázorněn na obrázku 1. Následující text je zaměřen na L-tryptofan jako prekurzor serotoninu (5-hydroxytryptaminu, 5-HT), neuromediátoru regulujícího některé gastrointestinální a neurologické funkce. Na serotonin se metabolizuje asi 1 % celkové koncentrace volného L-tryptofanu v krvi (2). V trávicím ústrojí je L-trp transformován na 5-hydroxytryptofan (5-HTP) za katalýzy L-tryptofanhydroxylázou¹ (THP1). Dekarboxylací 5-HTP katalyzovanou dekarboxylázou L-aromatických aminokyselin vzniká serotonin, který reguluje kontrakce a peristaltiku hladkého svalstva. Do mozkové tkáně je L-trp transportován přes hematoencefalickou bariéru spolu s vyššími neutrálními L-aminokyselinami (LNAA) a to L-leucinem, L-izoleucinem, L-valinem, L-fenylalaninem a L-tyrosinem. Transport L-trp a LNAA přes HEB je regulován transportérem L-aminokyselin¹ (LAT1). Množství L-trp, které projde přes HEB, je závislé na poměru koncentrací L-trp a LNAA. V mozku je L-tryptofan transformován na serotonin stejnou sekvencí reakcí jako v enterochromafinních buňkách (obrázek 1). Na rozdíl od buněk střevního

Tab. 1. *L-tryptofan a L-aminokyseliny, soutěžící v transportu přes hematoencefalickou bariéru, v některých druzích potravin. Poměr L-trp/LNAA je ukazatelem biodostupnosti volného L-tryptofanu pro syntézu serotoninu v mozku (1)*

Potravina	Množství	L-trp (mg)	LNAA* (mg)	L-trp/LNAA
Krůtí maso	500 g	451	10 457	0,043
Kuřecí maso	500 g	261	5 634	0,046
Mléko 4,5 %	1 000 ml	732	8 989	0,081
Mléko 2 %	1 000 ml	551	12 516	0,044
Tuňák (konzerva)	100 g	1571	35 268	0,045
Čokoláda 70 %	100 g	60	983	0,061
Arašídý	100 g	216	5 241	0,041
Banány	1 kus	11	237	0,046
Jablka	1 kus	2	70	0,029

* – LNAA; L – leucin; L – izoleucin; L – valin; L – fenylalanin; L – tyrosin

epitelu, tvorbu 5-HTP katalyzuje isoenzym THP2. Pro 5-hydroxytryptofan, ne však pro serotonin, je hematoencefalická bariéra oboustranně propustná. V mozku je serotonin prekurzorem dalších neurotransmiterů jako např. melatoninu a tryptaminu. Serotonin je klíčovou molekulou pro etiologii deprese, změny nálady a sociálního chování u člověka. Metabolitem serotoninu, vylučovaným ledvinami, je kyselina 5-hydroxyindoloctová.

Strach, úzkost, smutek, negativní nálada a asociální chování

Se strachem či úzkostí se většina lidí potýká každý den. Jedná se o běžné emoce, které patří k životu a neznamenaají vždy patologický stav. Strach je emoce vznikající v reakci na konkrétní nebezpečí. Na rozdíl od

úzkosti jsou lidé schopni pojmenovat objekt svého strachu (např. pavouci, výšky, cestování autobusem apod.). Úzkost je obtížněji uchopitelná, bývá pocítována bez jasně definovaného vyvolávajícího faktoru. Jak strach, tak úzkost jsou doprovázeny řadou somatických příznaků. Tyto často obtěžují víc než psychická komponenta. Úzkost je spojená zejména s aktivací autonomního nervového systému (5). Sympatikus stojí např. za pocity palpitace, tachykardie, pocity dušení, nauzeou, zvracením, návaly horka a chladu, pocity derealizace a depersonalizace (6). Aktivita parasympatiku má pak za následek pocity nucení na močení či defekaci (7). Stížnosti na právě tyto symptomy mohou vést nemocné do ambulancí praktických lékařů.

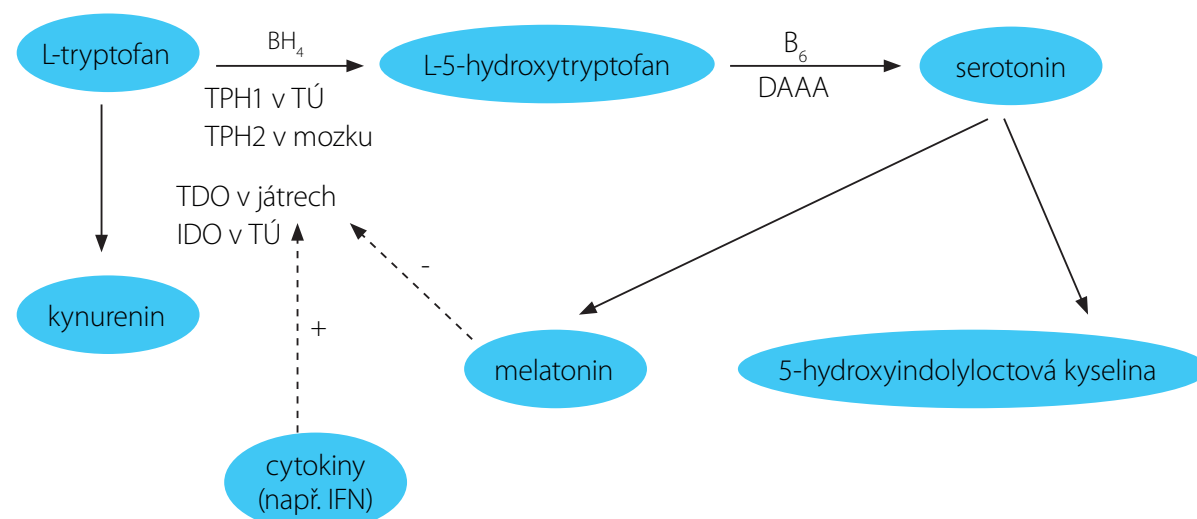
Řada lidí nemluví o úzkosti či strachu, ale raději užívají pojem stres. Stres je definován jako soubor psychických a tělesných reakcí na zátěž (stresor). V roce 1975 zavedl Hans Selye pojem eustres a distres. Eustres je přiměřený stres, který nás stimuluje k běžnému fungování. Oproti tomu distresem rozumíme nadměrný stres, který může jedince poškodit (8).

Obdobně k běžnému lidskému životu patří pocity smutku. Někteří pacienti přicházejí do ambulancí lékařů se žádostí prožívání permanentní radosti nebo úplné absence smutku. Tuto „zakázku“ není možné pacientům splnit. Nálada běžně, fyziologicky kolísá v průběhu času, závisí na vnějších faktorech, životním období apod. Oproti tomu deprese je zcela neopodstatněný smutek, který je stabilní, není možné ho zvrátit prožíváním radostných událostí a je spojena i se změnami na somatické úrovni, např. změnou tělesné hmotnosti.

Současné možnosti zvládání úzkosti a smutku

Za zlatý standard léčby úzkostí a poruch nálady jsou považovány látky ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu.

Obr. 1. Metabolismus a regulace L-trp v játrech, enterochromafinních buňkách a mozku



BH₄ – tetrahydrobiopterin; TPH1/2 – L-tryptofanhydroxyláza1/2; IDO – indolamin-2,3-dioxygenáza; TDO – L-tryptofan-2,3-dioxygenáza; DAAA – dekarboxyláza aromatických aminokyselin; IFN – interferon; TÚ – trávicí ústrojí

nu (SSRI). Z psychoterapeutických přístupů je pak doporučována léčba pomocí kognitivně-behaviorální terapie (9). U mírných forem deprese je jako léčebný přístup doporučována psychoterapie. Užívání psychofarmak by mělo být vyhrazeno až pro středně těžké a těžké depresivní epizody. Stejně doporučení také platí pro úzkostné poruchy. Navzdory těmto doporučením je v posledních letech zaznamenáván trvalý nárůst preskripce antidepresiv (10). Otázkou je, zda jsou antidepresiva indikována správně a nejsou nadužívána. Vysvětlení nárůstu jejich spotřeby může mít několik příčin. Zvýšené zneužívání psychofarmak, ale i zlepšení diagnostiky a léčby poruch, rozšíření indikací antidepresiv, větší ochota pacientů psychofarmaka užívat nebo rozšíření možnosti předepisovat antidepresiva lékaři

jiných odborností. V současné době není dostatek informací na to, aby tyto otázky mohly být zodpovězeny. Dalším problematickým bodem léčby pomocí antidepresiv je adherence při jejich užívání. Podle studie prováděné v České republice přiznalo vysazení medikace v minulosti 37 % dotázaných pacientů v psychiatrické péči (11). Jednou z diskutovaných příčin takto vysoké míry nespolupráce je míra stigmatizace. Pro řadu pacientů je užívání nepřijatelné, protože tím by přijali nálepku „blázná“. Tato skupina pacientů vyhledává jiné možnosti zvládnání svých potíží, než je užívání léků předepisovaných na recept.

Terapeutické limity L-tryptofanu a 5-hydroxytryptofanu

Prvním, doposud užívaným, antidepresivem je imipramin, který byl syntetizován v padesátých letech minulého století, jehož mechanismus účinku spočívá v zabránění zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (12). Krátce po vynalezení antidepresiv se podařilo prokázat, že u pacientů s depresí jsou v mozkomíšním moku sniženy hladiny metabolitu serotoninu kyseliny 5-hydroxyindolylacetic (13). Od této doby byla vytvořena řada antidepresiv s různými mechanismy účinku, obvykle však ovlivňují hladiny serotoninu, noradrenalinu, dopaminu nebo melatoninu. I když jsou obecně antidepresiva považována za bezpečné látky, mohou s sebou nést jistá rizika, neměla by být předepisována bez rozmyslu a měla by zůstat vyhrazena pro indikované případy.

Byla publikována řada studií, které zkoumají vliv běžné stravy na náladu a zdravotní stav člověka (14–16). Na trhu je široká nabídka různých potravin a doplňků stravy, které proklamují příznivý efekt na fyzické, ale i psychické zdraví člověka. Jedněmi z velmi slibných látek se ukazují být L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan. Jejich efekt byl v minulosti zkoumán



celou řadou studií, bohužel jen v málo případech se jednalo o randomizované, placebem kontrolované klinické studie. Nedostatek studií znemožňuje hlubší popis látek, např. nežádoucích účinků, což však neznamená, že nejsou účinné. Naopak počet prací, které se zabývají účinky L-trp a L-Htrp jak na sociální chování, tak na náladu se v posledních letech výrazně zvyšuje (17, 18).

