

Szerkesztői levél

Tisztelt Olvasó!

A depresszió kezelésében a figyelem a kortárs farmakológiai kutatásokban a lassú kezdeti hatású és sok esetben kellemtelen mellékhatást okozó monoamin – szerotonin, noradrenalin, dopamin – rendszerre ható gyógyszerekről a gyors hatású hangulatjavító szerek felé tolódott el. Utóbbiak egyik prototípusa és a klinikai gyakorlatban nemrég óta használt képviselője a ketamin, egy NMDA receptor antagonistája, amely látványosan, akár órákon belül képes enyhíteni a depresszió tüneteit – köztük a szuicid magatartást – a szer beadása után. Ez a „felfedezés” terápiás paradigmaváltáshoz vezetett, és az eddig fő célpontként használt monoamin rendszer befolyásolása helyett a farmakológiai hangsúlyt áthelyezte az aminosav neurotranszmitterekre és a növekedési faktorokra. Kutatási eredmények támasztják alá, hogy emelkedett szérumszintű és plazma glutamát szintű depressziós egyéneknél, SSRI kezelés után a plazma glutamát szintjének csökkenése következik be, továbbá a depressziós tünetek súlyossága korrelál a plazma glutamát szintjével. A major depresszióban észlelt glutamát szint-emelkedésének egyik magyarázata a glutamát/glutamin körforgás szabályozásáért felelős gliasejtek vesztése lehet. A ketamin gátolja a γ -aminovajsav (GABA) interneuronokon található NMDA receptorokat, amelyek felelősek a glutamát erg aktivitás gátlásáért. Következésképpen ez a glutamát erg neuronok gátlásához vezet, mely a glutamát felszabadulás hullámát váltja ki. Az extracelluláris glutamát szintjének emelkedése stimulálja az AMPA receptorokat, ami viszont serkenti a BDNF felszabadulását. Ez utóbbi kötődik a tropomiozin receptor kináz B-hez (TrkB), stimulálva az Akt kinázokat, amelyek aktiválják az mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex1) jelátviteli útvonalakat, és végső soron a szinaptikus fehérjék szintézisének fokozódását, és a szinaptikus plaszticitás erejének helyreállítását eredményezi. A szer persze nem tökéletes, úgy látszik, a terápiás hatása két héttel a beadás után csökken, de ismételt adva hatása fenntartható, nincs súlyos mellékhatása. A ketamin S-enantiomerje az esketamine, mely intranazális spray formában rendelkezésre áll a hazai terápiarezisztens depressziós páciensek kezelésére. Előnyei ellenére a ketaminterápiának van néhány korlátja: átmeneti disszociatív hatások, hallucinációk, derealizáció és dezorientáció léphet fel, melyek gyorsan csökkennek a gyógyszer szervesztől való eliminálódása során. A legfontosabb, hogy a ketamin antidepresszív hatása, bár gyors, de átmeneti: általában 1-2 hétig tart, ami szükségessé teszi az ismételt adagolást a hatás fenntartása érdekében.

Van más lehetőség is a glutamát erg rendszer megcélzására a gyógyszerfejlesztésben: a szerotonin 2A (5-HT_{2A}) receptor hallucinogén agonistáinak bevonása a mentális zavarok kezelésébe. Közismertebb nevükön ezek a pszichedelikumok („pszichózikus utazó” pszichotomimetikumoknak is nevezik ezt a csoportot). Napjainkban a terápiában betöltött szerepük teljes újragondolása zajlik, egyúttal megszabadítva e molekulákat az 1970-es években történt megbélyegzésüktől. A 60-as-70-es években az USA-ban háborúellenes tüntetők és a hippimozgalom által kiváltott viharos társadalmi nyugtalanság közvetve a Nixon-adminisztráció drogellenes háborújának elindításához vezetett, mely párhuzamosan magába foglalta a pszichedelikumok terápiás célú fejlesztésének hatóságilag merev korlátozását: az addig laza előírásokat megváltoztatva az FDA előírta, hogy a gyógyszernek biztonságosnak és hatásosnak kell lennie az engedélyezés előtt, mely érthetően nem volt könnyen teljesíthető feladat például az LSD (lizergsav-dietilamid) esetében. 1976-ban befejeződtek és azóta sem volt több klinikai vizsgálat-kutatás pszichedelikumokkal, mígnem 1994-ben Strassman, bár nem kifejezetten terápiás célból, megvizsgálta az intravénás DMT-t (N,N-dimetiltriptamin). A preklinikai, klinikai vizsgálatok növekvő száma arra utal, hogy a pszichedelikumok hatása bizonyos hasonlóságokat mutathat a ketaminnal, azáltal, hogy stimulálják a glutamát hullámot az agykéregben, közvetlenül hatnak a TrkB receptorra, stimulálva a szinaptikus plaszticitásért felelős mechanizmusokat. Az adatok azt mutatják, hogy a hallucinogének pszichoaktív hatásukat a kortikális 5-HT_{2A} receptor agonistájaként fejtik ki. Ez a G-fehérje-kapcsolt receptorok (GPCR) közé tartozik, aktiválása foszfoinozitid hidrolízishez vezet, ami diacilglicerint és inozitol-trifoszfát képződését eredményez, ez intracelluláris kalciummobilizációt és membrán depolarizációt kiváltva a prefrontális kéregből lefelé irányuló kaskádokat indít el az agy több régiója felé, melyek részt vesznek a megismerésben, érzelmi feldolgozásban, érzékszervi észlelésben, önfelismerésben. Az ajahuaszká, a MAO és N,N-dimetiltriptamin inhibitorokat tartalmazó növényi anyagból készült pszichoaktív főzet szintén jelentős figyelmet kapott a kutatók körében a huszonegyedik században. Az ajahuaszká fokozza a véráramlást az insulában, a cinguláris kéregben, a mediális prefrontális kéregben, és az amygdalában, valamint jelentősen csökkenti az aktivitást az agyi default mode network (DMN) hálózatban, amely összhangban van más pszichedelikus szerekkel, például a psilocibin vagy az LSD hatásaival, amelyek szintén csökkentik a DMN aktivitást. A legújabb tanulmányok az 5-MeO-DMT-re (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamin) hívják fel a figyelmet, mint lehetséges gyors hatású antidepresszívumra.

