

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

**Bogusław Habrat**

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

# XI ŚWIATOWY KONGRES PSYCHIATRII Hamburg, 06-11 sierpień 1999

Przewodnim tematem XI Światowego Kongresu Psychiatrii w Hamburgu była „Psychiatria na Nowym Progu” (trzeciego tysiąclecia). Wyjściem do rozważań była retrospektywna ocena dokonań psychiatrii XX wieku, w tym demaskowanie nadużyć psychiatrii do celów pozamedycznych, a w szczególności rozrachunek z eksterminacją chorych psychicznie w nazistowskich Niemczech. Ale Kongres był przede wszystkim okazją do podsumowania aktualnego stanu wiedzy w zakresie większości węzłowych zagadnień psychiatrii, co odbywało się na sesjach plenarnych i seminariach. Zagadnienia szczegółowe były natomiast prezentowane głównie w czasie sesji posterowych. Kilka tysięcy uczestników Kongresu mogło wybierać spośród kilkuset wykładów plenarnych i na sesjach tematycznych oraz ok. 1,5 tysiąca doniesień posterowych i ustnych. Wybory były jednak trudne ponieważ równocześnie odbywało się czasami ponad 20 sesji, niejednokrotnie zbliżonych tematycznie.

Za najbardziej dyskusyjne zagadnienie w dziedzinie leczenia uzależnień uznano substytucyjne podawanie heroiny osobom uzależnionym od opiatów, które nie są w stanie utrzymać abstynencji od substancji uzależniających, nawet mimo prób udziału w różnych programach leczenia substytucyjnego, głównie metadonem. Przedstawiono doświadczenia szwajcarskie i niemieckie, ale dyskusja nie była zbyt ożywiona, prawdopodobnie dlatego, że wśród uczestników spotkania panelowego były głównie osoby bądź przygotowujące się do wprowadzenia takich programów, bądź obserwujące tendencje w tym zakresie. W mniejszym stopniu podejmowano zagadnienia etyczne związane z tego typu programami, bardziej interesowano się aspektami ekonomicznymi.

Duże zainteresowanie problemami farmakoekonomii było zresztą dosyć znaczące i w czasie innych sesji. Często podkreślano, że różne leki nowej generacji są

zazwyczaj znacznie droższe niż leki stosowane do niedawna, ale ich większa skuteczność i/lub mniejsze ryzyko objawów niepożądanych wiąże się na ogół z mniejszymi kosztami społecznymi. Znamienne, że stosunkowo mało doniesień dotyczyło programów psychoterapii uzależnień: nie odnotowano żadnych nowych kierunków teoretycznych, a kilka prac ogólnikowo opisywało programy, zazwyczaj bez poprawnej ewaluacji ich skuteczności. Wbrew dość rozpowszechnionemu mniemaniu, koszty programów psychoterapeutycznych są obecnie dość wysokie, a farmakoterapia może być istotną alternatywą.

W sesji poświęconej podstawom farmakoterapii uzależnień Maier (Niemcy) przedstawił problemy, z jakimi borykają się badacze zagadnień genetyki uzależnień. Jest niemal pewne, że nie ma „genów uzależnień”, ale raczej geny predysponujące do pewnych reakcji i zachowań prowadzących do nadużywania substancji psychoaktywnych. Wiele wskazuje na to, że poza nielicznymi genami (np. genami enzymów metabolizujących alkohol, które są specyficzne dla alkoholizmu), większość genów predysponuje do niespecyficznych reakcji i zachowań, które mogą skutkować nadużywaniem różnych substancji, a w konsekwencji uzależnieniem. Np. polimorfizm DRD2 od kilku lat podejrzewany o związek z alkoholizmem, ma także powiązania z nikotynizmem: występowanie allelu DRD2-FokI-1 wiąże się ze wcześniejszym początkiem i większą intensywnością palenia tytoniu (Batra i wsp., Niemcy). Podobne zjawisko stwierdzono w odniesieniu do uzależnienia od amfetaminy (Sery i wsp., Czechy). Podejrzewa się, że pewną rolę patogenetyczną w skłonności do picia alkoholu może odgrywać mutacja genu warunkującego właściwości receptora kannabinoidowego (CB1) (Samochowiec i wsp., Polska). Z drugiej strony, nie potwierdzono oczekiwanego związku między skłonnością do alkoholizmu a allelami genów warunkujących aktywność transportu glutaminianu (EAAT2) (Ostapowicz i wsp., Polska).

