

Spersonalizowana psychofarmakologia w zintegrowanym modelu medycznym

Personalized psychopharmacology in integrated medical model

Marek Krzystanek^{1,2}, Irena Krupka-Matuszczyk³, Beata Trędzbor^{1,2}, Ewa Martyniak^{1,2},
Agnieszka Borowska², Aleksander Stolarczyk², Sławomir Murawiec⁴

¹Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Wydział Nauk Medycznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Oddział Rehabilitacji Psychiatrycznej, Górnośląskie Centrum Medyczne Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Śląska Wyższa Szkoła Medyczna w Katowicach

⁴Harmonia – Poradnia Zdrowia Psychicznego – Grupa LUX MED, Warszawa

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(1): 1–6

Streszczenie

Medycyna jako nauka poruszająca problemy filozoficzne, oprócz opisywania morfologii zjawisk fizjologicznych i chorobowych, tworzy również modele rozumienia przyczyn powstawania chorób. Zintegrowany model medyczny to próba dokonania syntezy zaburzeń psychicznych związanych z zespołem dezadaptacji do stresu z powstawaniem chorób przewlekłych, postulatami integracji leczenia psychofarmakologicznego z somatycznym, respektowania limitów biologicznych organizmu i fizjologicznych mechanizmów samoregulacyjnych, jak również rozwój psychiatrii prewencyjnej, w której leczenie farmakologiczne ma charakter kosmetyczny – ma służyć odzyskaniu, a nie utrzymaniu zdrowia. Utrzymanie zdrowia to odpowiedzialność pacjenta w zakresie przestrzegania zaleceń pozafarmakologicznych sformułowanych przez kosmologię psychiatryczną.

Słowa kluczowe: zespół dezadaptacji do stresu, choroby somatyczne, samoregulacja, higiena, prewencja, kosmologia psychiatryczna.

Abstract

Medicine as a philosophy of science, in addition to describing the morphology of physiological and disease phenomena, also creates models of understanding the causes of diseases. The integrated medical model is an attempt to connect mental disorders related to the syndrome of maladaptation to stress with the development of chronic diseases. The integrated medical model postulates the integration of psychopharmacological treatment with somatic treatment, respecting the biological limits of the body and physiological self-regulatory mechanisms, as well the development preventive psychiatry in which pharmacological treatment is of a cosmetic nature – it is intended to restore health, not to maintain it. Maintaining health is the patient's responsibility to follow non-pharmacological recommendations formulated by psychiatric cosmetology.

Key words: the syndrome of maladaptation to stress, somatic diseases, self-regulation, hygiene, prevention, psychiatric cosmetology.

Autor do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marek Krzystanek, Katedra i Klinika Rehabilitacji Psychiatrycznej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Ziołowa 45, 40-635 Katowice, e-mail: m.krzystanek@sum.edu.pl

Wstęp

Rozwój medycyny wymaga okresowych podsumowań, pozwalających określić miejsce, w którym znajduje się ona na drodze do osiągnięcia celu, jakim jest ratowanie, utrzymanie i polepszanie zdrowia człowieka. Jest to szczególnie ważne obecnie, kiedy rozszczepienie medycyny na podspecjalności osiągnęło poziom klinicznej dezintegracji koncepcyjnej, w której generowanie modeli ekumenicznych, scalających medycynę w jedno, może być pomocne w integracji danych medycznych i w kompleksowym ujęciu chorób psychicznych i somatycznych.

Zintegrowany model medyczny może być mapą drogową medycyny klinicznej, przeciwstawiając się medycynie anatomicznej, dzielącej człowieka na poszczególne narządy i układy narządowe, które w naturze nie istnieją autonomicznie, tylko współtworzą organizm, jako zespół komórek tworzących narządy połączone ze sobą cybernetycznymi pętlami sprzężeń zwrotnych. Pętla te tworzą samoregulacyjne mechanizmy na poziomie komórek, narządów i całego organizmu. Celem medycyny prewencyjnej jest określenie limitów biologicznych możliwości poszczególnych narządów i ich układów, respektowanie ich w znaczeniu zaleceń profilaktycznych oraz wspieranie i utrzymywanie mechanizmów samoregulacyjnych za pomocą metod farmakologicznych oraz zaleceń pozafarmakologicznych sformułowanych przez każdą specjalność medyczną.

