

Neuroscience-based Nomenclature – a paradigm shift in the classification of psychiatric drugs

Nomenklatura oparta na Neuronauce – zmiana paradygmatu klasyfikacji leków psychiatrycznych

Piotr Podwalski, Jerzy Samochowiec

Department of Psychiatry, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland;
Katedra i Klinika Psychiatrii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

ABSTRACT

Objectives. The aim of the study was to present the general rules and limitations of the proposed new system of classification of pharmacological substances used in psychiatry, i.e. Neuroscience-based Nomenclature (NbN).

Review of selected literature. Current literature on NbN and its possibilities in the classification of medicinal substances was reviewed. The currently used Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification and its limitations are presented. The structure of NbN is discussed and its practical use is described. The limitations of the NbN classification were also analysed.

Conclusions. Based on the current literature, we can conclude that the NbN classification of psychopharmaceuticals may turn out to be a breakthrough in this field. Due to its features, it is a system that is regularly updated. Thanks to the vast amount of information and the available mobile application, the NbN classification has a chance to enter everyday clinical practice.

STRESZCZENIE

Cel. Celem pracy było przedstawienie ogólnych założeń oraz ograniczeń nowego systemu klasyfikacji substancji farmakologicznych wykorzystywanych w psychiatrii, tj. Nomenklatury opartej na Neuronauce (Neuroscience-based Nomenclature, NbN).

Przegląd wybranego piśmiennictwa. Dokonano przeglądu aktualnych publikacji dotyczących możliwości wykorzystania NbN w klasyfikacji substancji leczniczych. Zaprezentowano aktualnie obowiązującą klasyfikację oraz jej ograniczenia. Omówiono strukturę NbN oraz opisano jej praktyczne użycie. Przeanalizowano również ograniczenia związane z klasyfikacją NbN.

Wnioski. Na podstawie aktualnej literatury możemy stwierdzić, że klasyfikacja psychofarmaceutyków NbN może okazać się przełomem w tej dziedzinie. Zgodnie z założeniami NbN jest systemem regularnie aktualizowanym. Dzięki olbrzymiej ilości informacji oraz dostępnej aplikacji mobilnej klasyfikacja NbN ma szansę wejść do codziennej praktyki klinicznej.



Received: 15.02.2022

Accepted: 09.04.2022

KEY WORDS:

- psychotropic drugs
- nomenclature
- neuroscience

SŁOWA KLUCZOWE:

- leki psychotropowe
- neuronauka
- nomenklatura

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Piotr Podwalski
Katedra i Klinika Psychiatrii
Pomorski Uniwersytet Medyczny
26 Broniewskiego Str., 71-460 Szczecin, Poland
email: piotr.podwalski@pum.edu.pl

Introduction

In recent years, we have witnessed a great increase in the knowledge of sciences related to psychiatry. Thanks to the intensive development of neuroscience, we increasingly understand the mechanisms behind the symptoms of mental disorders. Research is being conducted to look for biomarkers of mental illness. This development is also taking place in the field of psychopharmacology. With the introduction of long-acting injectables to treat schizophrenia, we are witnessing a revolution that is changing the way we look at pharmacotherapy. New drugs with a broad spectrum of receptor activity are being introduced into clinical practice. Clinical trials of new active molecules are underway. Despite its tremendous value, this development has also caused problems. One of them is the issue of adapting pharmacological qualification systems to the most recent knowledge. At its core, the current nomenclature of pharmacological agents used in psychiatry refers directly to the clinical indications for their use. The use of names for groups of psychotropic medications, such as antidepressants, antipsychotics, or mood-stabilising drugs, directly suggests a diagnosis or clinical condition. Such nomenclature introduces a great deal of ambiguity that can lead to misunderstandings between patients and physicians, which can ultimately affect the efficacy of treatment. As the 21st century began, a consortium of international psychopharmacological organisations proposed the creation of new nomenclature, the Neuroscience-based Nomenclature (NbN). The purpose of this paper is to present the basic assumptions of NbN based on the current literature. The current literature available in the PubMed database in English was reviewed. The search terms “Neuroscience-based Nomenclature” and “NbN” were applied. This paper outlines the basic assumptions and limitations of the current classification system for substances used in psychiatry; it describes the development and structure of the NbN classification, discusses its limitations and future outlook.

Anatomical Therapeutic Chemical classification system

The pharmacological nomenclature currently used is based on the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the convention established by the Drug Utilization Research Group of the World Health Organization (WHO DURG) (WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2000). It was first published in 1976 and is still widely used and accepted by WHO campaigns. The purpose of introducing the ATC classification system was to strive for a unified system that would facilitate the monitoring of drug effects and the conduct of clinical trials (Rønning *et al.*, 2000). The ATC classification system is based on the division of all

pharmaceuticals in a hierarchical manner. Drugs are ranked in five classification levels. Each substance has been assigned an individual code, which is written using a sequence of 7 characters (digits and letters), i.e. LCCLLCC, where the letter L corresponds to a letter and the letter C corresponds to a digit (e.g. code for sertraline: N06AB06). Psychotropic drugs used in psychiatry are classified in category N (level one relating to anatomical characteristics), corresponding to the nervous system. Another division is made on the basis of the indications for the use of the medicines. Here we can find categories, such as psycholeptics (substances that have a toning, sedative effect on the central nervous system) and psychoanaleptics (substances that have a stimulating effect on the central nervous system). The first of these categories includes antipsychotics, anxiolytics, and sleep and sedative medications. Psychoanaleptics include antidepressants, psychostimulants, and antidementia drugs. As can be observed, already the second level of the ATC classification imposes a certain way of thinking about medicinal molecules – a way specifically focused on the indication for their use. The next level of classification is related to the combination of the structure of the molecule, the indications for their use, and the mode of action of the drug. Figure 1 shows the application of the ATC classification system to antidepressants. On the one hand, as seen on the diagram, tricyclic antidepressants (TCAs) are listed based on their chemical structure and the indications for their use. On the other hand, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) (separated into selective and non-selective inhibitors) are listed based on their modes of action. This category contains only five subcategories, i.e. TCAs, SSRIs, non-selective MAOIs, selective MAOs, and others. As can be seen in Figure 1, a large proportion of contemporary medications have been classified as “other antidepressants.” This makes the ATC classification very imprecise, which can cause problems in conceptualisation and in understanding the rules governing it.

The apparent simplicity of the ATC classification may seem appealing to doctors and patients, and may be seen as an asset. However, it does not provide a basis as to the pharmacological action of the molecule, which may hinder an appropriate choice. This is especially true if there is a change in therapy, polypharmacy or augmentation. Nomenclature based on indications – due to its arbitrary nature – becomes both rigid and inflexible. This also makes it difficult to use in practice.

