

Nadużywanie kanabinoidów w przebiegu psychoz: strategie terapeutyczne

Wilfrid Noël Raby, MD, PhD

- Używanie marihuany przez osoby przed 15 r.ż. zwiększa ryzyko wystąpienia poważnej choroby psychicznej, szczególnie psychotycznej, w późniejszym okresie życia.
- Choroba psychiczna w wywiadzie rodzinnym może zwiększać ryzyko psychozy wywołanej używaniem marihuany.
- W celu ustalenia podatności na chorobę psychiczną związaną z używaniem marihuany lekarze powinni oceniać nie tylko używanie konopi przez pacjenta, ale też jego skutki.

Streszczenie

Używanie marihuany może prowadzić do przejściowej psychozy, ale czy również powoduje lub pogarsza przebieg zaburzeń psychotycznych, takich jak schizofrenia? W tym artykule przejrano dowody z kluczowych doniesień klinicznych, z których wynika, że używanie marihuany, szczególnie we wczesnym okresie dojrzewania, może prowadzić do zaburzeń psychotycznych, takich jak schizofrenia, w wieku dorosłym. Jest za mało wyborów terapeutycznych związanych z używaniem marihuany przez chorych na schizofrenię lub z psychozami rozwijającymi się u osób uzależnionych od marihuany. Leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji, szczególnie klozapina, wydają się najlepszym podejściem do leczenia psychoz towarzyszących nadużywaniu marihuany, a często wtórnych do niego. Potrzeba więcej badań, by rozwinąć właściwe i skuteczne leczenie uzależnienia od marihuany, zarówno występującego samodzielnie, jak i towarzyszącego psychozom i zaburzeniom psychotycznym.

Wprowadzenie

Czy marihuana jest niebezpieczna? To właściwe pytanie, biorąc pod uwagę szacowane 150 milionów osób na świecie rocznie, palących lub spożywających liście marihuany.¹ W wielu kręgach z powodu związku z rytuałami kulturowymi i religijnymi marihuana jest postrzegana jako substancja nieszkodliwa, również dlatego, że inaczej niż alkohol, kokaina czy heroina, rzadko prowadzi do znalezienia się bez środków do życia. Takie postrzeżenie zmienia się. W 1997 roku Tanda i wsp.² opisali zwiększanie przez marihuanę uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym, podobne do działania innych nadużywanych substancji. Co więcej, obecnie wiadomo, że marihuana cechuje się o wiele silniejszym działaniem, co prowadzi do rozpoznawania zespołu odstawiennego, charakteryzującego się drażliwością, niepokojem, bezsennością, jadłowstrętem i agresywnością, które mogą trwać do kilku tygodni po zaprzestaniu jej używania.³ Palenie marihuany, podobnie jak palenie tytoniu, zwiększa również ryzyko wystąpienia raka płuc

u młodych dorosłych.⁴ W odniesieniu do zdrowia psychicznego u osób z grupy ryzyka opisuje się związane z używaniem marihuany zaburzenia psychotyczne,⁵ podobnie jak zaostrzenia objawów psychotycznych u osób z zaburzeniami psychotycznymi. Temu ostatniemu zagadnieniu będzie poświęcony niniejszy artykuł, w którym dokonano przeglądu dowodów, omówiono objawy kliniczne mogące wskazywać na zwiększone ryzyko psychozy wynikającej z używania marihuany i przedstawiono dostępne możliwości terapeutyczne.

Przegląd dowodów wiążących marihuanę z psychozami

Wydaje się, że marihuany używają coraz młodsze osoby. Zgodnie z wynikami badania SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych w latach 2002–2003, 90,8 miliona dorosłych w wieku ≥ 18 lat (42,9%) użyło marihuany co najmniej raz w życiu. Wśród nich 2,1% zgłaszało pierw-

Dr Raby, assistant clinical professor of psychiatry, Columbia University, New York City.

Dr Raby nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

W tym artykule omówiono zastosowanie poza oficjalnymi wskazaniami następujących leków stosowanych w leczeniu współwystępującego nadużywania lub uzależnienia od marihuany i zaburzeń psychotycznych: bupropionu, dronabinolu i nefazodonu.