Autorzy podjęli próbę przedstawienia zintegrowanego modelu medycznego pozwalającego zobaczyć płynne i logiczne ciągi przyczynowo-skutkowe łańcuchowych procesów patogenetycznych oraz związków pomiędzy zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi. Według autorów taki model może przyczynić się do projektowania skutecznych strategii prewencji i leczenia zarówno chorób psychicznych, jak i somatycznych.

Limity biologiczne i mechanizmy samoregulacyjne

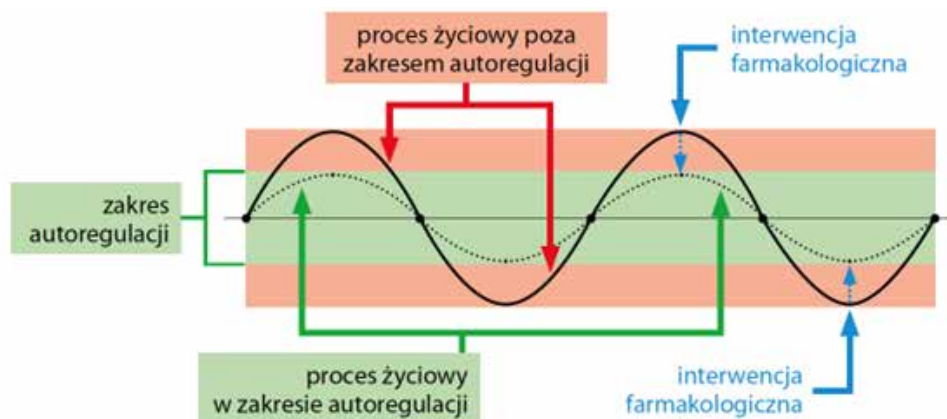
Każda komórka, narząd i organizm, wykonując pracę metaboliczną, dysponuje ograniczoną rezerwą energetyczną oraz wydajnością procesów syntezy i degradacji produktów. W praktyce praca komórek wymaga następnie fazy odpoczynku i regeneracji zasobów oraz usunięcia produktów przemiany materii. Dotyczy to każdej komórki z osobna, jak również całego organizmu. Przekraczanie tych naturalnych biologicznych limitów i ich nadużywanie jest możliwe tylko w ograniczonym zakresie i może prowadzić do uszkodzenia

komórek, narządów i rozwoju chorób, a w ekstremalnych przypadkach nawet do wyczerpania metabolicznego organizmu i śmierci. Naturalnymi mechanizmami chroniącymi równowagę metaboliczną organizmu są zmęczenie, odpoczynek i sen. Lekceważenie tych sygnałów na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może prowadzić do przemęczenia komórek i struktur mózgu, co objawia się zaburzeniami czynności mózgu, czyli zaburzeniami psychicznymi.

Każdy proces biologiczny jest regulowany przez mechanizmy samoregulacyjne. Jeżeli dany proces życiowy znajduje się w granicach sprawności tych mechanizmów, zapewnia to jego sprawną samoregulację. W momencie osłabienia ich sprawności albo znalezienia się procesu życiowego poza granicami samoregulacji możliwych jest kilka scenariuszy. Proces regeneracji może zwiększyć sprawność samoregulacji i dany proces życiowy po czasie może wrócić do granic fizjologii albo zakłócenie równowagi metabolicznej może się utrwalić i prowadzić do нефизиologicznej równowagi – allostazy, będącej już formą patologii. Przywrócenie homeostazy i przełamanie allostazy wymaga zwykle interwencji medycznej, która z jednej strony wspiera mechanizmy samoregulacyjne przez stymulację strukturalnej i czynnościowej regeneracji komórek, a z drugiej strony reguluje egzogennie dany proces życiowy, przywracając go do granic fizjologicznych, w których może on być ponownie samoregulowany przez organizm (rycina 1).

