

## „Hit and run”: A pszichofarmakológia régi paradigmája új köntösben

Közel 5 éve írtam [F. E.] ezeken a hasábkokon a pszichofarmakológia korszakváltásáról. Akkor egy ötven éven át tartó, lendületes progresszióra hivatkoztam, és aggályomnak adtam kifejezést egy lassulásra utaló tendenciára (nevezetesen az ipar érdeklődésének csökkenésére) utalva. Visszatekintve társzerzőmmel [P. A.] ma másképp hangsúlyoznánk a dolgokat. Az ötven éven át tartó „lendületes progressziót” most úgy módosítanánk, hogy bár a pszichofarmakonok fél évszázad alatt sokat fejlődtek a mellékhatások tekintetében, ám a hatékonyságban mutatkozó javulást illetően fenntartásaink vannak. Az – elsősorban az antidepresszívumok területén tapasztalt – látványos fejlődés leginkább a kiterjedt felírásban nyilvánul meg: tekintetbe véve a szélesebb indikációs területet és a vényírók számának nagyságát (nem csak pszichiáter, más szakorvos, sőt helyenként pszichológus és szakképzett nővér, *clinical nurse practitioner* is rendelheti). Mindez a biztonságosság javulásának köszönhető. A könnyebb felírhatóság kétségkívül sok szerepet játszott a depresszió átfogóbb és teljesebb kezelésében (itt hangsúlyoznánk a jobb terápiás együttműködést), és így az öngyilkosság visszaszorításában. Azonban ez a „siker” kétélű és támadásokra ad alapot: a pszichofarmakonok elterjedt felírása már-már visszaüt szakmánkra, vádaskodásokra vezet (miszerint mindez az ipari lobb hatása, ráadásul a pszichoterápia elsorvasztásának irányába hat stb.).

A négy fontos pszichofarmakon csoport (antidepresszívumok, antipszichotikumok, hangulatstabilizálók és anxiolitikumok) hatékonysági mutatóiban kevésbé látványos eredményeket tud felmutatni az utóbbi ötven év. Ha felmerül valahol javulás a hatékonyságban (pl. az atípusos antipszichotikumok kognitív hatásában vagy a szkizofrénia negatív tüneteinek befolyásolásában), akkor a hatás nagysága a legalsó kategóriába esik, és még az is vitatható. Akad vélemény, miszerint igazából nem javítják, de legalább nem teszik rosszabbá a kognitív deficitet és a negatív tüneteket, mint ahogyan azt a típusos szerek tették.

Ellenben az utóbbi években érdekes pozitív változások jelentkeznek a hatékonyságban, amelyek fényében még kontrasztosabbá válnak a fent elmondottak. Az egyik az alacsony dózisu ketamin antidepresszív hatása, amelynek markáns volta egyelőre még nem annyira a nagyobb százaléku effektivitásban nyilvánul meg (annak igazolásához még több kiterjedt vizsgálat szükséges), hanem inkább a hatás gyorsaságában. A hármás fázisú klinikai vizsgálatok még alakulóban vannak, de a remények alapja a prompt és 7-10 napig tartó szinte teljes klinikai javulás, ami 1-2 hetes ismétléssel fenntarthatónak tűnik az eddigi vizsgálatok alapján. Ha mindez igazolódik, és klinikai alkalmazásra kerül, akkor egy sajátos paradigma érvényesül a farmakoterápiában: a „hit and run” („üss és fuss”, Prof. Penke Botondtól kölcsönzött hasonlat), ahol ráadásul a „hit” a mellékhatások alapján nem is olyan nagy. Ilyen még nem volt szakmánkban, hogy egy szer minimális, 1-2 órás mellékhatás árán – amihez 2-3 adagolás után tolerancia alakul ki – úgy hat, hogy a fennmaradó időben nincs is a szervezetben. A ketamin minden jel szerint beindít egy hosszan tartó neuroplasztikus változásokkal járó folyamatot. A farmakokinetika lecseng úgy, hogy még zajlik a farmakodinámia. Ami a „hit an run” kémiai rúgását illeti, itt azért helyesbítünk kell: hasonlóra volt már példa. Itt gondolunk az atropin- vagy az inzulin-kóma-kezelésre, ám azok mellékhatása és kockázatosága nagyságrendekben múlja fölül a ketaminét. Ráadásul az indukált változás háttérben a neuroplasztikus hatás feltételezése fel sem merült.

