

Farmakologiczna redukcja szkód związanych z zażywaniem nielegalnych stymulantów jako metoda spersonalizowanego leczenia psychiatrycznego – opis terapii konceptualnej

Pharmacological harm reduction associated with the use of illegal stimulants as a method of personalized psychiatric treatment – description of conceptual therapy

Gniewko Więckiewicz

Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Psychiatria Spersonalizowana 2023; 2(2-3): 55–58

DOI: <https://doi.org/10.5114/psychs.2023.129246>

Streszczenie

Stosowanie stymulantów pochodzących z nielegalnego obrotu jest istotnym problemem współczesnej medycyny, w tym psychiatrii i szeroko pojętego zdrowia psychicznego. Nierzadko konwencjonalne metody leczenia nie przynoszą spodziewanego efektu, a czasami sam pacjent nie chce z nich korzystać. Niniejszy artykuł prezentuje metodę redukcji szkód opartą na przepisywaniu leków stymulujących dostępnych na receptę w celu zastąpienia nimi substancji stymulujących pochodzących z nielegalnego obrotu. Informacje te zostały rozszerzone o opis neurobiologicznych podstaw uzależnień od substancji psychoaktywnych. Przedstawiono również zalecenia renomowanej instytucji w tym zakresie.

Słowa kluczowe: stymulanty, uzależnienie, redukcja szkód.

Abstract

The use of illegal stimulants is a significant problem of modern medicine, including psychiatry and broadly understood mental health. Often, conventional treatment methods do not bring the desired effect, and sometimes the patient themselves does not want to use them. This article presents a method of harm reduction based on prescribing stimulants available on prescription to replace illegal stimulants. This information has been extended by a description of the neurobiological basis of addiction to psychoactive substances. Recommendations of a reputable institution in this regard were also presented.

Key words: stimulants, addiction, harm reduction.

Wstęp

Uzależnienie od substancji psychoaktywnych stanowi poważny problem zdrowotny i społeczny na całym świecie. Jest to choroba, która dotyka miliony ludzi, nierzadko niszcząc ich życie, zdrowie i relacje z otoczeniem.

Poza tym może prowadzić do rozwoju wielu poważnych schorzeń nie tylko z kręgu zaburzeń psychicznych, lecz także z kręgu chorób układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów. Z tego powodu uzależnienie od substancji psychoaktywnych jest jednym z największych wyzwań zdrowotnych naszych czasów.

Autor do korespondencji:

dr n. med. i n. o zdr. Gniewko Więckiewicz, Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, e-mail:

Nie istnieją leki, które mogą zagwarantować pacjentowi całkowitą abstynencję od jakiegokolwiek substancji, dlatego podstawą leczenia uzależnień nadal pozostaje terapia nakierowana na ten cel. Jak pokazuje praktyka lekarzy zajmujących się uzależnieniami, u dużej części pacjentów osiągnięcie całkowitej abstynencji nie jest możliwe z różnych przyczyn, chociażby z powodu niechęci pacjentów do zupełnego zaprzestania stosowania substancji psychoaktywnych.

Psychiatria spersonalizowana to podejście terapeutyczne, które opiera się na indywidualnej diagnozie i leczeniu pacjentów, z uwzględnieniem ich unikatowych potrzeb oraz cech biologicznych, psychologicznych i społecznych. W kontekście leczenia uzależnień psychiatria spersonalizowana odnosi się do stworzenia takiego podejścia terapeutycznego, które w maksymalnym stopniu wspomocze pacjenta w drodze przez życie i będzie bezpieczne bądź przynajmniej bezpieczniejsze niż zażywanie substancji kupionych od dilerów. Psychiatria spersonalizowana w leczeniu uzależnień jest stosowana na coraz szerszą skalę, ponieważ może przynieść poprawę w przypadkach, w których standardowe sposoby postępowania zawiodły. Jedną z ważnych metod, które wpisują się z filozofią psychiatrii personalizowanej, jest redukcja szkód.