Ryzyko związane z interwencją medyczną polegającą na sztucznym, egzogennym przywracaniu parametrów procesu życiowego do granic fizjologii polega na możliwości osłabiania sprawności mechanizmów samoregulacyjnych. Organizm działa według zasady ekonomii energetycznej i jeżeli fizjologiczna samoregulacja zużywająca zasoby energetyczne komórek będzie przewlekle zastąpiona przez egzogenny wpływ, np. przez działanie leku, organizm nie będzie zmuszony do samodzielnego reagowania na wahania procesu życiowego i przestanie go regulować. W codziennej praktyce klinicznej przykładem tego zjawiska jest bezsenność z odbicia, występująca u osób, które indukują sen sztucznie za pomocą leków nasennych.

Drugie, znacznie poważniejsze ryzyko związane z przewlektą farmakologiczną regulacją zakłóconych parametrów życiowych jest związane z fizjologiczną reakcją organizmu na leki, który traktuje je jak stresor chemiczny i próbuje zniwelować jego działanie. Egzogenny wpływ na punkty uchwytu dla leków mobilizuje fizjologiczne mechanizmy ich regulacji w górę lub w dół. Zarówno w medycynie psychicznej, jak i soma-



Rycina 1. Interwencja farmakologiczna przywraca parametry procesu życiowego do granic samoregulacji w momencie, kiedy parametry fizjologiczne wychodzą poza zakres normy, określany przez indywidualną sprawność, a przez to zakres mechanizmów samoregulacyjnych

tycznej punktami uchwytu dla współcześnie używanych leków są receptory, pompy białkowe, kanały jonowe i enzymy. Wpływ leków polega najczęściej na blokowaniu tych punktów uchwytu. Powoduje to zwiększanie się ich liczby lub liczby i wrażliwości, co po różnie długim czasie prowadzi do zmniejszenia skuteczności działania leku. Wymusza to reakcję lekarza w postaci zwiększania dawki. Taka opozycyjna tolerancja na leki może prowadzić do zmniejszenia skuteczności leków i w konsekwencji do wytwarzania stanu oporności na ich działanie. Z kolei ustalenie się allostazy – obecność leku i wyregulowany w górę lub w dół punkt uchwytu dla leku – jest przyczyną trudności w odstawianiu leku, ponieważ jego usunięcie powoduje pojawienie się objawów chorobowych, na które pierwotnie lek działał [1–3].

Kwestią jedynie semantyki pozostaje określenie tego zjawiska jako opozycyjnej tolerancji czy też uzależnienia od leku, ponieważ w tym przypadku obserwuje się zarówno tolerancję na lek, jak i charakterystyczne dla leku objawy odstawiennic pojawiające się po zaprzestaniu jego zażywania. Zjawisko opozycyjnej tolerancji może dotyczyć całej medycyny i tłumaczyć powstawanie oporności na leczenie chorób przewlekłych, takich jak depresja, schizofrenia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze czy padaczka.

Rozważenie nawet teoretycznej możliwości wytwarzania opozycyjnej tolerancji na leki skłania do prób przededefiniowania roli leków w leczeniu chorób i konieczności zwiększenia wysiłków lekarzy w zakresie prewencji chorób. W optymalnym ujęciu leczenie farmakologiczne powinno służyć przywracaniu zdrowia, czyli powrotowi parametrów procesu biologicznego do granic samore-

gulacji poprzez farmakologiczne wzmocnienie komórek, co pośrednio zwiększa sprawność mechanizmów samoregulacji. Leki mogłyby więc służyć do przywracania zdrowia, ale nie do jego utrzymywania. Utrzymanie zdrowia w każdej specjalności medycznej jest odpowiedzialnością pacjenta w zakresie realizowania zaleceń pozafarmakologicznych przekazywanych pacjentowi przez lekarza. W psychiatrii największą szansę na takie połączenie farmakoterapii i prewencji rozwijania się zaburzeń psychicznych ma wczesna interwencja farmakologiczna w zespołach dezadaptacji do stresu [4].