Rozważania te kontynuował Begleiter (USA), który przedstawił założenia i pierwsze wyniki zakrojonego na dużą skalę programu COGA (Collaborative Study on Genetics of Alcoholism). Badania te są częścią szerszego programu, który ma rozpoznać cały genom człowieka. W badaniach tych biorą udział wielodyscyplinarne zespoły badawcze, które m.in. oprócz badań drzew genealogicznych zajmują się obserwacją dziedziczenia m.in. cech elektrofizjologicznych np. deficytu rytmu alfa w zapisie eeg i odmienności krzywych potencjałów wywołanych. Pierwsze wyniki badań sugerują, że geny predysponujące do alkoholizmu znajdują się w chromosomach 1 i 7, a prawdopodobnie i 2, natomiast gen protekcyjny w chromosomie 4.

Wg Cloningera (USA) czynniki genetyczne wpływają na patogenezę alkoholizmu pośrednio: poprzez warunkowanie pewnych cech temperamentalnych. Dotychczasowe badania genomu człowieka wykazują silną korelację między występowaniem takiej temperamentalnej cechy osobowości, jak unikanie zranień (ang.: *harm avoidance*) a locusem na chromosomie 8p21-23.

Gardner (USA) podsumował natomiast wiedzę na temat pozytywnego wzmocnienia w patogenezie alkoholizmu. Większość badań wskazuje na rolę struktur dopaminergicznych w odczuwaniu przyjemności (euforii) po spożyciu alkoholu, a podatnymi na uzależnienia wydają się być osoby z hypofunkcją układu dopaminergicznego.

Podkreślił on jednak, że mechanizm ten odpowiada tylko za „uzależnienie psychiczne”, bo mechanizmy uzależnienia somatycznego są zupełnie inne.

Littleton (USA) przedstawił neurobiologię kluczowego dla uzależnień objawu: głodu substancji psychoaktywnej. Obecnie uważa się, że jest to zjawisko heterogenne, na które składają się co najmniej dwa fenomeny: oczekiwanie przyjemnego doznania po spożyciu substancji oraz chęć usunięcia przykrych doznań (np. lęku i dysforii). Neuroanatomiczne i neurofizjologiczne uwarunkowania tych zjawisk są odmienne, co wydają się potwierdzać badania kliniczne nad stosowaniem naltreksonu i akamprozatu.

Rommelspacher i Schmidt (Niemcy) twierdzili, że czynniki genetyczne są odpowiedzialne w ok. 40% za wystąpienie uzależnień. Wykazano genetyczne zróżnicowanie właściwości układów dopaminergicznego, serotonergicznego i opioidowego, które sprzyjają zaburzeniom lękowym, depresyjnym itp. oraz warunkują ciężkość zespołów abstynencyjnych. Ale i czynniki środowiskowe mają istotny wpływ: np. glukokortykoidy wydzielane w czasie stresu silnie wpływają na wrażliwość neuronów dopaminergicznych w układzie mezolimbicznym, a co za tym idzie na spożycie alkoholu.

Hautzinger i wsp. (Niemcy) przedstawili wyniki badań nad reakcjami na bodźce związane z alkoholem. Stwierdzili oni, że parametry fizjologiczne są dwukrotnie bardziej czułe niż subiektywne poczucie głodu alkoholu. Proponowali oni metodę stopniowej desensytyzacji bodźców i trening relaksacyjny jako metodę wspomagającą leczenie uzależnienia od alkoholu.

Rolę w powstawaniu niektórych objawów alkoholowego zespołu abstynencyjnego może odgrywać podwyższenie poziomu homocysteiny, która jest prekursorem kwasu homocysteinowego o właściwościach pobudzających receptor NMDA (Bleich i wsp., Niemcy).