Podstawowe założenia redukcji szkód narkotykowych to: 1) akceptacja faktu, że ludzie nadal będą korzystać z narkotyków, niezależnie od prawa i polityki antynarkotykowej bądź konsekwencji dla zdrowia i życia, oraz 2) skupienie się na zapobieganiu negatywnym skutkom, takim jak choroby zakaźne, przemoc, przestępczość czy problemy zdrowotne związane z przedawkowaniem, a także na poprawie jakości życia osób uzależnionych. W ramach redukcji szkód narkotykowych stosuje się różne strategie, takie jak programy wymiany igieł, które zmniejszają ryzyko zakażenia (np. wirusami HIV, WZW), a także programy leków substytucyjnych, które pomagają w radzeniu sobie z uzależnieniem i zmniejszaniu ryzyka przedawkowania lub omyłkowego zażycia substancji innej niż zamierzona, co w połączeniu z regularnymi wizytami u lekarza prowadzącego korzystnie wpływa na jakość życia. Oczywiście dla osób uzależnionych byłoby najlepiej, aby nie zażywały substancji psychoaktywnych. Kiedy jednak nie jest to możliwe bądź próby utrzymania abstynencji nie kończą się powodzeniem, zasadne jest przynajmniej redukcja szkód wynikających z przyjmowania tych substancji. Niektóre terapie substytucyjne są powszechnie obecne w Polsce, m.in. z użyciem metadonu, jednak koncepcja ta nie ogranicza się wyłącznie do opioidów. W niniejszym artykule

przedstawiono neurobiologiczne podstawy uzależnień od substancji psychoaktywnych oraz zaprezentowano przykładowe możliwości terapii substytucyjnych uzależnienia od stymulantów.

Neurobiologiczne podstawy uzależnień od substancji psychoaktywnych

Zgodnie z najpopularniejszą teorią fundamentem uzależnień – zarówno behawioralnych, jak i tych od substancji psychoaktywnych – jest dysregulacja mezolimbicznego układu nagrody, który ewolucyjnie wykształcił się w celu zapewnienia człowiekowi poczucia przyjemności z czynności służących podtrzymaniu gatunku, takich jak prokreacja czy zaspokojenie głodu. W skład układu nagrody wchodzi następujące struktury: grupy neuronów dopaminowych w nakrywce brzusznej śródmózgowia, jądro półleżące, brzuszno-przednia część jądra ogoniastego, ciało migdałowate, kora przedczołowa, hipokamp i prążkowie. Główną rolę odgrywa szlak mezolimbiczny, czyli odcinek drogi dopaminergicznej z pola brzusznej nakrywki do jądra półleżącego. To neurony tego szlaku wytwarzają dopaminę, która ma największy udział w wytwarzaniu motywacji do działania. Stanowi ona, w połączeniu z innymi mechanizmami w obszarze jądra półleżącego (takimi jak elementy endogennego układu opioidowego), element złożonego mechanizmu uzyskiwania przez człowieka poczucia spełnienia i zadowolenia. Jest też kluczowym neuroprzekaznikiem w mechanizmie tworzenia się uzależnień [1–3].

Niektóre substancje psychoaktywne, np. benzodiazepiny czy alkohol, zmieniają metabolizm organizmu, powodując uzależnienie fizyczne. Większość substancji psychoaktywnych powoduje uzależnienie w mechanizmie dopaminowym – ich zażycie wywołuje bardzo szybkie pojawienie się dużych ilości dopaminy, której ośrodkowy układ nerwowy nie odróżnia od dopaminy powstałej na skutek działań fizjologicznych. W wyniku nawykowego przyjmowania substancji psychoaktywnych ekspresja receptorów dopaminy w mózgu się zmniejsza i w efekcie spada zainteresowanie czynnościami, które powodowałyby fizjologiczne pojawienie się dopaminy. Z tego powodu sytuacja, w której człowiek znajduje możliwość szybkiego pozyskania dopaminy bez wysiłku, jest niebezpieczna. Osobie mającej problem z uzależnieniem z czasem coraz trudniej jest z niego wyjść [4]. Sytuacja może być jeszcze bardziej skomplikowana w zależności od przyjmowanej substancji. Niektóre z nich, np. ketamina czy tetrahydrokannabinol, mają potencjał uza-

leżniący, ale równocześnie ograniczony wpływ na dopaminę. Inne natomiast, np. amfetamina, metamfetamina, kokaina czy mefedron, których farmakodynamika ma bezpośredni związek z przekaźnictwem dopaminergicznym, mogą powodować dodatkowe utrudnienia w leczeniu pacjentów [5–7].