Zajímavé jsou studie, které zkoumají vliv užívání L-tryptofanu, látky vedoucí ke zvýšené serotoninergní transmisi, na změnu fungování v mezilidských vztazích. Jeho pozitivní vliv byl prokázán zejména u osob s nízkou přívětivostí a vysokou mírou hádavosti (19, 20). Největší efekt se ukázal být u lidí, kteří se snadno nechali vyprovokovat ke vzteku, mají tendenci s okolím manipulovat, jsou soutěživí a často se s okolím přou. Z užívání L-tryptofanu nejvíce profitovali lidé, kteří mají problémy s kontrolou impulzivního chování. Impulzivní lidé jednají bez rozmyslu, neuvažují možné negativní důsledky svého chování. Podrážděnost a impulzivita negativně ovlivňuje jak život postiženého, tak jeho okolí, může stát za poklesem pracovní výkonnosti, negativně ovlivňovat sociální vztahy, snižovat kvalitu života. Lidé s podobnými problémy se necítí být duševně nemocní. Z psychiatrického hlediska také nenaplňují kritéria duševní nemoci, ale zároveň jejich potíže s nepříznivým psychickým stavem souvisí.

Kromě toho existují i práce, které prokazují účinnost v léčbě klinických stavů, např. deprese (21). L-tryptofan a 5-hydroxytryptofan ukázaly svou superioritu zejména při srovnávání s léčbou pomocí placeba. Jejich užívání se ve studiích ukázalo být bezpečné, uváděnými nežádoucími účinky byla nevolnost, průjem a bolest břicha. Další početnou skupinou pacientů, která by mohla profitovat z užívání L-tryptofanu, jsou lidé nadužívající alkohol (22).

L-tryptofan a 5-Htrp lze užívat buďto samostatně nebo jako přídatnou při léčbě pomocí antidepresiv. Jedním z důvodů kombinované léčby může být vysoké procento rezistence. Udává se, že na léčbu zůstává rezistentních až 60 % pacientů trpících depresí (23). 5-Hydroxytryptofan s pomalým uvolňováním se ukazuje být slibnou látkou v léčbě farmakorezistentních depresí tím, že zvyšuje hladinu extracelulárního 5-hydroxytryptofanu a potencuje účinek SSRI (24). Jiná práce poukazuje na možnost využití L-trp u pacientů s depresí a komorbidní emočně nestabilní poruchou osobnosti a to jednak jako augmentační strategie k antidepresivní medikaci, ale i v monoterapii (25). Kazuistické zprávy mluví o efektu kombinace L-tryptofanu s lithiem a clomipraminem (26). Levitan et al. (27) poukázali na to, že společné podávání fluoxetinu a L-trp vede k rychlejšímu zlepšení stavu během prvního týdne léčby.

Závěr

L-tryptofan je nepostradatelné nutraceutikum, které získáváme v denní dietě většinou ve fyziologicky dostatečném množství. L-trp je výchozí sloučeninou pro řadu látek v metabolických dějích probíhajících v lidském organismu. Je součástí bílkovin, jeho metabolity jsou nervovými přenašeči, nikotinamidovými koenzymy, regulátory zánětlivých procesů a imunitní odpovědi organismu. Pokles koncentrace volného L-tryptofanu, dostupného pro syntézu serotoninu v mozku, má negativní vliv na celkovou náladu jedince a jeho sociální chování. U zdravého jedince deficit serotoninu vede ke špatné náladě a poruchám spánku, což bylo prokázáno v řadě klinických studií (18). Deficit volného L-trp lze upravit adekvátním příjmem potravin s optimálním poměrem L-trp vůči LNAA, fyzickou aktivitou nebo doplňky stravy obsahující L-tryptofan. Co



je však nezbytné pokud se lékař rozhodne doporučit pacientovi zvýšit příjem L-trp formou doplňku stravy:

- zvolit odpovídající velikost denní dávky (většinou mezi 200 až 3 000 mg L-trp);
- vzít v úvahu perzonalizovaný účinek a placebo efekt;
- posoudit možné interakce s antidepresivy a inhibitory monoaminoxidázy. U většiny pacientů lze očekávat, že doplnění příjmu L-trp

má očekávaný účinek na náladu získaný účinnou a bezpečnou cestou. Navzdory tomu, že se psychiatrická obec staví k podávání L-trp spíše skepticky, stále narůstající počet kvalitních studií (včetně studií na experimentálních zvířatech) naznačuje značný budoucí potenciál této aminokyseliny. Do budoucna je však nezbytné získat dostatečné množství kvalitních dat ke kritickému zhodnocení možného benefitu L-tryptofanu.

LITERATURA

1. Richard DM, Dawes MA, Mathias CW, Acheson A, Hill-Kapturczak N, Dougherty DM. L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. *Inter J Tryp Res.* 2009; 2: 42–60.
2. Le Floch N, Otten WE. Tryptophan metabolism from nutrition to potential therapeutic application. *Amino Acids.* 2011; 41(5): 1195–1105.
3. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-tryptophan and maintenance of normal sleep (ID 596, 1671), enhancement of mood (ID 596), contribution to normal cognitive function (ID 596), and contribution to the maintenance or achievement of a normal body weight (ID 604) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2011; 9(4): 2073 [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2073.
4. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to 5-hydroxytryptophan and enhancement of mood (ID 1575) and attention (ID 1828) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2009; 7(9): 1273. [11 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2009.1273.
5. Kreibig SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol.* 2010; 84(3): 394–421.
6. Woodward SH, Arsenault NJ, Voelker K, et al. Autonomic activation during sleep in posttraumatic stress disorder and panic: a mattress actigraphic study. *Biol Psychiatry.* 2009; 66(1): 41–46.
7. Porges SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol.* 2001; 42(2): 123–146.
8. Selye H. Confusion and controversy in the stress field. *J Human Stress.* 1975; 1(2): 37–44.
9. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. Psychiatrie: Doporučené postupy v psychiatrické péči. *Psychiatrická společnost ČLS JEP* 2014.
10. Kopeček M. Dopis redakci. *Psychiatrie* 2016; 20(2): 115–116.
11. Kamarádová D, Látalová K, Praško J, et al. Connection between self-stigma, adherence to treatment, and discontinuation of medication. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10: 1289–1298.
12. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic neurotransmission: the history of the discovery of antidepressants from 1950s until today. *Curr Pharm Des.* 2009; 15(14): 1563–1586.
13. Ashcroft GW, Crawford TBB, Eccleston D, Sharman DF, Macdougall E, Stanton JB, Binns JK. 5-Hydroxyindole compounds in the cerebrospinal fluid of patients with psychiatric or neurological diseases. *Lancet.* 1966; 288: 1049–1052.
14. Higginbotham E, Taub PR. Cardiovascular Benefits of Dark Chocolate? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2015; 17(12): 54.
15. Shakersain B, Santoni G, Larsson SC, Faxén-Irving G, Fastbom J, Fratiglioni L, Xu W. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2016; 12(2): 100–109.
16. Mocking RJ, Harmsen I, Assies J, Koeter MW, Ruhé HG, Schene AH. Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2016; 6: e756.
17. Steenbergen L, Jongkees BJ, Sellaro R, Colzato LS. Tryptophan supplementation modulates social behavior: A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64: 346–358.
18. Hogenelst K, Schoevers RA, aan het Rot M. The effects of tryptophan on everyday interpersonal encounters and social cognitions in individuals with a family history of depression. *Inter J Neuropsychopharm.* 2015: 1–8.
19. Moskowitz DS, Zuroff DC, Aan het Rot M, Young SN. Tryptophan and interpersonal spin. *J Res Personalit.* 2011; 45(6): 692–696.
20. Young SN. The effect of raising and lowering tryptophan levels on human mood and social behaviour. *Phil Trans R Soc B* 2013; 368(1615): 20110375.



21. Shaw KA, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003198. doi: 10.1002/14651858.CD003198.
22. Badawy AAB. Tryptophan metabolism in alcoholism. Nutrition research reviews. 2002; 15(1): 123–152.
23. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. Biol Psychiatry. 2003; 53(8): 649–659.
24. Jacobsen JPR, Krystal AD, Krishnan KRR, Caron MG. Adjunctive 5-Hydroxytryptophan Slow-Release for Treatment-Resistant Depression: Clinical and Preclinical Rationale. Trends Pharmacol Sci. 2016; 37(11): 933–944.
25. Thomas SR. L-Tryptophan as an antidepressive agent in the management of treatment-resistant unipolar depression in borderline personality disorder: Three case reports. Advances in Integrative Medicine. 2015; 2(1): 68–71.
26. Hale AS, Procter AW, Bridges PK. Clomipramine, tryptophan and lithium in combination for resistant endogenous depression: seven case studies. Br J Psychiatry. 1987; 151: 213–217.
27. Levitan RD, Shen JH, Jindal R, Driver HS, Kennedy SH, Shapiro CM. Preliminary randomized double-blind placebo-controlled trial of tryptophan combined with fluoxetine to treat major depressive disorder: antidepressant and hypnotic effects. J Psychiatry Neurosci. 2000; 25(4): 337–346.



Příprava tvrdých želatinových tobolek s klesajícím obsahem diazepamu k léčbě závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích

PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., Mgr. Jan Elbl, doc. Mgr. Jan Muselík, Ph.D., doc. PharmDr. Kateřina Kubová, Ph.D., doc. PharmDr. Mgr. David Vetchý, Ph.D.

Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU

V současné době existují v celém světě miliony lidí závislých na benzodiazepinech. Forma somatické i psychické závislosti znemožňuje okamžité vysazení léčiv. Jedním z dlouhodobě osvědčených léčebných postupů je převedení pacientů na diazepam, který má dlouhý biologický poločas. Po stabilizaci následuje postupné snižování dávek až do stavu placeba. Vhodnou lékovou formou se jeví tvrdé želatinové tobolky, ve kterých mohou být kromě diazepamu obsaženy i další adjuvantní léčiva z řady antipsychotik, antidepresiv a betablokátorů, zmírňujících abstinenční příznaky. Vzhledem k nízkým dávkám léčiv musí mít tobolky vyhovující obsahovou stejnoměrnost dle požadavků ČL 2017. V běžné lékárenské praxi se nepodařilo tomuto požadavku vyhovět. Při použití vhodného plniva a běžného kuchyňského mixéru je ale možné požadavek splnit. Výsledkem jsou tobolky s obsahem diazepamu v rozsahu 2,125 až 0,492 mg, určené ke snižování dávky o 15 %. Zvolená technologie zaručí způsobilost procesu, a je tedy schopna produkovat/vyrábět tobolky v rámci tolerovaného rozmezí hodnot pro hmotnostní a obsahovou stejnoměrnost.