This type of classification of pharmacological preparations often causes communication problems between the physician and the patient. This can lead to the deterioration of the therapeutic relationship. The therapeutic effects of drugs themselves are not arbitrary, rigid, or exclusive. At some point in their practice, most psychiatrists have encountered the surprise of patients when

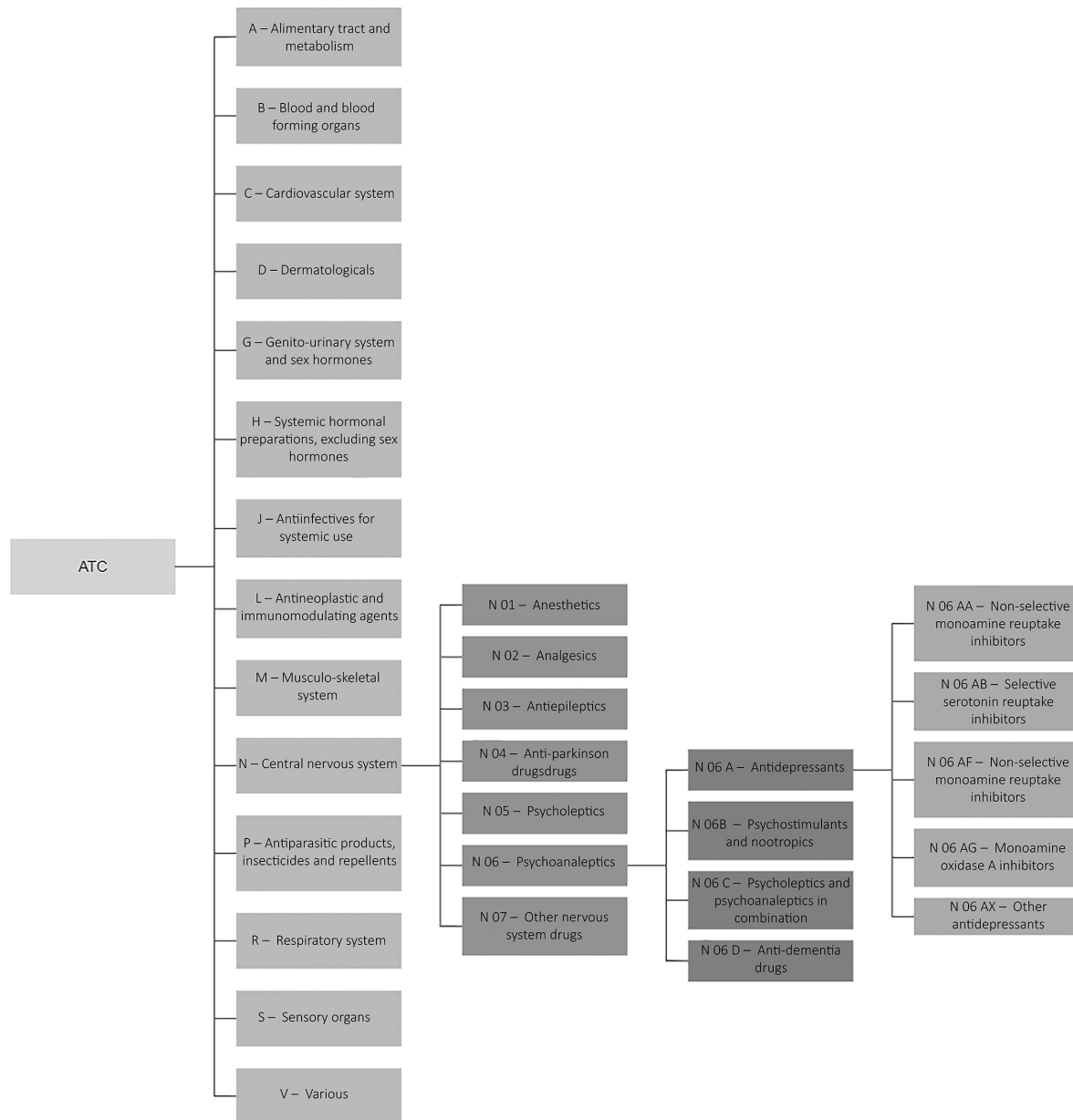


Figure 1. Antidepressant drugs in the ATC classification

they are prescribed antidepressants for anxiety symptoms (Urban and Raś, 2017). The use of antipsychotic drugs to treat depression may be met with even more surprise or even resistance from the patient (Kennedy *et al.*, 2016). The problem becomes especially apparent with dose-dependent drugs. A good example is quetiapine, where the receptor effect changes with the amount of substance taken. In low doses, it exhibits mainly sedative effects, in moderate doses – antidepressant effects, and in high doses – it exhibits antiproliferative effects. Using the current classification, we are unable to clearly classify quetiapine into one category (Prieto *et al.*, 2010). This increases patients' concerns about their health, but can also cause them to doubt the competence of the doctor

prescribing such substances, despite having been used as prescribed. The discrepancy between clinical conditions and indication-based nomenclature can lead to poorer cooperation and lower patient adherence (Unterecker, 2020). Despite the correct (in line with guidelines) use of medicines in various diseases and mental disorders, by having names that do not correspond to the disorder being treated, medicines can raise a number of doubts in patients.

The current classification system for pharmacological substances has not been updated systematically for about sixty years. This may seem surprising, especially in the context of tremendous advances in understanding pharmacotherapy and a number of changes in clinical

recommendations. The backbone of the entire system is based on concepts and understandings established on the basis of knowledge from the 1960s. This is all the more surprising when one contrasts the ACT classification system with the diagnostic classifications used at the time (DSM III, ICD-6). For this reason, preparations that are no longer used (e.g. zimeldine) are listed, further reducing its readability and clarity (Carlsson, 2001). Most of the drugs in the antidepressant category were included in this category because other effects of these drugs, such as anti-anxiety effects, were unknown at that stage of the development of the ATC classification system. The introduction of new groups of drugs required the creation of creative names, such as “antipsychotics” or “second-generation antipsychotics.” These names only reflect the chronology of the introduction of the molecules into therapeutic use, not their pharmacological properties. They may also serve to increase the marketing success of pharmaceutical companies by creating a sales strategy based on the novelty of the product, but this does not provide any relevant information for the clinician. Commercial institutions also began to create new nomenclatures as new drugs were introduced to the market. These names are often characterised by low specificity, e.g. the abbreviation SNRI may suggest an action in the form of selective reuptake of norepinephrine (analogous to the SSRI abbreviation), while in fact, the name indicates an action of serotonin-norepinephrine reuptake inhibition (Harvey *et al.*, 2000).

Neuroscience-based Nomenclature – a new approach

Discussions regarding the need to change the structure of the classification of drugs used in psychiatry and the basis on which the classification should be based have been held for many years. At the beginning of the 21st century, a consortium began to form with the main task of exploring the possibilities and ways to improve the currently used nomenclature in psychopharmacology. This group was eventually formed in 2008 as the task-force for new psychotropic nomenclature. It included five leading pharmacology organisations, i.e. The American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), the European College of Neuropsychopharmacology (ECNP), the Asian College of Neuropsychopharmacology (AsCNP), the International College of Neuropsychopharmacology (CINP), and the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) (Uchida, 2018). They laid the groundwork for a new nomenclature of drugs used in psychiatry. The first assumption was that it would be based on contemporary scientific reports. Given the major advances in neuroscience, it seems crucial to maintain consistent and up-to-date recommendations and to use this knowledge in the development of

psychopharmacological nomenclature. With this comes the utilitarian aspect of entire classification systems. These must be helpful when clinicians are making therapeutic decisions. As indicated earlier, the current rules for the naming of pharmacological preparations can hinder everyday medical practice, so the aim and expectation for NbN is the clarity and ease of use. We are confident that future developments in basic science will enable us to use new molecules to treat our patients. One must therefore assume that the classification of psychotropic drugs will be flexible and will naturally “accept” new substances. No less important purpose of using NbN is its educational aspect. Due to the vast amount of chemicals used in psychiatry, it is important to create a classification method that is understandable to those beginning to work in this field (Zohar *et al.*, 2015).

