



# UZALEŻNIENIA OPIOIDOWE, MECHANIZMY, TERAPIA

Ryszard Przewłocki (Kraków)

## Streszczenie

Opioidy są silnymi lekami przeciwbólowymi w chronicznym bólu. Stosowanie tych leków ograniczają różne efekty niepożądane, w szczególności efekty nagradzające i uzależniające. Uzależnienie jest przewlekłą, nawracającą chorobą mózgu. Opioidy wywołują w mózgu neuroadaptacje na poziomie komórkowym i molekularnym, co prowadzi do zmian plastyczności synaptycznej i przebudowy układu nagrody. Te zmiany zależą od czynników genetycznych i środowiskowych. Możliwości leczenia uzależnienia od opioidów są ograniczone i dlatego niezbędne są postępy w neurobiologicznych badaniach podstawowych, co ma zasadnicze znaczenie dla lepszego zrozumienia i leczenia tej choroby.

## Abstract

Opioids are potent analgesic for chronic pain. Their use in the clinic is limited by various severe site effects, in particular rewarding and addictive properties. Addiction is a chronic, relapsing brain disease. Opioids induced persisting neuroadaptations at the cellular and molecular levels resulted in synaptic plasticity and remodeling of the reward neuronal circuits. These changes depend on genetic and environmental factors. Therapy of opioid addiction is limited and progress in the basic neurobiological research is critical to better understanding and therapy of the disease.

Uzależnienia lekowe, określane jako konieczność czasowego lub stałego pobierania substancji, z zaniebdywaniem innych aktywności na rzecz przyjmowania leku, bez względu na wynikające z tego konsekwencje, mają silny wpływ na zdrowie i poziom życia.

Najnowsza klasyfikacja Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA, 2013) DSM-5 określa uzależnienie jako zaburzenie nadużywania różnego rodzaju substancji należących do oddzielnych znanych grup: alkoholu, kofeiny, konopi, halucynogenów (fencyklidyny lub podobnie działających), innych halucynogenów (takich jak LSD), substancji wziewnych, opioidów, środków uspokajających, nasennych, przeciwłękowych, substancji psychostymulujących (w tym pochodnych amfetaminy, kokainy i innych), tytoniu, a także innych nieznanymi substancji. Większość wymienionych powyżej substancji jest dobrze znana, ale nadużywane są też inne, mogące wywoływać uzależnienia. Skala tego zaburzenia

klasyfikowana jest ze względu na występowanie liczby różnych objawów, jak poziom głodu (*craving*), ryzykowne stosowanie substancji, nawrotowość, tolerancja czy charakterystyczny zespół odstawienia.

Ogromne koszty uzależnień powodują z jednej strony koszty negatywnego wpływu na stan zdrowia, a z drugiej wysokie, choć trudno wymierne koszty niszczącego wpływu uzależnień na możliwości i zdolności adaptacyjne poszczególnych osób.

Nadużywanie substancji jest chorobą ośrodkowego układu nerwowego o nie do końca poznany mechanizm. Choroba ta prowadzi do poważnych, często trudnych do przewidzenia konsekwencji społecznych. Skuteczne leki i terapie zapobiegania rozwojowi uzależnień opioidowych oraz nawrotom choroby są ograniczone. Leczenie pozwala na skuteczną detoksykację, to jest usunięcie z organizmu chorego substancji uzależniającej, oraz uwolnienie go od ujemnych objawów będących skutkiem pobierania

leków uzależniających. Jednakże nie oznacza to wyleczenia, gdyż uzależnienie prowadzi do utrwalonych zmian psychologicznych i dramatycznych nawrotów choroby. W przypadku uzależnienia od opioidów dochodzi do nawrotów u 90% chorych, a np. w chorobie alkoholowej u 75–90%.

Uzależnienie to choroba ośrodkowego układu nerwowego. Mózg podlega zmianom plastycznym i zmienia się sieć neuronów. W wyniku przyjmowania substancji uzależniających dochodzi do rozwoju reakcji adaptacyjnych. Zmiany te występują po długotrwałym używaniu substancji, chociaż już po jednorazowym podaniu występują zmiany w mózgu, które można obserwować w badaniach eksperymentalnych, nawet po długim okresie od podania substancji.

