

S p r a w o z d a n i a

XXII CONGRESS COLLEGIUM INTERNATIONALE NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGICUM Bruksela, lipiec 2000

Bogusław Habrat

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

XXII Kongres Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum miał miejsce w Brukseli w dniach 09-13.07.2000. Wzięło w nim udział ok. 5000 uczestników, którzy przedstawili ponad 1000 doniesień w wykładach plenarnych, sesjach problemowych, sesjach plakatowych i sympozjach satelitarnych.

W dziedzinie uzależnień zorganizowano 3 sesje: „Psychiatryczne aspekty palenia tytoniu i zaprzestania palenia”, „Biologia molekularna wrażliwości na alkohol oraz alkoholizmu” i „Ewolucja i stan aktualny technik detoksykacyjnych w uzależnieniu od opiatów”. Poza tym przedstawiono kilkadziesiąt doniesień posterowych.

Najbardziej interesująca była sesja poświęcona psychiatrycznym aspektom uzależnienia od wyrobów tytoniowych.

Leclubier (Francja) dokonał przeglądu współwystępowania palenia tytoniu z różnymi zaburzeniami psychicznym. Generalnie rzecz ujmując, w większości zaburzeń psychicznych palenie występuje częściej niż w pozostałej populacji. W szczególności dotyczy to zaburzeń depresyjnych, gdzie relacje patogenetyczne między obu zaburzeniami nie są dostatecznie poznane. W zaburzeniach lękowych częstsze występowanie palenia dotyczy głównie osób z lękiem uogólnionym, natomiast w innych zaburzeniach lękowych częstsze palenie wydaje się być efektem wpływu współwystępujących z nimi zaburzeń depresyjnych i alkoholizmu. Nikotynizm występuje u 75-80% osób ze schizofrenią i jest prawdopodobnie wynikiem nieuświadomionego „samoleczenia” anhedonii, u podstaw której leży upośledzone funkcjonowanie układu nagrody zlokalizowanego w nucleus accumbens.

Hamer (USA) przedstawił wyniki badań nad genami, które mogą przyczyniać się do palenia. Wg niego, podobnie jak w innych uzależnieniach, poszukiwanie genu

bezpośrednio powodującego jakieś uzależnienie jest ślepą uliczką. Natomiast genetyka molekularna wspiera koncepcję Cloningera o genetycznym uwarunkowaniu niektórych cech osobowości, predysponujących do przyjmowania substancji psychoaktywnych. W swoich badaniach najsilniejszy związek znalazł między paleniem a polimorfizmem genu transportującego dopaminę, który warunkuje poszukiwanie stymulacji (ang.: novelty seeking). Natomiast jeden z wariantów genu transportera serotoniny wydaje się wiązać z trudnościami w zaprzestaniu palenia.

Hughes (USA) przedstawił „za i przeciw” w odniesieniu do popularnej hipotezy o paleniu tytoniu, jako samoleczeniu zaburzeń psychicznych. Dotyczy to w szczególności zespołu upośledzenia uwagi z nadpobudliwością, a najwięcej dowodów dostarczają badania nad paleniem w depresjach. Mało jest dowodów na powodowanie zaburzeń psychicznych przez palenie. Więcej danych można znaleźć na potwierdzenie, że istnieje „trzecia zmienna” wpływająca na zjawisko palenia i zaburzenia psychiczne, np. niska samoocena, złe doświadczenia wczesnodziecięce. Siedemdziesiąt procent palących nie ma aktualnie występujących zaburzeń psychicznych. Referat ten wzbudził wiele kontrowersji, m. in. pytano, dlaczego wśród palących jest tak wiele osób z zaburzeniami psychicznymi, skoro tak dobrze się „samoleczą”.

West (Anglia) na podstawie swoich badań stwierdził, że trzeba zrewidować obecne kryteria diagnostyczne nikotynowego zespołu abstynencyjnego, ponieważ powszechnie uważany za jego stały objaw – lęk, w świetle najnowszych badań wydaje się być psychologicznym efektem decyzji o zaprzestaniu palenia (zaczyna się już w chwili podjęcia decyzji), a nie biologicznych konsekwencji odstawienia nikotyny. Zwrócił też uwagę na biologiczny efekt abstynencji, jakim jest zmniejszenie ilości immunoglobuliny-A, co powoduje zmniejszenie odporności i częste infekcje dróg oddechowych.

Berlin (Francja) przeanalizował wszystkie ważne prace z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w celu zaprzestania palenia. Większość tych prac wykazała użyteczność leków przeciwdepresyjnych, jednak ich wpływ na utrzymywanie abstynencji prawdopodobnie odbywa się na drodze innych mechanizmów niż poprawa nastroju. Jednym z przypuszczalnych mechanizmów może być powodowanie suchości w jamie ustnej i zmniejszenie przyjemności z palenia.