Klíčová slova: léková závislost, benzodiazepiny, Z-hypnotika, tvrdé tobolky, obsahová stejnoměrnost.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: PharmDr. Aleš Franc, Ph.D., franca@vfu.cz
Ústav technologie léků, Farmaceutická fakulta VFU
Palackého tř. 1/3, 612 42 Brno

Převzato z: Prakt. lékáren. 2018; 14(e4): e50–e56
Článek přijat redakcí: 11. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 19. 10. 2018



Preparation of hard gelatin capsules with decreasing diazepam content for treatment of benzodiazepines and Z-hypnotics addiction

At present, millions of people in the world are addicted to benzodiazepines. The form of both somatic and psychic addiction does not permit immediate discontinuation of these drugs. One of methods, which has been used successfully for long time, is to switch the patients to diazepam. Diazepam has long biological half-life and after stabilization, gradual dose reduction until placebo dose is reached can follow. Hard gelatinous capsules seem to be the most suitable dosage forms for this process because they may contain also other drugs alleviating abstinence symptoms – antipsychotics, antidepressants, or beta blockers. Because of low doses of these active substances, the capsules need to meet pharmacopoeial requirements for content uniformity of dosage units. In common pharmacy practice, it is very difficult to meet this requirement. If suitable filler and common kitchen mixer are used, it is possible and diazepam capsules containing 2.125 to 0.492 mg of active substance can be produced, allowing for dose reduction in 15% decrements. This technology guarantees the capability of the process, that is, capsules within required mass and content uniformity limits can be produced/manufactured.

Key words: drug addiction, benzodiazepines, Z-hypnotics, hard capsules, content uniformity.

Závislost na benzodiazepinech

V dnešní době postihuje závislost na sedativech a hypnoticích typu benzodiazepinů a Z-hypnotik v České republice (ČR) alarmující počet jedinců. Laický tisk odhaduje pravidelné uživatele na statisíce (1). Během roku 2016 uvedlo 9,9 % respondentů, že za posledních 12 měsíců požilo sedativum nebo hypnotikum, což činí 6,0 % mužů a 13,5 % žen. Ve věkové skupině 55–64 let činila prevalence užívání sedativ nebo hypnotik dokonce 14,3 %. Užití sedativ a hypnotik bylo ve stejném roce nejčastější příčinou nefatální intoxikace drogami, a to v celkově 377 případech. Následoval pervitin s 297 případy (2). V celosvětovém měřítku se pak jedná o miliony ohrožených lidí, kteří tyto léky pravidelně a dlouhodobě užívají (3). Tyto závislosti jsou velmi rezistentní a není možné je řešit náhlým vysazením léku. Vzrůstající trend je pak výsledkem zejména nesprávné a neuvážené preskripce a je živěn internetovým prodejem

léciv. Mnozí adiktologové přitom tvrdí, že závislost na benzodiazepinech je nebezpečnější než závislost na opiátech, včetně heroinu, a má i trvalejší zdravotní následky (4). Samotné benzodiazepiny mají komplexní anxiolytické, sedativní, hypnotické a myorelaxační účinky, které mají v krátkodobém horizontu velmi dobré terapeutické výsledky. Je to způsobeno tím, že komplexně ovlivňují GABA receptory. Podobné závislosti vytvářejí i Z-hypnotika (zolpidem, zalepon, zopiclon a eszopiclon), i když jsou vzhledem ke GABA receptorům mnohem selektivnější (5). I když cílem tohoto článku není popis farmakologické charakteristiky, kterou je možné získat i z české odborné literatury (6, 7), přesto je nutné zmínit alespoň některé. Z hlediska tvorby závislosti je podstatný zejména biologický poločas jednotlivých léčiv a vztah jejich ekvivalentních dávek (viz Tab. 1). Obecně platí, že čím kratší je biologický poločas, tím ne- snadněji se léky vysazují. Dochází přitom k vyššímu kolísání plazmatické

Tab. 1. Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů

Léčivo	Biologický poločas (h)	Ekvivalent v mg (p. o.)
alprazolam	6–12	0,5
bromazepam	10–20	5
clobazam	12–60	20
clonazepam	18–50	0.5
diazepam	14–100	10
eszopiclon	6	3
flunitrazepam	18–26	1
chlordiazepoxid	5–30	25
medazepam	36–200	10
nitrazepam	15–38	10
oxazepam	4–15	20
prazepam	36–200	10–20
quazepam	25–100	20
temazepam	8–22	20
triazolam	2	0.5
zaleplon	2	20
zolpidem	2	20
zopiclon	5–6	15

hladiny a snáze se projevují nežádoucí účinky, jako rebound fenomén, insomnie, tachykardie, agorafobie, tiky a dyskineze, úzkost, deprese, třes, křeče, psychotické stavy včetně halucinací, a při náhlém vysazení hrozí

Obr. 1. Kuchyňský mixér Tefal Kaleo

až epileptický záchvat, delirizace a někdy i smrt (8, 9). Pacienti jsou proto důrazně varováni před náhlým ukončením dlouhodobého užívání, a to i v případě neprokázané závislosti (10).

Způsoby detoxifikace

Byla popsána řada způsobů léčby lékové závislosti na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, ale zatím nejdostupnější a nejbezpečnější se jeví převedení pacienta na diazepam v tzv. ekvivalentní dávce, která je rozdílná vzhledem k jednotlivým léčivům a způsobí relativně stabilní plazmatickou hladinu léku a jeho metabolitů (viz Tab. 1).

Tab. 2. Složení jednotlivých šarží a statistické hodnocení

Síla (mg)		2,125	1,806	1,535	1,305	1,109	0,943	0,801	0,681	0,579	0,492
Průměrná hmotnost (%)		101,8	98,3	102,2	98,6	101,7	99,7	101,8	99,0	101,7	99,1
Průměrná hmotnost (RSD)		1,79	1,51	1,18	1,00	1,70	1,61	1,38	1,91	1,28	1,62
Průměrný obsah (%)		101,7	105,5	103,9	103,6	99,1	103,8	103,3	106,2	105,8	102,9
Průměrný obsah (RSD)		5,00	3,24	2,53	4,24	2,97	4,78	4,24	3,49	6,83	4,88
Cpk ČL 2.9.5	92,5–107,5 % 1)	1,39	1,65	2,11	2,51	1,47	1,55	1,82	1,31	1,95	1,54
	85–115 % 2)	2,79	3,31	4,22	5,02	2,95	3,11	3,62	2,61	3,90	3,08
Cpk ČL 2.9.6	85–115 % 3)	1,00	1,54	1,97	1,18	1,69	1,05	1,18	1,43	1,28	1,03
	75–125 % 4)	1,67	2,57	3,29	1,97	2,81	1,74	1,96	2,39	1,22	1,71

1) Jedná se o limit pro minimálně 18 z 20 vzorků; 2) jedná se o limit pro všech 20 vzorků; 3) jedná se o limit pro minimálně 9 z 10 vzorků; 4) jedná se o limit pro všech 10 vzorků

Charakteristiky jednotlivých benzodiazepinů (10, 11)

Převod pacienta na diazepam se obvykle provádí postupně tak, že pacient dostane nejprve svou obvyklou dávku léčiva, poté část původního léčiva a část diazepamu například formou dvou odlišných podání, a nakonec je dávka samotného diazepamu kaskádovitě snižována. Podrobnější popis snižování dávek včetně jednotlivých schémat vysazování uvádí například manuál profesorky Ashtonové, který je dostupný online (10). Během detoxifikačního režimu je k potlačení úzkosti a překonávání insomnie zároveň možné využít sedativních antidepresiv jako jsou mirtazapin nebo trazodon, případně atypických antipsychotik, jako je quetiapin nebo tiaprid. K prevenci epileptického záchvatu může posloužit valproát nebo karbamazepin a k eliminaci tachykardie je úspěšně využíván propranolol (12, 13).

Možnosti farmaceutické technologie

Základní komplikací při detoxifikaci je zatím absence vhodné lékové formy, která by zaručovala přesné dávkování, resp. snižování dávek diazepamu. V ČR existují tablety s obsahem 5 mg, jejichž půlením, resp. čtvrcením je možné získat dávku 1,25 mg, to však naráží na několik problémů. Závislý pacient je zde při snížení dávky psychicky stresován a navíc tento způsob neumožní snižování dávky o menší než právě toto množství. Při opakovaném dělení tablet není ani zaručena reprodukovatelnost dávky (14). Při ambulantní terapii rovněž nelze spoléhat na disciplínu pacienta, že snížení dávky opravdu zrealizuje (12). Pomineme-li samotný stres při rozpoznání závislosti a často průvodní blok navštívit psychiatra-adiktologa, pacient při detoxifikaci čelí několika dalším stresujícím faktorům. Má strach, jak bude snášet přechod na diazepam,



obává se každého snížení dávky a zpravidla největším problémem je vysazení nízkých, zbytkových dávek (tzv. syndrom prázdné ruky). Vedle toho se mu jako komplikace mohou jevit i další doprovodná léčiva (15). Elegantní řešení proto může zajistit lékárník metodou přípravy tvrdých želatinových tobolek, které budou obsahovat jak původní léčivo, tak substituční diazepam, včetně případných adjuvantních léčiv. Tobolka s různým obsahem bude vypadat vždy stejně, pacient si nemusí být vědom přechodu na další léčivo, přísady adjuvantních léčiv ani postupného snižování dávky. Podstatným aspektem lékové formy bude dobrá obsahová stejnoměrnost, kterou zajišťuje uniformita enkapsulované tobolekoviny a hmotnostní stejnoměrnost lékové formy (16).