Kilka prac, głównie z Niemiec, dotyczyło akamprozatu. M.in. Zedler badał wpływ tygodniowego przyjmowania akamprozatu na funkcje psychomotoryczne i poznawcze. Wykazano zmniejszenie aktywności kory motorycznej i upośledzenie funkcji przypomnienia sobie, natomiast nie stwierdzono ani wpływu na wyniki w testach na rozpoznawanie, roboczą pamięć krótkoterminową, funkcje psychomotoryczne, uwagę ani wywoływania efektów psychomimetycznych. Zieglgansgeber zaprezentował aktualny stan wiedzy na temat roli układu glutaminianergicznego w patogenezie uzależnienia od alkoholu i farmakologiczne podstawy jego leczenia akamprozatem, a Soyka przedstawił wyniki badań klinicznych z zastosowaniem tego leku. Po rocznym stosowaniu 42% osób utrzymywało abstynencję, podczas gdy wśród otrzymujących placebo odsetek był dwukrotnie mniejszy (21%). Najbardziej interesującą częścią tego doniesienia było niestwierdzenie różnic między wynikami leczenia wśród osób, wobec których stosowano różne rodzaje psychoterapii.

Jest to o tyle istotne, że w wielośrodkowych badaniach szwedzkich, przedstawionych przez Borga, po raz kolejny potwierdzono intrygującą obserwację, że efektywność terapii naltreksonem jest największa, gdy stosuje się go w połączeniu z psychoterapią behawioralno-poznawczą, natomiast w połączeniu z psychoterapią podtrzymującą jest podobnie mało skuteczny jak placebo z psychoterapią behawioralno-poznawczą lub podtrzymującą.

Rozpoczęto już oczekiwane badania porównawcze nad skutecznością akamprozatu i naltreksonu w zapobieganiu nawrotom picia (Kiefer i wsp., Niemcy).

Cornelius (USA) przedstawił wnioski ze swoich kilku prac nad zastosowaniem fluoksetyny u depresyjnych alkoholików, wykazując, że działa ona zarówno przeciwdepresyjnie, jak i zmniejsza spożycie alkoholu. Podobne obserwacje (ale nie badania) dotyczą skuteczności paroksetyny i sertraliny. Zdaniem autora nie jest jasne, czy zmniejszenie spożycia alkoholu dotyczy również alkoholików z mniej nasilonymi objawami depresyjnymi.

Schmidt i wsp. (Niemcy) przedstawili badania z zastosowaniem lizuridu, który jest m.in. agonistą receptora dopaminergicznego  $D_2$ . Wykazano, że wbrew oczekiwaniom, u osób przyjmujących lisurid zaobserwowano zwiększenie spożycie alkoholu w porównaniu z przyjmującymi placebo. Poza tym analizując przekonania osób co do tego, czy przyjmują lek, czy placebo, wykazano istotny wpływ przekonań na powstrzymywanie się od picia lub picie alkoholu.

Ponieważ większość powyższych badań była już publikowana lub prezentowana na różnych konferencjach, z dużym zainteresowaniem oczekiwano na doniesienie Manna i wsp. (Niemcy) na temat zastosowania galantaminy w leczeniu alkoholizmu. Galantaminę wyizolowano z przebiśniega wiosennego. Jest ona inhibitorem acetylocholinesterazy. Stosowana jest w postaci plasterków uwalniających substancję przezskórnie. Ku rozczarowaniu, zaprezentowano jedynie protokół badań i wątplę podstawy do stosowania tego leku: „wpływ na układ cholinergiczny, który interferuje z ważnym w patogenezie uzależnień układem dopaminergicznym” oraz wpływ na zmniejszenie picia alkoholu u 10 osób nieuzależnionych.

Podobnie stosunkowo nowym podejściem do zapobiegania nawrotom jest stosowanie leków przeciwdrgawkowych: kwasu walproinowego i karbamazepiny. Janiri i wsp. (Włochy) wyszli z założenia, że istotnym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu nawrotów picia są: drażliwość i inne zaburzenia nastroju, impulsywność, niestabilność emocjonalna i dlatego uznali za stosowne podawanie leków przeciwdrgawkowych alkoholikom z cloningerowskim 2 typem alkoholizmu (antysocjalnym). Również i w tym przypadku przedstawiono jedynie wstępne wyniki, które acz zachęcające, nie uprawniają jednak do ostatecznych wniosków.

