

# Psychiatria translacyjna: wprowadzanie badań farmakogenetycznych do praktyki klinicznej

Daniel K. Hall-Flavin, MD, Terry D. Schneekloth, MD, Josiah D. Allen, BA

- Mija przeciętnie 10 lat od kiedy istotne z medycznego punktu widzenia postępy biotechnologiczne zostają wykorzystane lub przełożone na rutynową praktykę medyczną.
- Badania farmakogenetyczne stanowią ogromny postęp w psychiatrii translacyjnej; powodem ich wykorzystywanie jest dążenie do zindywidualizowanego leczenia.
- Bariery, które należy pokonać, są wieloczynnikowe i złożone; akceptację kliniczną ułatwi dostarczenie lekarzom głębszej wiedzy.
- Obecnie nowym narzędziem służącym do wprowadzania wyników badań do praktyki klinicznej w psychiatrii są badania farmakogenetyczne dostarczające wyczerpujących sprawozdań zawierających wytyczne kliniczne.

## Streszczenie

*Istnieje istotna międzyosobnicza zmienność w reakcjach na leki przeciwdepresyjne, dawkach terapeutycznych i profilu działań niepożądanych. Wydłużający się czas do uzyskania reakcji na leczenie lub remisji oznacza cierpienie związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań i śmiertelności. Poprawa opieki nad pacjentami z depresją stała się możliwa w praktyce psychiatrycznej, dzięki wyborowi środków psychofarmakologicznych na podstawie czynników biologicznych drogą genotypowania. Obecnie możliwe jest rutynowe genotypowanie w celu poszukiwania odmian genów odpowiedzialnych za kodowanie białek uczestniczących w procesie neuroprzekaznictwa i enzymów metabolizujących leki, uczestniczących w metabolizmie wielu leków, w tym przeciwdepresyjnych. W upowszechnianiu tych nowości podstawowe znaczenie mają kliniczne dowody rzetelności i trafności genotypowania, dostępność testów, jednoznaczne i jasne zasady interpretacji wyników oraz edukacja lekarzy i pacjentów. W artykule skoncentrowano się na wprowadzaniu badań farmakogenetycznych do codziennej praktyki w psychiatrii. Omówiono wyzwania związane z rozpowszechnieniem nowości w ogóle i w przypadku zastosowań badań farmakogenetycznych w szczególności. Przedstawiono wyniki badań dotyczących wprowadzania i integrowania badań farmakogenetycznych w dwóch ośrodkach psychiatrii środowiskowej. Na koniec przedyskutowano zagadnienia etyczne związane z tym procesem i ich wpływ na relację lekarz-pacjent.*

## Wprowadzenie

Minęło ponad 60 lat od wprowadzenia leków przeciwdepresyjnych do praktyki klinicznej. Obecnie należą one do najczęściej przepisywanych leków. Mimo dużej liczby dostępnych leków i najnowszych postępów w ich opracowywaniu zmienność osobnicza zakresie reakcji na leczenie, dawek terapeutycznych i profilu działań niepożądanych jest ogromna. Całkowitą remisję objawów choroby przy pierwszej próbie leczenia osiąga tylko 35-45% chorych na depresję.<sup>1</sup> Zmienność reakcji na leki ma charakter złożony i zależy od wielu czynników. Należą do nich: stosowanie innych leków, wiek, płeć, czynność wątroby i nerek, schorzenia towarzyszące, stan odżywienia, stosowanie substancji psychoaktywnych i czynniki genetyczne.<sup>2</sup> Wyboru właściwego leku dokonuje się najczęściej metodą prób i błędów z uwzględnieniem tych czynników. Czas do uzyskania maksymalnej reakcji tera-

peutycznej może wydłużyć się do 12 tygodni. Takie przedłużające się oczekiwanie na poprawę przyczynia się do istotnie częstszego występowania powikłań i śmiertelności w przebiegu zaburzeń depresyjnych. Przeprowadzanie badań farmakogenetycznych stwarza nową możliwość skrócenia czasu do uzyskania reakcji na leczenie i remisji, jak również zmniejszenia prawdopodobieństwa potencjalnych działań niepożądanych.