Tartós neuroplasztikus hatás indukálása feltételezhető egy másik – még a ketaminnál is ellentmondásosabb (*controversial* az angol kifejezés rá, ami jobban utal egy jelenség „szalonképtelenségére”) – farmakon csoport, a pszichedelikumok esetében is. Ez szintén az utóbbi 10-15 év (kért vagy kéretlen) hozománya. A klasszikus pszichedelikumok hosszantartó hatásokat képesek indukálni, ami a megfelelő *set/setting* és reintegratív utókezelés hiányában maladaptív, ám annak jelenlétében adaptív változásokkal járhat. Az ötvenes évek terápiás próbálkozásait egyre több kutatócsoport újítja

meg korunk szintjének megfelelő vizsgálatokkal, egyúttal bővítve az indikáció körét. A pszichedelikus reneszánsznak is nevezett törekvések céljai közt szerepel a drogfüggőség, a depresszió, a szorongásos állapotok, a poszttraumás stressz zavar, a kényszerbetegség kezelése, és a pszichoterápiás technikák (kognitív, imaginatív, pszichodinamikus) facilitálása. Az orvosi pszichedelikum sokban különbözik az orvosi kannabisztól. A mindennapi gyakorlat oldaláról nézve: az fel se merül, hogy a pszichedelikus szert a beteg adagolja magának. Napi adagolásról pedig szó sem esik. Legfeljebb alkalmankénti, klinikus részvétellel, és kijelölt centrumban történő kezelés jöhet szóba. Mindezt pedig a „hit and run” hatásuk teszi lehetővé.

A pszichedelikus téma felvetése elkerülhetetlenül implikálja az utca szerepét. Közismert, hogy a hatvanas években a pszichedelikus szerek kiszabadultak az utcára, ami 40 évig tartó *rebound*dal járt a kutatás ellehetetlenítésével és a klinikai vizsgálatok blokádjával, és azzal, hogy a pszichiátria kiadta kezéből ezeket a szereket, mintegy lemondott róluk. Nem éppen méltányosan, mert a korlátozást nem annyira a tudományos tények, hanem inkább szociálpolitikai fenntartások vezérelték. Az aneszteziológusok tartására jellemzően őket nem zavarja a múltban (vagy kongresszusi beszámolóban), hogy mit csinál(na) az utca az anesztetikumokkal és narkotikumokkal; fel sem merül bennük, hogy exkuzálásra szorulnának a terápiás lehetőségek tárgyalásakor. Itt még nem tart a pszichiátria és a pszichofarmakológia... Ugyanakkor nem ironikus az, hogy most az utca adja vissza ezeket a szereket a klinikumnak? Ugyanis a ketamin potenciális alkalmazásában és a pszichedelikus reneszánsz kibontakozásában az utca anekdotikus szintű megfigyelési is szerepet játszottak.

A pszichofarmakológia története bizonyítja, hogy a megfigyelések sokszor innovatívabbak a szisztematikus vizsgálatoknál. A terápiás áttörést jelentő lítium, klórpromazin, imipramin, és a monoamin-oxidáz bénítók felfedezése megfigyeléseken, és nem szigorú tudományos koncepciókon alapult. A racionális gyógyszertervezés az első szerotonin *reuptake* gátló (SSRI) és a risperidon kifejlesztésében vezetett eredményre, és elsősorban a biztonságosság területén hozott javulást. Hangsúlyozzuk, hogy nem a tudományos vizsgálatok ellen vagyunk, hanem szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy az innováció érdekében a megfigyelések eredményeit is méltányosan kell kezelni. A mindennapi tapasztalat tudományos vizsgálat fókuszába kerülhet (ahogy az a ketaminnal is történt), és ezúton lesz verifikálható vagy falszifikálható. Tudományos pályánk során többször tapasztaltuk, hogy feletteseink, vagy más befolyásos szakmabeliek kézlegyintéssel söpörtek félre érdekes klinikai (vagy utcai) megfigyeléseket: „Ehh, anekdotikus adat!” Ez nem igazi szkepszis és nem a legjobb üzenet fiatal kutatók felé. A valódi szkepszis ez: „Halogasd az ítélezést!”

Az anekdotikus megfigyelések eredményei gyakran félrevezetőek, tévesek, de még ilyen esetekben is a tudományos vizsgálatoké a végső szó (azaz nemcsak az igazolást, hanem a cáfolatot is bizonyítani kell). Az ellenkező helyzetre is van példa, amikor a klinikai praxistól elszakadt klinikai vizsgálatok *evidence-based medicine* helyett *evidence biased medicine*-hez vezetnek (sokat emlegetett klasszikus példa a CATIE vizsgálat). Úgy véljük, hogy a megfigyelések komolyan vétele valószínűleg több innovációra vezet, mint a másolás, amint azt a SSRIk és az atípusos antipszichotikumok estében történt. Az első SSRI létrehozása (zimelidin), az első atípusos antipszichotikum (klozapin) előnyeinek felfedezése után a gyógyszergyárak hasonló gyógyszereket próbáltak kifejleszteni a levelünk első részében taglalt eredménnyel: az antidepresszívumok és az atípusos antipszichotikumok vonatkozásában a lényeg, hogy kevesebb (vagy eltérő) mellékhatással kell küszködnünk. Mint hangsúlyoztuk ez is rendkívül fontos, de most itt van új köntösben valami nagyon innovatív: a „hit and run”.

FRECSKA EDE ÉS PERÉNYI ANDRÁS