K nalezení vyhovující obsahové stejnoměrnosti tobolekoviny byla experimentálně zvolena řada plniv a vyzkoušena technologie mísení v třence a v kuchyňském mixéru při různých časech mísení. Postup mísení v třence nebyl blíže specifikován, aby odrážel běžný, empirický postup při magistraliter přípravě. Ke zlepšení hmotnostní stejnoměrnosti byla zvolena různá zhutnění tobolekoviny během enkapsulace. Celý design pokusu včetně výsledků byl publikován v časopise *European Journal of Hospital Pharmacy*, přičemž bylo zjištěno, že jako nejvýhodnější plnivo se jeví bezvodý fosforečnan vápenatý. Ten díky své vysoké hustotě a dobrým tokovým vlastnostem umožní rovnoměrnou distribuci léčivé látky v celém objemu tobolekoviny. Její zhutnění o 10 % během plnění pak zlepší hmotnostní stejnoměrnost, která s obsahovou stejnoměrností úzce souvisí (12).

Příprava a hodnocení lékové formy

Jednotlivé síly tobolek uvedené v Tab. 1 byly připraveny smísením diazepamem (Dr. Kulich Pharma, Hradec Králové, Česká republika) a bezvodého

fosforečnanu vápenatého (Di-Cafos A60, Chemische Fabrik Budenheim, Německo). Látky byly odváženy a míseny po dobu 30 sekund při rychlosti 400 otáček za minutu v kuchyňském mixéru (Tefal Kaleo 676210, Francie). Jedna násada směsi činila 200,0 g tobolekoviny a k rozplnění 30 tobolek se jí odvážilo vždy 32,43 g. Každá násada obsahovala takové množství diazepamem, aby odpovídalo deklarovanému obsahu v jedné tobolece (viz Tab. 1). Tobolkovina byla poté rozplněna do želatinových tobolek o velikosti 0 (Dr. Kulich Pharma, Česká republika) pomocí ručního strojku pro plnění třiceti tobolek (Heros, Olomouc, Česká republika). Velikost tobolek byla zvolena s ohledem na možnost enkapsulace dalších adjuvantních léčiv. Tobolky byly hodnoceny dle ČL 2017 na hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost (čl. 2.9.5, resp. čl. 2.9.6). Výše uvedený postup byl vyhodnocen z celé řady pokusů jako nejvýhodnější (17) a metodika odběru a zpracování vzorků, včetně analytických metod a statistického zpracování, jsou detailně popsány v publikovaném článku (12).

Výsledky a diskuze

Pacienti, kteří jsou závislí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích, mohou konzumovat dávky ekvivalentní až stovkám miligramů diazepamem (18). Vzhledem k dostupnosti tablet s obsahem 5 mg diazepamem je do určité míry možné snižovat dávku počtem tablet. Samozřejmě i zde se, namísto konzumace řádově desítek tablet, jeví jako výhodné používat jedinou tvrdou želatinou tobolku s vysokým obsahem diazepamem. U takovéto dávky navíc nebude problém s obsahovou stejnoměrností, protože ta se zhoršuje až se snižováním množství léčiva, které je nutné smísit před enkapsulací s plnivem (19). Problém nastane u nízkých dávek. Proto bylo jako počáteční dávka k přípravě tobolek zvoleno množství 2,125 mg v jedné dávce, což



je množství získané rozpůlením tablety (2,5 mg), snížené o 15 %. Pokud bude tato dávka dále snižována o stejný podíl, což je zároveň limitem pro lékopisnou obsahovou stejnoměrnost (průměr ± 15 %), po deseti sníženích bude dosaženo dávky 0,492 mg, kterou je obvykle možné bezpečně vysadit (10). U senzitivních pacientů je možné dále pokračovat placebem, případně tobolkou s obsahem adjuvantních léčiv (16).

Z Tab. č. 2 je patrné, že všechny připravené síly ve formě tvrdých želatinových tobolek v rozsahu 2,125 – 0,492 mg diazepamů odpovídají limitům pro hmotnostní, resp. obsahovou stejnoměrnost. Hodnota procesního indexu způsobilosti C_{pk} , vypočtená jako rozdílná průměrné hodnoty souboru a deklarované lékopisné meze, vydělený trojnásobkem směrodatné odchylky, určuje způsobilost procesu. Ve farmaceutickém průmyslu se obvykle považuje hodnota $C_{pk} \geq 1$ za vyhovující z hlediska Správné výrobní praxe pro jištění kvality pevných lékových forem (20). Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, všechny připravené šarže vyhověly lékopisným požadavkům na obsahovou a hmotnostní stejnoměrnost a na základě výpočtu hodnot C_{pk} byla doložena způsobilost procesu. Z hlediska lékárenského provozu, pro který jsou závazné pouze lékopisné požadavky, pak všechny síly se statistickou významností ($C_{pk} \geq 1$) splňují dané limity. Lékopisné požadavky ovšem nebyly splněny při běžné přípravě tvrdých želatinových tobolek metodou mísení v porcelánové třence (13).

Uvedených poznatků ohledně vlivu způsobu mísení na obsahovou stejnoměrnost je možné i obecněji využít například v nemocničních

lékárnách při přípravě většího množství tobolek s nízkým obsahem různých léčiv, kde při použití třenky nemusí být zajištěna produkce tobolek s vyhovujícím obsahem. Při použití vhodného plniva a kuchyňského mixéru s rychlým mísením lze očekávat rovnoměrnou distribuci léčivé látky v tobolkovině a opakovatelnost přípravy tobolek s ohledem na splnění lékopisných požadavků. Podrobnější informace o výběru plniva a času mísení je možné nalézt v literatuře (12).

Závěr

Magistraliter přípravou tvrdých želatinových tobolek se snižujícím se obsahem diazepamů vždy o 15 % až do koncentrace 0,5 mg, s případnou přísadou adjuvantních léčiv ve formě antipsychotik, antidepresiv, antikonvulziv a betablokátorů, je možné podstatně zlepšit compliance pacienta při ambulantní detoxifikaci u lékových závislostí na benzodiazepinech a Z-hypnoticích. Tobolky během detoxifikace mají vždy stejný vzhled i tvar a pacient není vystaven stresu přechodem na diazepam, přísadou adjuvantních léčiv ani snižováním dávek. Při použití kuchyňského mixéru a vhodného plniva, v tomto případě bezvodého fosforečnanu vápenatého, je možné získat tobolky s vyhovující obsahovou stejnoměrností. Při přípravě tobolek je nutné vycházet vždy z plniva s deklarovanou distribucí velikosti částic.

V další léčbě je možné pokračovat placebem. V navazujícím výzkumu se zaměříme na možnost přípravy tvrdých tobolek z 1% trituruátu diazepamů.



LITERATURA

1. Loskot T. Jímá mě hrůza, jak moc Češi zobou! říká primář psychiatrie. Týden.cz. 31. 07. 2018 - https://www.tyden.cz/rubriky/zdravi/jima-me-hruza-jak-moc-cesi-zobou-rika-primar-psychiatrie_490791.html
2. Mravčík V, Chomynová P, Grohmannová K, Janíková B, Leštinová Z, Rous Z, Kiššová L, Kozák J, Nechanská B, Vlach T, Černíková T, Fidesová H. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2016. Praha: Národní monitorovací středisko pro drogy a závislost; 2017: 4–9.
3. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. JAMA 2015; 72: 136–142.
4. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 854–859.
5. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. Dtsch. Aerzteblatt 2015; 112: 1–7.
6. Vašutová K. Léčba nespavosti. Prakt. lékařství 2009; 5: 70–75.
7. Mikušová J. Závislost na benzodiazepinech - společensky závažný, zdravotně nebezpečný, ale stále podceňovaný jev. Edukafarm.cz 2010; 3: 14–15.
8. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, Jara G, Kasser C, Melbourne J. Management of alcohol withdrawal delirium. Arch. Intern. Med. 2004; 164: 1405–1412.
9. Ashton H. Protracted withdrawal syndromes from benzodiazepines. J. Subst. Abuse Treat. 1991; 8: 19–28.
10. Ashton HC. Ashton Manual - Benzodiazepines: How they work and how to withdraw. benzo.org.uk 2002 - <https://www.benzo.org.uk/manual/index.htm>
11. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 2716–2724.
12. Franc A, Kubová K, Elbl J, Muselík J, Vetchý D, Šaloun J, Opatřilová R. Diazepam filled hard capsules intended for detoxification of patients addicted to benzodiazepines and Z-drugs. Eur. J. Hosp. Pharm. 2016 in print.
13. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr. Opin. Psychiatry 2005; 18: 249–255.
14. Hill S, Varker AS, Karlage K, Myrdal PB. Analysis of drug content and weight uniformity for half-tablets of 6 commonly split medications. J. Manag. Care Pharm. 2009; 15: 253–261.
15. Hänninen V, Koski-Jännes A. Narratives of recovery from addictive behaviours. Addiction 1999; 94: 1837–1848.
16. Franc A. Lékárenská příprava vysoce uniformních tvrdých tobolek s klesajícím obsahem diazepamem k ambulantní detoxifikaci pacientů závislých na sedativech a hypnoticích. Prakt. lékařství 2018. 14 (Suppl A): 4.
17. Elbl J, Franc A, Kubová K, Vysloužil J, Muselík J, Šaloun J, Opatřilová R. Individually prepared diazepam hard capsules for benzodiazepines and z-drugs addiction treatment. The 2nd European conference on pharmaceuticals. Krakow, Poland, 3-4 April 2017.
18. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. Clin. Pharmacol. Ther. 1984; 36: 527–533.
19. Meza CP, Santos MA, Romañach RJ. Quantitation of drug content in a low dosage formulation by transmission near infrared spectroscopy. AAPS PharmSciTech 2006; 7: 206–214.
20. Muselík J, Franc A, Doležel P, Goněk R, Krondlová A, Lukášová I. Influence of process parameters on content uniformity of a low dose active pharmaceutical ingredient in a tablet formulation according to GMP. Acta Pharm. 2014; 64: 355–367.