Ostatnie postępy w badaniach farmakogenetycznych umożliwiają skuteczniejsze i bardziej efektywne leczenie zaburzeń nastroju, których leczenie w ośrodkach klinicznych okazało się trudne. W ciągu ostatnich 7 lat możliwe stało się rutynowe genotypowanie służące do wykrywania odmian genetycznych genów kodujących białka wpływające na neuroprzekaznictwo serotonergiczne i noradrenergiczne, a także enzymy metabolizujące leki, mające znaczenie w metabolizmie wielu

Dr Hall-Flavin, dr Schneekloth, assistant professor of psychiatry, consultant in psychiatry; Josiah D. Allen, research coordinator in psychiatry; Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Daniel K. Hall-Flavin, MD, Assistant Professor of Psychiatry, Consultant in Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, Stany Zjednoczone; e-mail: flavin.daniel@mayo.edu

leków psychotropowych, w tym przeciwdepresyjnych.<sup>3</sup> Obecnie w warunkach klinicznych możliwe jest genotypowanie enzymów metabolizujących leki wchodzących w skład cytochromu P450 (CYP), jak 2D6, 2C19 i 1A2, oraz genu transportera serotoniny i receptorów 5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>. Jasno zdefiniowano również wskazania do wykonywania tego rodzaju badań.<sup>4</sup> Badania farmakogenetyczne znajdują zastosowanie w przewidywaniu potencjalnych działań niepożądanych, wrażliwości receptorowej i możliwych interakcji lekowych. W obecnej formie nie pozwalają na jednoznaczne prognozowanie reakcji lub remisji w wyniku stosowania konkretnego leku. Nie zawsze umożliwiają również prognozowanie wszystkich działań niepożądanych, które mogą wystąpić u danego pacjenta.

W procesie popularyzowania nowych metod podstawowe znaczenie ma rzetelność genotypowania, dostęp do badań i przydatność interpretacji wyników badań. Proces ten obejmuje akceptację, wprowadzenie i właściwe wykorzystywanie badań genetycznych w ośrodkach klinicznych. Szacowano, że przejście od odkrycia nowej technologii mającej praktyczne zastosowania do jej rutynowego wykorzystywania w ośrodkach klinicznych przeważnie zajmuje dekadę. To opóźnienie jest wyzwaniem przy wprowadzaniu ważnych nowych technologii.

Wykorzystywanie badań genetycznych do poprawy skuteczności leków psychotropowych jest jasnym przykładem psychiatrii translacyjnej. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści z badań farmakogenetycznych, bardzo ważne jest przeanalizowanie barier, które mogą wpływać na proces ich wdrażania do praktyki klinicznej.<sup>5</sup>

Problemy związane z wprowadzaniem wyników badań farmakogenetycznych do praktyki klinicznej często wynikają z przesunięcia tych badań z akademickich ośrodków medycznych również do ośrodków lokalnych. Po omówieniu pojęć będących integralnym elementem medycyny translacyjnej przedyskutowano trudności związane z wprowadzaniem w życie osiągnięć naukowych. Zilustrowano to opisem projektu pilotażowego, opracowanego specjalnie do rozwiązania tego problemu. W badaniu oceniano wprowadzanie badań farmakogenetycznych w dwóch różnych ośrodkach psychiatrii środowiskowej i opisano lekcje wynikające z tego doświadczenia.

## Psychiatria translacyjna, medycyna zindywidualizowana i wprowadzanie osiągnięć naukowych

Ostatnie postępy w dziedzinie biotechnologii, bioinformatyki i badanie pacjentów z codziennej praktyki wpłynęły na poprawę zrozumienia biologicznych uwarunkowań de-

presji, a także podstaw jej leczenia. Pełna analiza ludzkiego genomu stała się przełomowym wydarzeniem, do którego doszło na początku nowego milenium. Następnie dokonano technologicznych postępów sekwencjonowaniu genów, a także w dziedzinie genomiki czynnościowej, proteomiki, metabolomiki i epigenetyki. Rozwój technologii neuroobrazowania czynnościowego umożliwił jeszcze bardziej precyzyjne definiowanie biologicznych czynników podatności. Do innych osiągnięć należy dokumentowanie neuroplastyczności mózgu, powiększający się arsenał substancji psychofarmakologicznych o jeszcze bardziej swoistych punktach chwytu oraz położenie większego nacisku na krytyczną analizę dostępnych badań dotyczących skuteczności leczenia, wykorzystujących metodologię opartą na dowodach. Dodatkowo wprowadzenie bardziej kreatywnych schematów badań, uwzględniających pacjentów spotykanych w codziennej praktyce, którzy często nie byli włączani do badań opartych na tradycyjnych schematach, pomaga w praktycznym wykorzystaniu wyników wielu współczesnych badań.