Wszystkie substancje uzależniające, bez względu na to, że działają poprzez różne mechanizmy, działają na podobne struktury mózgu i wywołują podobne zmiany w jego funkcjonowaniu. Zresztą wydaje się, że podobne struktury mózgu zaangażowane są w działanie nagradzających bodźców „naturalnych”, ale też „patologicznych”, np. uzależnień od seksu, obżarstwa, internetu czy gier hazardowych.

DSM-5 wskazuje, że wspólnym mechanizmem uzależnienia od różnych rodzajów substancji działających poprzez zróżnicowane mechanizmy farmakologiczne jest aktywowanie w mózgu tzw. układu nagrody, co powoduje uczucie przyjemności lub euforii, często w języku angielskim określane jako „*high*”. Zjawisko to jest kluczowe dla rozwoju zaburzenia.

**Uzależnienie** stanowi dramatyczne rozregulowanie układów odpowiedzialnych w mózgu za procesy motywacyjne. Dochodzi do zaburzeń w endogennych systemach odpowiedzialnych za mechanizm nagrody. Towarzyszy temu wzrost poziomu nasilenia stresu oraz zaburzenia funkcji kognitywnych i wykonawczych, nasila się pożądanie substancji, powstaje przyzwyczajenie i rozwija się tolerancja na działanie substancji, rozwija się nawyk nadużywania, poszukiwania substancji oraz powtarzających się epizodów zatrucia organizmu oraz powtarzających się stanów odstawienia i nawrotu. Substancje wywołujące uzależnienia wpływają na neurochemię układów neuroprzekaźnikowych w mózgu, zaburzając równowagę pomiędzy nimi. Dochodzi do zmian neuroplastycznych i tworzenia nowych połączeń, prowadząc do reorganizacji sieci neuronalnych. Tak więc w wyniku stosowania substancji uzależniających zmienia się struktura, powodując zmiany w funkcjonowaniu mózgu i rozwijają się procesy adaptacyjne.

Wielokrotne stosowanie substancji uzależniających o różnym farmakologicznym mechanizmie działania wywołuje podobne zmiany w zachowaniu

oraz podobne komórkowe i molekularne adaptacje. Zmiany zachodzą w całym mózgu, ale przede wszystkim w neuronach dopaminergicznych i opioidowych zwojów podstawy, leżących w gębi półkul mózgu. Te zmiany adaptacyjne są przyczyną przewlekłych aspektów uzależnienia, takich jak nieopanowane pragnienie zażycia narkotyku, niepokój związany z brakiem substancji uzależniającej („głód narkotyku”, *craving*) i częste nawroty do stosowania substancji uzależniającej nawet po długim okresie abstynencji.

Głównym miejscem działania w mózgu, zarówno bodźców nagradzających, jak i substancji uzależniających, są **dopaminowe neurony układu nagrody**. Neurony układu dopaminowego kontrolują mechanizmy motywacji i uzyskiwania nagród, przyjemności i euforii, zachowania stereotypowe i kompulsywne, persewercje i mechanizmy podejmowania decyzji. Uzależnienie angażuje te dopaminowe struktury, które pośredniczą w kompulsywnych zachowaniach, w tym w nielimitowanym braniu substancji uzależniających i to mimo różnych negatywnych konsekwencji.

**Układ nagrody** składa się z neuronów dopaminowych znajdujących się w polu brzusznej nakrywki (VTA) i miejsc docelowych ich projekcji – jądra półleżącego (NAS), brzuszno-przedniej części jądra ogoniastego (C), jądra migdałowego czy kory przedczołowej. Istotną rolę pełnią struktury zlokalizowane w części brzusznej przodomózgowia – zespół podobnych morfologicznie i neurochemicznie neuronów, który nazwano rozszerzonym ciałem migdałowatym (*extended amygdala*). Do tego zespołu struktur należy zewnętrzna część (*shell*) NAS. Pozostałe główne składowe, czyli centralno-środkowa część jądra migdałowego oraz jądro prążka krańcowego to struktury układu limbicznego, zaangażowane w istotny sposób w zachowania emocjonalne.