Adres od korespondencji: Wilfrid Noël Raby, MD, PhD, Division on Substance Abuse, Unit 66, New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Dr, New York, NY, 10032, Stany Zjednoczone; e-mail: rabywil@pi.cpmc.columbia.edu.

szce użycie przed 12 r. z., 52,7% między 12 a 17 r.z., a 45,2% w wieku ≥ 18 lat.⁶ W tym samym badaniu 12,5% osób powyżej 18 r.z., które zgłosiły użycie marihuany, zaklasyfikowano do grupy z poważnym schorzeniem psychicznym występującym w minionym roku. Co więcej 21% dorosłych, którzy po raz pierwszy użyli marihuany w wieku poniżej 12 lat, zaklasyfikowano do grupy z poważnym schorzeniem psychicznym występującym w minionym roku, w przeciwieństwie do 10,5% tych, którzy użyli marihuany po raz pierwszy w wieku powyżej 18 lat. Wyniki amerykańskiego badania US National Epidemiological Catchment Area Study⁷ rygorystycznie odniesione do psychozy ujawniają, że prawdopodobieństwo wystąpienia objawów psychotycznych u osób palących codziennie marihuanę jest 2,4 razy wyższe niż u osób nieużywających jej codziennie, nawet po korektach uwzględniających zaburzenia psychiczne i czynniki społeczno-demograficzne.⁸ Tego rodzaju dane doprowadziły do podejrzeń, że marihuana może nie być tak nieszkodliwa jak przypuszczano wcześniej.

Dociekania dotyczące zaburzeń psychotycznych w artykule poprzedzono oceną, jak podatni na doświadczenie niektórych postaci psychoz są użytkownicy marihuany. Już od 1972 roku przypuszczano, że marihuana może powodować ostre psychozy.⁹ Zwykle skutki działania marihuany zależą od dawki. Łagodna intoksykacja wywołuje senność, euforię i wzmożoną percepcję sensoryczną, a ciężka intoksykacja prowadzi do zaburzeń koordynacji ruchowej, letargu i hipotensji ortostatycznej.¹⁰ Psychoza nie jest uważana za zwykły objaw używania marihuany. Na typ objawów pozytywnych (zaburzenia percepcji, myślenie magiczne lub urojenioawe) i negatywnych (aspołeczność, anhedonia), które mogą być wywołane używaniem marihuany, próbowano spojrzeć w badaniach przekrojowych w próbach nieklinicznych. Chociaż badania różnią się użytą metodologią, może z nich wynikać,¹¹⁻¹⁴ że użytkownicy marihuany są bardziej podatni na przejściowe objawy pozytywne psychozy. W jednym z badań¹⁵ wykazano także związek z objawami negatywnymi. Nie jest jasne, czy te objawy negatywne reprezentują rzeczywiste negatywne objawy psychozy, czy tzw. zespół amotywacyjny (obejmujący utratę zainteresowania, motywacji, upośledzenie sprawności i dokonań zawodowych), opisywany jako skutek podostrej, odwracalnej encefalopatii wywołanej przewlekłym używaniem marihuany.¹⁶ W przeglądzie randomizowanych badań niezwiązanych z zaburzeniami psychicznymi, oceniającym przeciwwymiotne działanie marihuany,¹⁷ wykazano że 6% pacjentów przyjmujących konopie doświadczało omamów, a 5% urojeń, co stanowiło działanie niespotykane przy innych ocenianych środkach przeciwwymiotnych. Wykorzystując do badania subiektywnych doświadczeń podczas codziennego