W połączeniu ze społecznymi ruchami w polityce, ekonomią i oczekiwaniami kulturowymi, te liczne postępy stwarzają obietnicę zrobienia kroku do przodu w praktyce medycznej, od działania przede wszystkim w reakcji na chorobę do bardziej aktywnego podejścia polegającego na zapobieganiu i świadomym leczeniu. Jako medycynę translacyjną zaczynamy określać proces opierający się na dwukierunkowej komunikacji i skutecznym przekazywaniu klinicystom nowych technologii przez naukowców.<sup>6</sup> W odniesieniu do pacjentów leczonych z powodu zaburzeń psychicznych proces ten nosi nazwę psychiatrii translacyjnej.

Wykorzystywanie informacji o genotypie do wyboru leczenia szczególnie odpowiedniego dla danego pacjenta nosi obecnie nazwę medycyny zindywidualizowanej.<sup>7</sup> Jej ostatecznym celem jest identyfikowanie osób, które są zagrożone procesem patofizjologicznym i zapobieganie wystąpieniu objawów tego procesu. Ponieważ podstawy teoretyczne takiego podejścia nadal nie są dobrze rozwinięte, wytyczane obecnie cele to: opóźnienie, zatrzymanie i w końcu odwrócenie procesu patologicznego. Badania implementacyjne polegają na ocenie metod wspomagania wykorzystania wyników badań opartych na dowodach do rutynowej praktyki w celu poprawy jakości i skuteczności ochrony zdrowia i leczenia.<sup>8</sup> Wyzwaniem dla wprowadzania innowacyjnych technologii opartych na dowodach jest dopasowanie właściwej technologii do właściwej osoby i jej wykorzystanie w odpowiedni sposób w celu osiągnięcia celów klinicznych zdefiniowanych wspólnie przez lekarza i pacjenta.

## Przeszkody w skutecznym wprowadzaniu w życie

Rozwijanie medycyny opartej na farmakogenetyce w ośrodkach klinicznych jest procesem złożonym, który napotyka wiele trudności. Na styku badań naukowych i praktyki klinicznej spotyka się różne bariery, które zaburzają dwukierunkowość odkrycia i komunikację. Najważniejszą z nich jest bariera komunikacyjna między badaczami a klinicystami. Na przeszkody w komunikacji wpływają czynniki pragmatyczne, ekonomiczne, ideologiczne, informacyjne i szkoleniowe.<sup>9</sup> McGovern i wsp.<sup>10</sup> podkreślali znaczenie komunikacji interdyscyplinarnej między klinicystami, administratorami, urzędnikami i badaczami. Do tej listy należy dodać wpływ pacjentów.

W celu pokonania tej bariery konieczne jest innowacyjne i elastyczne myślenie. Nieodczony jest dialog między klinicystami i badaczami. Takie przejście od etapu innowacji do organizacji zależy od czynników wymienionych przez McGoverna i wsp.<sup>10</sup> Mittman opisał wpływ tych dynamicznych czynników na leczenie, posługując się przykładem elastycznych wsporników reprezentujących znaczenia, poparcie, czynniki intelektualne, przepisy, czynniki ekonomiczne, wpływy ideologiczne, tradycję, szkolenia, oddziaływania społeczne, które podtrzymują betonowy blok odzwierciedlający nowoczesny protokół terapeutyczny (Willinbring M, informacja ustna, grudzień 2007). Przemiany w leczeniu wykorzystujące nowe odkrycia naukowe wymagają dynamicznego systemu.

Prochaska i Di Clemente<sup>11</sup> opisują, w jaki sposób lekarze i pacjenci uczestniczą w tym procesie przemian. Jest zapotrzebowanie na klinicystów-badaczy, którzy mogliby wypełnić luki razem ze swoimi kolegami badaczami. Również naukowcy uprawiający nauki podstawowe powinni być nagradzani za inicjatywy ułatwiające komunikację kliniczną. Klinicyści, często przeciążeni codziennymi zadaniami, powinni otrzymywać dobrej jakości, ale zwięzłe dane naukowe umożliwiające wprowadzanie skutecznych zmian. W końcu, wykorzystywanie wskazań opartych na dowodach, identyfikowanie właściwych parametrów oceny wyników oraz wyodrębnienie luk wraz z pętlami sprzężeń zwrotnych może skutecznie poprawić dostępność leczenia.