Use of the NbN classification

The NbN classification is a living classification, subject to a process of constant updating. The NbN-2r (Neuroscience-based Nomenclature second edition revised) is now available. This nomenclature is based on two pillars, i.e. pharmacology (10 pharmacological properties relating to neurobiology are presented in Table 1. and mode of action (these are presented in Table 2).

Table 1. Pharmacological domains according to the NbN classification

Pharmacological domains according to the NbN classification
1. Acetylcholine
2. Dopamine
3. GABA
4. Glutamine
5. Histamine
6. Melatonin
7. Norepinephrine
8. Opioids
9. Orexin
10. Serotonin

Table 2. Modes of action of molecules according to the NbN classification

Modes of action of molecules according to the NbN classification
1. Enzyme inhibitor
2. Enzyme modulator
3. Ion channel blocker
4. Neurotransmitters releaser
5. Positive allosteric modulator
6. Receptor agonist
7. Receptor antagonist
8. Receptor partial agonist
9. Reuptake inhibitor

Within this classification system, there are also four additional planes, which contain various valuable information regarding adverse effects (based on evidence-based medicine and clinical trials), indications (which contain official recommendations from internationally recognised institutions, e.g. the Food and Drug Administration for the U.S. and the European Medicines Agency for Europe), neurobiology (which summarises information from current studies in animal and human populations), and additional practical notes (in which the authors provide basic information on drug metabolism, main interactions and particularly important information). This data is updated regularly. In addition, the classification includes information regarding the safety of the selected preparation during pregnancy. Additional classification parameters are shown in Table 3.

This is how 130 molecules used in psychopharmacology were structured. Very characteristic of the NbN classification is that some molecules have been identified as multimodal, meaning that they have more than one mode of action. By design, this classification creates approximately 60 different subgroups of psychotropic substances as opposed to the several categories currently used (according to ATC nomenclature) (Zohar and Kasper, 2016). Figure 2 shows the NbN classification information for quetiapine.

Table 3. Additional dimensions of NbN

Additional dimensions of NbN

Approved indications – these are based on decisions by various international bodies (e.g. Food and Drug Administration)

Efficacy and side effects – the known evidence-based effects of treatment with a substance are described here; many of them also have the most common side effects described

Practical notes – valuable clinical information based on the vast experience of the NbN development team and data available in the literature

Neurobiological data – the current state of neurobiological knowledge about the substance in question

Neuroscience-based Nomenclature caters to the modern age – a mobile app was launched in 2014 and is available free of charge. It is a powerful tool with a huge amount of information available at a glance. Substances can be searched for by using the name of the active substance or the trade name. It is also possible to search by indication of use or mode of action of the substance. An additional advantage of this database is the option to combine search criteria, e.g. searching for indications for the treatment of a specific disorder with a simultaneous search for the mode of action that such a drug would exhibit. Using the new Neuroscience-based Nomenclature gives a much broader picture and adds to the knowledge

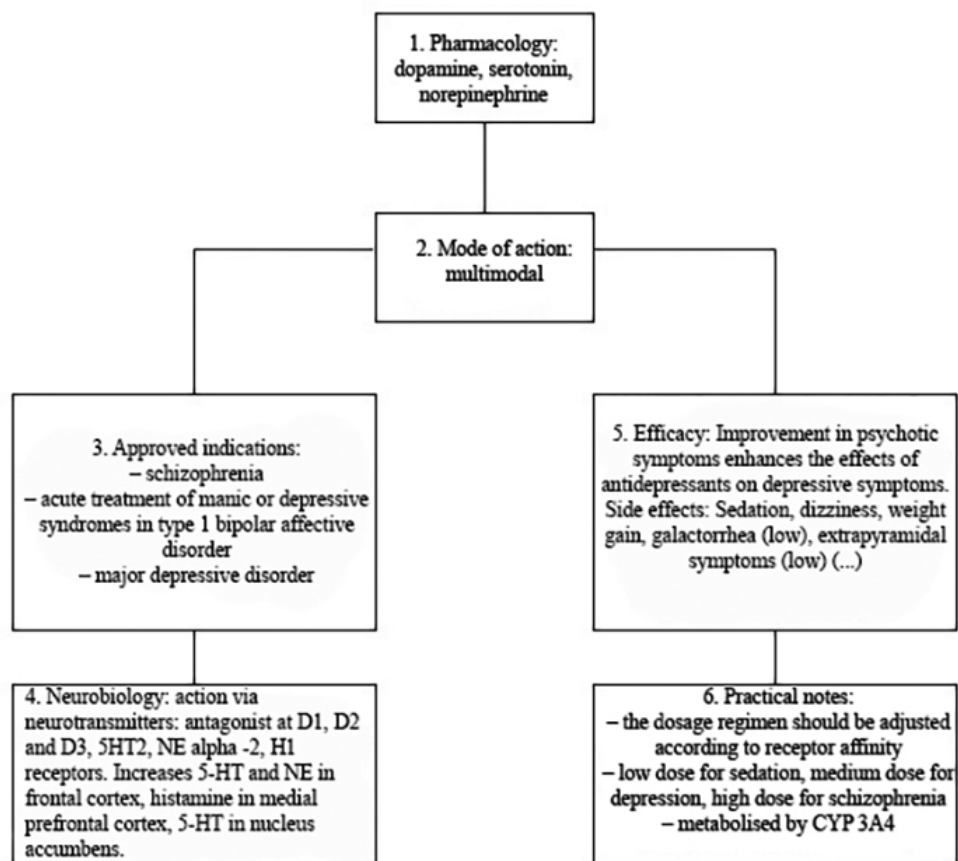


Figure 2. Informations based in NbN on quetiapine

of the treatment used. This has elemental value in clinical terms, but also in educational terms. When we use NbN in the context of antipsychotic drugs, we receive information about whether we are dealing with a D₂ receptor antagonist, a D₂ and 5-HT_{2A} receptor antagonist, a partial dopamine agonist, or another receptor mechanism (Siafis *et al.*, 2021).

Discussion

The proposed NbN classification of drugs used in psychiatry appears to meet expectations. It addresses the needs that have emerged with the development of neuroscience. It is based on reports of modern science. By justifying its criteria primarily on the basis of pharmacological mechanisms, it increases its universality and up-to-dateness (Wilson, 2018). When ATC-compliant nomenclature was used, ambiguity caused a lot of trouble, leading to misunderstandings when explaining the reasons for prescribing substances. In the case of NbN, this problem seems to be no longer valid. This will make it easier to give information to the patient and to carry out psycho-education. Perhaps, in addition to its educational value, it will also have the effect of improving the therapeutic relationship and thus improving the patient's cooperation. The greater amount of data contained in the NbN will further facilitate sound therapeutic decision-making and increase knowledge of the substance being used. Another huge advantage of the new classification system is that it is upgradeable. NbN is an open structure and provides space for pharmacological substances yet to be discovered and incorporated into clinical practice in the future. It also has room for a new mode of action and elements of psychopharmacology that are not yet understood. The NbN classification is available free of charge, which encourages its use, and apps to help with its use are regularly updated (Zohar and Kasper, 2016).