Dextrometorfan – psychotropní látka v rukou dětí a adolescentů

MUDr. Gabriela Rábová¹, MUDr. Jiří Podlipný, Ph.D.¹, PharmDr. Eliška Lacinová², MUDr. Lucia Kovářová³, doc. MUDr. Jan Vevera, Ph.D.¹

¹Psychiatrická klinika FN Plzeň a LF UK v Plzni

²Klinika pracovního lékařství, Toxikologické informační středisko, 1. LF UK a VFN, Praha

³Státní ústav pro kontrolu léčiv, Praha

V posledních letech byl zaznamenán významný nárůst počtu osob zneužívajících dextrometorfan (DXM) pro jeho psychotropní účinky. DXM je obsažen v antitusicích (např. preparát Stopex®), která byla v České republice volně prodejná bez lékařského předpisu. Proto bylo snadné DXM získat a zneužívat. Od 15. 8. 2017 z důvodu rizika zneužívání byl po dohodě s držiteli registrace monokomponentních léčivých přípravků s obsahem DXM v pevné lékové formě změněn způsob výdeje. V České republice (ČR) je jejich výdej nadále možný pouze na lékařský předpis. V prvním pololetí 2017 jsme zaznamenali 5 případů zneužívání DXM u dětí a adolescentů hospitalizovaných na Dětském oddělení Psychiatrické kliniky Fakultní nemocnice Plzeň. V článku prezentujeme kazuistiku, která popisuje závažnou zkratkovou intoxikaci jedenáctiletého dítěte směsí léků, ve které nejpodstatnější složku představoval DXM v toxické dávce. Diskutován je kvantitativní trend nárůstu počtu nezletilých osob, které DXM zneužívají.

Klíčová slova: dextrometorfan, psychotropní efekt, škodlivé užívání, pediatriká populace, intoxikace.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Podlipný, Ph.D., podlipny@fnplzen.cz
Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň-Lochotín

Převzato z: Pediatr. praxi. 2018; 19(6): 337–339
Článek přijat redakcí: 1. 9. 2018
Článek přijat k publikaci: 5. 10. 2018



Dextromethorphan – psychotropic drug in hands of children and adolescents

Dextromethorphan (DXM) is a substance with increasing potential of abuse. Ordinary antitussive medicaments containing DXM used to be available without medical prescription in Czech Republic. Therefore it was easy to obtain and abuse. Since 15th August 2018, the availability of monocomponent medicaments containing DXM in solid form changed due to a regulatory measure, which consists in the „only on medical prescription“ mode. It means that it cannot be sold over-the-counter anymore. We registered 5 cases of DXM abuse in pediatric patients hospitalized in Department of Psychiatry, University Hospital in Pilsen during the first 6 months of 2017. We present one case of a serious deliberate intoxication in a child 11 years old in this article. The intoxication was with a mixture of substances in this case and DXM in a toxic dose was the most important component. The increasing trend of DXM abuse in pediatric population is further discussed.

Key words: dextromethorphan, psychotropic effect, abuse, pediatric population, intoxication.

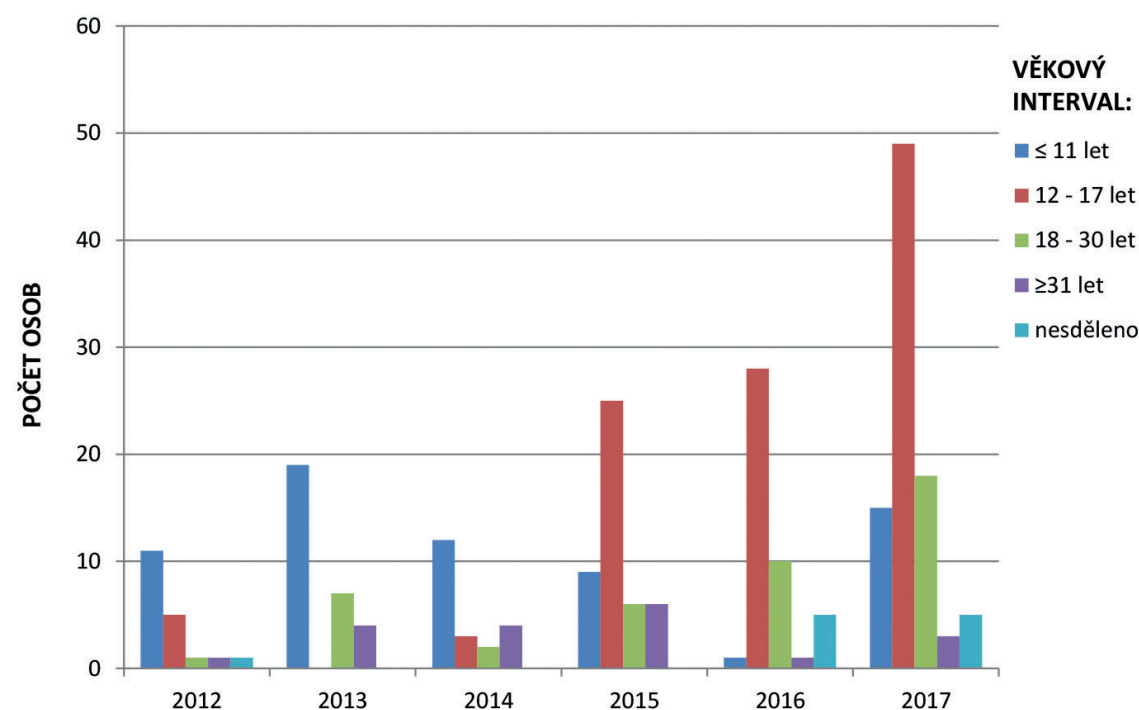
Úvod

Dextrometorfan (DXM) je látka, která se vyskytuje v antitusicích, v České republice do 15. 8. 2017 volně prodejných (např. preparát Stopex®). Bývá používán a doporučován u dětské populace (1). V chemické struktuře DXM nacházíme kruh cyklohexanu s přiléhajícím alkyllovaným aminem. Podobnou strukturu nacházíme u fencyklidinu nebo ketaminu. Vedle antitusického účinku je již dlouho znám psychotropní efekt DXM (2). Ve významně vyšších dávkách (400–600 mg) působí DXM jako disociativum s účinky podobnými účinkům ketaminu nebo fencyklidinu. V organismu dochází k metabolizaci dextrometorfanu na dextrorfan. Vlastní látkou účinkující na mozkovou činnost je právě tento metabolit (3). DXM lze tedy považovat za prodrug. Maximální plasmatické koncentrace dosahuje dextrorfan zhruba 2 hodiny po požití prekursoru. DXM je metabolizován cytochromem CYP2D6. Psychotropní účinky vyšších dávek dextrofanu jsou zprostředkovány bloádou n-metyl-d-aspartátových (NMDA) receptorů, zatímco nižší

dávky blokují především σ (sigma) receptory, čímž je pravděpodobně zprostředkován antitusický efekt.

Dávky i účinky DXM jako rekreační drogy jsou popsány na internetových stránkách. Tím se dostává do rukou především adolescentům snadný návod k volně dostupné droze. Mezi psychotropními účinky DXM jsou popsány disociativní účinky závislé na dávce. Při nízkých dávkách je efekt většinou euforizující. Osoby, které mají zkušenost s užitím vyšších dávek DXM, referují o stavech „bytí mimo realitu“ (<http://www.infodrogy.estranky.cz/clanky/dextrometorfan--dxm-html>). Se zvyšující se dávkou se zvyšuje halucinogenní efekt DXM. Za velmi vysoké jsou považovány dávky nad 1 000 mg jednorázového užití. Psychotropní efekt DXM je rozlišován v takzvaných čtyřech fázích plató, které závisí na podané dávce (3). Prvé plató nastupuje při dávce zhruba 200 mg DXM a odpovídá účinkům psychostimulačních drog. Druhé plató má údajně podobný efekt jako kombinace intoxikace alkoholem a marihuanou a mělo by být navozeno dávkou do 400 mg DXM. Třetí plató by mělo mít efekt obdobný podání nízké dávky ketaminu (do 600 mg DXM) a čtvrté plató při

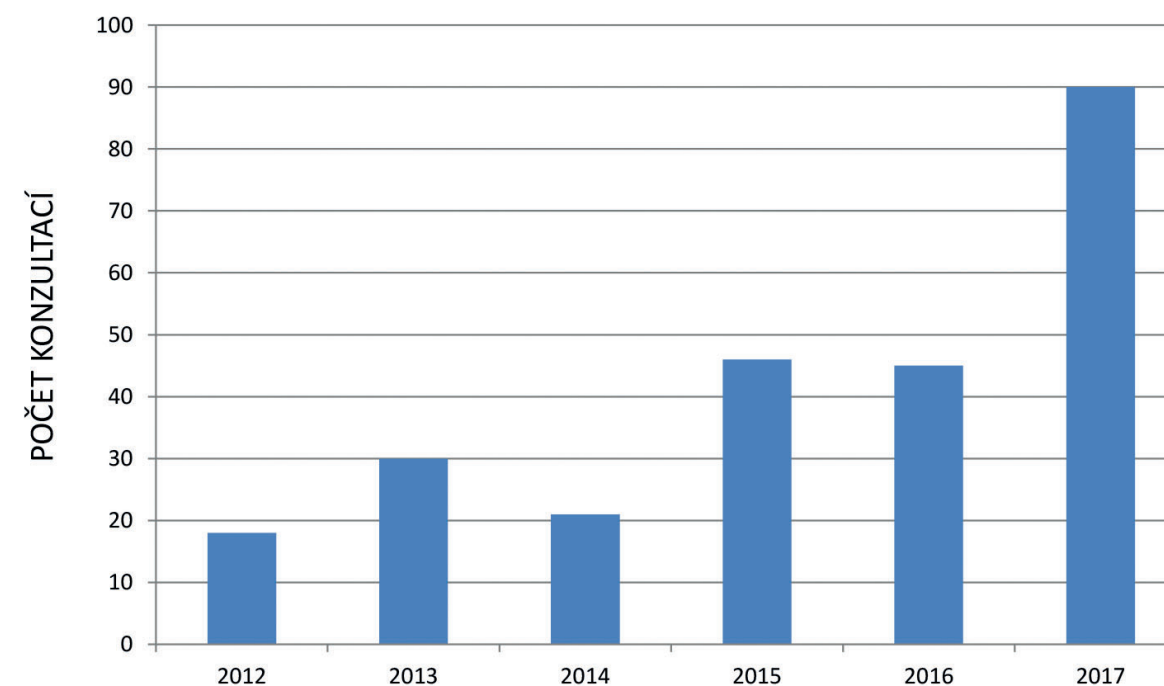
Graf 1. Počet hlášení intoxikací dextrometorfanem TIS v šesti po sobě následujících letech a rozdělení zneužívajících osob podle věku. Zdroj: TIS



dávkách nad 600 mg DXM bývá popisováno jako intenzivní disociativní stav při závažnější intoxikaci ketaminem.