Leki stymulujące dostępne w Polsce i ich zastosowanie w leczeniu uzależnień

W Polsce zarejestrowane są dwie substancje lecznicze, które mogą bezpośrednio wpłynąć na opisany powyżej neurobiologiczny mechanizm uzależnień – metylofenidat i bupropion. Metylofenidat to lek psychostymulujący stosowany w leczeniu zaburzeń uwagi, takich jak ADHD. W normalnych warunkach, gdy neurony uwalniają dopaminę i noradrenalinę do szczelin synaptycznych, większość tych neuroprzekaźników zostaje pobrana z powrotem przez neurony i rozłożona lub zmagazynowana. Metylofenidat hamuje wychwyt zwrotny tych neuroprzekaźników przez neurony, co prowadzi do zwiększenia ich stężenia w szczelinie synaptycznej i wydłużenia czasu, przez który są one dostępne dla receptorów na powierzchni innych neuronów [8]. W podobny sposób działa bupropion – lek przeciwdepresyjny, który jest również stosowany w leczeniu uzależnień od nikotyny [9]. Trzecią substancją jest zarejestrowany do leczenia nadmiernej senności modafinil, który działa jako nietypowy, selektywny i słaby inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i pośrednio aktywuje uwalnianie oreksyny i histaminy z bocznego podwzgórza i jądra guzowo-sutkowego, z których wszystkie mogą się przyczyniać do zwiększonej czujności [10]. Zwiększone stężenie dopaminy i noradrenaliny może zmniejszyć pragnienie zażycia nielegalnych stymulantów, takich jak kokaina i amfetamina, które również zwiększają stężenie tych neuroprzekaźników. Metylofenidat może pomóc w poprawie funkcjonowania mózgu w obszarach związanych z uwagą, motywacją i nastrojem i w ten sposób przyczynić się do redukcji objawów uzależnienia. Bupropion z kolei może pozytywnie wpłynąć na nastrój i przy okazji ułatwić rzucenie palenia. Dla wszystkich trzech substancji istnieją ograniczone dowody naukowe na skuteczność w terapii uzależnień od stymulantów.

Na stronie *Best Practice Portal*, należącej do Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii i zawierającej zalecenia dotyczące wybranych zagadnień klinicznych, znajduje się informacja, że pojawiają się dowody na skuteczność leków psychostymulujących w przypadku problemów związa-

nych z uzależnieniem od nielegalnych stymulantów. W przytaczanym na tym portalu przeglądzie systematycznym i w metaanalizie przedstawiono dowody na zwiększenie wskaźników trwałej abstynencji i czasu trwania abstynencji, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami związanymi z używaniem kokainy. Są to jednak dowody niskiej jakości. Przyjmowanie amfetaminy wydawanej na receptę było korzystne w promowaniu trwałej abstynencji u pacjentów z zaburzeniem związanym z używaniem kokainy, a większe dawki były szczególnie skuteczne w leczeniu tych zaburzeń. Takie leczenie przyniosło również redukcję próbek moczu, w których znajdowano ślady kokainy. Nie stwierdzono wpływu przepisywanych na receptę stymulantów na utrzymanie się w terapii uzależnień [11, 12]. Według przytoczonego przeglądu systematycznego i metaanalizy leki dostępne w Polsce w badaniach klinicznych były stosowane w różnym zakresie dawek: metylofenidat 45–90 mg na dobę, modafinil 200–400 mg na dobę. W tym opracowaniu nie wspomniano o bupropionie. Próby wykorzystania tej substancji w lecznictwie są zasadne z dwóch przyczyn: po pierwsze, bupropion jest β -ketonem, czyli należy do tej samej grupy chemicznej co mefedron i jego pochodne, po drugie – obserwacje naturalistyczne sugerują, że bupropion może redukować chęć zażycia substancji u osób z zaburzeniami nastroju. Biorąc pod uwagę to, jak trudno jest czasami określić związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zaburzeniami nastroju a używaniem substancji psychoaktywnych, należy zawsze pamiętać o tym leku przy personalizacji terapii [13]. Najnowsze badania wskazują na nieco większą użyteczność bupropionu w połączeniu z naltreksonem od placebo w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy [14].

Aktualne zalecenia

Osiągnięcia w dziedzinie leczenia uzależnień zdecydowanie nie nadążają za potrzebami z zakresu zdrowia publicznego, dlatego nie istnieje duża liczba zaleceń bądź jasnych wytycznych dla lekarzy. Jednym z najbardziej uznawanych są zalecenia dotyczące zaburzeń związanych z używaniem stymulantów stworzone przez *British Columbia Center on Substance Use* – organizację, która jest liderem w badaniach na ten temat i stosuje szerokie podejście do prowadzenia i tłumaczenia badań w celu poprawy leczenia, opieki i polityki związanej z używaniem substancji stymulujących w celu sprostania palącym wyzwaniom z zakresu zdrowia publicznego. Aktualna wersja pochodzi z czerwca 2022 r. i składa się z dwóch części:

pierwsza jest poświęcona możliwościom konwencjonalnych terapii, a druga przepisywaniu stymulantów w celu redukcji szkód [15]. Zalecenia te mówią, że farmakoterapii w ramach redukcji szkód nie można traktować jako medycyny opartej na faktach, ale w przypadku trwającego i destrukcyjnego wpływu zespołu uzależnienia na jednostkę zasadne jest podejmowanie prób leczenia substytucyjnego. Podstawowym kryterium rozpoczęcia leczenia powinno być ciągłe przyjmowanie stymulantów w połączeniu z wysokim ryzykiem przedawkowania lub wystąpienia innych szkód związanych z używaniem nielegalnych substancji. Historia choroby powinna zawierać argumenty za i przeciw rozpoczęciu tego typu terapii, a leczenie powinno mieć jasno określony cel. W zaleceniach podkreślono, że proces leczenia zakłada dobrą współpracę z pacjentem i prawidłową kwalifikację. Ich autorzy proponują dwie substancje: dekstroamfetaminę (nieдоступna w Polsce) i metylofenidat w dwóch formach – o przedłużonym uwalnianiu (SR), przyjmowany doustnie 20–40 mg (sugerowana maksymalna dawka dobową 100 mg), lub o natychmiastowym uwalnianiu (IR), w dawce 10–20 mg (sugerowana maksymalna dawka dobową 100 mg). Zalecenia zawierają również dokładne propozycje

oceny, czy pacjent korzysta na leczeniu, czy traci. W Polsce brakuje podobnych opracowań.

Podsumowanie

W tytule artykułu zostało użyte sformułowanie „terapia konceptualna”. Pod tą nazwą należy rozumieć terapię, dla których dowody naukowe są nieliczne bądź niejednoznaczne. Trzeba mieć jednak na względzie, że w pewnych sytuacjach mechanizm działania leku, fizjologia oraz przede wszystkim stan pacjenta uzasadniają sięganie po środki ostateczne. Osoba z problemem uzależnienia nie jest pacjentem łatwym – czasami mimo najszczerzej chęci zarówno lekarza, jak i pacjenta efekt terapeutyczny nie zostanie uzyskany metodami uznanymi za standardowe. Z tego powodu do każdego pacjenta należy podejść indywidualnie, zrozumieć podłoże jego problemu, ocenić dotychczasowe leczenie i w przypadkach ostatecznych, jeśli stan pacjenta z upływem czasu się pogarsza – nie wahać się sięgać po inne, mniej popularne środki. W razie wątpliwości, czy leczenie to nie będzie terapią z pogranicza eksperymentu medycznego, warto pamiętać, że istnieją konsylia lekarskie oraz komisje bioetyczne, które mogą pomóc lekarzowi w wybraniu odpowiedniej drogi.

Piśmiennictwo

1. Szukalski B. Neurobiologiczne podstawy uzależnienia od narkotyków. *Patofizjologia* 2009; 65: 655-664.
2. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure systems in the brain. *Neuron* 2015; 86: 646-664.
3. Coleman BC, Manz KM, Grueter BA. Kappa opioid receptor modulation of excitatory drive onto nucleus accumbens fast-spiking interneurons. *Neuropsychopharmacology* 2021; 46: 2340-2349.
4. Wise RA, Robble MA. Dopamine and addiction. *Annu Rev Psychol* 2020; 71: 79-106.
5. Luethi D, Kolaczynska KE, Docci L i wsp. Pharmacological profile of mephedrone analogs and related new psychoactive substances. *Neuropharmacology* 2018; 134 (Pt A): 4-12.
6. Li B, Liu ML, Wu XP i wsp. Effects of ketamine exposure on dopamine concentrations and dopamine type 2 receptor mRNA expression in rat brain tissue. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 11181-11187.
7. Proebstl L, Kamp F, Manz K i wsp. Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 2019; 59: 15-24.
8. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 255-270.
9. Huecker MR, Smiley A, Saadabadi A. Bupropion. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
10. Murillo-Rodríguez E, Barciela Veras A, Barbosa Rocha N i wsp. An overview of the clinical uses, pharmacology, and safety of modafinil. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 151-158.
11. https://www.emcdda.europa.eu/best-practice_en (dostęp: 15.05.2023).
12. Tardelli VS, Bisaga A, Arcadepani FB i wsp. Prescription psychostimulants for the treatment of stimulant use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237: 2233-2255.
13. Solhkhah R, Wilens TE, Daly J i wsp. Bupropion SR for the treatment of substance-abusing outpatient adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and mood disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 777-786.
14. Trivedi MH, Walker R, Ling W i wsp. Bupropion and naltrexone in methamphetamine use disorder. *N Engl J Med* 2021; 384: 140-153.
15. Stimulant Use Disorder Practice Update June 2022. British Columbia Center on Substance Use. https://www.bccsu.ca/wp-content/uploads/2022/06/Stimulant-Use-Disorder-Practice-Update_June2022.pdf (dostęp: 15.05.2023).