

Psihofarmaci: juče, danas, sutra

Miroslav M. Savić

Institut za farmakologiju, Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Nesumnjivo, istraživači koji su 1952. uveli hlorpromazin u kliničku primenu nisu mogli da pretpostave kakav trajan uticaj će imati njihov poduhvat. Pored podstreka za otkriće velikog broja drugih psihofarmaka, ovaj događaj je bio prekretnica koja je neuronauku u celini uvela u novu eru razvoja. Sadašnja primena psihofarmaka je velika, i obuhvata oko 20% svih lekova izdatih na recept. Ipak, razvoj lekova u toku prethodnih nekoliko decenija nije doneo mnogo sa aspekta efikasnosti ili bezbednosti antipsihotika, antidepresiva ili anksiolitika, a u međuvremenu su se javile određene ozbiljne sumnje vezane za ukupnu ulogu ove klase lekova. Dalja istraživanja treba da odgovore na ta pitanja, ali i da učine ostvarljivim kliničko razdvajanje željenih od neželjenih efekata psihofarmaka.

Ključne reči: antipsihotici, antidepresivi, anksiolitici, bezbednost, efikasnost

Kada bi ljudski mozak bio tako jednostavan da ga možemo razumeti, mi bismo bili tako jednostavni da to ne bi bili u stanju. (Emerson M Pugh, 1977)

Prolog

Više od četiri decenije je proteklo od Simpozijuma „O psihofarmacima”, kao „vrlo značajnom delu moderne farmakoterapije”, održanog u organizaciji Farmaceutskog društva Srbije 1964. godine (1). Simpozijumu je prethodila decenija intenzivnih doprinosa svetske farmaceutske industrije terapiji psihijatrijskih oboljenja, od uvođenja antipsihotika hlompromazina u kliničku praksu 1952. godine, preko pojave antidepresiva iz grupe inhibitora monoamino oksidaze i tricikličnih antidepresiva (imipramin i amitriptilin), do primene anksiolitika hlordiazepoksida i diazepama. U kratkom periodu vremena, terapijski izgledi u psihijatriji, posebno kod teških oboljenja, pomereni su od terapijskog nihilizma do stanja velikih očekivanja. Naime, u eri pre hlompromazina, farmakoterapijski iskoraci koji su beleženi (primena morfina, skopolamina, hloral hidrata, barbiturata, amfetamina, insulinskih šokova) po pravilu su bili nespecifični i praćeni velikim rizicima uz nesigurnu kliničku efikasnost. Jedina dva pouzdano efikasna nova terapijska pristupa u psihijatriji koje je doneo razvoj farmaceutske industrije u prvoj polovini dvadesetog veka bila su veoma ograničenog značaja: primena nikotinske kiseline kod cerebralne pelagre i penicilina kod cerebralnog sifilisa (2). Otuda, ne treba da čudi entuzijazam zaključka uvodnog predavanja na Simpozijumu iz 1964. godine: „Jedno saopštenje iz 1952. godine započelo je novu eru u terapiji duševnih poremećaja, kako onih teških, pravih psihoza, tako i onih lakših, psihoneuroza” (3).

Onovremeni fokus zahteva za profilisanje jednog leka nije se poklapao sa današnjim, koji se može sažeti u trijas: kvalitet, bezbednost, efikasnost. Usled toga, istraživanja koja su usledila nakon naglog uvođenja velikog broja lekova u jedno farmakoterapijski pretežno neispunjeno područje nisu bila usredsređena na danas zahtevano izoštravanje slike o koristima i rizicima terapije. Umesto toga, istraživači su se suočili sa apsolutnom nepoznanicom mehanizama kojima ovi raznorodni lekovi menjaju različite aspekte ponašanja eksperimentalne životinje ili pacijenta. Tajna mehanizama dejstva psihofarmaka pokrenula je lavinu istraživanja fundamentalnog karaktera čiji značaj ne bi bio umanjen čak i da je klinička primena ovih lekova u međuvremenu predata zaboravu. O dubini praznine koja je postala predmet ispitivanja svedoči činjenica da je hipoteza Carlssona, vezana za istraživanje mehanizma dejstva antipsihotika, da bi dopamin mogao da predstavlja neurotransmiter u mozgu, na skupu svetskih autoriteta u oblasti nervnog sistema 1960. jednoglasno odbijena kao