Zespół dezadaptacji do stresu

Centralną funkcją OUN jest integracja bodźców środowiskowych i adaptacja do otoczenia. W adaptacji do otoczenia emocje odgrywają rolę motywacyjną. W proces adaptacji do otoczenia zaangażowane są dwa układy OUN – układ radości związany z układem serotoninowym i układ nagrody związany z układem dopaminergicznym. Układ nagrody pozostaje w czynnościowej opozycji do układu kary, a układ radości – do układu strachu (ciała migdałowe). Praca układu serotoninowego wytwarza odczucie radości, jak również zdolność kontroli nad myślami, emocjami i działaniem. Z kolei czynność układu nagrody jest związana z odczuciem przyjemności związanej z oczekiwaniem na nagrodę, czego pochodnymi są motywacja, napęd, ochota, wigor i poczucie sensu działania.

Przy ekspozycji na przewlekły dystres, szczególnie kiedy nie jest on związany z natychmiastowymi gratyfikacjami, może dochodzić z czasem do wyczerpania sprawności działania układu serotoninowego, co

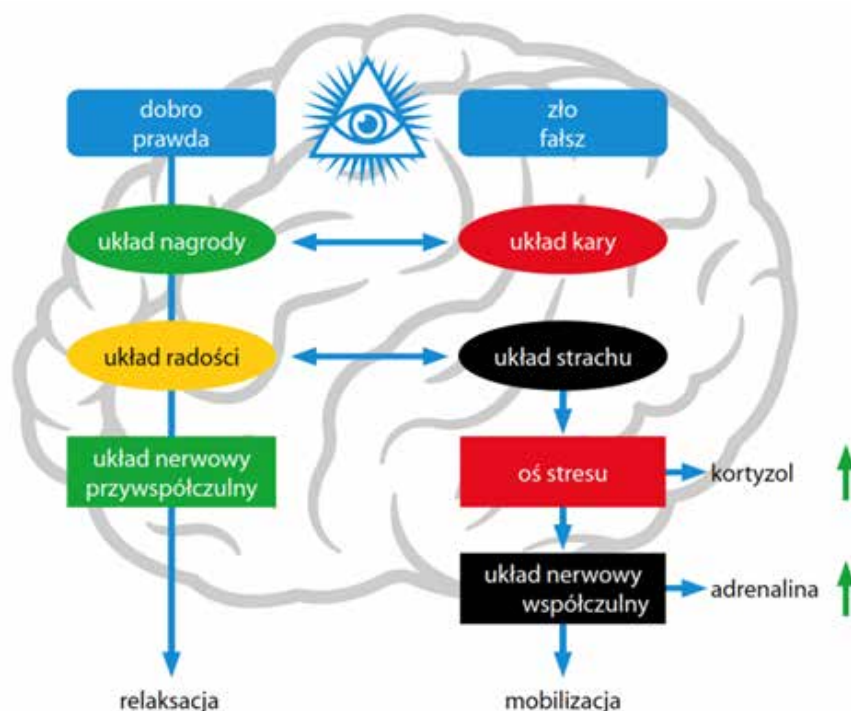
może powodować objawy depresyjne i lękowe. Z kolei przewlekła adaptacja do przewlekłej trudnej sytuacji, szczególnie kiedy nie jest związana z odroczoną nagrodą, może wyczerpywać działanie komórek układu nagrody, czego efektem z jednej strony są melancholiczne cechy depresji, a z drugiej – odblokowanie aktywności układu kary z objawami cierpienia i bólu psychicznego i fizycznego. Strach, lęk i cierpienie jako sygnały zagrożenia aktywują dwa układy reagowania organizmu – przywspółczulną część autonomicznego układu nerwowego z uwalnianiem adrenaliny z rdzenia nadnerczy (reakcja katatoksyczna) oraz oś stresu ze zwiększeniem sekrecji kortyzolu w korze nadnerczy (reakcja syntoksyczna). Schematycznie sytuację tę przedstawiono na rycinie 2.