## Badania psychofarmakogenetyczne: problemy związane z wprowadzaniem w życie

Chociaż wykonywanie badań psychofarmakogenetycznych staje się coraz bardziej powszechne w ośrodkach akademickich i ośrodkach medycznych trzeciego stopnia referencyjności, ich stosowanie w praktyce

klinicznej nadal nie jest rutynowe. Podobnie jak w przypadku innych nowych technologii, ważne jest rozważenie problemów etycznych.<sup>5</sup> W opublikowanym niedawno artykule wykorzystującym kliniczny przykład z dziedziny onkologii wykazano różnice w wynikach leczenia chorego w zależności od dostępu do badań. Zidentyfikowano również nierówności systemu ochrony zdrowia wpływające negatywnie na dostęp do badań.<sup>12</sup> Nie ma prostej ścieżki, która prowadziłaby od nowej technologii do zmiany systemu przekonań lekarzy. Jest to zbyt skomplikowany proces, który nie ma własnego wzorca przebiegu. Aby zapewnić dostępność nowych usług, trzeba rozwiązać ważne problemy, takie jak określenie trafności, opracowanie odpowiednich przepisów regulacyjnych i ustalenie zasad refundacji.<sup>13-21</sup>

Najważniejsze problemy przedstawiono w tabeli. Podejmowane są próby ich rozwiązywania. W badaniu finansowanym przez Pharmacogenetics Research Network w ramach National Institute of General Medical Sciences definiowane są praktyki farmakogenetyczne mające zastosowanie w leczeniu konkretnych chorób. Lepsza komunikacja i współpraca między osobami decydującymi o finansowaniu na różnych poziomach wraz ze sprzyjającą polityką społeczną prowadzi do lepszego uprawomocnienia wyników badań, opracowywania dobrych metod oceny stosunku skuteczności do kosztów, opracowywania wskazówek klinicznych dotyczących wykorzystania badań w praktyce klinicznej i tworzenia odpowiednich standardów ich wykonywania.

Jednym z celów tego artykułu jest skupienie się na popularyzowaniu się nowości w praktyce klinicznej. Autorzy omawiają szczególnie wprowadzenie badań farmakogenetycznych w dwóch ośrodkach środowiskowych. Dyskusja koncentruje się na tych problemach, z którymi najbardziej bezpośrednio spotyka się lekarz pierwszego kontaktu. W oświadczeniu<sup>22</sup> wydanym przez Konsorcjum Farmakogenetyki w Wielkiej Brytanii stwierdzono, że:

„Być może pojedynczym czynnikiem, który najsilniej wpływa na przenoszenie osiągnięć farmakogenomiki do praktyki klinicznej i tempa, w jakim to następuje, będzie wiedza i akceptacja lekarzy. Badania wykazują, że wielu lekarzy nie posiada podstawowej wiedzy na temat genetyki i często nie bierze pod uwagę dostępnych informacji na temat leków.”<sup>22</sup>

Z badań empirycznych jasno wynika, że skuteczna zmiana postępowania w ustalonej praktyce medycznej będzie wymagać poszerzenia wiedzy lekarzy.<sup>23</sup> Potrzebne będzie jednak coś więcej niż tylko wprowadzanie nowych informacji. Zmiana postępowania w każdym ośrodku klinicznym wymaga co najmniej trzech etapów poznawczych.

Po pierwsze, niezbędna jest gotowość do uznania, że można rozwiązać problem lub poprawić istniejącą sytuację. Po drugie, konieczna jest świadomość sposobów, za pomocą których może dokonać się zmiana. Po trzecie, należy być przekonanym, że jednostka lub system może dokonać tej zmiany. Do spełnienia tych warunków potrzebna jest edukacja lekarzy i pacjentów. Niezbędne będzie przyjęcie zasad wykonywania badań i interpretacji ich wyników, a także odpowiednich inicjatyw badawczych. Ze względu na presję czasu, pod jaką znajdują się lekarze pierwszego kontaktu, konieczne będzie uproszczenie sposobów przekazywania informacji. Jedną z możliwości jest zaangażowanie pośredniczącego zespołu z instytucji akademickiej, który może zaprezentować aktualne informacje i ocenić rezultaty wprowadzania badań. Zespół może również monitorować związane z tym procesem parametry oceny jakości, w tym satysfakcję pacjentów i jakość życia.

### Wprowadzanie badań psychofarmakogenetycznych do psychiatrycznej praktyki klinicznej: projekt pilotażowy

Obecnie trwa badanie opracowane w celu wprowadzania badań farmakogenetycznych w dwóch klinicznych ośrodkach psychiatrycznych. Ciągłe gromadzone są dane. W badaniu wykorzystywany jest panel obejmujący pięć genów: trzy geny dla enzymów metabolizujących leki wchodzące w skład

cytochromu P450, a także geny transportera serotoniny i receptora dla serotoniny 2A. Uzyskane w ramach tego panelu wyniki podsumowano w formacie zaprojektowanym tak, aby dostarczyć lekarzom przydatnych informacji klinicznych. Omówiono to, czego z punktu widzenia lekarza i pacjenta obecnie można, a czego nie można oczekiwać od tych badań. Ważne, aby zauważyć, że badania nie pozwalają jednoznacznie przewidzieć reakcji czy remisji i mogą nie w pełni prognozować indywidualny profil działań niepożądanych leków psychotropowych czy innych. Wyniki badań farmakogenetycznych dostarczają raczej informacji ukierunkowujących lekarza przy wyborze leku psychotropowego, który prawdopodobnie okaże się dobrze tolerowany przez pacjenta i zminimalizuje ryzyko niekorzystnych interakcji lekowych, a także skróci czas doborzenia właściwego leku metodą prób i błędów.