neutemeljena: ideja da je transmisija u centralnom nervnom sistemu (CNS) dominantno električne, a ne hemijske prirode još uvek je smatrana postulatom (4). Tačno 40 godina kasnije, na raskršću milenijuma, Carlsson je kao laureat Nobelove nagrade zaslužan za „otkrića vezana za transdukciju signala u nervnom sistemu” držao predavanje akademskoj javnosti pod naslovom: „Pola veka istraživanja neurotransmitera: Uticaj na neurologiju i psihijatriju” (5). Ipak, širu primenljivost principa relativnosti potkrepljuje podatak da je glavni urednik monografije koja je pratila simpozijum na kome je Carlssonova (tačna) hipoteza odbačena, Vane (4), postao laureat Nobelove nagrade nepunih 20 godina pre samog Carlssona, za „otkrića vezana za prostaglandine i srodne biološki aktivne supstance” (6).

Istraživanja psihofarmaka i razvoj modela CNS-a

Jedan od ključnih doprinosa istraživanja mehanizama dejstva psihofarmaka bio je razvoj generalnog modela organizacije i funkcije CNS-a. Postepeno otkrivanje receptorskog i molekuskog supstrata dejstava antipsihotika i antidepresiva doprinelo je da se hemijska transmisija u CNS-u prihvati kao osnovni vid komunikacije između neurona, a noradrenalin, serotonin, dopamin i acetilholin ustoliče kao važni neurotransmiteri (7). Otkriće mehanizma dejstva benzodiazepina krajem 70-ih godina 20. veka označilo je prekretnicu u razvoju modela CNS-a: utvrđeno je da ovi lekovi potenciraju efekte neurotransmitera, -aminobuterne kiseline (GABA), koji je neuporedivo zastupljeniji u sinapsama od transmitterski koji su bili u centru dotadašnje pažnje. Usporedno definitivno prepoznavanje transmitterske uloge druge aminokiseline, glutamata, omogućilo je da se, sa smenom vekova, ustoliči glutamat/GABA-centrični model CNS-a: neuroni koji oslobađaju glutamat i GABA-u čine osnovu centralne neurotransmisije (8). Glutamat deluje preko receptora koji posreduju brzu ekscitaciju, a GABA preko receptora koji posreduju brzu inhibiciju i zajedno formiraju hijerarhijski sistem centralne neurotransmisije; „klasični neurotransmiteri”: noradrenalin, serotonin, dopamin, acetilholin, histamin, kvantitativno su minorni, i formiraju difuzni sistem koji ostvaruje modulatorne uticaje na rad hijerarhijskog sistema. Dodatno, veliki broj neuropeptida (oko 50) ostvaruje modulatorne efekte preko receptora vezanih za G proteine, preko kojih deluju i monoamini, s tim da modulatornu transmisiju posredovanu neuropeptidima ne odlikuje difuznost, odnosno ekstenzivno grananje. Konačno, otkriće lokalnih neuromodulatora (prostaglandini, endokanabinoidi, azotni oksid), koji mogu da deluju na neuron u kome se sintetišu (autokrino dejstvo), kao i na presinaptički neuron (retrogradna transmisija: prenos informacije unazad, sa postsinaptičkog na presinaptički neuron) otvara velike mogućnosti. Pre svega, produbljuje se objašnjenje sinaptičke plastičnosti, odnosno dugotrajnih promena funkcije CNS-a, kakve se

javljaju u sklopu učenja i pamćenja. Značaj lokalne neuromodulacije ilustruje podatak da je broj receptora za endokanabinoide (preko kojih deluju i aktivni sastojci sredstva zloupotrebe kanabisa) istog reda veličine kao i broj receptora za glutamat i GABA-u, a mnogostruko prevazilazi zastupljenost receptora za klasične neurotransmitere (7).