Choroby przewlekłe

U podstaw zrozumienia wpływu przewlekłego dystresu na organizm leżą badania eksperymentalne Hansa Selye. Dziesiątki lat temu wykazał on, że u myszy poddawanych przewlekłemu dystresowi powiększeniu ulegają najpierw nadnercza, a następnie zmniejsza się u nich wielkość grasicy [5]. W modelu translacyjnym

obserwacje te są pomocne w zrozumieniu procesów zachodzących u osób w stanie dezadaptacji i wyczerpania zdolności OUN do radzenia sobie z dystresem. Przewlekły dystres powodowany przewlekłym utrzymywaniem się stresorów, np. rodzinnych, społecznych i cywilizacyjnych, może utrzymywać się przewlekłe, prowadząc do „wyczerpania” komórek nerwowych tworzących układy radości i nagrody i następczo do odhamowania układów strachu i kary.

Przewlekła stymulacja współczulnej części układu nerwowego autonomicznego z przewlekłą hiperadrenalinemią powoduje centralizację krążenia z niedokrwieniem skóry i przewodu pokarmowego, zwiększenie frakcji wyrzutowej serca i ciśnienia skurczowego krwi z przyspieszeniem akcji serca oraz zwiększenie napięcia mięśni. Przewlekłe utrzymywanie się tych zmienionych parametrów życiowych powoduje dolegliwości rzadko kojarzone z utratą zdolności adaptacyjnych przez OUN. Niedokrwienie skóry jest przyczyną zaburzeń troficznych skóry i paznokci. Zmniejszenie ukrwienia przewodu pokarmowego powoduje gorsze funkcjonowanie tego układu ze skłonnością do stanów zapalnych i owrzodzeń błony śluzowej, zaburzeń działania wpustu i odźwiernika żołądka, objawów dyspep-



Rycina 2. Pozytywne emocje i sprawne działanie układu radości i układu kary przyczyniają się do spokoju i relaksacji. Z kolei ich niedoczynność indukowana przewlekłym dystresem aktywuje układ kary i strach, który jako bodziec zagrożenia stymuluje współczulną część autonomicznego układu nerwowego i oś stresu

tycznych, kolek żółciowych i jelitowych oraz zaburzeń perystaltyki w formie luźnych stolców lub zaparć. Te zaburzenia somatyzacyjne w gastrologii określa się terminem „zespół jelita drażliwego”, nie łącząc ich z osłabieniem działania części mózgu wyczerpanych dystresem. Z kolei przewlekłe zwiększenie frakcji wyrzutowej serca powoduje okresowe wzrosty wartości ciśnienia tętniczego. U części osób z biologiczną podatnością na dysregulację ciśnienia krwi w perspektywie lat możliwe jest utrwalenie się nowego zakresu samoregulacji i powstanie nadciśnienia tętniczego. Natomiast przewlekłe napięcie mięśni szkieletowych powoduje powstawanie w nich zakwasów, przykurczów, stanów zapalnych, a w perspektywie lat – ograniczenie ruchomości kregostupa i zwyrodnienia stawów.

Przewlekła hiperkortyzolemia spowodowana aktywacją osi stresu powoduje osłabienie czynności i układu immunologicznego oraz zaburzenia metaboliczne. Rozregulowanie tych parametrów u osób podatnych może być przyczyną zaburzeń pracy układu immunologicznego w postaci chorób autoimmunologicznych i uczuleń, jak również zespołu metabolicznego z jego powikłaniami w postaci cukrzycy typu 2, nadciśnienia tętniczego, miażdżycy i otyłości.