Podstawowym warunkiem działania nagradzającego jest pobudzenie dopaminowych neuronów w VTA i wzrost wydzielania dopaminy w NAS. Chociaż różne substancje działają w układzie nerwowym przez różne receptory i mechanizmy – nikotyna przez receptor nikotynowy, heroina przez receptory opioidowe, amfetamina i *ecstasy* przez transporter dopaminowy, marihuana przez receptor kanabinoidowy, alkohol aktywuje neuroprzekaźnik hamujący GABA – wszystkie powodują wydzielanie dopaminy w NAS.

Wyniki badań u ludzi, podobnie jak wyniki badań prowadzonych u zwierząt wykazują, że wszystkie substancje uzależniające działają na struktury układu nagrody i wywołują podobne zmiany w jego funkcjonowaniu [6]. Zmiany te można obserwować

przy pomocy metod „obrazowania” z użyciem pozytonowej tomografii komputerowej (PET) oraz funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI), a także stosując metodyencefalograficzne (EEG) czy magnetoencefalografię (MEG). Wykazano, że u ludzi dochodzi w uzależnieniu do zmian aktywności struktur mózgu, a także połączeń pomiędzy nimi. Badania przy pomocy tych metod wykazały, że podobnie jak u zwierząt, podanie substancji uzależniającej u ludzi nasila uwalnianie dopaminy w mózgu (co koreluje z uczuciem przyjemności i euforią). W „uzależnionym mózgu” aktywność struktur nagrody jest osłabiona, w prążkowie wydziela się mniej dopaminy i spada liczba receptorów dopaminowych D2. Zmianom tym towarzyszy rozwój tolerancji – osłabienie wrażliwości na substancje uzależniające. Interesujący jest fakt, że osłabia się także wrażliwość na nagrody naturalne. Zaburzenia w układzie dopaminowym ustępują powoli po odstawieniu leków i proces ten wymaga długiego czasu.

W mechanizm uzależnienia zaangażowane są także inne struktury, takie jak kora czołowa, płat kory zwany wyspą i wzgórze, przez które przechodzą różne informacje sensoryczne i w którym jest bardzo dużo receptorów opioidowych, w szczególności receptora opioidowego typu  $\mu$ . Kora przedczołowa zaangażowana jest w pamięć operacyjną – kontroluje „głód” narkotyku. Kora zakrętu obręczy – kontroluje „głód” narkotyku oraz lęk i nastrój. Istotną rolę pełnią też jądra migdałowe i hipokamp, struktury odpowiedzialne za zachowania emocjonalne i pamięć. Kora przedczołowa i około-oczodołowa sprawuje nad tymi strukturami kontrolę. W czasie „głodu” narkotykowego obserwuje się spadek aktywności kory czołowej i kory zakrętu obręczy, aktywne są natomiast struktury odpowiedzialne za lęk i agresję, jak np. zespół jąder migdałowych. Aktywność kory czołowej mózgu, która sprawuje kontrolę nad tymi obszarami jest zahamowana. Osłabione hamowanie oznacza brak kontroli, co promuje zachowania kompulsywne. Struktury dopaminergiczne mózgu wydają się być zaangażowane zarówno w działanie nagradzających bodźców „naturalnych”, jak i w działanie substancji uzależniających. Nagrody „naturalne” (np. seks, pokarm) także powodują wydzielanie dopaminy w układzie nagrody, podobnie jak substancje uzależniające, ale wydzielanie to jest znacznie słabsze i wolniejsze w czasie.

Uzależnienia angażują jednak także inne układy klasycznych neuroprzekazników, takie jak **układ noradrenalinowy** (szczególnie istotny dla syndromu odstawienia) oraz **układ serotoninowy**, odpowiedzialny za nastrój, sen, pamięć i procesy

poznawcze oraz układy neuronów hamujących i pobudzających aminokwasów – odpowiednio, kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA) i kwasu glutaminowego, oraz ich receptorów, które mają znaczenie zarówno w rozwoju uzależnienia, jak i w nawrocie. Dochodzi też do dysregulacji neuronów glutaminianergicznych kory przedczołowej i kory wyspy i ich połączeń ze zwojami podstawy i strukturami tzw. rozszerzonego jądra migdałowego.