Opisani savremeni model organizacije i funkcije CNS-a, iako obuhvata više desetina hemijskih medijatora i različite oblike transmisije: brzu, posredovanu receptorima koji sadrže jonske kanale, i modulatornu, posredovanu receptorima koji su vezani za G-proteine; sinaptičku, koja se odnosi na prenos signala sa aksonskog završetka na specijalizovani, prijemni deo membrane narednog neurona u nizu koji je u bliskom kontaktu sa aksonskim završetkom, i ekstrasinaptičku, koja se dešava kada izostane strukturno prilagođavanje za prenos informacije sa pre- na postsinaptički neuron, već medijator difunduje i dospeva do receptora koji su relativno udaljeni od mesta njegovog oslobađanja, ipak se još uvek mora smatrati rudimentarnim. U prilog ovakvoj tvrdnji dovoljno je navesti nekoliko dodatnih činjenica: u CNS-u pored sto milijardi neurona postoji i desetostruko više glija ćelija, koje nisu samo potporne ćelije, već se zbog uloge u međućelijskoj komunikaciji danas smatraju i „ne-ekscitabilnim” neuronima; dodatne različite klase hemijskih medijatora poreklom iz neurona (neurotrofni faktori, citokini, steroidi) učestvuju u do sada nedovoljno sagledanim fenomenima plastičnosti CNS-a; nervni sistem je u konstantnim, a nepotpuno ispitanim interakcijama sa imunskim i endokrinim sistemom; električna transmisija, od koje je i počeo razvoj modela CNS-a, može da ima značajnu ulogu u pojedinim nervnim strukturama; konačno, povezivanje kognitivnih, emocionalnih i motivacionih dimenzija psihe sa pojedinim strukturama i projekcijama u CNS-u je još uvek arbitrarno, i po pravilu parcijalno, bez mogućnosti integralnog sagledavanja regulacije (7).

Kako psihofarmaci deluju?

Savremeno, u grubim obrisima navedeno, razumevanje strukture i funkcije CNS-a je suštinski vezano za razvoj neuropsihofarmakologije. Nije preterano ukoliko se citirani zaključak sa Simpozijumu iz 1964. godine (3) parafrazira na sledeći način: „Jedno saopštenje iz 1952. godine započelo je novu eru u neuronaukama”. Međutim, supstance sa psihotropnim dejstvom jesu i lekovi, i prema podacima za jednu od zemalja sa visokim kriterijumima u oblasti regulacije registracije i prometa lekova, danas se koristi 28 različitih antipsihotika u terapiji shizofrenije, 19 antidepresiva u terapiji depresije, 9 anksiolitika u terapiji anksioznih poremećaja, 3 stabilizatora raspoloženja kod bipolarnih bolesti, 3 leka protiv demencije kod Alzheimerove bolesti, i 2 psihostimulansa kod poremećaja deficita pažnje i hiperaktivnosti (2). I dok su

molekularni mehanizmi akutnih efekata ovih lekova, indikovanih po pravilu za dugotrajnu terapiju, uglavnom upoznati, danas je jasno da je njihovo klinički relevantno farmakološko profilisanje mnogo više vezano za adaptivne promene postreceptorskih signalnih puteva, koje mogu da obuhvate i promenu ekspresije gena, i stoga su neuporedivo teže za razumevanje. Kao ključni argument u prilog značaju praćenja naknadnih - adaptivnih efekata psihofarmaka, u odnosu na inicijalne, može se navesti odloženost nastupa terapijskog dejstva u većini situacija kliničke primene (9). Zbog toga se neuropsihofarmakologija suočava sa paradoksom: ispitivanje mehanizama dejstva psihofarmaka je dalo nemerljiv podsticaj za razvoj neuronauke u celini, ali je odgovor na jednostavno pitanje: „kako lek deluje kada se primeni kod pacijenta?“ ostao u najboljem slučaju nepotpun. Sigurno je da tome doprinosi i nesigurnost „kliničkog ciljnog mesta“: za razliku od drugih genetički kompleksnih (a često i heterogenih) poremećaja, kao što su dijabetes melitus ili hipertenzija, psihijatrijske bolesti se definišu deskriptivno, dijagnostikuju na nivou kliničkih znakova i simptoma, a objektivni testovi za ograničavanje određenog kliničkog stanja po pravilu manjkaju (10).

Manjkavost odgovora na pitanja vezana za dejstva psihofarmaka najbolje dočarava citat iz referentne udžbeničke literature: „I danas, veza između dejstva leka na biohemijskom i ćelijskom nivou i njegovih efekata na nivou viših nervnih funkcija ostaje u najvećoj meri misteriozna... Uprkos stalnom napretku u razumevanju ćelijskih i biohemijskih efekata koje izazivaju lekovi sa centralnim dejstvom, i rastućoj primeni tehnika vizuelizacije mozga u istraživanju funkcije mozga i efekata lekova, provalija između našeg razumevanja dejstva leka na ćelijskom nivou u odnosu na funkcionalni i bihejvioralni nivo ostaje, u najvećoj meri, izuzetno široka. Pokušaji njenog premošćavanja liče, ponekad, na bacanje šećerne pene u Veliki kanjon“ (7). Ako je za utehu, Veliki kanjon je najveći na planeti Zemlji, i ovi pokušaji, kao što je napred ilustrovano, neretko zavređuju pažnju autoriteta koji dodeljuju najprestižnije nagrade u oblasti ljudskog pregalaštva...