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) uvádí, že riziko zneužívání DXM k halucinogenním účelům bylo u věkové skupiny adolescentů a mladších dospělých potvrzeno při celoevropském hodnocení bezpečnosti v rámci jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro monokomponentní léčivé přípravky obsahující DXM. Toto hodnocení bylo ukončeno v červenci 2016 (PSUSA/0001009/201511) (4, 5). Na základě zmíněného hodnocení byla do souhrnu údajů o přípravku (SmPC) do bodu 4.4, kde se uvádějí zvláštní upozornění a opatření při použití, doplněna upozornění týkající se možnosti zneužívání (6) a rovněž se zneužívání

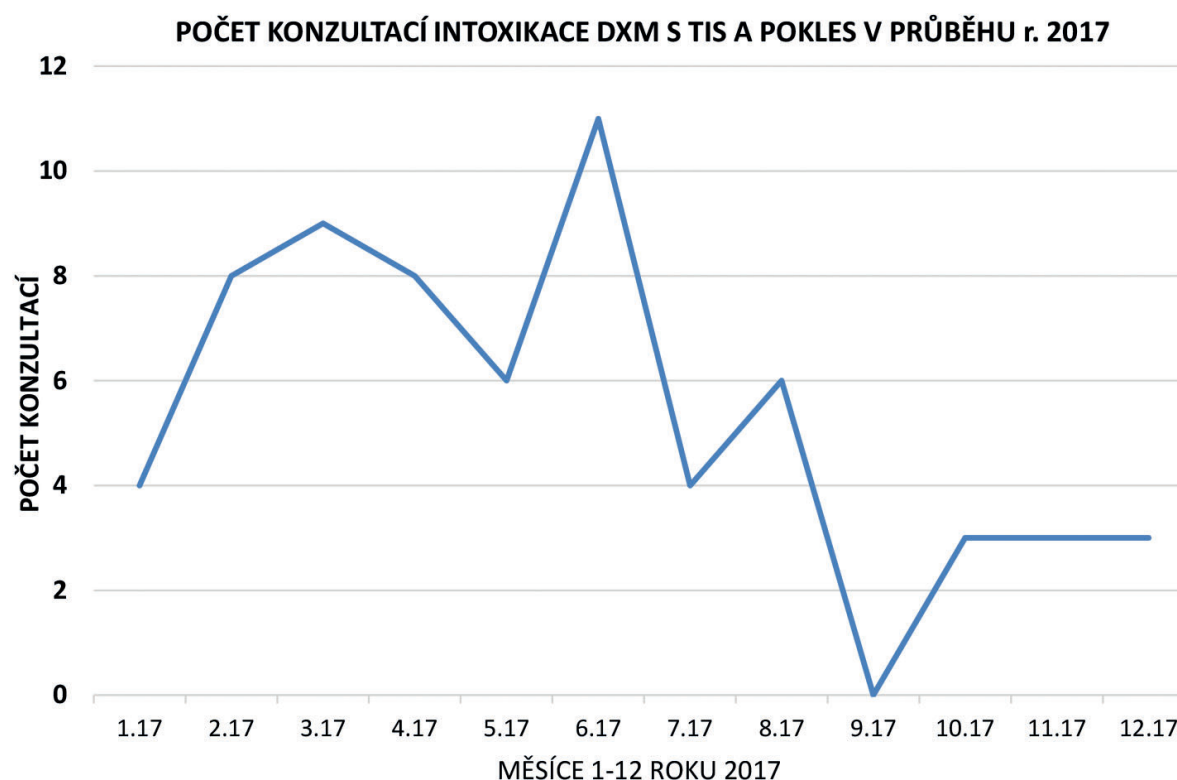
Graf 2. Nárůst počtu konzultací intoxikací dextrometorfanem v šesti po sobě následujících letech 2012–2017. Zdroj: TIS



potvrdilo jako identifikované riziko, které mají farmaceutické společnosti povinnost sledovat.

V průběhu roku 2016 jsme začali být v pedopsychiatrické klinické praxi ve FN Plzeň více pozorní k možnosti abúzu DXM u našich pacientů. Zároveň jsme začlenili do strukturovaného anamnestického dotazníku položku s otázkou na zneužívání DXM (např. preparát Stopex). Postupně jsme zaznamenali narůstající trend osob zneužívajících DXM a cílené dotazování na tuto problematiku nám vysvětlilo řadu symptomů, které jsme sledovali u některých našich pacientů. V prvním pololetí 2017 jsme identifikovali 5 případů u hospitalizovaných pacientů na dětském odd. psychiatrické kliniky. Zároveň jsme odkryli „sít“ mladistvých abuzérů DXM, těchto 5 případů jsme nahlásili SÚKL.

Graf 3. Průběh počtu konzultací s Toxikologickým informačním střediskem VFN v Praze (TIS) v jednotlivých měsících roku 2017



Kazuistika

Následující kazuistika ukazuje typické příznaky a průběh závažné intoxikace DXM. Jednalo se o jedenáctiletou dívku, která byla přijata k hospitalizaci po intoxikaci léky počátkem r. 2017. Jak se později ukázalo, jednalo se o zkratkovou reakci v důsledku psychologického stresu. Pacientka byla přivezena do nemocničního zařízení sanitou pro poruchu vědomí. Dle výpovědi svědků pacientka okolo 8. hodiny ranní zkolabovala, upadla na zem, byla krátce v bezvědomí, pociťovala bolesti břicha a zvracela.

Dle údajů zdravotnické záchranné služby měla při zásahu krevní tlak 140/90 mmHg, tepovou frekvenci 120/min., saturaci kyslíkem 100%, GCS (Glasgow

Coma Scale) 14 (3-5-6), glykemií 7,1 mmol/l. Byla somnolentní, ventilačně a kardiálně kompenzovaná. Na EKG byl přítomný sinusový rytmus. Byla pozorována bilaterální mydriáza, u ústní dutiny přítomny zaschlé zvratky. Křeče nebyly zastiženy. Při přijetí do nemocničního zařízení pacientka ležela na vozíku, byla přítomna středně těžká porucha vědomí s GCS 11 (3-3-5), kdy nekonstantně odpovídala na dotazy s latencí, byla apatická. Dále u pacientky byla pozorována suspektně fascikulace pravé dolní končetiny, zarudnutí obličeje, výrazná mydriáza a anizokorie. Na pravém bérce měla několik čerstvých exkoriací. V kapsách oblečení byla u pacientky nalezena prázdná plata od následujících tablet: Stopex á 30 mg (dextrometorfan, 30 tbl.) a Paralen Grip (paracetamol 500 mg + dextrometorfan 15 mg + phenylefrin 5 mg, 8 tbl.).

Konzultace s Toxikologickým informačním střediskem (TIS) Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze proběhla v 9:14 hod., kdy bylo hlášeno ošetřujícím lékařem, že u pacientky je těžká porucha vědomí (GCS 8). Je tedy zřejmé, že se porucha vědomí prohlubovala. Užitá farmaka byla v dávkách: dextrometorfan 18,6 mg/kg, paracetamol 72,9 mg/kg, phenylefrin 0,73 mg/kg.

DXM byl v toxické dávce. Dle informace v příbalovém letáku preparátu Stopex je maximální denní dávka pro děti ve věku 6–12 let 60 mg (2 tbl. á 30 mg). V literatuře je uváděna letální dávka DXM na myších 39 mg/kg (7). Dávka vyšší než 10 mg/kg může způsobit depresi funkce CNS s rizikem zástavy dechu a všemi následky s kómatem a následnou smrtí (7). Ostatní léky v toxické dávce nebyly. V případě kómatu nebo respirační deprese bylo u tohoto případu doporučeno antidotum naloxon v intravenózní aplikaci. Toxikologické vyšetření moči u pacientky vyšlo pozitivní na opiáty, paracetamol, kodein, dextrometorfan a P-aminophenol. V akutní péči proběhla terapie podáním naloxonu, ibuprofenu a infuzemi krystaloidů. Po podání naloxonu se dívka v průběhu šesti hodin po přijetí k hospitalizaci probírala k plnému vědomí. Dívka uvedla,



že léky požila kvůli odmítnutí chlapcem, ze stejného důvodu se i pořezala žiletkou. Bylo monitorováno EKG, kde byl konstantně sinusový rytmus bez extrasystol, převodní časy byly v normě. Ostatní laboratorní parametry se pohybovaly v referenčních mezích. Po 1 týdnu hospitalizace na dětské klinice byla přeložena na lůžko pedopsychiatrické péče.

Diskuse

Mezi lety 2014–2015 zaznamenalo Toxikologické informační středisko (TIS) nárůst počtu konzultací excesivního požití přípravků obsahujících DXM zhruba na dvojnásobek (z 21 případů v r. 2014 na 46 v r. 2015). V roce 2016 počet hlášení stagnoval (45 případů), ovšem k dalšímu významnému nárůstu došlo v r. 2017 (celkem 90 případů). Stalo se tak také díky aktivní spolupráci TIS s psychiatry. Jak vyplývá z grafu č. 1, k nárůstu zneužívání DXM došlo hlavně ve věkové skupině 12–17 let, která tvořila v r. 2016 62 % případů (28 případů z celkových 45) a v r. 2017 53 % případů (48 případů z celkových 90). Pokud započteme ještě osoby mladší 11 let, které se intoxikovaly DXM, zjistíme, **že dětská a adolescentní populace v roce 2017 tvořila 71 % hlášených případů intoxikace DXM v ČR** (64 osob z celkových 90; graf č. 1). V grafu č. 2 je shrnutý celkový významný nárůst počtu konzultovaných případů intoxikací DXM s TIS VFN v Praze za 6 let z 18 případů v r. 2012 na 90 případů v r. 2017.

Při zneužívání DXM jsou „populární“ monokomponentní pevné lékové formy (tablety, pastilky). Do sirupů se přidává sladidlo, případně jiné pomocné látky, které ve větším množství působí jako laxativum. Vzhledem k nutnosti užití vysoké dávky DXM k dosažení halucinogenního či disociativního efektu by bylo nutné aplikovat značný objem sirupu i s vyššími dávkami sladidla nebo jiných pomocných látek s příslušným nežádoucím účinkem laxativním. Pacienti, kteří prošli naším oddělením a zneužívali

DXM v tabletové formě, uvedli, že látka v sirupu není praktická vzhledem k ostatním látkám obsaženým v této lékové formě. Zároveň uváděli důvody ekonomické, kdy vzhledem k nižšímu obsahu DXM v sirupu je nutno užít větší množství léku.