Z powyższym doniesieniem korespondowała praca Rivellego i wsp. (USA), w której wykazano, że sertralina stosowana przez 3 tygodnie u palących osób z przebytą wielką depresją, ale aktualnie z obniżeniem nastroju nieosiągającym nasilenia klinicznego, poprawiała ich nastrój w porównaniu z podobną grupą otrzymującą placebo, ale nie wpływała na liczbę wypalanych papierosów.

W leczeniu różnych zaburzeń psychicznych selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny trzeba zwracać uwagę na fakt palenia tytoniu przez pacjentów. Nakamura i wsp. (Japonia) stwierdzili, że u palących poziomy fluwoksaminy w surowicy są o 40% niższe niż u niepalących.

Glover (USA) przedstawił metaanalizę dotychczasowych prac nad zastosowaniem bupropionu w zaprzestaniu palenia. Wykazał, że jest to leczenie skuteczne i bezpieczne, a dodatkowym jego atutem jest mały wpływ na zwiększenie masy ciała. W

odniesieniu do bupropionu, interesujące było doniesienie Donga i Bliera (Kanada), w którym wykazano odmienne od dotychczas powszechnie uznawanego jego działania farmakologicznego. Choć stwierdzono zwiększoną aktywację somatodendrycznych receptorów α_2 -adrenergicznych, to nie zaobserwowano wpływu na przekąźniczo dopaminergiczne.

W doniesieniach plakatowych wyróżniła się seria prac Parrota (Anglia). M.in. rozprawił się on z obiegowymi poglądami o poprawiającym funkcje poznawcze i nastrój działaniu nikotyny. U osób niepalących nie stwierdzono takiego wpływu, a u uzależnionych nikotyna poprawiała tylko dysfunkcje wynikające z jej odstawienia. W innej pracy stwierdził, że istnieją przesłanki do kontynuowania badań nad depresyjnością palenia tytoniu.

Wetterling i wsp. (Niemcy) stwierdzili, że palący tytoń alkoholicy mają bardziej zaawansowane formy uzależnienia od alkoholu a wyniki ich leczenia są gorsze. Wnioskowali o uwzględnianie leczenia przeciwytoniowego w programach leczenia odwykowego.

Kilka prac dotyczyło wpływu nikotyny na mechanizmy patogenetyczne, objawy i wyniki leczenia schizofrenii.

W dziedzinie uzależnienia od opiatów najczęściej zainteresowana budziła tzw. superszybka detoksykacja (ang.: *ultra-rapid opiate detoxification – UROD*). „Klasyczne” detoksykacje związane są zazwyczaj z dużym dyskomfortem pacjentów, a co za tym idzie: dużą liczbą osób przerywających leczenie (Steinbarth-Chmielewska i Habrat, Polska), poza tym są długotrwałe, a więc i kosztowne. Interesującą alternatywą może być detoksykacja polegająca na wywoływaniu objawów abstynencyjnych szybko działającym naloksonem i podtrzymywaniu terapii długo działającym naltreksonem (Streel i wsp., Belgia). W czasie największego nasilenia przykrych objawów pacjent znajduje się w znieczuleniu ogólnym przez ok. 7 godzin. Verbanck (Belgia) przedstawił wstępne badania nad aspektami neurofizjologicznymi superszybkiej detoksykacji oraz badania eksperymentalne na zwierzętach. Stwierdził, że zarówno u zwierząt, jak i u ludzi, bezpośrednio po zakończeniu anestezji nie obserwuje się objawów abstynencyjnych, które ponownie pojawiają się po kilku (zwierzęta) lub kilkunastu (ludzie) godzinach. Zjawisko to nie jest wyjaśnione, jako że leki stosowane do znieczulenia ogólnego teoretycznie nie powinny mieć bezpośredniego wpływu na układ opioidowy. Hanak i wsp. (Belgia) i Clement i wsp. (Belgia) przedstawili wyniki leczenia techniką UROD czterdziestu uzależnionych od opiatów, których przez miesiąc przed detoksykacją leczono stałymi dawkami metadonu. Tygodniową detoksykację ukończyli wszyscy pacjenci, nasilenie głodu narkotyków i innych objawów abstynencyjnych było u nich małe i trwało do jednego tygodnia. U części pacjentów dłużej utrzymywały się tylko biegunki. Zaobserwowano również korzystny wpływ UROD na utrzymywanie abstynencji w 3-miesięcznym okresie katamnetycznym. Tego typu leczenie kosztuje w przeliczeniu ok. 25.000-30.000 złotych i jest w Belgii podobno konkurencyjne w stosunku do dłuższej konwencjonalnej detoksykacji.

Bearn i wsp. (Anglia) proponowali, aby oznaczać poziom sulfotoksymelatoniny jako obiektywnego wskaźnika nasilenia opioidowego zespołu abstynencyjnego.