Do tego badania wybrano dwa całkiem odmienne pod względem strukturalnym ośrodki kliniczne. Obsługiwały one pacjentów z dwóch różnych grup psychosocjalnych i etnicznych. W pierwszym ośrodku stosowano przede wszystkim interwencje psychofarmakologiczne. W drugim ośrodku stosowano równoległe leczenie farmakologiczne i psychoterapię. Zajmowano się tam populacją zróżnicowaną pod względem etnicznym. Największą wartością każdego programu był ciągły kontakt z klinicystami. W obydwu ośrodkach badania proponowano jako początkowy etap oceny ich funkcjonowanie „w ramach zwykłej praktyki”. Badania prze-

#### TABELA

#### Najważniejsze problemy z wprowadzaniem w życie odkryć naukowych

1. Standaryzacja, ocena rzetelności i trafności badania pacjentów różnego pochodzenia w celu umożliwienia dokładniejszej interpretacji wyników badań.
2. Kliniczna ocena badań określających stosunek skuteczności do kosztów.
3. Opracowanie środków ostrożności zapewniających poufność wyników badań zawartych w elektronicznej dokumentacji medycznej.
4. Jednoznaczne przepisy dotyczące technik genotypowania.
5. Opracowanie wskazówek klinicznych na podstawie najlepszych dowodów, z uwzględnieniem zmienności epigenetycznej.
6. Zwiększanie dostępności badań (niezależnie od systemu gromadzenia genotypów).
7. Szybka dostępność wyników badań.
8. Bogata interpretacja wyników badań dla lekarzy i pacjentów.
9. Dostępność badań o ustalonych wytycznych dotyczących refundacji w ramach ubezpieczenia.
10. Informacje dotyczące dostępności tych technik oraz metod dostępu do nich.
11. Właściwa edukacja lekarza dotycząca biologicznego uzasadnienia wykonywania badań farmakogenetycznych.
12. Zrozumienie zmian technologicznych i rozwojowych.
13. Problemy logistyczne związane z praktycznymi aspektami badań.
14. Problemy wynikające z konieczności poświęcenia dodatkowego czasu na przedstawienie chorym nowej technologii.
15. Obawa pacjenta związana z badaniami genetycznymi.
16. Wpływ nierówności systemu opieki zdrowotnej ograniczających dostęp do badań.

Hall-Flavin DK, Schneekloth TD, Allen JD. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 5, 2010.

prowadzano po 8-tygodniach standardowego leczenia. W drugiej fazie wprowadzano badania na początku i uzyskiwano szybkie informacje zwrotne od lekarzy i pacjentów w ciągu 48 godzin od pobrania próbki. Następnie monitorowano potencjalny wpływ przeprowadzania badań na postępowanie praktyczne, zwracając uwagę na częstość występowania działań niepożądanych, konieczność zmiany leków, przydatność sprawozdań z badań, czas do uzyskania reakcji i remisji oraz wykorzystywanie zasobów w ramach danego ośrodka i w ośrodkach towarzyszących, takich jak izba przyjęć (oddział pomocy doraźnej) czy szpital. Oceniano odczucia lekarzy i pacjentów. Badano następujące zmienne: zmianę leków, liczbę zgłoszeń do izby przyjęć (na oddział pomocy doraźnej) i liczbę dni spędzonych w szpitalu. Dokumentowano również satysfakcję lekarza i pacjenta.