The presented classification also has its limitations. First, clearly not all modes of drug action are definitively understood. Often pharmacological data are incomplete; yet, the substance is used in clinical management. This is due to the evolutionary nature of shaping knowledge. Rarely does a psychotropic substance gain acceptance by clinicians only after all knowledge and information about it have been finally established. The Neuroscience-based Nomenclature is by design an open system, with one of its goals being to evolve in parallel with the evolution of neuroscience. It is also consistent with current therapeutic strategies. NbN is more a reflection of contemporary knowledge than a creation of new quality. Second, due to the novelty of the proposed system, the knowledge contained therein is not yet complete. It needs further work and expansion. It is important that the authors of the NbN classification encourage

the sharing of information and the co-creation of the system. Moreover, indications for use are based on the criteria from several international or national organisations (e.g. the FDA in the United States). They may be out of date in some countries. Perhaps the participation of supranational organisations, such as WHO, could solve this problem. The current classification does not include plant preparations that can be used for medicinal purposes. Tang *et al.* argue for the inclusion of some remedies used in Chinese medicine in the Neuroscience-based Nomenclature and propose specific nomenclature for them and assigning them to different psychopharmacological mechanisms (Tang *et al.*, 2019). The Neuroscience-based Nomenclature does not include information on dosage and drug administration. However, this is a deliberate move. This information varies widely within the health care systems of different countries. Currently, it is impossible to create one consistent system that contains such information.

The NbN has the potential to replace the currently used nomenclature. It seems that the key to this process will be the acceptance first of the scientific community and in the long run of the practising physicians. This requires the preparation of implementation strategies and educational programmes. This process is already being actively promoted through presentations of news on NbN at international mental health congresses. An important part of this process is the acceptance of the use of NbN by leading professional journals, an example of which is "European Psychiatry" (Gorwood *et al.*, 2017). Psychiatry is becoming a precise, multidisciplinary scientific field in which pharmacology plays an important role. It leads to improved functioning and better control of patients' psychopathology. The use of NbN can significantly improve the suitability of the pharmacotherapy used. Based on continuously updated EBM data, it is possible to treat much more safely (Blier *et al.*, 2017). Neuroscience-based Nomenclature is also open to patients. Work is currently underway to develop an app specifically for them. The information contained therein will be tailored to those without medical training. As we know, psycho-education is one of the pillars of therapy. Without adequate patient preparation, the cooperation and therapeutic relationship can be very weak. This is especially important in psychiatry which places the well-being of the individual at the centre of its concern. The versatility of the phone app meets the needs of the growing trend of e-psychiatry. This makes the Neuroscience-based Nomenclature utilitarian and living. This also shows its great strength and broad perspectives. The coming generations are growing up in a digitised world, inextricably linked to mobile apps (Kickbusch *et al.*, 2021). Such a big change cannot happen overnight. The implementation process, which will be ongoing, will allow the nomenclature to be evaluated on an ongoing basis. ■

Wstęp

W ostatnich latach jesteśmy świadkami wielkiego wzrostu wiedzy w zakresie nauk związanych z psychiatrią. Dzięki intensywnemu rozwojowi neuronauk coraz lepiej rozumiemy mechanizmy stojące za objawami zaburzeń psychicznych. Prowadzone są badania, których celem jest poszukiwanie biomarkerów chorób psychicznych. Rozwój ten dokonuje się również w dziedzinie psychofarmakologii. Na naszych oczach, poprzez wprowadzenie leków pod postacią iniekcji długodziałających w leczeniu schizofrenii, dokonuje się rewolucja zmieniająca sposób patrzenia na farmakoterapię. Do praktyki klinicznej włączane są nowe leki o szerokim spektrum działania receptorowego. Prowadzone są badania kliniczne nad nowymi aktywnymi cząsteczkami. Mimo swojej olbrzymiej wartości rozwój ten przysporzył również problemy. Jednym z nich jest kwestia adaptacji farmakologicznych systemów kwalifikacyjnych do najświeższej wiedzy. Aktualnie stosowana nomenklatura środków farmakologicznych stosowanych w psychiatrii w swojej podstawie bezpośrednio nawiązuje do klinicznych wskazań ich stosowania. Używanie nazw grup leków psychotropowych, np. leki przeciwdepresyjne, przeciwpsychotyczne czy normotymiczne, w sposób bezpośredni sugeruje rozpoznanie lub stan kliniczny. Nomenklatura taka wprowadza wiele niejednoznaczności, które mogą prowadzić do nieporozumień na linii pacjent-lekarz, co w efekcie może wpływać na efektywność leczenia. Wraz z początkiem XXI wieku konsorcjum składające się z międzynarodowych organizacji psychofarmakologicznych zaproponowało stworzenie nowej nomenklatury – Nomenklatury opartej na Neuronauce (*Neuroscience-based Nomenclature*, NbN). Celem niniejszego opracowania jest zaprezentowanie podstawowych założeń NbN na podstawie aktualnej literatury. Przeprowadzono przegląd aktualnej literatury dostępnej w bazie danych PubMed w języku angielskim. Wyszukiwano hasła „*Neuroscience based Nomenclature*” oraz „NbN”. W niniejszej pracy przedstawiliśmy podstawowe założenia i ograniczenia aktualnie obowiązującego systemu klasyfikacyjnego substancji wykorzystywanych w psychiatrii, opisaliśmy rozwój oraz strukturę klasyfikacji NbN, omówiliśmy również jej ograniczenia oraz perspektywy.

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna

Aktualnie stosowane mianownictwo farmakologiczne opiera się na systemie klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ang. *anatomical therapeutic chemical classification system*, ATC) oraz konwencji ustanowionej przez Grupę Badawczą ds. Utylizacji Leków WHO (ang. Drug Utilization Research Group World Health Organization, DURG WHO), (WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology, 2000). Po raz pierwszy

została ona opublikowana w 1976 roku i jest w dalszym ciągu szeroko stosowana i akceptowana przez agendy Światowej Organizacji Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO). Celem wprowadzenia klasyfikacji ATC była unifikacja systemu, która ułatwiłaby monitorowanie działania leków oraz prowadzenie badań klinicznych (Rønning *et al.*, 2000). Klasyfikacja ATC opiera się na podziale wszystkich farmaceutyków w sposób hierarchiczny. Leki uszeregowane są w pięciu poziomach klasyfikacji. Każdej substancji nadany został indywidualny kod, który zapisywany jest przy pomocy ciągu 7 znaków, cyfr i liter w postaci: LCCLLCC, gdzie litera L odpowiada literze, natomiast litera C – cyfrze (np. kod sertraliny: N06AB06). Leki psychotropowe stosowane w psychiatrii zostały zaklasyfikowane do kategorii N (poziom pierwszy odnoszący się do charakterystyki anatomicznej) – odpowiadające układowi nerwowemu. Kolejny podział opiera się już na wskazaniach do stosowania leków. Możemy tutaj znaleźć takie kategorie, jak psycholeptyki (czyli substancje, które mają efekt tonizujący, sedatywny na ośrodkowy układ nerwowy) oraz psychoanaleptyki (czyli substancje, które mają efekt pobudzający na ośrodkowy układ nerwowy). Do pierwszej z tych kategorii należą leki przeciwpsychotyczne, anksjolityki oraz leki nasenne i uspokajające. Do psychoanaleptyków należą leki przeciwdepresyjne, psychostymulanty oraz leki przeciwdementyjne. Jak widać, już drugi poziom klasyfikacji ATC narzuca pewien sposób myślenia o cząsteczkach leczniczych – sposób konkretnie skupiony na wskazaniu do ich stosowania. Kolejny poziom klasyfikacji związany jest z kombinacją struktury cząsteczki, wskazań do ich stosowania oraz mechanizmu działania leku. Na rycinie 1 przedstawiono zastosowanie klasyfikacji ATC w przypadku leków przeciwdepresyjnych. Z jednej strony, jak widać na tym diagramie, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) wyszczególnione zostały na podstawie ich budowy chemicznej oraz wskazania do ich stosowania. Z drugiej strony selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitor*, SSRI) lub inhibitory monoaminooksydazy (iMOA) (rozdzielono je na inhibitory selektywne i nieselektywne) zostały wyszczególnione na podstawie mechanizmów działania. Kategoria ta zawiera tylko pięć podkategorii, tj. TLPD, SSRI, nieselektywne iMAO, selektywne iMAO oraz inne. Jak widać na rycinie 1, duża część współcześnie stosowanych leków została zaklasyfikowana do kategorii „innych leków przeciwdepresyjnych”. Czyni to klasyfikację ATC bardzo nieprecyzyjną. Może to powodować problem w konceptualizacji oraz zrozumieniu zasad nią rządzących.

