

# Czy psychofarmakologia ma przyszłość?

Philip J. Cowen

*The British Journal of Psychiatry* 2011 198:333-335

Przed pięćdziesięciu laty odkrycia farmakologiczne zmieniły psychiatrię, jednak od tego czasu postęp następował stosunkowo wolno. Nie wiadomo jaka rola przypada psychofarmakoterapii obecnie. Niemniej jednak w ostatnich latach zwiększyły się możliwości leczenia farmakologicznego. Wykorzystywanie nowych osiągnięć z korzyścią dla chorych wymaga umiejętności psychoterapeutycznych i dużej wiedzy naukowej.

**W** 2010 roku AstraZeneca i GlaxoSmithKline ogłosiły zaprzestanie aktywności badawczej w dziedzinie opracowywania nowych leków psychiatrycznych. Jest to dobra wiadomość dla osób sprzeciwiających się stosowaniu leków u osób z problemami psychicznymi. Jeżeli zaburzenia psychiczne najlepiej postrzegać jako konstrukty społeczne związane z zaburzeniem osobistej narracji i wykluczeniem społecznym, stosowanie leczenia farmakologicznego można uznać za niespójne z takim rozumieniem, a nawet szkodliwe. Inni komentatorzy, chociaż bardzo krytyczni wobec współczesnej psychofarmakologii, przyznają, że leczenie farmakologiczne może odgrywać pewną rolę w niektórych sytuacjach klinicznych.<sup>1,2</sup> W sumie większość klinicystów zgodziłaby się prawdopodobnie z tym, że przydatne byłoby lepsze leczenie farmakologiczne. Dlaczego osiągnięcie tego celu okazało się trudne?

Historia opracowania nowoczesnych metod leczenia farmakologicznego w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, depresji i schizofrenii w połowie minionego wieku pełna jest przypadkowych odkryć i błyskotliwych obserwacji klinicznych. Osoby, które tak dobrze opisały różne odkrycia, wydają się przekonane, że zasadniczo leki są dla pacjentów korzystne.<sup>3,4</sup> Dalszy rozwój był jednak powolny, co wiąże się niewystarczającą wiedzą na temat neurobiologicznego podłoża leczonych zaburzeń. Wygląda na to, że przypuszczenie, iż odkrycie istotnych genów będzie bodźcem do opracowania nowych leków, okazało się przedwczesne. Chociaż badania neuroobrazowe są fascynującym i wiarygodnym źródłem wiedzy na temat patofizjologii zaburzeń psychicznych, to wiedza dotycząca istotnych szlaków neuronalnych nie przekłada się wprost na odkrycia farmakologiczne. Dlatego przy opracowywaniu nowych leków musimy bazować na tym, co już wiemy, a to nieuchronnie ogranicza prawdziwe innowacje.

## Czy psychofarmakoterapia jest wadliwa?

Podobnie jak w przypadku innych gałęzi medycyny, trudno obecnie wyobrazić sobie opracowywanie nowych leków do stosowania w praktyce klinicznej bez wsparcia przemysłu farmaceutycznego. Mimo to wiele osób upatruje w nim częściowej przyczyny braku postępu. Firmy farmaceutyczne są na przykład oskarżane o nadmierne promowanie leków stosowanych w przypadku niezdefiniowanych do końca zaburzeń, takich jak „lęk społeczny” czy „duża depresja”.<sup>4</sup> Jednocześnie ukrywa się niewygodne dane, kwestionujące skuteczność i bezpieczeństwo, podczas gdy wiodące firmy są finansowo zachęcane do sprzedawania swoim kolegom budzących wątpliwości leków. Trzeba podkreślić, że tego typu zarzuty nie dotyczą wyłącznie psychiatrii. Być może ta dziedzina jest bardziej narażona na zarzut kreowania chorób, co wiąże się z ograniczeniami diagnozy psychiatrycznej.<sup>3,4</sup>

Prawdopodobnie do powstawania lepszych leków w większym stopniu przyczyni się współpraca między badaczami, klinicystami i przemysłem farmaceutycznym, niż gdyby farmakolodzy działali w izolacji. Obecnie jednak przeważa opinia, że taka współpraca nieuchronnie okazuje się korupcyjna. Korespondent BMJ, zwracając uwagę na deklarowany publicznie konflikt interesów między przemysłem farmaceutycznym a wybitnymi członkami panelu NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), zajmującego się chorobą zakrzepowo-zatorową, zadaje pytanie: „Czy te wytyczne są warte papieru, na którym zostały napisane?”<sup>5</sup> Powołana ostatnio grupa robocza Royal College of Physicians doszła do wniosku, że impas, w którym znaleźliśmy się obecnie, nie jest pomocny. Musimy zdecydować, czy zachęcać do współpracy z przemysłem farmaceutycznym, a jeśli tak, to na czym powinna ona polegać.<sup>6</sup> Jednocześnie ważne jest,

Philip J. Cowen jest profesorem psychofarmakologii na Oxfordzie, a także honorowym konsultantem psychiatrii dla Oxford Health NHS Foundation Trust.