Poirier i wsp. (Francja) stwierdzili, że czynnikami, które mają pozytywną wartość predykcyjną w programach substytucyjnego leczenia buprenorfiną są: wysokie wyniki w podskali psychopatologia w ASI, skłonność do nudzenia się w skali Zuckermana, niewystępowanie uzależnienia od alkoholu, niewystępowanie przypadków uzależnień i zaburzeń nastroju wśród krewnych, uzależnienie trwające poniżej 10 lat.

Albanese i wsp. (USA) zaobserwowali zjawisko coraz częstszego używania risperidonu w leczeniu niepsychotycznych zaburzeń psychicznych u osób nadużywających substancji psychoaktywnych. Lek ten był skuteczny u 57% osób, a poza tym był dobrze tolerowany.

Wartym odnotowania jest fakt przyznania wyróżnienia przyznanego doniesieniu plakatowemu koleżanki w Krakowa: M. Filip, za pracę doświadczalną nad hamującym działaniem receptorów 5-HT_{2C} kory przedczołowej w nadaktywności motorycznej spowodowanej kokainą.

Większość prac dotyczących alkoholizmu była związana z jego patogenezą. Z badań tych wyłania się coraz bardziej spójny model. Finckh i Rommelspracher (Niemcy) przedstawili badania nad genami, w odniesieniu do których istnieją coraz poważniejsze przypuszczenia, że poprzez warunkowanie pewnych cech osobowości, mogą przyczyniać się do bardziej intensywnego picia alkoholu. Skoncentrowali się głównie na genach warunkujących właściwości układu dopaminergicznego. Tupala i wsp. (Finlandia) stwierdzili w mózgach alkoholików zmniejszenie gęstości receptorów D2 i D3. Wetterling i wsp. (Niemcy) badali w okresie abstynencji poziomy prolaktyny jako miary aktywności układu dopaminergicznego i nie stwierdzili, aby we wcześniejszych okresach zespołu abstynencyjnego występowały zaburzenia aktywności tego układu. Ich zdaniem może to wyjaśniać nieskuteczność niektórych prób leczenia alkoholizmu za pomocą leków o różnym wpływie na układ dopaminergiczny.

Kilka prac dotyczyło też genetycznie uwarunkowanej aktywności układu serotoninowego. Badania z flesinoksanem, który jest antagonistą receptorów 5-HT_{1A}, wykazały obniżoną aktywność serotonergiczną u alkoholików, czego skutkiem wg autorów może być ich impulsywne agresywne zachowanie i głód alkoholu (Pinto i wsp. – Belgia). Falgatter i wsp. (Niemcy) potwierdzili występujący u alkoholików związek między obniżoną aktywnością serotonergiczną w obszarach kory odpowiedzialnej za odbiór i analizę bodźców słuchowych a cloningerowską temperamentalną cechą osobowości: unikanie sytuacji stresujących (ang.: *harm avoidance*).

W znacznie mniejszym zakresie były prezentowane prace dotyczące klinicznych aspektów alkoholizmu, głównie jego farmakoterapii.

W leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych pewną nowością było kazuistyczne doniesienie o stosowaniu przeciwdrgawkowej gabapentyny (Boziakas i wsp., Grecja).

W krótkoterminowych (8 tygodni) badaniach z użyciem terapii kombinowanej: naltrekson + ondansetron stwierdzono, że zarówno w grupie leczonej, jak i przyjmującej placebo, aż 91% ukończyło badania, a tolerancja leków była dobra (Ait-Daoud i wsp. (USA)).

W innych badaniach stwierdzono, że naltrekson u osób pijących, ale nienadużywających (ang.: *social drinkers*) powoduje zmniejszenie chęci picia alkoholu, gorsze samopoczucie i mniejszą euforię po wypiciu alkoholu a jednocześnie wyższe poziomy β -endorfiny.

Do leczenia depresji alkoholowych użyto preparatu LI 160 sporządzonego z dziurawca (Winkel i wsp. – Niemcy). W grupie leczonej po 6 tygodniach leczenia nasilenie depresji, mierzone skalą Hamiltona zmniejszyło się o 10,3 pkt, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo o 7,4 pkt ($p < 0,05$). Tolerancja preparatu była dobra.

Kilka badań dotyczyło toksyczności alkoholu względem o.u.n. Bhave i wsp. (USA) donieśli o negatywnym wpływie alkoholu na przysadkowy peptyd aktywujący cyklazę adenylową, który ma wpływ zmniejszający zjawisko apoptozy neuronów mózdku. Natomiast w badaniach Bleicha i wsp. (Niemcy) wykazano, że u osób z przewlekłym alkoholizmem często dochodzi do podwyższenia poziomu homocysteiny, która może być metabolizowana do pobudzających aminokwasów, które mają właściwości nie tylko drgawkorodne, ale także mogą przyczyniać się do śmierci neuronów.

Za dwa lata kolejny Kongres ECNP odbędzie się w Montrealu (Kanada).