Pozorna łatwość klasyfikacji ATC może wydawać się atrakcyjna dla lekarzy oraz pacjentów, może być traktowana jako jej atut. Nie daje ona jednak oparcia w podstawie farmakologicznego działania cząsteczki, co może utrudniać odpowiedni wybór. Jest to szczególnie istotne w przypadku zmiany terapii, polipragmatyzacji czy

augmentacji. Nomenklatura oparta na wskazaniach – ze względu na swój arbitralny charakter – staje się sztywna i nieelastyczna. Przez to też jest trudna w praktycznym zastosowaniu.

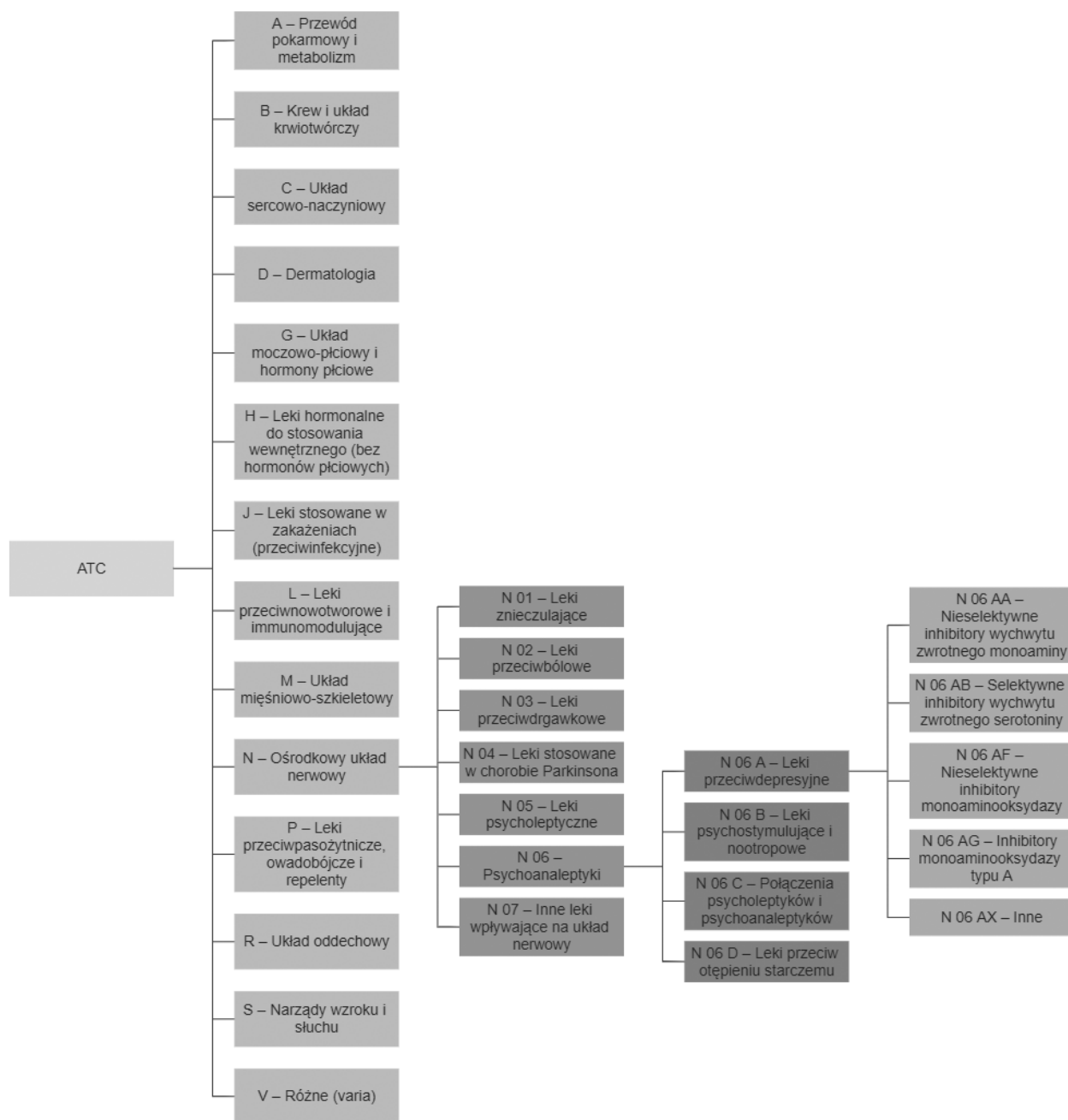
Taki rodzaj klasyfikacji preparatów farmakologicznych często powoduje problemy komunikacyjne między lekarzem a pacjentem. Może to doprowadzić do pogorszenia się przymierza terapeutycznego. Samo działanie terapeutyczne leków nie jest arbitralne, sztywne i wyłączne. Większość psychiatrów w swojej praktyce napotkała kiedyś zdziwienie pacjentów w sytuacji, kiedy z powodu objawów lękowych zalecili pacjentom leki przeciwdepresyjne (Urban i Raś, 2017). Stosowanie leków przeciwpsychotycznych w celu leczenia depresji może spotkać się z jeszcze większym zdziwieniem lub nawet oporem u pacjenta (Kennedy *et al.*, 2016). Problem staje się szczególnie widoczny w przypadku leków, których działanie zależne jest od dawki. Dobry przykład stanowi kwetiapina, której działanie receptorowe zmienia się wraz ze wzrostem ilości przyjętej substancji. W niskich dawkach wykazuje działanie głównie uspokajające, w dawkach pośrednich przeciwdepresyjne, a w wysokich dawkach działanie przeciwwytórcze. Używając aktualnej klasyfikacji, nie jesteśmy w stanie jednoznacznie dopasować kwetiapiny do jednej kategorii (Prieto *et al.*, 2010). Powoduje to wzrost obaw o swoje zdrowie u pacjentów, ale może też powodować zwątpienie w kompetencje lekarza ordynującego takie substancje, mimo zastosowania zgodnie z zaleceniami. Rozbieżność między stanem klinicznym a nazewnictwem opartym na wskazaniach może doprowadzić do pogorszenia współpracy i obniżyć poziom stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (Unterecker, 2020). Mimo prawidłowego (zgodnego z wytycznymi) stosowania leków w różnych chorobach i zaburzeniach psychicznych, przez to, że nazwy nie odpowiadają leczonemu zaburzeniu, leki mogą budzić szereg wątpliwości u pacjentów.

