

# Najwyższa potrzeba „precyzyjnej psychiatrii”

## Wywiad z dr Diną Popovic



**Sławomir Murawiec:** Jak myślisz, co jest głównym problemem w rozwoju farmakologicznych interwencji w psychiatrii w jej historii, od początku aż do teraz? Czy używamy leków w sposób prawdziwie naukowy w leczeniu zaburzeń psychicznych?



**Dr Dina Popovic:** Główne problemy współczesnej psychiatrii wynikają z faktu, że obecne systemy diagnostyczne oparte są na objawach klinicznych, pod którymi w istocie ukrywają się różne klinicznie i etiologicznie rzeczywiście istniejące

jednostki chorobowe. Obecnie dostępne terapie farmakologiczne nie zostały opracowane na podstawie zrozumienia patofizjologicznych podstaw zaburzeń psychiatrycznych, jak można by się tego spodziewać. Wynikają one raczej z obserwacji klinicznych i często były odkrywane przez przypadek. Klasycznym przykładem jest lit, „złoty” lek w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Odkrycie, że lit rozpuszcza kamienie moczowe było punktem wyjścia do jego zastosowania w szerokim zakresie dolegliwości. Woda i napoje (takie jak 7-UP), a nawet uzdrowiska specjalizujące się w wodach litowych zostały uprzemysłowione i podobno wytwarzały dobre samopoczucie. To powszechne stosowanie litu doprowadziło do odkrycia przez Carla Lange w 1880 roku, że ma on działanie profilaktyczne w zaburzeniach maniakalno-depresyjnych.

Chodzi nie tylko o to, że leki nie zostały opracowane na podstawie naszego rozumienia podstaw biologicznych zaburzeń psychicznych, ale także na tym, że tak naprawdę odbyło się to odwrotnie. Odkrycia, że zmiany systemów dopaminergicznych, serotonergicznych, noradrenergicznych i glutaminergicznych są włączone w patogenezę zaburzeń psychicznych wynikające z me-

chanizmów działania leków, były widziane jako mające wpływ na ich leczenie [i dlatego kierowały poszukiwaniami kolejnych leków w danym zaburzeniu, zawężając te poszukiwania do leków o zbliżonych mechanizmach działania — S.M.] [1].

**S.M.:** Ale co możemy z tym zrobić? Twoja grupa jest zaangażowana w badania kliniczne mające za cel rozwiązanie tego fundamentalnego problemu?

**D.P.:** Generalnie celem badań medycznych jest poprawa opieki nad pacjentem, zarówno poprzez prowadzenie badań podstawowych, jak i klinicznych, które zbiegają się coraz bardziej na „badania translacyjne” pomiędzy tymi dwiema dziedzinami. Nasza grupa jest zaangażowana głównie w badania kliniczne, które choć nie dadzą nam odpowiedź na pytanie co jest przyczyną zaburzeń psychicznych, na przykład takich jak schizofrenia czy zaburzenia depresyjne, ale mogą dać wskazówki do zapobiegania poważnym ich skutkom, takim jak na przykład samobójstwa [2, 3].

W tej chwili decyzja dotycząca najodpowiedniejszego leczenia dla każdego pacjenta jest często wyzwaniem, zarówno ze względu na niejasne granice diagnostyczne chorób i niedostatek logarytmów opartych na dowodach w leczeniu zaburzeń psychicznych, w tym zaburzeń dwubiegunowych.