Konflikt interesów: P.J.C. pobierał wynagrodzenie jako członek komisji doradzających różnym firmom farmaceutycznym podczas opracowywania nowych leków przeciwdepresyjnych. W ciągu ostatnich 3 lat doradzał takim firmom jak Eli Lilly, Lundbeck i Servier. P.J.C. otrzymał również wynagrodzenie za doradztwo naukowe udzielane prawnym przedstawicielom GlaxoSmithKline.

Philip. J. Cowen, MD, FRCPsych, University Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford OX3 7IX, UK. E-mail: phil.cowen@psych.ox.ac.uk

aby przemysł farmaceutyczny odbudował relacje z lekarzami i pacjentami przez przyjęcie zdecydowanie bardziej otwartych i uczciwszych standardów badawczych i marketingowych. Pomocne jest również stwierdzenie, że takie konflikty interesów są uniwersalne, a nie tylko finansowe, a szczególnie w psychiatrii, gdzie obejmują również kwestie ideologiczne, polityczne i religijne.<sup>7,8</sup>

### Percepcja psychofarmakoterapii

Farmakologiczne leczenie zaburzeń psychicznych cieszy się złą opinią w ośrodkach psychiatrycznych i poza nimi. Na społeczną percepcję psychofarmakoterapii wpływa prawdopodobnie związane z nią piętno (propagowane m.in. w nadawanej przez BBC Panorami, w którym leki przeciwdepresyjne zostały określone mianem „pigulek szczęścia”).<sup>9</sup> Sprawozdanie dotyczące SSRI w BMJ okazało się miejscami tak dewaluujące, że pismo było zmuszone publicznie przeprosić firmę Eli Lilly.<sup>10</sup> Przez specjalistów zajmujących się zdrowiem psychicznym farmakoterapia była postrzegana jako wiążąca się z paternalistyczną postawą, brakiem wrażliwości osobistej i społecznej oraz brakiem umiejętności psychoterapeutycznych. Richard Bentall przeciwstawia leczenie farmakologiczne i psychoterapię w kontekście badań kontrolowanych placebo, „Ciepło, życzliwość i wzbudzanie nadziei... są nieodzownymi elementami psychoterapii, w przeciwieństwie do leczenia farmakologicznego”<sup>11</sup> (ci z nas, którzy doświadczyli psychoterapii metodą Klein, niekoniecznie podzielają ten punkt widzenia). Na ostatnim spotkaniu Faculty of Academic Psychiatry prelegent pokazał slajd przedstawiający osły, co miało obrazować lekarzy w kontekście stosowania atypowych leków przeciwpsychotycznych. Biorąc wszystko to pod uwagę, zrozumiałe może być, że przyjmowanie leków psychotropowych może zwiększać u pacjentów poczucie stygmatyzacji.

Do tej niechęci może się prawdopodobnie przyczyniać to, że, co wyjątkowe w praktyce medycznej, leki psychotropowe (przede wszystkim przeciwpsychotyczne) są czasami podawane przymusowo osobom, które nie godzą się na leczenie. Osłabienie się paternalizmu medycznego i zmniejszenie zaufania do zawodu sprawiły, że jest to odbierane jako coś szczególnie niekomfortowego. Głównie przyczynia się do tego fakt, że dostępne metody farmakoterapii charakteryzują się ograniczoną skutecznością i nieprzyjemnymi działaniami niepożądanymi. Niemniej wielu z nas będzie leczyć pacjentów, którzy, chociaż niechętnie nastawieni do leków przeciwpsychotycznych, przyjmując je będą stwarzali mniejsze zagrożenie dla swoich rodzin i społeczeństwa. Tylko niewielka część leków psychotropowych jest stosowana w ten sposób. Ze względu na niekorzystne aspekty etyczne, przyczyny i sposoby przymusowego leczenia farmakologicznego w praktyce psychiatrycznej wymagają jednak szerszego przedyskutowania.