Aktualny system klasyfikacji substancji farmakologicznych nie był aktualizowany w sposób systematyczny od około sześćdziesięciu lat. Może to wydawać się zaskakujące, zwłaszcza w kontekście olbrzymiego postępu w rozumieniu farmakoterapii oraz szeregu zmian rekomendacji klinicznych. Szkielet całego systemu opiera się na koncepcjach i rozumieniu opartych na wiedzy z lat 60. ubiegłego wieku. Tym bardziej jest to zaskakujące, jeśli zestawimy klasyfikację ACT z klasyfikacjami diagnostycznymi stosowanymi w tamtym okresie (DSM III, ICD-6). Z tego też powodu widnieją w niej preparaty już niestosowane (np. zymeldyna), co dodatkowo zmniejsza jej czytelność i przejrzystość (Carlsson, 2001). Większość leków z kategorii leków przeciwdepresyjnych została do niej zakwalifikowana, ponieważ na tym etapie powstawania klasyfikacji ATC nieznanymi były inne działania tych leków, np. działanie przeciwłękowe. Wprowadzanie na rynek nowych grup leków wymagało tworzenia kreatywnych nazw, jak np. „leki przeciwpsychotyczne” lub „leki

psychotyczne drugiej generacji”. Nazwy te odzwierciedlają tylko chronologię wprowadzania cząsteczek do leczenia, a nie ich właściwości farmakologiczne. Mogą one służyć również zwiększeniu sukcesów marketingowych firm farmaceutycznych poprzez tworzenie strategii sprzedaży opartej na epatowaniu nowością, co nie wnosi jednak żadnej istotnej informacji dla klinicysty. Komercyjne instytucje zaczęły też tworzyć nowe nazewnictwo wraz ze wprowadzaniem nowych leków na rynek. Często nazwy te charakteryzują się niską specyficznością, np. skrót SNRI może sugerować działanie pod postacią selektywnego wychwytu noradrenaliny (analogicznie do skrótu SSRI), gdy tymczasem w rzeczywistości pod tą nazwą kryje się działanie polegające na inhibicji wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny (Harvey *et al.*, 2000).

Nomenklatura oparta na neuronauce – nowe podejście

Dyskusje dotyczące potrzeby zmiany struktury klasyfikacji leków wykorzystywanych w psychiatrii oraz podstaw, na których klasyfikacja powinna się opierać, toczyły się od wielu lat. Z początkiem XXI wieku zaczęło się formować konsorcjum, którego głównym zadaniem było zbadanie możliwości i sposobów poprawy aktualnie stosowanego nazewnictwa w psychofarmakologii. Grupa ta uformowała się ostatecznie w 2008 roku jako zespół do spraw nomenklatury leków psychotropowych. W jej skład wchodziło pięć wiodących organizacji farmakologicznych: Amerykańskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (American College of Neuropsychopharmacology, ACNP), Europejskie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (European College of Neuropsychopharmacology, ECNP), Azjatyckie Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (Asian College of Neuropsychopharmacology, AsCNP), Międzynarodowe Towarzystwo Neuropsychofarmakologii (International College of Neuropsychopharmacology, CINP) oraz Międzynarodowa Unia Farmakologii Podstawowej i Klinicznej (International Union of Basic and Clinical Pharmacology, IUPHAR), (Uchida, 2018). Stworzyły one założenia nowej nomenklatury leków stosowanych w psychiatrii. Pierwszym założeniem było to, że będzie opierała się ona na współczesnych doniesieniach naukowych. Ze względu na znaczne przyspieszenie w obrębie rozwoju neuronauk kluczowym wydaje się utrzymanie spójnych i aktualnych zaleceń oraz wykorzystanie tej wiedzy w tworzeniu mianownictwa psychofarmakologicznego. Z tym wiąże się użyteczna płaszczyzna całych systemów klasyfikacyjnych. Muszą one być pomocne podczas podejmowania decyzji terapeutycznych przez klinicystów. Jak wskazywano wcześniej, aktualnie stosowane zasady nazewnictwa preparatów farmakologicznych mogą utrudniać codzienną praktykę medyczną, dlatego też celem i oczekiwaniem w stosunku do NbN jest klarowność oraz łatwość zastosowania.



Rycina 1. Miejsce leków przeciwdepresyjnych w klasyfikacji leków ATC

Jesteśmy przekonani, że dzięki rozwojowi w obrębie nauk podstawowych w przyszłości będziemy mieli możliwość stosowania nowych cząsteczek w procesie leczenia naszych pacjentów. Trzeba zatem przyjąć założenie, że klasyfikacja leków psychotropowych będzie elastyczna i w sposób naturalny „przyjmie” nowe substancje. Nie mniej istotnym celem zastosowania NbN jest jej aspekt edukacyjny. Ze względu na olbrzymią ilość substancji chemicznych używanych w psychiatrii istotne jest stworzenie metody klasyfikacji zrozumiałej dla osób rozpoczynających pracę w tej dziedzinie (Zohar *et al.*, 2015).

Wykorzystanie klasyfikacji NbN

Klasyfikacja NbN jest klasyfikacją żywą, podlegającą procesowi stałej aktualizacji. W chwili obecnej dostępna jest wersja NbN-2r (Neuroscience-based Nomenclature second edition revised). Nomenklatura ta oparta jest na dwóch filarach: farmakologii (10 właściwości farmakologicznych odnoszących się do neurobiologii zostało zaprezentowanych w tabeli 1) oraz mechanizmie działania (zostały one zaprezentowane w tabeli 2).

Tabela 1. Właściwości farmakologiczne zgodnie z klasyfikacją NbN

Właściwości farmakologiczne zgodnie z klasyfikacją NbN
1. Acetylcholina
2. Dopamina
3. GABA
4. Glutamina
5. Histamina
6. Melatonina
7. Norepinefryna
8. Opioidy
9. Oreksyna
10. Serotonina

Tabela 2. Mechanizmy działania cząsteczek zgodnie z klasyfikacją NbN

Mechanizmy działania cząsteczek zgodnie z klasyfikacją NbN
1. Inhibitor enzymu
2. Modulator enzymu
3. Bloker kanału jonowego
4. Uwalniacz neurotransmiterów
5. Pozytywny modulator allosteryczny
6. Agonista receptorowy
7. Antagonista receptorowy
8. Częściowy agonista receptorowy
9. Inhibitor wychwytu zwrotnego

W obrębie tego systemu klasyfikacji dostępne są również dodatkowe cztery wymiary, w których zawarte są różne wartościowe informacje dotyczące działań niepożądanych (na podstawie danych opartych na dowodach [ang. *evidence based medicine*] oraz z przeprowadzonych prób klinicznych), wskazań do stosowania (zawarte są tutaj oficjalne rekomendacje uznanych międzynarodowych instytucji, np. Food and Drug Administration w przypadku zaleceń amerykańskich czy European Medicines Agency w przypadku Europy), neurobiologii (w której podsumowane są skrótowo informacje z aktualnych badań przeprowadzonych na populacjach zwierząt oraz ludzi) oraz dodatkowe praktyczne wskazówki (w której to części autorzy zamieścili podstawowe informacje na temat metabolizmu leków, głównych interakcji oraz informacji szczególnie ważnych). Dane te są aktualizowane na bieżąco. Dodatkowo w klasyfikacji zawarte są informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wybranego preparatu w ciąży. Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zostały przedstawione w tabeli 3.