Epidemiológiai vizsgálatok arról számoltak be, hogy a gyógyszer csökkenti a PTSD (79%), a depresszió (77%), és a szorongás (69%) tüneteit a diagnosztizált egyéneknél, és hatékonysága korrelált a misztikus élmény intenzitásával. Az 5-MeO-DMT inhalációs úton történő biztonságos alkalmazását vizsgálták kezelés-rezisztens depresszióban szenvedő egyéneknél, és arról számoltak be, hogy a mellékhatás mérsékelt volt, és spontán megszűnt, a szer jól tolerálható és biztonságosan használható.

A pszichedelikumok alternatív megközelítésben a pszichoterápia elősegítőiként és a természetes gyógyulás fokozóiként jönnek számításba. A pszichedelikumok által kiváltott szubjektív hatásokkal foglalkozó tanulmányok gyakran számoltak be arról, hogy az úgynevezett „utazás” lehet az egyik legjelentősebb és legspirituálisabb esemény, amelyet az ember átélhet, és jótékony hatásai hónapokkal a gyógyszer beadása után is eltartanak, depressziós egyéneknél és egészségesekben egyaránt. Óvatosnak kell maradnunk, mivel antidepresszív hatásukat klinikai vizsgálatokban kell még bizonyítani, ha ez megtörténik, bebizonyosodhat, hogy a szubjektív hatások vagy az „utazás” nem szükséges a terápiás hatáshoz.

A pszichedelikumok terápiás használata egyéb ismeretlen kihívásokat jelent a klinikusnak. A pszichedelikus vegyület beadása előtt a várható hatások gyakran nehezen elmondhatók, ami megnehezíti a beteg tájékoztatását arról, milyen szubjektív élményt tapasztalhat, mely lehet akár ellentmondó jelenlegi világnézetüknek vagy értékeiknek, ezért a terapeutákra vonatkozó iránymutatásokat alaposan meg kell vizsgálni, és adminisztratív szabályokat kell kidolgozni az etikai kockázatok minimalizálása érdekében.

A pszichedelikus szerkutatás jelenlegi reneszánsza alternatív megközelítést kínál a mentális zavarok kezelésére. Vannak olyan premisszák, amelyek szerint a pszichedelikumok segíthetnek hangulati, szorongással kapcsolatos zavarok és függőségek esetén, különösen a terápiarezisztens pácienseknél. Az eredmények ígéretesnek tűnnek, több vizsgálatot kell azonban végezni, amelyek összehasonlítják a pszichedelikus kezelést a klasszikusan használt szerekekkel, akár kombinációban vizsgálva ezek szinergikus hatásait. A ritka egyedi kockázatok – „a rossz utazás” – figyelembevételével, a kezelés szigorú keretekben tartásával a farmakopszichiátria és pszichoterápia képviselői kezdik újra felismerni a pszichedelikumok által fél évszázaddal korábban kínált ígéreteket, mely a depresszió, szorongás, függőségek, és más pszichés zavarok jelenleginél eredményesebb kezelését jelenti.

Üdvözlettel,

FALUDI GÁBOR

főszerkesztő