

Szerkesztői levél

Tisztelt Olvasó!

A pszichofarmakológia történetét hosszú időn át az a szemlélet határozta meg, hogy a pszichiátriai betegséghez megfelelő hatóanyagot kell rendelni. A depresszióhoz antidepresszívum, a pszichózishoz antipszichotikum, a bipoláris zavarhoz hangulatstabilizáló, a szorongáshoz anxiolitikum társult. Ez a modell jelentős klinikai eredményeket hozott, ugyanakkor hallgatólagosan úgy tekintett a gyógyszerre, mint a kezelés önálló és viszonylag zárt egységére. A klinikus kiválasztotta a készítményt, beállította az adagját, majd időszakos kontrollok során megítélte a hatást és a tolerálhatóságot. A beteg pszichológiai környezete, életmódja, társas viszonyai, a gyógyszer szubjektív jelentése és az idegrendszeri hálózatok aktuális működés módja fontos körülmények voltak, de nem feltétlenül tartoztak magához a pszichofarmakon fogalmához.

A 21. század harmadik évtizedének kutatásai ezt a határvonalat teszik egyre átjárhatóbbá. A pszichiátriai betegségek heterogenitása, a kezelésre adott válasz nagy egyéni változatossága és a terápiás rezisztencia arra utal, hogy ugyanaz a diagnózis többféle biológiai, pszichológiai és környezeti mechanizmus végállomása lehet. Ebből következik, hogy a gyógyszer hatása sem érthető meg pusztán a receptor-affinitás, a dózis, és a plazmakoncentráció alapján. A farmakológiai beavatkozás egy dinamikus rendszerbe lép be: kölcsönhatásba kerül az alvás-ébrenlét ritmusával, a stresszrendszerrel, a gyulladásos és metabolikus állapottal, a beteg elvárásaival, tanulási folyamataival, társas környezetével és az agyi hálózatok plaszticitásával.

Ebben az értelemben a pszichofarmakon fokozatosan egy integrált, személyre szabott terápiás modell részévé válik. A gyógyszeres kezelést mérésalapú klinikai követés, terápiás gyógyszer-szint-monitorozás, farmakogenetikai információ, digitális fenotipizálás, pszichológiai intervenció, és megfelelő indikációban neuromoduláció egészítheti ki. A változás nem jelenti a farmakoterápia jelentőségének csökkenését. Ellenkezőleg: a gyógyszer célzottabb, mérhetőbb és a páciens egész működésébe jobban beágyazott alkalmazását jelenti.

A hagyományos pszichofarmakológiai gondolkodás egyik alapvető korlátja a diagnosztikai kategóriákon belüli heterogenitás. Két major depressziós beteg azonos diagnózist kaphat úgy, hogy egyikük klinikai képében inszomnia, pszichomotoros agitáció és szorongás, másikukéban hiperszomnia, anergia, kognitív lassulás és gyulladásos-metabolikus eltérések dominálnak. Az azonos diagnózis nem garantál azonos patofiziológiát, és még kevésbé azonos gyógyszer-választ. A precíziós pszichiátria ezért a kategorikus diagnózist olyan többretegű fenotípussal egészíti ki, amely klinikai, neurokognitív, neurofiziológiai, genetikai, immunológiai, metabolikus, cirkadián és környezeti adatokat egyaránt tartalmazhat. A személyre szabott kezelés felé vezető út nem egyetlen mindent eldöntő biomarker felfedezésén alapul. Sokkal valószínűbb, hogy több, önmagában mérsékelt információértékű jel kombinációja segíti majd a diagnosztikai pontosítást, a kockázatbecslést és a terápiás döntést. A képalkotó eljárás és az EEG vizsgálat hálózati szintű eltéréseket tárhat fel; a fehérje- és immunmarkerek a gyulladás vagy idegsejtkárosodás komponenseit jelezhetik; a genetikai adatok a kockázat és a gyógyszer-metabolizmus egy részét írhatják le; a cirkadián ritmus és a mikrobiom pedig transzdiagnosztikus módon kapcsolódhat a tünetekhez és a kezelési kimenetelhez. E rétegek azonban csak akkor nyernek klinikai értelmet, ha a beteg tüneteivel, funkcionális állapotával, anamnézisével és preferenciáival együtt értelmezzük őket.