W taki sposób usystematyzowano 130 cząsteczek używanych w psychofarmakologii. Bardzo charakterystyczne dla klasyfikacji NbN jest to, że niektóre cząsteczki zostały określone jako multimodalne, co oznacza, że charakteryzują się więcej niż jednym mechanizmem działania. Ze względu na swoje założenia klasyfikacja ta tworzy około 60 różnych podgrup substancji psychotropowych w przeciwieństwie do aktualnie używanych (według

nomenklatury ATC) kilku kategorii (Zohar i Kasper, 2016). Na rycinie 2 przedstawiono informacje zawarte w klasyfikacji NbN dotyczące kwetiapiny.

Nomenklatura oparta na Neuronauce wychodzi na przeciw współczesności – w 2014 roku uruchomiono mobilną aplikację, która jest dostępna nieodpłatnie. Jest to potężne narzędzie zawierające olbrzymią ilość informacji dostępnych natychmiastowo. Wyszukiwanie substancji może odbywać się przy użyciu nazwy substancji czynnej lub handlowej. Możliwe jest również wyszukiwanie na podstawie wskazań do stosowania lub mechanizmu działania substancji. Dodatkowym atutem tej bazy danych jest możliwość łączenia kryteriów wyszukiwania, np. wyszukiwanie wskazań do leczenia konkretnego zaburzenia z jednoczesnym wyszukiwaniem mechanizmu działania, który taki lek miałby wykazywać. Stosowanie nowej nomenklatury NbN daje dużo szerszy obraz oraz powiększa wiedzę o stosowanym leczeniu. Ma to wartość elementarną w zakresie klinicznym, ale również dydaktycznym. Stosując NbN w kontekście leków przeciwpsychotycznych, otrzymujemy informację o tym, czy mamy do czynienia z antagonistą receptora D₂, antagonistą receptorów D₂ i 5-HT_{2A}, częściowym agonistą dopaminy czy innym mechanizmem receptorowym (Siafis *et al.*, 2021).

Tabela 3. Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zawarte w NbN

Dodatkowe wymiary klasyfikacyjne zawarte w NbN
Zatwierdzone wskazania – oparte są one na decyzjach różnych międzynarodowych organów (np. Food and Drug Administration).
Skuteczność i działania niepożądane – opisane są tutaj znane, oparte na dowodach efekty leczenia daną substancją. Przy wielu z nich również opisane są najczęstsze działania niepożądane.
Wskazówki praktyczne – cenne informacje kliniczne oparte na olbrzymim doświadczeniu zespołu tworzącego NbN oraz danych dostępnych w literaturze.
Dane neurobiologiczne – aktualny stan wiedzy neurobiologicznej na temat omawianej substancji.

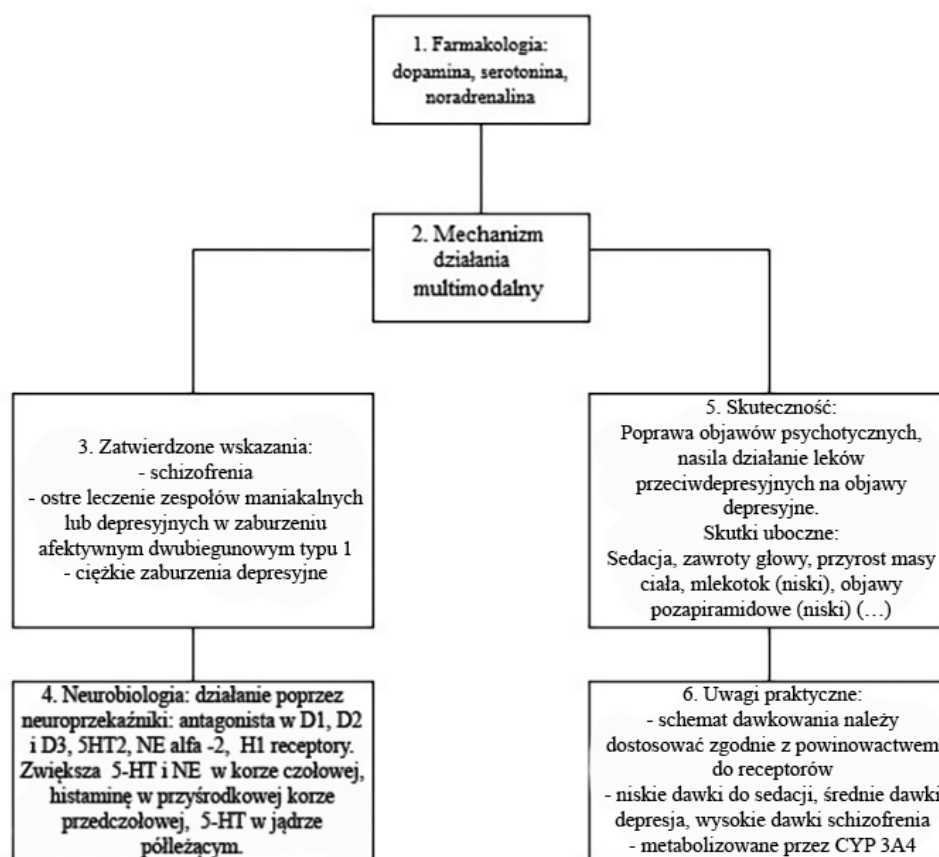
Dyskusja

Wydaje się, że zaproponowana klasyfikacja leków stosowanych w psychiatrii NbN spełnia stawiane oczekiwania. Odpowiada ona na potrzeby, które pojawiły się wraz z rozwojem neuronauk. Opiera się na doniesieniach współczesnej nauki. Uzasadniając swoje kryteria głównie na podstawie mechanizmów farmakologicznych, zwiększa swoją uniwersalność i aktualność (Wilson, 2018). W przypadku stosowania nazewnictwa zgodnego z ATC dużo kłopotów powodowała niejednoznaczność, co prowadziło do nieporozumień przy wyjaśnianiu przyczyn ordynowania substancji. W przypadku NbN problem ten wydaje się już nieaktualny. Ułatwi to przekazywanie informacji pacjentowi oraz przeprowadzenie psychoedukacji. Być może, poza wartością edukacyjną, będzie to

miało również wpływ na poprawę relacji terapeutycznej, a przez to na poprawę współpracy z pacjentem. Większa ilość danych zawartych w NbN dodatkowo ułatwi podjęcie słusznej decyzji terapeutycznej oraz zwiększy wiedzę o stosowanej substancji. Kolejną olbrzymią zaletą nowego systemu klasyfikacyjnego jest jego podatność na aktualizację. NbN jest strukturą otwartą i zawiera w sobie przestrzeń na substancje farmakologiczne, które dopiero zostaną odkryte i włączone do praktyki klinicznej w przyszłości. Jest w niej również miejsce na nowe mechanizmy działania oraz elementy psychofarmakologii, które jeszcze nie są poznane. Klasyfikacja NbN udostępniona jest nieodpłatnie, co zachęca do stosowania, a aplikacje pomocne przy jej używaniu są regularnie aktualizowane (Zohar i Kasper, 2016).