Przewlekły wieloletni zespół dezadaptacji do stresu może więc być czynnikiem ryzyka lub nawet bezpośrednią przyczyną przewlekłych chorób somatycznych. Ponieważ wyczerpanie zdolności OUN do adaptacji do stresorów powoduje objawy zaburzeń psychicznych u osób, które chorują przewlekłe, wskazana jest ocena psychiatryczna pod kątem występowania u nich objawów zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych. W sytuacji potwierdzenia ich obecności do leczenia somatycznego należy dołączyć leczenie psychiatryczne, które w zintegrowanym modelu medycznym jest leczeniem przyczynowym, a leczenie choroby somatycznej – leczeniem objawowym [6].

Farmakologiczne leczenie zintegrowane

Leczenie osób z zaburzeniami psychicznymi, które są objawami zespołu dezadaptacji do stresu, polega na regeneracji czynnościowej i funkcjonalnej neuronów składających się na układy radości i nagrody. Leki przeciwdepresyjne, których mechanizm działania jest dobrany do profilu objawów wskazujących na osłabienie aktywności układu serotoniny lub dopaminowego [7], prowadzą do poprawy troficzności i funkcji neuronów, które odzyskują zdolność do synchronicznej pracy w obrębie swoich układów czynnościowych. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych związane z dezadaptacją do stresu utrzymują

się przewlekłe i towarzyszą im utrwalone objawy zaburzeń somatycznych, oprócz leczenia psychofarmakologicznego konieczna jest również normalizacja i wyregulowanie somatycznych parametrów życiowych w postaci leczenia farmakologicznego i zaleceń pozafarmakologicznych [6]. W ten sposób pacjenci z przewlekłym zespołem dezadaptacyjnym i z przewlekłymi chorobami somatycznymi zaczynają być leczeni na dwóch poziomach zaburzeń ich zdrowia.

Farmakologiczne interwencje w aspekcie normalizacji pracy układu serotoniny i dopaminowego, jak również leczenie farmakologiczne zaburzeń somatycznych jest zwykle skuteczne, a leki oferują wiele możliwości wyboru optymalnego preparatu. W kontekście interwencji farmakologicznej w zintegrowanym modelu medycznym celowa jest również okresowa interwencja farmakologiczna zmniejszająca lęk i strach przy użyciu leków przeciwhistaminowych lub pochodnych benzodiazepiny. Z powodu szybko rozwijającej się tolerancji działanie tych leków jest jednak ograniczone w czasie, zwykle do 3–6 tygodni, a w przypadku benzodiazepin objawy odstawienne są bardzo uciążliwe. Z tych powodów używanie leków uspokajających, podobnie jak propranololu blokującego β -adrenergiczne receptory strachu w mózgu, może być jedynie doraźne lub okresowe.

Wciąż brakuje farmakologicznych możliwości interwencji nakierowanej na regulację allostazy układu glikokortykoidów i receptorów glikokortykoidowych (RG), spowodowanego przewlekłą aktywacją osi stresu. Pewne nadzieje wiąże się z lekami działającymi na RG [8]. Dostępna już dzisiaj opcją terapeutyczną zmniejszenia poziomu kortyzolemii okazuje się ingerencja w kompozycję mikrobiomu, która prawdopodobnie na drodze uszczelnienia bariery jelita–krew może hamować proces zapalny w OUN i zmniejszać w ten sposób objawy zaburzeń psychicznych [9].