SÚKL na základě informací z databáze hlášení, literárních zdrojů a celoevropského hodnocení léčivé látky zjistil, že monokomponentní přípravky obsahující DXM v pevné lékové formě (tablety, pastilky) jsou zneužívány ve značné míře. Do 15. 8. 2017 SÚKL evidoval celkem 113 závažných případů zneužívání. V důsledku toho SÚKL rozhodl, že tyto přípravky již nebudou od 15. 8. 2017 vydávány bez lékařského předpisu. Další přípravky s obsahem DXM budou předmětem dalšího přehodnocení (8). Protože již máme data za celý rok 2017, můžeme předběžně konstatovat, že toto opatření je pravděpodobně účinné. TIS zaznamenalo v druhé polovině roku 2017 pokles počtu konzultací intoxikací DXM. Trend počtu konzultací s TIS Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze v průběhu roku 2017 je patrný z grafu č. 3.

Závěr

DXM představuje pro děti a adolescenty atraktivní psychotropní látku, kterou mají tendenci zneužívat jak pro experimentování, tak pro pokoutnou autosanaci subjektivně nepříznivých psychických prožitků. Na základě našich zkušeností je zásadní možné ovlivnění nálady, zkreslení reality, vliv na soustředění pozornosti a spánek. U některých našich pacientů jsme zaznamenali tendenci zvyšovat dávku i bažení po DXM, tudíž vykazují známky plíživého rozvoje vzniku syndromu závislosti. Při akutní intoxikaci DXM je nutné pacienta umístit na jednotku intenzivní péče a zvážíme podání naloxonu v závislosti na stupni intoxikace. Díky regulačnímu opatření SÚKL, který rozhodl o vydávání monokomponentních léčivých přípravků obsahujících DXM v pevné lékové



formě (tablety, pastilky) pouze na lékařský předpis, byl nastaven trend poklesu počtu intoxikací DXM v ČR.

LITERATURA

1. Wagner JB, Pine HS. Chronic cough in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013; 60(4): 951–967.
2. Boyer EW. Dextromethorphan abuse. *Pediatr Emerg Care.* 2004; 20(12): 858–863.
3. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. *Subst Abuse Rehabil.* 2013; 4: 75–82.
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2016/09/WC500213110.pdf
5. http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Agendas_and_Minutes/Minutes/CMDh_Minutes_July_2016.pdf
6. <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2016>
7. Pender ES, Parks BR. Toxicity with dextromethorphan-containing preparations: a literature review and report of two additional cases. *Pediatr Emerg Care.* 1991; 7(3): 163–165.
8. <http://www.sukl.cz/stopex-na-suchy-kasel-30-mg-tablety-a-meddex-vicks-pastilky>



Autokastrace jako závažný projev schizofrenie

MUDr. Jakub Baron, MUDr. Rostislav Kuldán, MUDr. Jana Bocková

Urologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava, p.o.

Autoři prezentují kazuistiku pacienta, který v domácích podmínkách provedl autokastraci levého varlete s nutností následné operační revize. Dále popisují průběh hospitalizace s překladem na psychiatrické pracoviště.

Klíčová slova: autokastrace, psychotická porucha, schizofrenie.

Autocastration as a severe manifestation of schizophrenia

The authors present a case report of a patient who underwent a self-orchietomy of his left testicle at home with the need of a subsequent surgical revision. Afterwards the authors describe the procedure of hospitalization with a following transfer to a psychiatric department.

Key words: autocastration, psychotic disorder, schizophrenia.

Úvod

Autokastrace je jednou z variant sebepoškozování genitálu (genital self-mutilation, dále jako GSM), která je definována jako odstranění jednoho nebo obou varlat. První zmínka o autokastraci v anglosaské literatuře pochází z roku 1901 z Anglie v Stock's Brief Communication (1).

Schizofrenie je závažné psychické onemocnění s abnormálním vnímáním reality. Může vést ke kombinaci halucinací, bludů, zmateného myšlení a chování. Pacienti se schizofrenií vyžadují celoživotní léčbu. Včasná diagnóza a léčba zvyšuje možnost dostat příznaky pod kontrolu před vznikem závažných komplikací a může pomoci zlepšit dlouhodobou prognózu (2).



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jakub Baron, baron.jakub@gmail.com

Urologické oddělení, Městská nemocnice Ostrava, p.o., Nemocniční 898, 728 80 Ostrava

Převzato z: Urol. praxi 2018; 19(5): 244–245

Článek přijat redakcí: 10. 8. 2018

Článek přijat k publikaci: 18. 9. 2018



Kazuistika

Muž, 23 let, byl v březnu v roce 2017 vyšetřen na urologické ambulanci pro postupné zvětšování levé poloviny skrota. Pacient se s ničím neléčil, léky trvale neužíval, abúzus cigaret a alkoholu negoval. Pacient střídavě studoval zdravotní a dřevařskou školu, kde studium nedokončil. Následně studium na soukromé střední škole podnikatelské, to bylo ukončeno maturitou.

V anamnéze operace levostranné varikokély před 8 lety, která byla provedena na jiném pracovišti. Při fyzikálním vyšetření byla zjištěna suspektní levostranná hydrokéla, diagnóza potvrzena ultrasonografickým vyšetřením. Ostatní orgány urotraktu byly bez patologického nálezu. Vzhledem k nálezu bylo doporučeno operační řešení, pacient se však ve stanoveném termínu k hospitalizaci nedostavil.

V červnu toho roku byl pacient přivezen RZS pro krvácení z otevřené rány na levé polovině skrota. Uvedl, že si varle sám odstranil, protože měl podezření na nádorové onemocnění a nikdo mu nedokázal pomoci. Průběh operace si nastudoval podle instruktážního videa na serveru YouTube. Samotný výkon byl proveden v lokální anestezii mesokainem, který si společně se skalpelem a jinými nástroji svépomocí zabezpečil. Podařilo se mu izolovat a vypreparovat varle, semenný provazec koaguloval vypalovačkou do dřeva a varle následně odstranil. Ránu si nedokázal zašít, proto přivolal záchrannou službu. Pacient přinesl amputát v zavařovací sklenici. Byla provedena jeho kontrolní ultrasonografie, kde byl zcela fyziologický nálezh, bez ložiskových změn. Varle odesláno k histologickému vyšetření.

Pacient byl na ambulanci normotenzní, kardiopulmonálně kompenzován, nejevil známky anemizace. Ránu nebylo možno adekvátně ošetřit ambulantně, proto byl přijat na urologické oddělení. Dle laboratoře nebyly

elevovány zánětlivé markery, biochemie v normě, hemoglobin 148 g/l. Na oddělení pacientovi podávána analgetika, nasazen infuzní program a připravován k výkonu v celkové anestezii.

Byla provedena operační revize rány v antibiotické cloně s nálezem krvácejícího pahýlu semenného provazce, který byl luxován proximálněji do třísla, proto bylo nutné prodloužení operační rány. Semenný provazec následně řádně hemostypticky ošetřen propichem a ligaturou. Dále byly sneseny nekrózy, dezinfekce, založen silikonový drén a adaptační sutura skrota. Celkový perioperační průběh nebyl komplikován.

Po výkonu byl pacient oběhově stabilní, drén vytažen první pooperační den.

Histologicky nálezh potvrdil ložiskově prokrvácené obaly, bez přítomnosti maligních struktur či jiné patologie.

Bylo provedeno psychiatrické konzilium, při kterém pacient uvedl, že v minulosti vyzkoušel lysohlávky. Dle jeho slov to byla dobrá zkušenost a najednou si uvědomil, jaká je osobnost a jaký sám ve skutečnosti je. Uviděl kolem sebe auru a zjistil, že může šířit dobro, které v sobě hledá. Jinak alkohol nepije, vzbuzuje v něm lítost. Když je teplo, žije v karavanu a chodí na hudební festivaly. To, že si sám odstranil varle, mu přišlo zcela normální a nebyl si vědom, že je na tom něco divného. V budoucnosti by chtěl jet do Peru a absolvovat rituál s ayahuascou. Připustil, že má v hlavě velké množství myšlenek, které není schopen uchopit a vytřídit. Tvrdil, že chce být lepší člověk, více se otevřít světu a komunikovat s ním.

Dle psychiatra byl pacient lucidní, orientován všemi směry, bez halucinací. Byla přítomna hypochondrická bludná produkce, ke které byl zcela nekritický, bez náhledu. Závažná automutilace byla dlouhodobě plánovaná. Dále popsáno plané pseudofilozofování se zvýšenou nabídkou myšlenek. Psychomotorické tempo mírně elevováno, emočně plošší, bez agrese, bez

Obr. 1. Varle po amputaci

suicidálních myšlenek. Na podkladě vyšetření diagnostikována akutní psychotická porucha s bludy. Do medikace byla přidána antipsychotika a doporučen překlad do Psychiatrické nemocnice v Opavě, který byl uskutečněn druhý pooperační den.

Neurologický nález byl v normě, psychologické vyšetření potvrdilo psychotické znaky, distorzi reality závažnějšího charakteru a nerealistickou percepci. Do medikace byly zařazeny antipsychotika a benzodiazepiny. Pacient byl zařazen do terapie LVS (léčebná výchova k soběstačnosti), kde se rychle adaptoval, byl přátelský a komunikativní, všechny činnosti zvládal samostatně, v programu byl spokojený.