Ważną rolę w zjawiskach uzależnienia odgrywa oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) oraz czynniki i struktury odpowiadające na **bodźce stresowe**, glukokortykoidy i ich receptory oraz kortykoliberyna (CRF) i receptory, na które działa. Badania przedkliniczne wskazują, że w uzależnieniu spadkowi aktywności układu nagrody towarzyszy, szczególnie w układzie limbicznym, wzmożona aktywność układów odpowiedzialnych za reakcje stresowe.

Szereg współczesnych badań wskazuje, że w rozwój, jak i utrzymywanie się uzależnienia zaangażowane są obok neuronów również **komórki mikrogleju i astrocyty**, które biorą udział w powstających zmianach plastycznych poprzez szereg różnych mechanizmów. Komórki te są ważnymi miejscami działania substancji uzależniających, ponieważ zachodzi w nich ekspresja różnych receptorów, transporterów, na które działają substancje uzależniające i powodują wydzielanie niektórych cytokin i chemokin, wpływając na procesy zmian plastycznych i przekształcanie sieci neuronalnych.

**Opioidy a uzależnienia.** Szereg badań wskazuje, że endogenne systemy opioidowe odgrywają kluczową rolę w regulacji nastroju i mechanizmów nagrody [1]. Pełnią też kluczową rolę w modulacji zachowań uzależnieniowych. Zmiany zachodzące w systemach opioidowych pod wpływem substancji uzależniających przyczyniają się do rozregulowania układu nagrody i rozwoju uzależnienia. Badania obrazowania przeprowadzone u osób uzależnionych wykazały np. osłabienie wydzielania endogennych peptydów opioidowych w strukturach układu nagrody.

**Receptory opioidowe.** W działaniu opioidów uczestniczą receptory opioidowe, a pozbawienie zwierząt tych receptorów lub zablokowanie ich podaniem antagonistów hamują proces uzależnienia. Do chwili obecnej zidentyfikowano trzy główne rodziny receptorów opioidowych [4]. Pierwszy zidentyfikowano receptor  $\delta$ , a następnie sklonowano receptor opioidowy  $\mu$  oraz receptor  $\kappa$ . W uzupełnieniu do klasycznych trzech typów receptorów opioidowych dołączył ze względu na duże podobieństwo

strukturalne „sierocy” receptor nocycetynowy (NOP), wcześniej znany jako ORL1 lub N/OFQ. Receptor ten ma sekwencję w prawie 70% homologiczną z receptorami opioidowymi, szczególnie z receptorem  $\kappa$ . Opioidy działają na układ dopaminowy zarówno w VTA, gdzie blokują hamujące interneurony GABA-ergiczne, oraz w NAS, gdzie wywołują bezpośrednie działanie wzmacniające.

Aktywacja receptorów opioidowych  $\mu$  w VTA wywołuje, pośrednio, wzrost wydzielania dopaminy w NAS. Z drugiej strony, bezpośrednia aktywacja receptorów opioidowych w brzusznej prządkowiu (NAS, C) jest wystarczająca, aby wywołać bezpośrednio nagradzające działanie opioidów.

Dosystemowe lub dokomorowe podania agonistów receptora  $\mu$ , podobnie jak lokalne iniekcje do VTA, stymulują wydzielanie i nasilają metabolizm dopaminy i działają nagradzająco. Z drugiej strony, aktywacja innego receptora opioidowego –  $\kappa$  – hamuje wydzielanie dopaminy po podaniu zarówno dokomorowym, jak i systemowym, podczas gdy podanie do VTA pozostaje bez efektu. Podanie agonistów receptora  $\kappa$  wywołuje dysfориę i awersję.

Uszkodzenie szlaków dopaminergicznych przy pomocy selektywnych neurotoksyn, powodujące znaczne obniżenie poziomu dopaminy, lub specyficzna blokada receptorów dopaminowych lokalnie w NAS, osłabia zarówno efekt agonistów receptora  $\mu$ , jak i receptora  $\kappa$ , co uzasadnia pogląd, że dopaminowe neurony z VTA do NAS są miejscem ekspresji dwóch przeciwstawnych efektów opioidów: działania nagradzającego i awersyjnego.