Bezbednost i efikasnost primene psihofarmaka

Metodologija kliničkih istraživanja u razvoju psihotropnih lekova pretrpela je velike izmene u odnosu na vreme uvođenja hlörpromazina. Kao standard su uvedena randomizovana, dvostruko slepa, kontrolisana ispitivanja. Drugim rečima, dodeljivanje tretmana pacijentu je slučajno, skriveno i od pacijenta i od njegovog lekara, a pored ispitivanog leka tretman može da bude i inertna replika (placebo), kao negativna kontrola, i/ili lek koji je već uveden za datu indikaciju, kao pozitivna kontrola. Konačno, izolovana, relativno mala ispitivanja na jednoj klinici su zamenjena velikim multicentričnim

ispitivanjima, tako da su pojedinačni doprinosi istraživačkih centara ograničeni na mali udeo ukupnog uzorka, i centralizovano koordinisani (2).

Savremeni pristup kliničkim istraživanjima lekova uopšte doneo je još jednu promenu: kontrola informacija je tako stroga da su istraživači zakonski obavezani – potpisanim ugovorima – da ne smeju otkrivati informacije bez dozvole sponzora istraživanja, po pravilu velikih inovativnih farmaceutskih kuća. To istovremeno znači da ne postoji pristup stručne i naučne javnosti podacima koji su sakupljeni ali nisu publikovani (a možda neće nikada ni biti publikovani). Na taj način su ograničeni akademska sloboda i transparentnost podataka od potencijalnog javnog značaja (2). Dok su motivi za ovakva pravila ekonomske prirode, posledice mogu da se jave kod pacijenata, zbog kojih se istraživanja formalno i sprovode. Dramatičan primer iz savremene farmakoterapije, nevezan direktno za psihofarmake, jeste povećanje kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata lečenih sa selektivnim inhibitorima ciklooksigenaze-2, koje je u velikoj meri bilo moguće izbeći (11).

Iako generalizacije nisu svojstvene kritičkom sagledavanju lekova koji imaju raznolika dejstva i različite indikacije, ipak se može reći da rezultate ispitivanja psihofarmaka opisuju dve opšte karakteristike. Prvo, značajan broj pacijenata pokazuje ograničeni odgovor na farmakoterapiju, ili odgovor izostaje (2). Drugo, često dolazi do poboljšanja kod pacijenata koji primaju placebo (čak do nivoa od 30% do 40% kod pacijenata sa poremećajima kao što su shizofrenija ili velika depresija), što ponekad odgovara efektu zapaženom kod pacijenata randomizovanih da primaju poznatu efikasnu terapiju (12). S druge strane, nije iznenađujuće (uzimajući u obzir kvalitativnu sličnost osnovnih mehanizama dejstava), ali može da deluje frustrirajuće, da tzv. druge generacije antipsihotika (13) i antidepresiva (14) karakterišu tipično minorne razlike u kliničkoj efikasnosti i podnošljivosti u odnosu na predstavnike prvih generacija, iako njihov razvoj nije bio posledica slučajnih otkrića, već ciljanih modifikacija.

U okolnostima kada se može tvrditi da psihofarmaci danas nisu značajno drugačiji (bolji) od psihofarmaka juče, javlja se hipoteza o jatrogenom morbiditetu povezanom sa primenom ovih lekova. Iako se uzročna povezanost ne može dokumentovati, petostruko povećanje, od sredine pedesetih godina dvadesetog veka do danas, broja osoba koje u SAD primaju socijalnu potporu zbog mentalne onesposobljenosti sugeriše da perturbacije neurotransmisije izazvane psihofarmacima u hroničnoj primeni nepoznatim mehanizmom povećavaju verovatnoću da će pacijent postati hronično bolestan, sa novim i težim psihijatrijskim simptomima (15). Dok ovakve ad hoc korelacije nemaju statističku validnost kliničkih ispitivanja, već samo mogu pokrenuti dalje istraživanje, činjenica da se u svim rezultatima dostavljenim američkoj FDA u

sklopu registracije novih antidepresiva od 1987. na dalje više suicida javljalo u aktivnoj nego u placebo kontrolnoj grupi (16) mora da se smatra alarmirajućom.