Kilka prac dotyczyło tzw. markerów alkoholizmu.

Markerem picia w ostatniej dobie, charakteryzującym się dużą specyficznością i czułością jest 5OH-tryptofol (Halender, Szwecja). Także ze Szwecji pochodzą badania nad zastosowaniem fosfatydyletanolem (Alling i wsp.) – fosfolipidem, który powstaje tylko w obecności alkoholu. W badaniach wykazano, że fosfatydyletanol jest markerem bardziej czułym i specyficznym niż standardowa desialowana transferyna (CDT). Ograniczeniem jego stosowania jest m.in. drogie i skomplikowane oznaczenie. Gilg i wsp. (Niemcy) wykazali, że alkohol metylowy i izopropylowy, które znajdują się praktycznie we wszystkich napojach alkoholowych, są specyficznymi markerami spożycia alkoholu na kilka godzin przed badaniem. Taracha i Habrat (Polska) stwierdzili, że najbardziej użyteczny w programach metadonowych marker alkoholizmu:  $\beta$ -heksozoaminidaza w moczu może dawać wyniki fałszywie pozytywne u osób przyjmujących leki przeciwwirusowe.

W odniesieniu do innych uzależnień, prace dotyczyły głównie osób uzależnionych od opiatów.

Trzy prace poświęcono tzw. ultraszybkiej detoksykacji osób uzależnionych od opiatów. Polega ona na podmianie krótkodziałających opiatów na metadon, a następnie podawaniu dużych dawek naloksonu, który powoduje wystąpienie gwałtownego zespołu abstynencyjnego. Ponieważ objawy te są bardzo przykre, chorego wprowadza się wcześniej w stan znieczulenia ogólnego na ok. 6 godz., a następnie podaje się naltrekson i klonidynę. Choć badania na zwierzętach przyniosły negatywne wyniki (Spanagel, Niemcy), w badaniach Scherbauma i wsp. (Niemcy) u 22 osób stwierdzono słabo nasilone objawy abstynencyjne, brak objawów zagrażających życiu, a 3/4 z pacjentów kontynuowało leczenie naltreksonem. Metoda ta nie była jednak rekomendowana przez autorów do powszechnego stosowania ze względu na ryzyko związane z długotrwałą anestezją oraz wysokie koszty. Odmianę tej metody (z klonidyną zamiast anestezji), możliwą do zastosowania w domu pacjenta, zastosowali Hiszpanie (Bobes i wsp.) i stwierdzili, że jest to metoda bezpieczna i umożliwiająca przechodzenie na leczenie antagonistami receptora opioidowego (naltrekson). Natomiast Pozzi (Włochy) przedstawił pracę, z której wynika, że w okresie prowokowania naltreksonem ostrych zespołów abstynencyjnych zamiast powodującej częste objawy niepożądane klonidyny można stosować trazodon – lek przeciwdepresyjny, który ma również działanie alfa-adrenolityczne.

Kilka prac poświęcono leczeniu substytucyjnemu, głównie metadonem.

Da Costa (Hiszpania) wykazał, że program metadonowy dla osób zainfekowanych HIV znacząco wpływa na utrzymywanie abstynencji od heroiny (51,2% osób nie przyjmowało heroiny od co najmniej roku) i sprzyja podejmowaniu stałej pracy (wzrost odsetka z 4,9% do 26,2%).

Gastpar Marcus (Niemcy) przedstawił długoterminowe badania katamnetyczne dotyczące leczenia metadonem. Po 6 latach prawie połowa pacjentów pozostawała w programie, a dalsze 10% z różnych względów przeniesiono do kontynuowania leczenia w innych programach. Stwierdzono, że czynnikami sprzyjającymi dobremu rokowaniu są: starszy wiek, partner nie nadużywający substancji psychoaktywnych, umiejętność organizowania sobie wolnego czasu i brak współwystępujących zaburzeń psychicznych, głównie zaburzeń osobowości antisocjalnej. Do podobnych wniosków doszli Wolstein i wsp. (Niemcy).