Kluczową rolę w omawianym zjawisku odgrywają endogenne ligandy receptorów opioidowych. Peptydy opioidowe pochodzą z trzech propeptydów kodowanych przez 3 niezależne geny: proopiomelanokortyny (POMC), proenkefaliny (PENK) oraz prodynorfiny (PDYN). Z POMC powstaje  $\beta$ -endorfina. PENK jest prekursorem Leu- i Met-enkefaliny i innych dłuższych peptydów, a z PDYN powstaje dynorfina [5]. Przyjmuje się, że peptydy powstające z PENK i POMC, poprzez aktywację receptorów opioidowych w VTA, nasilają uwalnianie dopaminy. Z drugiej strony peptydy pochodzące z PDYN, działając poprzez receptory  $\kappa$  zlokalizowane presynaptycznie na neuronach dopaminowych, hamują wydzielanie dopaminy w NAS powodując działanie awersyjne.

Podsumowując, wśród badaczy panuje zgoda, że systemowe i lokalne podanie do specyficznych struktur opioidów selektywnych do receptora  $\mu$  i w mniejszym stopniu do  $\delta$  działa nagradzająco, z chwilą gdy agonisci  $\kappa$  hamują wzmocnienie pozytywne i wywołują awersje i dysfориę.

**Molekularne mechanizmy uzależnień.** Głównym celem poszukiwań prowadzonych przez wielu badaczy jest poznanie molekularnych, komórkowych i plastycznych mechanizmów ośrodkowych działania opioidów, a badaniom tym towarzyszy nadzieja na rozwój nowoczesnej i racjonalnej farmakoterapii uzależnień.

Badania wskazują, że działanie opioidów prowadzi do krótko- i długoterminowych zmian adaptacyjnych w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych. Aktywacja receptorów opioidowych hamuje szlak cAMP oraz szlak kinaz PKA, co wpływa na czynniki transkrypcyjne i ekspresję genów. Z drugiej strony, aktywuje kanały  $K^+$ , co prowadzi do hyperpolaryzacji i hamowania aktywności neuronów. Ponadto aktywacja receptorów opioidowych wpływa na kanały wapniowe, hamując przepływ jonów  $Ca^{2+}$ , co wpływa na uwalnianie neuroprzekazników. Przewlekłe stosowanie opioidów prowadzi do wielu procesów adaptacyjnych wewnątrzkomórkowych szlaków molekularnych i prowadzi do zmian w ekspresji czynników transkrypcyjnych oraz genów determinujących stan aktywności funkcjonalnej komórek nerwowych w strukturach mózgu: jądrze półleżącym (NAS), korze przedczołowej i w ciele migdałowatym. Zmiany w ekspresji genów i powstających z ich udziałem białek oraz zmiany neuroplastyczne w tych strukturach leżą u podstaw utrzymujących się stanów zależności, a w konsekwencji uzależnień opioidowych.

**Nie wszyscy ludzie uzależniają się w tym samym stopniu.** Jedne osoby uzależniają się stosunkowo łatwo, natomiast u innych substancje silnie uzależniające nie doprowadzają do nałogu. Czynniki genetyczne w istotny sposób odpowiadają za rozwój uzależnienia. Znane są już pewne miejsca w DNA, w których występują modyfikacje, prawdopodobnie odpowiedzialne za te predyspozycje. Zresztą narkotyki, same działając na mózg, zmieniają informację genetyczną w komórkach nerwowych, zmieniają geny i ich funkcjonowanie w mózgu.

Szereg badań wskazuje, że **czynniki genetyczne mają istotne znaczenie w rozwoju uzależnienia** [3]. Badania prowadzone w tym kierunku sugerują znaczenie niektórych genów zaangażowanych w metabolizm opioidów w uzależnieniu opioidowym, otwierając nowe możliwości poznania etiologii tej choroby i charakterystyki indywidualnej zmienności i ryzyka uzależnienia. Wskazuje się na znaczenie polimorfizmów i mutacji w genach receptorów opioidowych  $\mu$  i  $\delta$  i w genie kodującym receptor dopaminowy D2. Gen receptora opioidowego  $\mu$  jest bardzo polimorficzny. Opisano około 100 wariantów pojedynczych



nukleotydów tego receptora. Najbardziej znany i badany jest wariant receptora OPRM1, A118G. W badaniach u myszy ten wariant kojarzony jest z osłabionym przeciwbólowym oraz nagradzającym działaniem morfiny, a także z redukcją awersyjnego działania naloksonu, nioselektywnego antagonisty receptorów opioidowych. U ludzi wariant OPRM1 jest odpowiednim biomarkerem, a jego występowanie u niektórych osób uzależnionych od opioidów pozwala na właściwe dawkowanie metadonu.