Epilog

Kada se uporede duh Simpozijuma „O psihofarmacima” u vreme uvođenja ovih lekova, i sadašnje sagledavanja psihofarmaka, može se uočiti da se i danas ovi lekovi smatraju „vrlo značajnim delom moderne farmakoterapije” (1). Ipak, rezultati enormnih istraživanja u ovoj oblasti, iako su dali odlučujući podsticaj za razvoj neuronauke u celini, nisu u potpunosti ispunili prvobitna očekivanja. Drugim rečima, nemogućnost postizanja željenih rezultata sa postojećim lekovima kod značajnog broja pacijenata pokazuje da je nužno nastavljanje intenzivnih istraživanja. Kada će se, pored proširivanja znanja o tome šta je sve bilo nepoznato, postići i suštinski terapijski pomaci, nije zahvalno prognozirati. U oblasti anksiolitika npr., postoji realna perspektiva razdvajanja neželjenog sedativnog dejstva od anksiolitičkog efekta (17). Dodatno, kao zanimljiv način prilagođavanja primene postojećih (i budućih) psihofarmaka javlja se inicijativa za razvoj „farmakološki validne psihijatrijske nozologije” (2). U osnovi, sugerise se raščlanjavanje postojećih psihijatrijskih nozoloških entiteta u sastavne komplekse simptoma, i indikovanje terapije za ove uže „kliničke ciljeve”, uz odustajanje od razvoja „monoterapije” za poremećaje koji su verovatno heterogeni. Primer je razvoj terapije za kognitivne deficite u shizofreniji, koja bi bila specifičnija od primene antipsihotika kod shizofrenije kao globalnog dijagnostičkog koncepta (10).

Literatura

1. Anonimno. Simpozijum „O psihofarmacima” (reč urednika). Arh Farm 1965; 15: 81.
2. Ban TA. Academic psychiatry and the pharmaceutical industry. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2006; 30: 429-41.
3. Ristić J. Psihička oboljenja i njihova terapija. Arh Farm 1965; 15: 83-8.
4. Vane JR et al (eds). Ciba Foundation Symposium on ‘Adrenergic Mechanisms’. J&A Churchill, 1960.
5. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2000/carlsson-lecture.html
6. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1982/
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, eds. Rang and Dale’s Pharmacology, 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2007: 473-507.
8. Foster AC, Kemp JA. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. Curr Opin Pharmacol 2006; 6: 7-17.
9. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. Am J Psychiatry 1996; 153: 151-62.
10. Hyman SE, Fenton WS. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? Science 2003; 299: 350-1.
11. Ostor AJ, Hazleman BL. The murky waters of the coxibs: a review of the current state of play. Inflammopharmacology 2005; 13: 371-80.
12. Hyman SE, Shore D. An NIMH perspective on the use of placebos. National Institute of Mental Health. Biol Psychiatry 2000; 47: 689-91.
13. Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. CMAJ 2005; 172: 1703-11.
14. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. Ann Intern Med 2005; 143: 415-26.
15. Whitaker R. Anatomy of an epidemic: Psychiatric drugs and the astonishing rise of mental illness in America. Ethic Hum Psychol Psychiatry 2005; 7; 23-35.
16. Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? BMJ 2006; 333: 92-5.
17. Savić MM, Huang S, Furtmüller R, Clayton T, Huck S, Obradović DI, et al. Are GABA(A) receptors containing alpha5 subunits contributing to the sedative properties of benzodiazepine site agonists? Neuropsychopharmacology 2007 in press; [epub ahead of print Mar 28, 2007]

Psychotropic drugs: past, present, future

Miroslav M. Savić

Institute of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Belgrade,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

There is no doubt that the inventors of chlorpromazine in 1952 were not able to anticipate the permanent consequences of their enterprise. Besides triggering discoveries of the vast number of further psychotropic drugs, this landmark ushered in the new era of development of neuroscience on the whole. The current use of psychotropic drugs is huge, and accounts for about 20% of all prescriptions. However, the drug development in the past few decades did not add much to the clinical efficacy or safety of the originally introduced antipsychotics, antidepressants or anxiolytics, and some serious suspicions on the overall role of this class of drugs have appeared in the meantime. The future investigations should answer these questions, and also make it possible to clinically separate wanted from unwanted effects of psychotropic drugs.

Keywords: antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, safety, efficacy