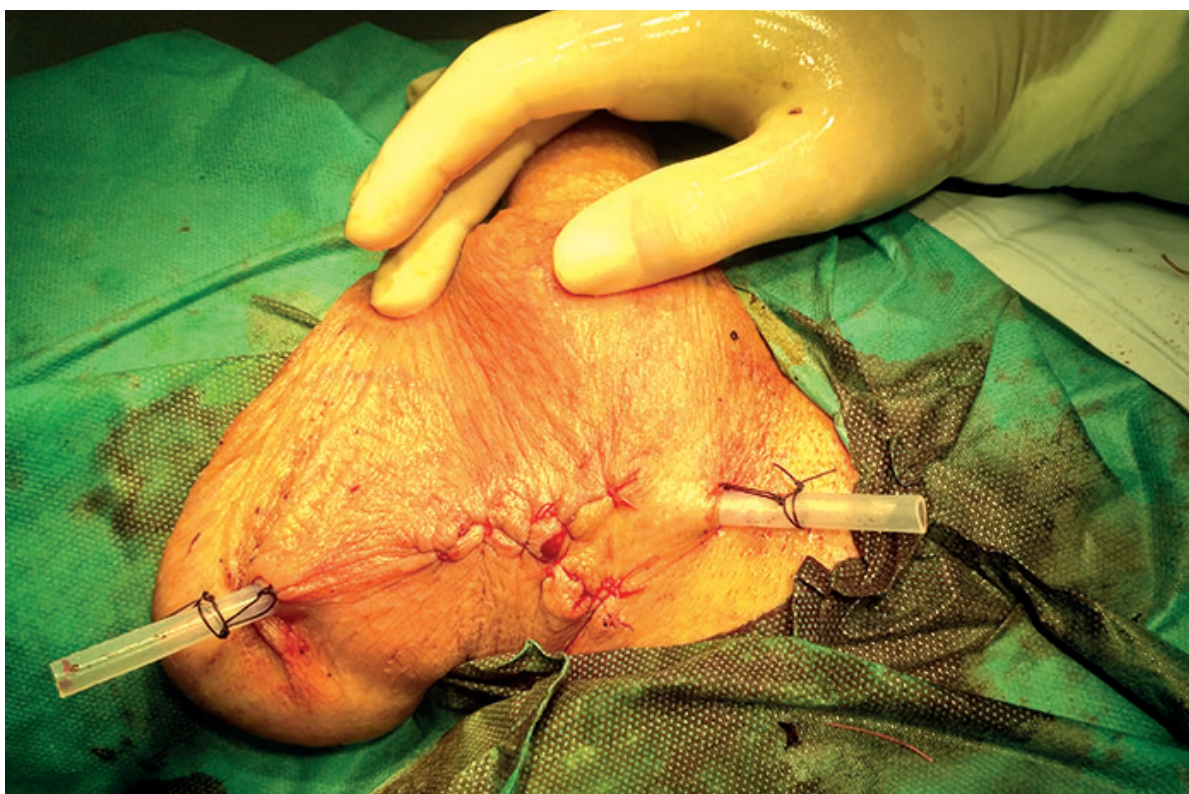
Po dvou týdnech byl pacient přeložen do otevřeného režimu pro pacienty s psychotickou zkušeností. Po šesti dnech pobytu naléhal na dimisi, neakceptoval doléčení v otevřeném režimu. Před dimisí proběhl rozhovor

Obr. 2. Lokální nález na levé polovině šourku po autoamputaci varlete

i s matkou pacienta, která byla ke zdravotnímu stavu syna nekritická, v dimisi ho podporovala a neakceptovala psychotickou diagnózu syna. Pacient toho času nesplňoval kritéria detenčního řízení, nebyla indikace k překladi do uzavřeného režimu proti vůli pacienta. Byl propuštěn do ambulantní péče formou negativního reverzu s diagnózou akutní polymorfnní psychotické poruchy se symptomy schizofrenie.

Ke kontrole do psychiatrické ambulance přišel, kde mu byla předepsána medikace, k další kontrole však již nedorazil.

Obr. 3. Levá polovina šourku po operační revizi



Dne 17. 2. 2018 byl pacient nahlášen jako pohřešovaná osoba a bylo vyhlášeno pátrání Policií ČR. Do pátrací akce byl zapojen i vrtulník s termovizí. Za dva dny byl pacient nalezen mrtvý, dle závěru policie došlo k úmrtí bez podílu cizí osoby.

Diskuze

GSM je extrémní a závažná forma sebepoškozování, která má různé projevy; od povrchových řezných ran po parciální/úplnou kastraci a/nebo amputaci penisu. Literatura uvádí různé skupiny postižených osob, jež zahrnují nepsychotické pacienty se sekundárně způsobeným GSM z rituálních a náboženských důvodů (jinak i Klingsor syndrom, jehož název vychází z fiktivní literární postavy, která

provedla autokastraci při marném pokusu připojit se k náboženskému bratrství) (3), transsexuály snažící se změnit pohlaví podle své vůle, pacienty s poruchou osobnosti či se závislostí na návykových látkách. Nejčastěji je GSM spojováno s psychickými poruchami, jak můžeme vidět i v našem případě (4, 5).

Rozsáhlý výzkum, který probíhal na základě vyhledávání klíčových slov „genital self-mutilation OR genital self-amputation OR penile self-mutilation OR penile self-amputation OR autocastration OR auto-castration OR self-castration OR Klingsor syndrome OR emasculation OR self-emasculation OR major self-mutilation“ z MEDLINE, EMBASE, PsycInfo, PubMed, Web of Science a CINAHL vyhledal články publikované v období 1946 až 2015.

Celkem bylo vyhledáno 173 případů GSM; 12,1 % (n = 21) bylo klasifikováno jako genitální poškození (typ poškození zevního genitálu, který nevede k amputaci nebo kastraci); 35,8 % (n = 62), amputace penisu; 32,4 % (n = 56) kastrace; a 19,7 % (n = 34) kombinace amputace a kastrace.

Co se týká příčiny, psychická porucha nebyla zjištěna nebo známá v 9,2 % (16/173) případů.

Ze 157 případů, kde byla hlášena psychická porucha, zahrnovalo 49 % (77/157) schizofrenické spektrum poruch, 18,5 % (29/157) závislost na návykových látkách, 15,9 % (25/157) poruchu osobnosti a 15,3 % (24/157) pohlavní dysforii (4).

Závěr

Autokastrace nebo jiný typ sebepoškozování tohoto rozsahu je velmi vzácným projevem psychotické poruchy. I méně závažná urologická diagnóza, jakou je hydrokéla, může pacienta trpícího touto nemocí dohnat k extrémnímu řešení. Nesmírně důležitým krokem je bezodkladné psychiatrické vyšetření se zahájením léčby. Neméně podstatnou součástí je

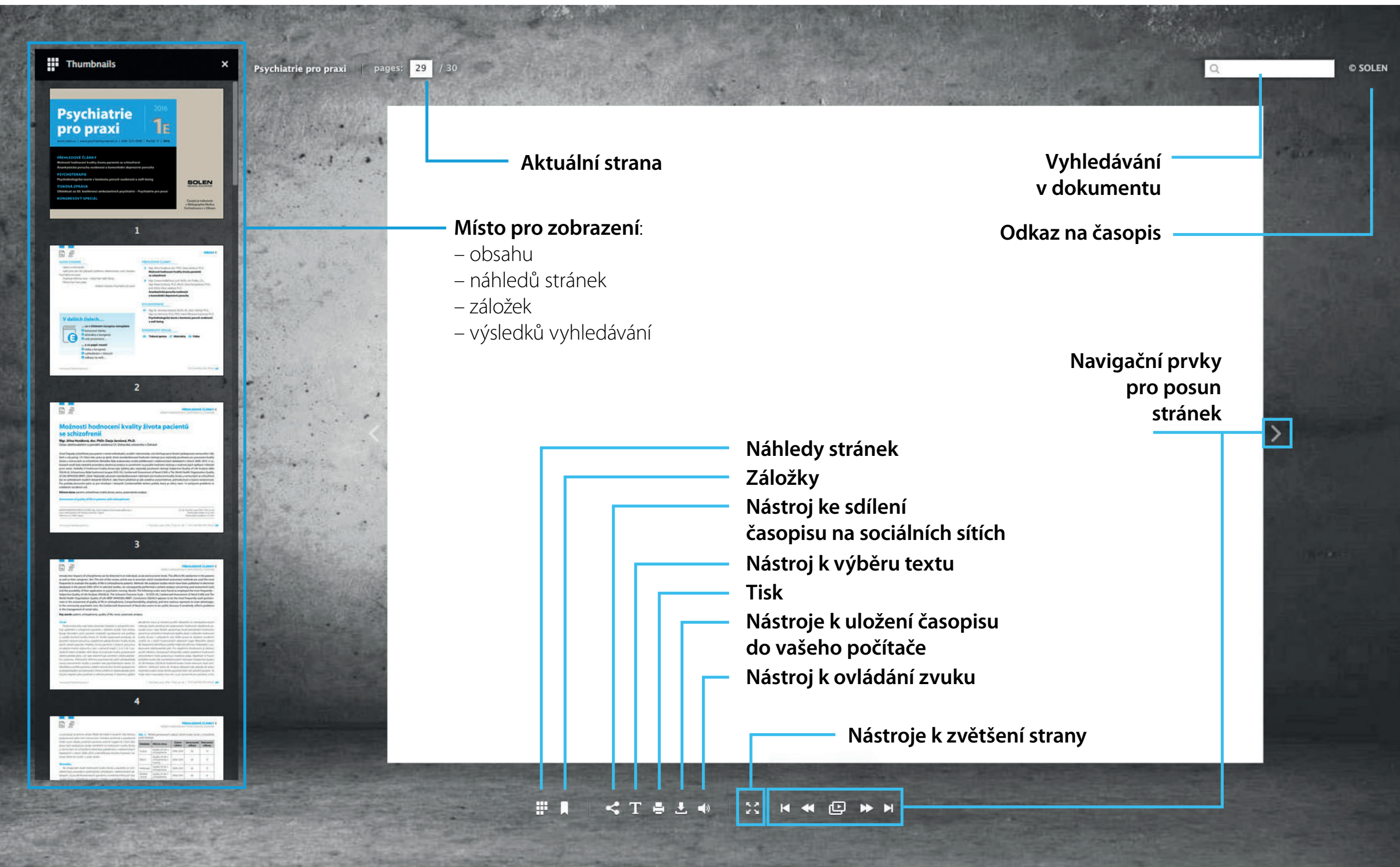


kvalitní sociální zázemí a podpora v rodině. I přes veškerou snahu lékařů a poskytnutí adekvátní péče však tento případ skončil pro non-compliance pacienta tragickou sebevraždou.

LITERATURA

1. Blacker KH, Wong N. Four Cases of Autocastration. Arch Gen Psychiatry, 1963; 8(2): 169.
2. Frankenburg FR. Schizophrenia. Medscape 2016. [Online]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/288259-overview>
3. Eke N. Genital self-mutilation: there is no method in this madness. BJU Int. 2000; 85: 295–298.
4. Veeder TA, Leo RJ. Male genital self-mutilation: a systematic review of psychiatric disorders and psychosocial factors. General hospital psychiatry 2017; 44: 43–50.
5. Khandelwal A, Chauhan K, De Sousa A, Sonavane S, Pawar A. Genital self-mutilation in a case of first episode psychosis. IJPM 2016; 55: 361–363.

*Autor prohlašuje, že zpracování článku
nebylo podpořeno žádnou společností.*





www.psychiatriepropraxi.cz