Tendencją w innych dziedzinach medycyny — w szczególności w onkologii — jest stosowanie „medycyny precyzyjnej”, skierowanej na to, aby znaleźć najbardziej odpowiednie metody leczenia dla każdego pacjenta. Medycyna precyzyjna ma na celu przewidzenie podatności na choroby, w celu ułatwienia dokładnego rozpoznania dobrze zdefiniowanych endofonetyków chorób oraz optymalizacji leczenia na podstawie biologicznej charakterystyki poszczególnych pacjentów [4]. Polega ona na integracji genetycznej i epigenetycznej informacji każdego pacjenta, innych biomarkerów, zagrożeń środowiskowych, a także objawów klinicznych [4]. Również w psychiatrii najbardziej aktualne badania próbują przejść od leczenia masowego do leczenia „uwarstwionego”. „Warstwowa” psychiatria próbuje zharmonizować diagnozę, leczenie i może nawet za-

pobieganie, z predyspozycją genetyczną pojedynczego pacjenta [5]. Obecnie proponuje się, aby pacjenci cierpiący na chorobę afektywną dwubiegunową mogli być podzieleni w zależności od markerów psychopatologicznych, genetyki, epigenetyki, endofonetyków opartych na neuropsychologii (wskaźniki neuropoznawcze), neuroekonomii, stratyfikowani na podstawie choroby współistniejącej, stratyfikowani w zależności od obecności cech mieszanych oraz zgodnie z dominującą polarnością. Ponadto, zaproponowano modele przebiegu etapowego (przebieg etapowy choroby w życiu, przebieg etapowy funkcjonowania).

**S.M.:** Profesor Eduard Vieta opublikował w tym roku w *Lancet Psychiatry* artykuł poświęcony ocenie zaawansowania choroby afektywnej dwubiegunowej.

**D.P.:** Tak. Przebieg etapowy nawiązuje do klasyfikowania chorób, zgodnie z ich rozwojem i sugeruje różnicowane interwencje w leczeniu w zależności od stadium choroby [6].

W rzeczywistości, postępująca neuronalna i fizyczna dysfunkcja, którą obserwujemy u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi po powtarzających się epizodach zaburzeń nastroju, mogą być interpretowane jako ogólny stan allostatycznego obciążenia. Allostatyczne obciążenie dotyczy neuronalnego i fizycznego „zużycia”, które pojawiają się w kontekście przewlekłego stresu. Koncepcja allostatycznego obciążenia może pomóc połączyć deficyty poznawcze i zwiększone występowanie chorób współistniejących, które narastają w wraz z kumulowaniem się epizodów [7]. W ujęciu przebiegu etapowego zakłada się, że wczesna interwencja zapobiegnie rozwojowi epizodów zaburzeń nastroju, narastaniu ciężkości choroby oraz wystąpieniu jej powikłań fizycznych i deficytów poznawczych [6].

Progresja choroby dwubiegunowej jest ujmowana w etapy w obrębie pewnego spektrum, które obejmuje z jednej strony okresy zwiastunowe, a z drugiej i odporne na leczenie stany kliniczne, które mogą osiągnąć punkt kulminacyjny w postaci nieprzerwanego trwania choroby. Model przebiegu etapowego ma istotne kliniczne implikacje, proponuje wczesną interwencję i strategię neuroprotektynę we wczesnych fazach, natomiast późniejsze etapy mogą wymagać bardziej interwencji rehabilitacyjnych [7].

Kapczinski i wsp. [8] sugerują potrzebę uwzględnienia parametrów/biomarkerów neurobiologicznych, oceny neuropoznawczej, funkcjonowania psychospołecznego oraz autonomii w tym zakresie i jednocześnie długookresowej oceny zmiennych klinicznych. Takie podejście całkowicie usprawni zrozumienie mecha-

zmów leżących u podstaw rozwoju choroby afektywnej dwubiegunowej i polepszy strategię leczenia.