W procesie składania eksonów powstają alternatywne transkrypty, które mogą kodować różne białka receptorowe. Poznano kilka wariantów splicingowych receptorów opioidowych, w tym w szczególności receptora  $\mu$  [4]. Główne z nich to warianty MOR1, MOR1A i MOR1B, które mogą kodować różne białka receptorowe. Białkowe warianty tego receptora mogą z kolei być różnie aktywowane przez różne opioidy, co w konsekwencji może tłumaczyć obserwowane w klinice różnice w ich efektach.

W celu lepszego poznania zjawiska uzależnienia prowadzone są badania nad oddziaływaniem pomiędzy genami a środowiskiem. Niezależnie od genetycznej podatności na uzależnienie, czynniki środowiskowe zdają się mieć bardzo istotne znaczenie. Receptory opioidowe podlegają regulacji epigenetycznej. Geny tych receptorów są bogate w miejsca (tzw. wyspy CpG) ulegające łatwo metylacji, która z kolei wpływa na ich ekspresję. Dlatego metylacja DNA może głęboko modyfikować ekspresję receptora  $\mu$ . Ponadto gen kodujący receptor  $\mu$  może być regulowany przez mikroRNA (miRNA). Opisano też epigenetyczne regulacje genów kodujących receptory  $\delta$  i  $\kappa$  oraz pro-hormonów endogennych peptydów opioidowych.

**Nowe zwierzęce modele i techniki badania uzależnień (optogenetyka, nokauty).** Współczesne badania działania opioidów prowadzone są u zwierząt modyfikowanych genetycznie, myszy nokautów, pozbawionych różnych genów opioidowych w całym organizmie lub wywoływanych selektywnie w wybranych strukturach mózgu [2]. Nowe technologie optogenetyczne pozwalają na precyzyjną aktywację światłem specyficznych grup neuronów opioidowych, co pozwala na precyzyjne badanie ich funkcji. Metody te otwierają nowe możliwości badań mechanizmów działania opioidów i poznania mechanizmów uzależnień.

**Leczenie uzależnień opioidowych.** Około 30% populacji ludzkiej cierpi z powodu ostrego lub przewlekłego bólu, a u osób starszych procent ten jest jeszcze większy. Opioidy są bardzo skuteczne

w uśmierzaniu bólu i dlatego stały się lekami pożądanymi i często używanymi. W ostatnich kilku latach, głównie w USA, rozwinęła się epidemia uzależnień od opioidów, w szczególności oksykodonu i hydroksykodonu, leków przeciwbólowych przepisywanych na receptę. W ciągu roku w USA przepisuje się około 250 milionów recept na opioidy. Przewlekłe ich stosowanie odnotowano u 10–11 milionów osób. Ponad 2 miliony ludzi jest uzależnionych od opioidów przepisywanych na receptę, a ponad 12 milionów nadużywa te leki. W ciągu roku 45 000 osób umiera z przedawkowania leków przepisywanych na receptę. W ciągu roku przybywa około 2,5 miliona osób uzależnionych od leków. Uzależnienie od tych leków przyczynia się do powrotu i gwałtownego wzrostu zażywania heroiny, której spożycie spadało w poprzednich latach. Około 80 % heroinistów to właśnie pacjenci wcześniej leczeni opioidami. Ameryka inwestuje miliony dolarów w rozwój nowych terapii i w dostępność do antagonistów opioidowych, np. naloksonu, aby zatrzymać lub ograniczyć tę epidemię.