życia metodę zwaną Experience Sampling Method, opartą na ustrukturyzowanym dzienniczku samooceny, w której badany co trzy godziny przypomina się o dokonaniu obserwacji, Verdoux i wsp.¹⁸ wykazali, że w danym okresie 3-godzinnym prawdopodobieństwo odnotowania niezwykłych spostrzeżeń wzrastało, jeśli w okresie tym użyto marihuany, a nie użyto jej w poprzednim okresie 3-godzinnym. Jest to spójne z oceną czasu trwania farmakologicznych działań marihuany.¹⁹ Wraz z ciężkim nasileniem używania marihuany pojawiają się objawy hipomanii, pobudzenia, omamów słuchowych i zaburzeń myśli, które mają tendencję do znaczącego ustępowania po 5-7 dniach.²⁰ Można jednak zadać pytanie, czy związek między używaniem marihuany a doświadczeniami psychotycznymi rozciąga się także na zaburzenia psychotyczne. Dane z badań narodowych, takich jak przedstawione wcześniej badanie US National Epidemiological Catchment Area,⁷ wydają się potwierdzać taki związek. Zgodne z tymi wynikami są także dwa inne badania. Przeprowadzone w Australii badanie National Survey of Mental Health and Well Being ujawniło, że 12% osób z rozpoznaną schizofrenią spełnia także kryteria zależności od konopi zgodne z klasyfikacją ICD-10.²¹ Po uwzględnieniu innych czynników i kryteriów społeczno-demograficznych wykazano, że u osób uzależnionych od konopi rozpoznanie schizofrenii jest blisko trzykrotnie bardziej prawdopodobne w porównaniu z grupą bez rozpoznanego uzależnienia.²² W Holandii używanie marihuany było bardziej rozpowszechnione wśród osób z psychozą (15,3%) niż wśród osób bez psychozy (7,7%).²³ Wszystkie wyniki te potwierdzają związek marihuany nie tylko z przemijającą psychozą, lecz również z rozwojem zaburzeń psychotycznych, jednak nie pozwalają odpowiedzieć na pytanie o to, czy należy obawiać się, że używanie marihuany może wywoływać psychozę.

Zagadnienie przyczynowości jest szczególnie trudne wobec wielości czynników etiologicznych takich zaburzeń jak psychoza. Znalezienie przyczyny wymaga ustalenia trzech czynników: związku (asocjacja omówiona wyżej), orientacji w czasie i kierunkowości działania.²⁴ Dwa ostatnie można dokładnie ocenić tylko w badaniach prospektywnych, w których wybierana jest grupa do oceny ryzyka (używanie marihuany) i obserwowana w celu oceny, jak silne jest ryzyko wywołania potencjalnej choroby (zaburzenia psychicznego).

Przyjrzymy się dwóm kluczowym badaniom prospektywnym: badaniu Swedish Conscript Cohort^{25,26} oraz Dunedin z Nowej Zelandii.²⁷ W badaniu szwedzkim oceniano kohortę 50 087 poborowych i odnaleziono relację dawka-odpowiedź między używaniem marihuany w wieku 18 lat a rozpoznaniem schizofrenii. Wśród osób, które opisywały siebie jako „często używające” (>50 użyć w ciągu

życia), prawdopodobieństwo rozwoju schizofrenii po 15 latach (po uwzględnieniu istniejących uprzednio psychoz) było 2,3 razy wyższe niż wśród osób nieużywających marihuany.²⁵ Po wydłużeniu analizy do 27 lat u osób intensywnie używających ryzyko rozpoznania schizofrenii było 6,7 razy wyższe w porównaniu z osobami nieużywającymi, po uwzględnieniu stosowania substancji innych niż marihuana, niskiego ilorazu inteligencji oraz osobowości społecznej, między innymi czynnikami.²⁶ Ograniczenie analizy do 5-letniego okna po ukończeniu 18 lat w celu zbadania, czy używanie konopi może być skutkiem psychozy prodromalnej, nie zmieniło tych współczynników ryzyka, prowadząc autorów do stwierdzenia, że uzyskane przez nich wyniki są „spójne ze związkiem przyczynowym między używaniem konopi a schizofrenią”.²⁶