Zaprezentowana klasyfikacja ma również swoje ograniczenia. Po pierwsze, jasne jest, że nie wszystkie mechanizmy działania leków są ostatecznie poznane. Często dane farmakologiczne są niepełne, a mimo to substancję wykorzystuje się w postępowaniu klinicznym. Jest to spowodowane ewolucyjnym charakterem kształtowania się wiedzy. Rzadko zdarza się, że substancja psychotropowa zyskuje akceptację klinicystów dopiero po ostatecznym ugruntowaniu wiedzy i zebraniu wszelkich informacji na jej temat. Nomenklatura NbN jest z założenia systemem

otwartym, którego jednym z celów jest ewolucja przebiegająca równolegle do ewolucji neuronauki. Po pierwsze jest to też zgodne z aktualnymi strategiami terapeutycznymi. NbN jest bardziej odzwierciedleniem współczesnej wiedzy niż tworzeniem nowej jakości. Po drugie ze względu na nowość zaproponowanego systemu, wiedza w nim zawarta nie jest jeszcze pełna. Wymaga dalszej pracy oraz poszerzania go. Istotne jest to, że autorzy klasyfikacji NbN zachęcają do dzielenia się informacjami oraz do współtworzenia systemu. Co więcej, wskazania do stosowania opierają się na kryteriach kilku międzynarodowych lub państwowych organizacji (np. w Stanach Zjednoczonych FDA). Mogą one być nieaktualne w niektórych krajach. Być może udział organizacji ponadnarodowych, takich jak WHO, mógłby rozwiązać ten problem. Aktualna klasyfikacja nie uwzględnia preparatów roślinnych, które mogą być wykorzystywane w lecznictwie. Tang i wsp. postulują włączenie niektórych środków stosowanych w medycynie chińskiej do nomenklatury NbN i proponują dla nich szczególne nazewnictwo oraz przyporządkowanie ich do różnych mechanizmów psychofarmakologicznych (Tang *et al.*, 2019). Nomenklatura NbN nie zawiera informacji dotyczących dawkowania oraz sposobu podawania leków. Jest to jednak celowe działanie. Informacje te są bardzo mocno zróżnicowane



Rycina 2. Informacje zawarte w NbN dotyczące kwetiapiny

w obrębie systemów ochrony zdrowia różnych krajów. Aktualnie nie sposób stworzyć jednego spójnego systemu, który zawierałby takie informacje.

NbN ma potencjał, aby zastąpić aktualnie stosowaną nomenklaturę. Wydaje się, że kluczowym dla tego procesu będzie akceptacja najpierw środowiska naukowego, a w dalszej perspektywie środowiska lekarzy praktyków. Wymaga to przygotowania strategii wdrożeniowych oraz programów edukacyjnych. Proces ten jest już aktywnie promowany poprzez prezentacje aktualności dotyczących NbN na międzynarodowych kongresach dotyczących zdrowia psychicznego. Ważnym dla tego procesu jest akceptacja używania NbN przez wiodące branżowe periodyki, których przykładem jest „European Psychiatry” (Gorwood *et al.*, 2017). Psychiatria staje się precyzyjną, wielodyscyplinarną dziedziną nauki, w której farmakologia odgrywa istotne znaczenie. Prowadzi ona do poprawy funkcjonowania oraz lepszej kontroli psychopatologii pacjentów. Wykorzystanie NbN może znacznie poprawić adekwatność stosowanej farmakoterapii. W oparciu

o ciągle aktualizowane dane EBM można leczyć dużo bezpieczniej (Blier *et al.*, 2017). Nomenklatura oparta na neuronauce jest także otwarta na pacjentów. Aktualnie trwają prace nad stworzeniem aplikacji przeznaczonej specjalnie dla nich. Zawarte w niej informacje będą dostosowane do osób bez wykształcenia medycznego. Jak wiemy, psychoedukacja jest filarem terapii. Bez odpowiedniego przygotowania pacjenta współpraca oraz terapeutyczne przymierze może być bardzo słabe. Ma to szczególne znaczenie w psychiatrii stawiającej dobro jednostki w centrum swojego zainteresowania. Uniwersalność aplikacji na telefon odpowiada na potrzeby rozwijającego się nurtu e-psychiatrii. Czyni to nomenklaturę NbN utylitarną i żywą. Pokazuje to również jej wielką siłę oraz szerokie perspektywy. Nadchodzące pokolenia rozwijają się w świecie zcyfrowanym, nierozzerwalnie związanym z aplikacjami mobilnymi (Kickbusch *et al.*, 2021). Tak duża zmiana nie może się odbyć nagle. Proces wdrożeniowy, który będzie trwał, pozwoli na ewaluację nomenklatury na bieżąco. ■

Authors declare no conflict of interest and financial support. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: PP – concept, collecting literature, first draft, correction / koncepcja, zebranie piśmiennictwa, pierwsza wersja artykułu, korekta; JS – concept, critical reviews, approval of the final form of the paper / koncepcja, krytyczne recenzje, zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

References / Piśmiennictwo

- Blier P, Oquendo MA, Kupfer DJ. Progress on the Neuroscience-Based Nomenclature (NbN) for Psychotropic Medications. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(10), 1927–1928; <https://doi.org/10.1038/npp.2017.33>.
- Carlsson A. A Paradigm Shift in Brain Research. *Science* 2001; 294(5544), 1021–1024; <https://doi.org/10.1126/science.1066969>.
- Gorwood P, Frangou S, Heun R. Editorial: Neuroscience-based Nomenclature (NbN) replaces the current label of psychotropic medications in European Psychiatry. *European Psychiatry* 2017; 40 (July 2016): 123; <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.07.009>.
- Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(5), 503–509. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.5.503>.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry* 2016; 61(9), 540–560; <https://doi.org/10.1177/0706743716659417>.
- Kickbusch I, Piselli D, Agrawal A, Balicer R, Banner O, Adelhardt M *et al.* The Lancet and Financial Times Commission on governing health futures 2030: growing up in a digital world. *The Lancet* 2021; 398(10312), 1727–1776; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01824-9).
- Prieto E, Micó JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological basis of quetiapine's antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Espanolas de Psiquiatria* 2010; 38(1), 22–32.
- Rønning M, Blix HS, Harbø BT, Strøm HS. Different versions of the anatomical therapeutic chemical classification system and the defined daily dose – Are drug utilisation data comparable? *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000; 56 (9–10), 723–727; <https://doi.org/10.1007/s002280000200>.
- Siafis S, Davis JM, Leucht S. Antipsychotic drugs: from 'major tranquilizers' to Neuroscience-based-Nomenclature. *Psychological Medicine* 2021; 51(3), 522–524; <https://doi.org/10.1017/S0033291719003957>.
- Tang SW, Tang WH, Leonard BE. Herbal medicine for psychiatric disorders: Psychopharmacology and neuroscience-based nomenclature. *World Journal of Biological Psychiatry* 2019; 20(8), 586–604; <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1346279>.
- Uchida H. Neuroscience-based Nomenclature: What is it, why is it needed, and what comes next? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2018; 72(2), 50–51; <https://doi.org/10.1111/pcn.12615>.
- Unterecker S. Compliance and Psychoeducation. In: *NeuroPsychopharmacotherapy*. Springer International Publishing 2020; pp. 1–9; https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_6-1.

13. Urban S, Raś P. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2017; 19(2), 93–107; <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>.
14. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment; 2000.
15. Wilson S. Naming the drugs we use: neuroscience-based nomenclature, a helpful innovation. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 2018; 8(6), 171–172; <https://doi.org/10.1177/2045125318762065>.
16. Zohar J, Kasper S. Neuroscience-based Nomenclature (NbN): A call for action. *World Journal of Biological Psychiatry* 2016; 17(5), 318–320; <https://doi.org/10.1080/15622975.2016.1193626>.
17. Zohar J, Stahl S, Moller H-J, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S *et al.* A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *European Neuropsychopharmacology* 2015; 25(12), 2318–2325; <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.019>.