### Psychofarmakologia w psychiatrii

Większość leków psychotropowych jest przepisywana poza specjalistyczną praktyką psychiatryczną. Czy w ogóle potrzebujemy psychiatrów do przepisywania tych leków? Leczenie farmakologiczne większości schorzeń jest bardzo proste, i wspomagane wytycznymi NICE. Być może mogłoby być prowadzone przez lekarzy ogólnych i odpowiednio przeszkolone pielęgniarki. Kiedyś podzielałem to przekonanie, lecz obecnie jestem przekonany, że dość specjalistyczna wiedza farmakologiczna jest pomocna w zapewnieniu poszczególnym pacjentom najlepszej terapii i jednoczesnemu opieraniu się nieracjonalnym strategiom marketingowym. Na przykład ostatnio Tyrer i Kendall w swoim pokutnym komentarzu wzywają do porzucenia określeń „leki przeciwpsychotyczne pierwszej i drugiej generacji”.<sup>12</sup> Już od wielu lat wiadomo było, że za tymi określeniami nie idą znaczące różnice farmakologiczne.<sup>13</sup> Ważne jest na przykład, żeby osoby przepisujące miały świadomość, że amisulpryd bardzo różni się pod względem farmakologicznym od olanzapiny (i wiedziały, na czym polegają te różnice), natomiast wcale nie różni się aż tak bardzo od sulpirydu.<sup>13</sup> Przepisując leki przeciwpsychotyczne powinniśmy współpracować z pacjentami w celu znalezienia najlepszego leczenia dla konkretnej osoby w określonej sytuacji. Jednym z warunków jest specjalistyczna wiedza farmakologiczna.

Również farmakologiczne leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej obecnie jest raczej skomplikowane. Dostępnych jest kilka dodatkowych leków w różnych stadiach choroby. Co ciekawe, niektóre z tych leków, np. kwetiapina i lamotrygina, zostały po raz pierwszy zarejestrowane do stosowania z innych wskazań. Świadczy to o tym, że kliniczne odkrycia dotyczące przydatnych metod leczenia ciągle są istotne w psychofarmakologii. Uważne próby stosowania różnych leków mogą czasami przynosić znaczące korzyści, o czym pacjenci powinni wiedzieć, jeżeli sobie tego życzą. Żeby było to możliwe, pacjenci muszą współpracować z lekarzami dysponującymi odpowiednią wiedzą i umiejętnościami bezpiecznego stosowania racjonalnych skojarzeń lekowych.<sup>14</sup>

### Czy rozwój jest możliwy?

Być może psychofarmakologia ma chlubną przeszłość,<sup>4</sup> ale czy ma przyszłość? Leczenie farmakologiczne jest obecnie lepsze niż w czasach, kiedy szkolilem się w psychiatrii. Większy wybór leków oznacza, że przy zachowaniu ostrożności częściej możliwe jest znalezienie leku, który pomaga konkretnemu choremu i jest przez niego akceptowany. Przydatne są mniej toksyczne, lepiej tolerowane leki przeciwdepresyjne. Kolejnym ważnym odkryciem klinicznym okazała się klozapina. Zajmując stanowisko między pochlebstwami firm farmaceutycznych a antypatią krytyków, trzeba stwierdzić, że w psychofarmakologii dokonał się pewien postęp. W jaki sposób w przyszłości mogłoby dochodzić do dalszego rozwoju i jakie są przeszkody?

Psychiatria jest dziedziną, w której nadal możliwe są ważne odkrycia kliniczne dzięki badaniu metod leczenia opracowanych do innych celów medycznych. To, że stosunkowo niewiele wiemy na temat neurobiologicznego podłoża zaburzeń psychicznych, nie oznacza, że odkrycia przydatnych metod leczenia są niemożliwe. Oczywiście nowe metody leczenia mogą stymulować ciekawe badania patofizjologiczne. Z tego punktu widzenia martwią obowiązujące przepisy i bariery ekonomiczne, na które napotykają niezależne badania kliniczne.<sup>6</sup> Czy dzisiaj możliwe jest dokonywanie odkryć farmakologicznych, które zmieniają psychiatrię? Tymczasem, znaczenie ma prowadzenie pragmatycznych prób klinicznych i metaanaliz, wykorzystujących te narzędzia, którymi już dysponujemy.<sup>15</sup> Badania niekoniecznie jednak pomagają w znalezieniu właściwej metody leczenia dla konkretnego pacjenta. Mimo nadziei wiązanych z badaniami farmakogenetycznymi, cel w postaci opartego na podstawach naukowych zindywidualizowanego leczenia pozostaje nieuchwytny, a jego realizacja jest prawie w całości zależna od wspólnych doświadczeń i umiejętności pacjenta i lekarza.