Dla włączenia tej technologii do praktyki klinicznej kluczowe znaczenie ma duży poziom satysfakcji lekarza ze sprawozdań oceniających. Na rycinie przedstawiono kopię sprawozdania. Takie sprawozdanie uwzględ-

nia również specyficzne wyniki genotypowania, interpretację tych wyników i praktycznie pogrupowane informacje dotyczące interakcji lekowych, z uwzględnieniem leków, o których wiadomo, że zwiększają lub zmniejszają aktywność poszczególnych enzymów. Przeanalizowana zostanie kliniczna przydatność tych sprawozdań w edukacji pacjentów, przy wyborze leku, prognozowaniu potencjalnych działań niepożądanych i w ocenie współczynnika ryzyka do korzyści oraz wpływ na poprawę relacji z pacjentami oraz pewności przy wyborze leku, zarówno ze strony lekarza, jak i pacjenta. Ocena satysfakcji pacjenta obejmuje ocenę jakości wyjaśnienia sprawozdania, łatwość zrozumienia zawartych w nim wyników i poczucie odniesienia korzyści z leczenia. Oceniana jest również ogólna satysfakcja ze sprawozdania i wizyty lekarskiej.

Kluczem do ogólnego sukcesu we wprowadzaniu badań farmakogenetycznych do praktyki klinicznej był fakt, że dyrektorzy medyczni byli jednocześnie osobami odpowiedzialnymi za finansowanie ośrodków. Mu-

sieli oni zostać dobrze wyedukowani w naukowych podstawach oraz być przekonani do wspierania celu klinicznego w postaci oferowania poszczególnym pacjentom bardziej zindywidualizowanego leczenia. Pierwszy ośrodek zatrudniał przede wszystkim psychiatrów oferujących krótkie porady i psychofarmakoterapię. W tej grupie potencjalne korzyści wynikające z badań farmakogenetycznych były ogólnie akceptowane. Niekorzystnie mogły na nią wpływać ograniczenia w szkoleniu, presja czasu, konflikty priorytetów i trudności związane z dokonywaniem zmian poznawczych niezbędnych do włączenia nowych elementów postępowania. Wydaje się, że w tym ośrodku sami pacjenci wierali pozytywną presję na zmianę. Byli zainteresowani wykonywaniem badań i widzieli w nich sposób na poradzenie sobie z długotrwałą frustracją związaną z leczeniem objawów depresyjnych. Kluczowe znaczenie ma jednak poinformowanie pacjentów czego mogą, a czego nie mogą oczekiwać od tych badań. Pacjenci i lekarze nieformalnie relacjonowali, że łatwość tworzenia sprawozdań była całkiem pomocna w promowaniu elementów relacji terapeutycznej.

Niebędące lekarzami osoby z personelu wyrażały pewne zaniepokojenie, które motywowały obawą przed redukcjonizmem biologicznym oraz wpływem technik badań genetycznych na przyszłe możliwości leczenia. Wysoki priorytet powinno mieć badanie edukacyjne ukierunkowane na zdefiniowanie roli tych klinicystów. Zależności między terapeutami a pacjentami powinny być w przyszłości oceniane w sposób, który uwzględniłby dualizm kartezjański. Pelletier i Dorval<sup>24</sup> podsumowali niektóre z tych zagadnień w artykule dotyczącym znaczenia psychiatrii translacyjnej w dziedzinie psychologii.

## Psychiatria translacyjna a relacja między lekarzem a pacjentem

W końcu jednym z najważniejszych czynników przy wprowadzaniu nowej technologii, który może rzutować na praktykę medyczną, jest jej wpływ na relację między lekarzem a pacjentem. Tradycyjnie w relacji tej akceptuje się kartezjański redukcjonizm, zgodnie z którym ciało jest postrzegane jako maszyna, a lekarz jako technik, którego zadanie polega na naprawieniu zepsutego mechanizmu. W ostatnich latach ten sposób myślenia ustąpił jednak do bardziej złożonemu postrzeganiu relacji między lekarzem a pacjentem, która sama w sobie ma mieć charakter leczący. W filozoficznym modelu medycyny opracowanym przez Pelligrino i Thomasa,<sup>25</sup> „istotą medycyny” jest relacja ukierunkowana przede wszystkim na proces leczenia. W mo-

**RYCINA**  
**Sprawozdanie**

Sprawozdanie dotyczące leków przeciwdepresyjnych		
<b>Stosuj zgodnie z zaleceniami</b>	<b>Stosuj ostrożnie</b>	<b>Stosuj ostrożnie i częściej monitoruj stan pacjenta</b>
Celexa (citalopram) Lexapro (escitalopram) Luvox (fluoksamina) Zoloft (sertralina)	Cymbalta (duloksetyna) Remeron (mirtazapina) Desyrel (trazodon)	Elavil (amitrytylina) Wellbutrin (bupropion) Anafranil (klomipramina) Norpramin (dezypramina) Prozac (fluoksetyna) Tofranil (imipramina) Pamelor (nortyptylina) Paxil (paroksetyna) Effexor (wenlafaksyna)
Sprawozdanie dotyczące leków przeciwpsychotycznych		
<b>Stosuj zgodnie z zaleceniami</b>	<b>Stosuj ostrożnie</b>	<b>Stosuj ostrożnie i częściej monitoruj stan pacjenta</b>
Seroquel (kwetiapina) Geodon (ziprasidon)	Clozaril (klozapina) Zyprexa (olanzapina) Risperdal (risperidon)	Abilify (aripiprazol) Haldol (haloperidol) Trilafon (perfenazyna)