Ez a megközelítés a pszichofarmakont is új helyzetbe hozza. A gyógyszer többé nem egyszerűen egy diagnózis ellen hat, hanem meghatározott mechanizmusokat és kezelhető dimenziókat céloz. A klinikai kérdés nem csupán az, hogy melyik antidepresszívum hatásos major depresszióban, hanem az is, hogy az adott páciensnél mely tünetek elsődlegesek, milyen korábbi kezelési válaszok és mellékhatások fordultak elő, milyen társbetegségek és interakciók vannak jelen, illetve milyen biológiai vagy viselkedési jel utalhat egy bizonyos kezelési stratégia előnyére. A személyre szabás ezért nem az algoritmus és a klinikai vélemény versenye, hanem a kettő együttműködése.

Az integrált modell első pillére a mérésalapú kezelés. A pszichiátriai gyakorlatban a terápiás válasz megítélése gyakran globális benyomáson és a páciens retrospektív beszámolóján alapul. Ez nélkülözhetetlen, de torzíthatja az aktuális hangulat, az emlékezet, a kontrollvizsgálat időpontja vagy az, hogy mely tüneteket kérdezi meg a klinikus. A validált skálák ismételt használata ezzel szemben láthatóvá teszi a változás ütemét, a részleges válaszokat és a reziduális tüneteket.

Ebben a felfogásban történő monitorozás megváltoztatja a gyógyszer státuszát. A pszichofarmakon nem egyszeri választás, hanem ismételten tesztelt terápiás hipotézis. A felírás pillanatában megfogalmazódik, milyen célból adjuk, mit tekintünk válasznak, milyen időablakban várjuk a változást, milyen kockázatokat követünk, és milyen feltételek mellett emeljük, kombináljuk, vagy hagyjuk el. A gyógyszeres döntés ezáltal átláthatóbbá válik a páciens számára, és csökkenhet a hatástalan polifarmácia veszélye.

A hagyományos kontrollvizsgálat pillanatfelvételt ad, miközben a pszichiátriai állapot időben hullámzik. A mobiltelefonok, viselhető szenzorok és digitális naplók elvileg lehetővé teszik, hogy a klinikus ne csak négy- vagy hathetente lássa a páciens, hanem a két találkozás közötti változások egy részéről is információt kapjon. A digitális fenotipizálás olyan viselkedési és fiziológiai jellemzők pillanatról pillanatra történő mérését jelenti, mint a mobilitás, alvás, fizikai aktivitás, kommunikációs mintázat vagy eszközhasználat. A cél nem feltétlenül az új diagnózis létrehozása, hanem a változás felismerése: például a szociális visszahúzódás, a napi ritmus felbomlása vagy az alvás csökkenése megelőzheti a depressziós, mániás vagy pszichotikus relapszust. Az integrált pszichofarmakológia számára a digitális adatok legfontosabb szerepe a korai visszajelzés lehet. A módszer etikai korlátja, hogy a folyamatos megfigyelés könnyen terápiás gondoskodásból digitális felügyeletté válhat. A helyadatok, kommunikációs minták és napi rutin érzékeny információk; tisztázni kell a beleegyezést, az adattulajdonost, a hozzáférést és a téves riasztások következményeit. A technológia akkor szolgálja a személyre szabást, ha a pácienssel közösen értelmezett jelzéseket ad, nem pedig átláthatatlan algoritmussal helyettesíti a klinikai kapcsolatot.

A pszichológiai kontextus nem pusztán a gyógyszerhatást kísérő háttér. Befolyásolja az adherenciát, a mellékhatások észlelését, a reményt, az elvárásokat, a viselkedésváltozást és azt, hogy a tüneti javulás tartós funkcionális változássá alakul-e. A gyógyszer csökkentheti a depresszív gátoltságot vagy a szorongást, de önmagában nem feltétlenül tanít új megküzdési stratégiát, nem rendezi a káros kapcsolati mintázatokat, és nem ad jelentést a páciens élményének. A pszichoterápia ezzel szemben éppen ezeket a tanulási és jelentésképző folyamatokat célozza. Az integráció ezért nem két párhuzamos kezelés egyszerű összeadása, hanem annak felismerése, hogy a farmakológiai és pszichológiai változás kölcsönösen megteremtheti egymás feltételeit.

Ez különösen jól látható a ketamin és esketamin körüli új terápiás modellekben. A gyors tünetcsökkenés olyan időablakot nyithat, amelyben a páciens könnyebben kapcsolódik pszichoterápiához, míg a feltételezett neuroplasztikus hatások elméletileg elősegíthetik új kognitív és viselkedési minták kialakulását.