Nie są jeszcze dostępne skuteczne leki i metody zapobiegania rozwojowi uzależnień, jak również nawrotom choroby. Pomimo wielu lat badań nie udało się opracować zadowalającej terapii tego schorzenia. Współczesne postępowanie kliniczne pozwala na „odtrucie”, to jest usunięcie z organizmu chorego substancji uzależniającej oraz uwolnienie go od ujemnych objawów będących skutkiem pobierania (lub ostawienia) leków uzależniających. Jednakże nie oznacza to wyleczenia, gdyż uzależnienie prowadzi do utrwalonych zmian psychologicznych i fizjologicznych i często dramatycznych nawrotów choroby. W przypadku uzależnienia od opiatów dochodzi do nawrotów u 90% chorych. Tak więc sytuacja w zakresie leczenia uzależnień lekowych jest niepokojąca i wymaga szybkiego i skutecznego działania. Głównym celem badań prowadzonych przez wiele światowych zespołów naukowych jest nowoczesna, racjonalna farmakoterapia wpływająca na neuronalne i molekularne mechanizmy uzależnienia. Oczywiście najlepszym „lekarstwem” jest nie brać, a szczególnie ważne jest, aby nigdy nie zaczynać. Nawet jeden kontakt z narkotykiem może bowiem u niektórych osób, otworzyć ścieżkę uzależnienia.

Obecnie stosowane leczenie uzależnienia od opioidów polega na podawaniu innych opioidów, np. **metadonu i buprenorfiny**. Podobnie jak w uzależnieniu od tytoniu stosuje się plastry lub gumę do żucia z nikotyną. Substancje te działają na ten same neurony w systemie nagrody, co np. heroina, ale wpływ ten ma inny charakter. Metadon to opioid, który ma znacznie

dłuższy czas półtrwania w krwi niż morfina (24 godz. vs. 2 godz.) czy heroina. Podawany doustnie osłabia działanie euforyzujące i skutecznie hamuje stany odstawienia. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora  $\mu$ , ale ma mniejszy potencjał uzależniający i znacznie wolniej dysocjuje z receptora. Osłabia głód narkotyku podawana doustnie lub podjęzykowo. Stosowana jest również z naloksonem. Do terapii wprowadza się także długo działających antagonistów opioidowych, takich jak naltrekson.

Badania na zwierzęcych modelach uzależnień wskazują, że niektóre kanabinoidy pochodzące z konopi, takie jak kanabidiol, substancja pozbawiona działania nagradzającego, redukuje działanie nagradzające opioidów i zespół odstawienia. Prowadzone

są takie badania u heroinistów, u których stwierdzono po ich zastosowaniu osłabienie głodu i poszukiwania heroiny.

Ostatnio podejmowane są też próby stosowania przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS). Oczywiście stosowana jest również kognitywna terapia behawioralna.

Ze względu na rozwój uzależnień opioidowych po lekach przepisywanych pacjentom w celu uśmierzania bólu, poszukuje się ostatnio opioidów pozbawionych działania uzależniającego. Nowe technologie poszukiwań takich leków zdają się dawać nadzieję, że takie leki mogą powstać i stworzyć w przyszłości grupę nowych opioidów działających przeciwbólowo, ale pozbawionych działania uzależniającego.

## Bibliografia

1. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001 Feb;24(2):97–129.
2. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol*. 2002 Apr;66(5):285–306.
3. Kreek MJ, Levran O, Reed B, Schlussman SD, Zhou Y, Butelman ER. Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest*. 2012 Oct;122(10):3387–93.
4. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt B:198–203.
5. Przewlocki R. Opioid peptides. in D.W. Pfaff, N.D. Volkow (eds.), *Neuroscience in the 21st Century*. Springer Science+Business Media, New York, 2016.
6. Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *N Engl J Med*. 2016 Jan 28;374(4):363–71.

**Ryszard Przewlocki**. Polska Akademia Nauk, Instytut Farmakologii, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Kraków. E-mail: nprzewl@cyf-kr.edu.pl

## TZW. „NAŁOGI BEHAWIORALNE”

*Bogusław Habrat (Warszawa)*



### Streszczenie

Współczesne społeczeństwo staje się coraz bardziej zaniepokojone tzw. „nałogami behawioralnymi”, zarówno „starymi” (hazard, nałogowe uprawianie seksu, pracoholizm, zakupoholizm itp.), jak i nowymi (konsumujące dużo czasu nadmierne korzystanie z nowych mediów). Środowiska terapeutów dość jednoznacznie plasują te zjawiska jako patologię w wymiarze medycznym, głównie o charakterze nałogowym, ale są też głosy nawołujące do refleksji nad niebezpieczeństwami medykalizacji zjawisk, które mogą powodować uciążliwości i problemy, ale nie są zjawiskami chorobowymi.