Eap i Baumann (Francja) przypuszczają, że za część niepowodzeń w terapii metadonem odpowiada zmienna osobniczo, a uwarunkowana genetycznie, farmakokinetyka leku. Metadon jest mieszaniną enantiomerów lewo i prawoskrętnych, a enzymy cytochromu C-450 mają zróżnicowane powinowactwo do obu form leku. Chorzy, na których metadon „nie działa” mają najczęściej zwiększoną aktywność CYP2D6 i CYP3A4, a co za tym idzie szybszy metabolizm leku. Przypomniano też, że fluwoksamina może spowalniać metabolizm metadonu, a rifampicyna przyspieszać.

Fischer (Austria) przedstawiła różnice między terapiami substytucyjnymi: metadonem i coraz częściej stosowaną buprenorfiną. Wg dokonanego przez nią przeglądu badań porównawczych można stwierdzić, że buprenorfina jest podobnie skuteczna jak metadon. Zaproponowała też algorytm postępowania z osobami uzależnionymi

od opiatów: wg niej buprenorfina jako agonisto-antagonista receptora opioidowego mogłaby być lekiem pierwszego rzutu, w przypadku powodzenia tej kuracji, na dalszym etapie można próbować stosować naltrekson, natomiast w przypadku niepowodzenia kuracji buprenorfiną należy stosować syntetycznego agonistę – metadon, a gdy i ten nie zapobiega przyjmowaniu nielegalnych opiatów – należy rozważyć podawanie bardziej euforyzującej heroiny.

Koledzy z krajów postradzieckich przedstawili wyniki szeregu badań nad leczeniem uzależnień za pomocą metod eksperymentalnych i tzw. „technik niekonwencjonalnych”. Zazwyczaj skuteczność tych metod była wg autorów bardzo wysoka, jednak interpretacja wyników była uniemożliwiona w związku z nieuwzględnieniem podstawowych standardów metodologicznych.

Interesujące była sesja dotycząca programów doszkalających w dziedzinie uzależnień. Przedstawiono m.in. doświadczenia kanadyjskie (ElGuebaly) z programem CREATE przeznaczonym dla studentów medycyny oraz z programami w czasie rezydentury oraz dla osób wykonujących praktykę lekarza ogólnego. Geerlings (Holandia) podsumował natomiast działalność szkoleniową organizacji Plinius Major Society, która opracowała m.in. standardy domowej detoksykacji oraz poradnik krótkiej interwencji oparte na najnowocześniejszych badaniach naukowych. Natomiast Buisman z Holandii przedstawił wyniki szkolenia na Białorusi w dziedzinie radzenia sobie z problemami związanymi z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych. Był w tym polski akcent, ponieważ w szkoleniu tym jako trenerzy brali udział koledzy z Polski.

## PODSUMOWANIE

Prace prezentowane w czasie Kongresu, a dotyczące problematyki uzależnień, wykazały pewne tendencje obserwowane w publikacjach fachowych lub na różnych konferencjach:

- coraz bardziej zaawansowane są badania w dziedzinie molekularnej genetyki skłonności do przyjmowania substancji psychoaktywnych,
- główne zainteresowania badawcze w dziedzinie patogenezy alkoholizmu dotyczą roli układu dopaminergicznego i receptorów aminokwasów pobudzających,
- leczenie akamprozatem i naltreksonem w większości krajów wysoko rozwiniętych traktowane jest jako standardowe wspomaganie psychospołecznych metod zapobiegania nawrotom,
- w odniesieniu do znacznej części osób uzależnionych od opiatów postępowaniem standardowym jest leczenie substytucyjne, głównie metadonem, ale obserwuje się tendencję do zróżnicowania oferty lekowej (buprenorfina, LAAM, morfina o przedłużonym działaniu, heroina),
- zmniejszenie zainteresowania badawczego najpowszechniej stosowanymi w praktyce metodami oddziaływań psychospołecznych.