Jednym z powodów rozczarowującej – mimo ogromnych inwestycji – innowacyjności substancji proponowanych przez przemysł, było nadmierne poleganie na zwierzęcych modelach zaburzeń psychicznych, które zawsze charakteryzowały się wątpliwą trafnością. Biorąc to pod uwagę, bardziej obiecujące wydaje się stworzenie ludzkich modeli zaburzeń z wykorzystaniem, na przykład, paradygmatów neuropsychologicznych i badań nad osobami z grup dużego ryzyka.<sup>16</sup> Umożliwiłoby to lepszy wybór nowych leków kandydatów, co ostatecznie wynikałoby z rosnącej wiedzy dotyczącej mechanizmów genetycznych i nowych szlaków przekazywania sygnałów w komórkach. Dokonał się również niewątpliwy postęp w rozumieniu układów neuronalnych mających znaczenie w zaburzeniach psychicznych oraz poznania ich związku z działaniem współczesnych leków i psychologicznych metod leczenia.<sup>17</sup> Takie informacje mogłyby być przydatne przy ocenie potencjalnych korzyści terapeutycznych wynikających ze stosowania nowych leków i form psychoterapii.

Psychofarmakologia jest wazna dla wielu pacjentów, jej bezpieczne i skuteczne prowadzenie może być jednak trudne, a przy tym budzi ona kontrowersje. Najlepszym sposobem zapewnienia tej dziedzinie przyszłości jest stworzenie takich warunków, by psychiatrzy przepisujący leki dysponowali głęboką

wiedzą kliniczną, a także umiejętnością krytycznej a jednocześnie zrównoważonej oceny badań kliniczne w sposób – niezależnie od ich pochodzenia. W warunkach indywidualnego leczenia wprowadzanie leku przy założeniu wizyty kontrolnej za kilka tygodni, być może u innego lekarza, nie gwarantuje skutecznego stosowania leków. Podobnie jak w psychoterapii, skuteczne stosowanie leków wymaga w psychiatrii współpracy i dobrej relacji klinicznej, którą charakteryzuje ciągłość, a także ciepło, życzliwość i dawanie nadziei.

## Podziękowania

Dziękuję recenzentom *British Journal of Psychiatry* za pomocne komentarze dotyczące wcześniejszej wersji tego artykułu.

From the *British Journal of Psychiatry* (2011) 198:333-335. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyright © 2011, 2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

1. Moncrieff J, Cohen D. How do psychiatric drugs work? *BMJ* 2009;338:1535–7.
2. Bentall RP. *Doctoring the Mind: Why Psychiatric Treatments Fail*. Penguin Books, 2010.
3. Healy D. *The Creation of Psychopharmacology*. Harvard University Press, 2002.
4. Shorter E. *Before Prozac. The Troubled History of Mood Disorders in Psychiatry*. Oxford University Press, 2008.
5. Dean B. NICE conflicts. *BMJ* 2010;341:c3581.
6. Royal College of Physicians. *Innovating for Health. Patients, Physicians, the Pharmaceutical Industry and the NHS. Report of a Working Party*. Royal College of Physicians, 2009.
7. Zwi M. Declare, declare! *Psychiatrist* 2010;34:304–5.
8. Goodwin GK. Conflict of interest is not just about advising pharmaceutical companies. *J Psychopharmacol* 2004;18:447.
9. Cowen PJ. Panorama: secrets of seroxat. *BMJ* 2002;325:910.
10. Anon. Eli Lilly: correction and apology. *BMJ* 2005;330:211.
11. Britten N, Riley R, Morgan M. Resisting psychotropic medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine-taking. *Adv Psychiatr Treat* 2010;16:207–18.
12. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009;373:4–5.
13. Gerlach J. Life is not so easy: individualisation in clinical psychopharmacology. *Psychopharmacology* 2002;162:1–2.
14. Goodwin GM, Geddes JR. What is the heartland of psychiatry? *Br J Psychiatry* 2007;191:189–91.
15. The BALANCE Investigators and Collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar 1 disorder (BALANCE): a randomised open label trial. *Lancet* 2010;375:385–95.
16. Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry* 2009;195:102–8.
17. Elliott R, Zahn R, Deakin JFW, Anderson IM. Affective cognition and its disruption in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:153–82.