Sprawozdanie z badania genotypowego zdrowego pacjenta w średnim wieku z wywiadem trudnych do leczenia objawów „dużej” depresji bez współistniejących zaburzeń osi I lub osi II. Badanie ujawniło dwie kopie genu produkującego nieaktywną postać enzymu cytochromu P450 2D6 oraz fenotypową postać receptora 5-HT<sub>2A</sub> związaną ze zmniejszoną reakcją na te leki przeciwdepresyjne, które wiążą się z tym receptorem. W tym przypadku może zachodzić potrzeba stosowania niższych niż zazwyczaj dawek leków wymienionych w kolumnie „stosuj ostrożnie”, ponieważ przy dawkach standardowych można spodziewać się większych stężeń w surowicy. Stosowanie leków wymienionych w kolumnie „stosuj ostrożnie i częściej monitoruj stan pacjenta” może być związane ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych przy tym profilu genotypowym. Można przy okazji zaznaczyć, że aktywność enzymatyczna związana z tym profilem genotypowym może niekorzystnie wpływać na stosowanie innych, niepsychiatrycznych, leków, np. tamoksyfenu.

Hall-Flavin DK, Schneekloth TD, Allen JD. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 5. 2010.

delu tym nie zaprzecza się technicznej kompetencji, włącznie z wykorzystywaniem odpowiednich nowych technologii, ponieważ „działanie w ramach profesji medycznej jest nieautentyczne i kłamliwe, jeżeli nie spełnia oczekiwania technicznej kompetencji... jednak... Kompetencja musi znajdować się na końcu aktu medycznego, właściwego i leczącego oddziaływania na pacjenta.”

Scott i wsp.<sup>26</sup> przyjęli to założenie w celu opisanego modelu relacji uzdrowicielskiej (Healing Relationship Model). W tym modelu cel leczenia jest definiowany następująco: „wyleczenie, jeżeli jest to możliwe; zmniejszenie cierpienia, jeżeli wyleczenie nie jest możliwe oraz znalezienia sensu poza doświadczeniem choroby.” Krytyczny dla tej relacji jest wzajemny szacunek (docenienie się), świadomość nieodzownej asymetrii w relacji (docenienie mocy) i ciągłość (stałość). Ze strony pacjenta najważniejsze dla relacji znaczenie mają trzy czynniki. Należą do nich: zaufanie (gotowość bycia bezbronny), nadzieja (że możliwa jest jakaś przyszłość poza aktualnym cierpieniem) i poczucie, że jest się dostrzeganym (etymologiczny źródłosłów słowa „pacjent” wiąże się z łacińskim słowem *patior* oznaczającym cierpieć). Równolegle, ważnymi dla relacji cechami lekarza są cztery podstawowe umiejętności kliniczne: zaufanie do siebie, radzenie sobie z własnymi emocjami, uważność i wiedza kliniczna. Szczególne znaczenie dla omawianych badań farmakogenetycznych mają konsekwencje tej ostatniej umiejętności: dysponowanie wiedzą na temat medycyny empirycznej, umiejętność syntezy wiedzy i jej odpowiedniego wykorzystania do uzyskania korzyści dla konkretnego pacjenta. Czynniki te wpływają na obustronne dostosowanie i przepływ informacji między lekarzem a pacjentem, co pomaga w nawiązaniu atmosfery współpracy opartej na wspólnym porozumieniu dotyczącym celów i elementów terapeutycznych. Przykładami takiej współpracy są otwartość na stosowanie leków i wypełnianie zaleceń. Inne dyskusje dotyczące relacji między lekarzem a pacjentem koncentrowały się na czterech filarach etycznego wnioskowania, obejmujących niesienie pożytku, autonomię, nieszkodzenie i sprawiedliwość. Można zgodzić się z tym, że siły medycyny translacyj-

nej mogą wzbogacać relację między lekarzem a pacjentem i przesuwać praktykę kliniczną od reaktywności do połączenia reaktywności i proaktywności.