Az integráció nem jelentheti azt, hogy minden páciens minden kezelési modalitást egyszerre kap. A személyre szabás lényege éppen az, hogy csak a klinikailag indokolt elemek kapcsolódjanak össze. Más pszichológiai támogatást igényelhet a gyógyszerszedéssel kapcsolatos ambivalencia, mást a trauma, az obszesszív-kompulzív tünettan, vagy a relapszusprevenció. A pszichoterápia nem a gyógyszer „díszlete”, a gyógyszer pedig nem pusztán a pszichoterápia előkészítője: önálló mechanizmusokkal rendelkező, de egymást potenciálisan erősítő beavatkozásokról van szó.

A neuromoduláció bevonása teszi még kézzelfoghatóbbá a pszichofarmakon újradefiniálását. Az rTMS nem kémiai, hanem elektromágneses úton módosítja a kérgi ingerlékenységet és a stimulált régióhoz kapcsolódó hálózatok működését. Major depresszióban a bal dorzolaterális prefrontális kéreg gyakori célpont, mivel e régió és kapcsolatai szerepet játszanak az affektív és kognitív kontrollban. A farmakoterápia diffúzabb neurokémiai környezetet alakít, az rTMS pedig térben és protokoll szerint célzott hálózati beavatkozást végez. A két módszer kombinációja ezért elméletileg nem pusztán addíció: a gyógyszer befolyásolhatja a kérgi ingerlékenységet és plaszticitást, így módosíthatja a stimulációra adott választ. A célpont kiválasztását nyugalmi hálózati kapcsolatok, EEG-jellemzők vagy tüneti dimenziók segíthetik; az ingerlés intenzitását és időzítését pedig az egyéni neurofiziológiai válaszhoz lehet igazítani. A gyógyszer-stimuláció interakció vizsgálata ebben a keretben nem mellékes módszertani kérdés, hanem az integrált kezelés egyik központi témája. Az a gyógyszer, amely fokozza vagy gátolja a kortikális plaszticitást megváltoztathatja az rTMS hatását; fordítva, a stimuláció olyan hálózati állapotot teremthet, amelyben a farmakoterápia hatása jobban érvényesül.

Az integrált modellben a pszichiáter feladata túlterjed a hatóanyag kiválasztásán. Adatintegrátorrá, terápiás folyamat tervezőjévé, és a különböző modalitások közötti kapcsolatok értelmezőjévé válik. A páciens szerepe szintén változik. A személyre szabás nem történhet pusztán a páciens részvétele nélkül, preferenciái, értékei, félelmei, korábbi tapasztalatai, és az elfogadható mellékhatások köre ugyanúgy a terápiás fenotípus részei, mint

a laboratóriumi vagy digitális adatok. Egy statisztikailag optimális kezelés klinikailag értéktelenné válhat, ha a páciens nem tudja vagy nem akarja követni. Fennáll az a veszély is, hogy a precíziós pszichiátria technológiai ígérete eltereli a figyelmet a bizonyított, de alulhasznált kezelésekről, például a megfelelő dózisú és időtartamú monoterápiáról, a lítiumról, a clozapinról, vagy a strukturált pszichoterápiáról. Az innováció értékét nem újdonsága, hanem a páciens számára elért többleteredmény határozza meg.

A pszichofarmakon újradefiniálása a gyógyszer pontosabb elhelyezését jelenti a terápiás rendszerben. A gyógyszer alkalmazása továbbra is saját farmakokinetikával, farmakodinámiával, indikációval és kockázattal rendelkező beavatkozás. Hatását azonban egyre inkább longitudinális adatok alapján, a páciens egyéni biológijával, pszichológiai folyamataival és idegrendszeri hálózataival összefüggésben értelmezzük. A mérésalapú követés megmutatja, hogy a feltételezett hatás valóban bekövetkezik-e; a digitális monitorozás a rendelőn kívüli működés változásait teheti láthatóvá; a pszichológiai intervenció segíthet a tüneti javulást tartós tanulás és funkcionális felépüléssé alakítani; a neuromoduláció pedig célzott hálózati beavatkozással egészítheti ki a neurokémiai kezelést. A kombinált terápiás modell végső mércéje a funkcionális felépülés, a visszaesések ritkulása, az elfogadható mellékhatás-terhelés és a páciens által értékesnek tartott élet visszanyerése. A jövő kezelése ezért nem szükségképpen „több kezelés”, hanem jobban összehangolt kezelés.

A pszichofarmakológia a molekula tudományából fokozatosan a molekula, az ember és a kontextus kölcsönhatásának tudományává válik. Ebben a keretben a pszichofarmakon nem veszít jelentőségéből; ellenkezőleg, hatása pontosabban mérhető, célzottabban alkalmazható és szervezeten belül kapcsolható össze mindazzal, ami a gyógyulást valóban meghatározza.

Üdvözlettel,

FALUDI GÁBOR
főszerkesztő