Mikrobiota i regulacja kortyzolu

Medycyna, mówiąc o organizmie człowieka, coraz częściej uwzględnia ogromną liczbę mikroorganizmów kolonizujących powłoki człowieka, w szczególności układ pokarmowy. Ciągłe odkrywane są nowe aspekty prozdrowotnej roli mikrobiomu. W aspekcie zintegrowanego modelu medycznego zwiększenie kompozycji flory bakteryjnej w układzie pokarmowym może spowodować zmniejszenie aktywacji osi stresu. Wykazano, że zażywanie preparatu probiotycznego Sanprobi Stress, zawierającego szczepy dwóch bakterii: *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 i *Bifidobacterium longum* Rosell-175, przez pacjentów

z zaburzeniami lękowymi zmniejsza dobowe wydzielanie kortyzolu z moczem [10]. Może to wskazywać na możliwość wykorzystania probiotyków jako elementu zintegrowanego leczenia zaburzeń somatycznych i psychicznych powiązanych ze sobą przewlekłym zespołem dezadaptacyjnym, jak również wspomagającego leczenie depresji, w której, szczególnie w nasilonych zespołach depresyjnych, dochodzi do dysregulacji RG oraz zaburzeń reaktywności osi stresu [11].

Podsumowanie

Wyczerpanie struktur mózgu związanych z adaptacją do warunków środowiskowych uruchamia systemy reagowania – przywspółczulną część autonomicznego układu nerwowego oraz oś stresu. Przewlekłe, wieloletnie utrzymywanie się stanu wzbudzenia i gotowości organizmu z hiperadrenalinemią i hiperkortyzolemią prowadzi do zaburzeń somatycznych i ich utrwalenia w postaci przewlekłych chorób somatycznych i dysregulacji receptorów glikokortykoi-

dowych. W takiej sytuacji do leczenia somatycznego zasadne jest dodanie leczenia farmakologicznego, mającego na celu regenerację czynnościową i strukturalną komórek nerwowych, jak również interwencja w skład jelitowej mikrobioty. Zaleca się upowszechnianie zintegrowanego modelu medycznego wśród lekarzy oraz rozwijanie psychiatrii prewencyjnej w postaci skracania okresu interwencji farmakologicznej w celu zapobiegania wytworzeniu się opożytecznej tolerancji i położenie większego nacisku na pielęgnację zdrowia psychicznego poprzez stosowanie się pacjentów do jasno sformułowanych i bezkompromisowych zaleceń pozafarmakologicznych. W tym celu kosmetologia psychiatryczna zaleca pacjentom stosowanie higieny psychicznej, higieny snu, regulacji emocji oraz świadomego zaspokajania potrzeb [4]. Lekarze w ich codziennej praktyce klinicznej, jak również pacjenci powinni zacząć bardziej liczyć się z limitami biologicznej wydolności komórek mózgu oraz dbać o sprawność działania ich mechanizmów samoregulacyjnych.

Piśmiennictwo

1. Fava GA, Offidani E. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1593-1602.
2. Fava GA, Cosci F. Understanding and managing withdrawal syndromes after discontinuation of antidepressant drugs. *J Clin Psychiatry* 2019; 80: 19com12794. doi: 10.4088/JCP.19com12794.
3. Fava GA. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020; 10: 2045125320970325. doi: 10.4088/JCP.19com12794.
4. Krzystanek M, Krupka-Matuszczyk I. *Kosmetologia Psychiatryczna*. EduFactory 2023.
5. Selye H. *Stress without distress*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia 1974.
6. Krzystanek M. Psychiatric cosmetology. Psychiatry, the queen of medical sciences – the link with autoimmune diseases. *Reumatologia* 2022; 60: 163-164.
7. Murawiec S, Krzystanek M. Symptom cluster-matching antidepressant treatment: a case series pilot study. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021; 14: 526.
8. Block T, Petrides G, Kushner H i wsp. Mifepristone plasma level and glucocorticoid receptor antagonism associated with response in patients with psychotic depression. *J Clin Psychopharmacol* 2017; 37: 505-511.
9. Maślińska M, Trędzbor B, Krzystanek M. Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Reumatologia* 2021; 59: 180-187.
10. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N i wsp. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr* 2011; 105: 755-764.
11. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS i wsp. The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 1169-1179.

Polpharma

Polpharma