**S.M.:** Czy możesz powiedzieć coś więcej na temat tej ostatniej kwestii, czyli biomarkerów w psychiatrii?

**D.P.:** Biomarkery odnoszą się do genów, białek lub innych cząsteczek, lub cech morfologicznych związanych z mechanizmami fizjologicznymi lub biologicznymi [9]. Mogą one być wykorzystywane do definiowania rokowania lub ryzyka rozwoju choroby, monitorowania reakcji na leczenie, wytyczenia nowych celów terapeutycznych i wyjaśnienia niejasnych procesów patofizjologicznych [9–11]. W chorobie afektywnej dwubiegunowej biomarkery wydają się ważne dla oceny aktywności choroby i jej progresji powiązanej z różnymi epizodami nastroju (biomarkery nastroju), a także dla identyfikacji specyficznych cech choroby (biomarkery cech) [12]. W tej chwili nie ma jednak aktualnych i wiarygodnych biomarkerów i korelaty biologiczne są jedynie wyrazem neuroprogresji [6].

**S.M.:** Jesteśmy więc z powrotem w klinice. Starasz się pokonać tę trudność w praktyce.

**D.P.:** W celu przezwyciężenia tych trudności, nasza grupa próbowała pomóc w podejmowaniu decyzji klinicznych poprzez stratyfikowanie leczenia podtrzymującego choroby afektywnej dwubiegunowej w oparciu o względną skuteczność w zapobieganiu depresji, manii lub obu. Index polarności, miara względnej profilaktycznej skuteczności leków lub interwencji psychologicznych, może być użytecznym narzędziem do prowadzenia leczenia podtrzymującego według przeważającej polaryzacji [13, 14], co może mieć ważne implikacje kliniczne [15].

Niemniej, stratyfikacja leczenia zaburzeń dwubiegunowych oparte na biomakerach i poprawionych wskaźnikach klinicznych jest bardzo potrzebne, aby zwiększyć skuteczność dostępnych obecnie metod leczenia i poprawić szanse na rozwój nowych metod terapeutycznych.

#### Piśmiennictwo:

1. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* 2015; 8: 117–118.
2. Popovic D., Benabarre A., Crespo J.M. et al. Risk factors for suicide in schizophrenia: systematic review and clinical recommendations. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014; 130: 418–426.
3. Popovic D., Vieta E., Azorin J.M. et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord.* 2015; 17: 795–803.
4. Alhajji L., Nemeroff C.B. Personalized medicine and mood disorders. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015; 38: 395–403.
5. Hasler G., Wolf A. Toward stratified treatments for bipolar disorders. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 283–294.
6. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 483–485.

7. Vieta E., Popovic D., Rosa A.R. et al. The clinical implications of cognitive impairment and allostatic load in bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2013; 28: 21–29.
8. Kapczinski F., Dias V.V., Kauer-Sant’anna M. et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33: 1366–1371.
9. Teixeira A.L., Barbosa I.G., Machado-Vieira R., Rizzo L.B., Wieck A., Bauer M.E. Novel biomarkers for bipolar disorder. *Expert Opin. Med. Diagn.* 2012; 7: 147–159.
10. Puntmann V.O. How-to guide on biomarkers: biomarker definitions, validation and applications with examples from cardiovascular disease. *Postgrad. Med J.* 2009; 85: 538–545.
11. Schwarz E., Bahn S. The utility of biomarker discovery approaches for the detection of disease mechanisms in psychiatric disorders. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153 (Suppl 1): S133-6. Epub 2008 Jan 14.
12. Frey B.N., Andreatza A.C., Houenou J. et al. Biomarkers in bipolar disorder: a positional paper from the International Society for Bipolar Disorders Biomarkers Task Force. *Aust. N Z J Psychiatry* 2013; 47: 321–332.
13. Popovic D., Reinares M., Goikolea J.M., Bonnín C.M., Gonzalez-Pinto A., Vieta E. Polarity index of pharmacological agents used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2012; 22: 339–346.
14. Popovic D., Reinares M., Scott J. et al. Polarity Index of psychological interventions in maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychotherapy Psychosomatics* 2013; 82: 292–298.
15. Popovic D., Torrent C, Goikolea J.M. et al. Clinical implications of predominant polarity and the polarity index in bipolar disorder: a naturalistic study. *Acta Psychiatr Scand* 2014; 129: 366–374.