## Podsumowanie

Godzenie się na 10-letnią przerwę między odkryciami naukowymi a ich wprowadzaniem do praktyki nie jest rozsądne. Badania farmakogenetyczne stanowią duży postęp psychiatrii translacyjnej, a ich celem jest rozwój zindywidualizowanej medycyny. Potrzebne są rozsądne działania i skoncentrowanie się na barierach utrudniających zmiany, które należy pokonać. Autorzy podsumowali trudności w szybszym wprowadzaniu medycyny zindywidualizowanej, ze szczególnym uwzględnieniem badań psychofarmakogenetycznych. Poszerzenie podstaw wiedzy lekarzy ułatwi proces akceptacji klinicznej. Autorzy omówili wysiłki podejmowane w celu dokonywania zmian translacyjnych. Ich wstępne wrażenia odzwierciedlają najważniejsze praktyczne problemy, które występują w codziennej praktyce klinicznej. Badania psychofarmakogenetyczne zakończone tworzeniem wyczerpujących sprawozdań dostarczających wytycznych klinicznych są dostępnym obecnie nowym narzędziem, które może być wykorzystywane w praktyce klinicznej w psychiatrii.

## Piśmiennictwo

- Kemp AH, Gordon E, Rush AJ, Williams LM. Improving the prediction of treatment response in depression: integration of clinical, cognitive, psychophysiological, neuroimaging, and genetic measures. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1066-1086.
- Bondy B. Pharmacogenomics in depression and antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(3):223-230.
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006;47(1):75-85.
- Mrazek DA. *Psychiatric Pharmacogenomics*. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
- Williams-Jones B, Corrigan OP. Rhetoric and hype: where's the 'ethics' in pharmacogenomics? *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3(6):375-383.
- Mankoff SP, Brander C, Ferrone S, Marincola FM. Lost in translation: obstacles to translational medicine. *J Transl Med*. 2004;2(1):14.
- Piquette-Miller M, Grant DM. The art and science of personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(3):311-315.
- Madon T, Hofman KJ, Kupfer L, Glass RI. Public health. Implementation science. *Science*. 2007;318(5857):1728-1729.
- Stetler CB, Mittman BS, Francis J. Overview of the VA Quality Enhancement Research Initiative (QUERI) and QUERI theme articles: QUERI Series. *Implement Sci*. 2008;3:8.
- McGovern MP, Fox TS, Xie H, Drake RE. A survey of clinical practices and readiness to adopt evidence-based practices: Dissemination research in an addiction treatment system. *J Subst Abuse Treat*. 2004;26(4):305-312.
- Prochaska J, DiClemente CC. Toward a comprehensive model of change. In: Miller WR, Heather N, eds. *Treating Addictive Behaviors: Processes of Change*. New York, NY: Plenum Press; 1986:3-27.
- Griggs JJ. Personalized medicine: a perk of privilege? *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(1):21-23.
- Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M. Individualized medicine - implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36 suppl 3: S235-243.
- Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):573-580.
- Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M. The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics*. 2005;5(6):345-355.
- Manolopoulos VG. Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(7):801-814.
- Perlis RH. Pharmacogenetic studies of antidepressant response: how far from the clinic? *Psychiatric Clinics of North America*. 2007;30(1):125-138.
- Parkinson DR, Ziegler J. Educating for personalized medicine: a perspective from oncology. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(1):23-25.
- Lin KM, Perlis RH, Wan YJ. Pharmacogenomic strategy for individualizing antidepressant therapy. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(4):401-408.
- Leeder JS, Spielberg SP. Personalized medicine: reality and reality checks. *Ann Pharmacother*. 2009;43(5):963-966.
- Ikedobi ON, Shin J, Nussbaum RL, et al. Addressing the challenges of the clinical application of pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(1):28-31.
- Buchanan A, McPherson E, Brody B, et al. Pharmacogenetics: *Ethical and Regulatory Issues in Research and Clinical Practice*. Report of the Consortium on Pharmacogenetics, Findings and Recommendations; 2002.
- Mrazek M, Koenig B, Skime M, et al. Assessing attitudes about genetic testing as a component of continuing medical education. *Acad Psychiatry*. 2007;31(6):447-451.
- Pelletier S, Dorval M. Predictive genetic testing raises new professional challenges for psychologists. *Canadian Psychology*. 2004;45(1):16-30.
- Pellegrino ED, Thomasma DC. *A Philosophical Basis of Medical Practice: Toward a Philosophy and Ethic of the Healing Professions*. New York, NY: Oxford University Press; 1981.
- Scott JG, Scott RG, Miller WL, Stange KC, Crabtree BF. Healing relationships and the existential philosophy of Martin Buber. *Philos Ethics Humanit Med*. 2009;4:11.