Prodromalna faza schizofrenii cechuje się stopniowymi, lecz głębokimi zmianami zachowania, postrzegania i funkcji poznawczych, nawiązując pytanie, czy używanie marihuany może być raczej skutkiem rozwijającej się psychozy niż jej przyczyną. Choć małe w porównaniu do badania szwedzkiego, badanie Dunedin²⁷ zapewnia wgląd w to zagadnienie, oceniając kohortę 1037 osób urodzonych w Dunedin w Nowej Zelandii w latach 1972-73, z których 96% obserwowano nadal w wieku 26 lat. Zbierane dane obejmowały informacje dotyczące opisywanych przez uczestników objawów psychotycznych w wieku 11 lat, przed rozpoczęciem używania marihuany oraz używania marihuany w wieku 15 i 18 lat. Oceniano spełnianie kryteriów DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, wydanie czwarte)²⁸ przez wszystkie osoby w wieku 26 lat, pozwalając badaczom na odnotowanie kontinuum obecności objawów psychotycznych lub na formalne rozpoznanie psychozy. Wykluczono objawy psychotyczne wynikające z używania alkoholu lub innych substancji. Używanie konopi przez osoby w wieku 15 i 18 lat wiązało się z wyższymi odsetkami występowania psychozy w wieku 26 lat w porównaniu z osobami, które nie używały konopi, nawet po uwzględnieniu doświadczeń psychotycznych poprzedzających używanie marihuany. Istotnym czynnikiem był wiek pierwszego użycia marihuany: u 10,3% osób, które używały marihuany w wieku 15 lat, rozpoznano zaburzenie o postaci schizofrenii w wieku 26 lat, w porównaniu z 3% osób z grupy kontrolnej. Ryzyko rozwoju zaburzenia o postaci schizofrenii w wieku dorosłym pozostało zwiększone po uwzględnieniu doświadczeń psychotycznych w wieku 11 lat z ilorazem szans 3,1. Używanie marihuany w wieku 15 lat nie było czynnikiem prognostycznym depresji w wieku 26 lat, a używanie innych substancji nie wiązało się z ryzykiem rozwoju zaburzeń o postaci schizofrenii przewidywanym ryzyko związane z używaniem

marihuany. Z początkiem używania marihuany między 15 a 18 r. ż. związane było podwyższone ryzyko rozwoju zaburzeń o postaci schizofrenii, jednak tylko wtedy, gdy poprzedzone było doświadczeniami psychotycznymi w wieku 11 lat. Badanie to potwierdziło spostrzeżenie, że używanie marihuany przez nastolatków jest czynnikiem ryzyka rozwoju schizofrenii w późniejszym wieku, szczególnie jeśli używali jej we wczesnym wieku, co sugeruje zarówno związek czasowy, jak i kierunkowość między wczesnym używaniem marihuany a schizofrenią. Zagadnienie wieku może być szczególnie istotne do 15 r. ż., ponieważ rozwijający się mózg może być szczególnie podatny na przypuszczalne troficzne i neurobiologiczne działanie marihuany, na które zgromadzono coraz więcej dowodów.²⁹⁻³¹

Od czasu przeprowadzenia badania Dunedin inne badania i przeglądy potwierdziły jego wyniki. Semple i wsp.³² przeprowadzili metaanalizę, w której wykazali związek między wczesną ekspozycją na marihuanę a psychozą (iloraz szans 2-9), co doprowadziło ich do wniosku, że wczesne używanie marihuany jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju psychozy i zaburzeń psychotycznych. Arendt i wsp.³³ opisali grupę 535 pacjentów, u których rozpoznano zaburzenie psychotyczne związane z używaniem marihuany, i wykazali, że u 47% badanych po roku rozpoznano schizofrenię. Ferdinand i wsp.³⁴ po 14-letnim badaniu obserwacyjnym 1580 osób w wieku 4-16 w chwili rozpoczęcia badania stwierdzili, że występuje swoisty związek między używaniem marihuany a psychozą, niezależny od innych postaci psychopatologii. Na podstawie narodowego badania próby populacyjnej 2 milionów osób autorzy wnioskują, że psychoza wywołana używaniem marihuany może być raczej wczesną oznaką schizofrenii niż odrębną formą psychozy.³⁵ U osób z objawami prodromalnymi schizofrenii marihuana podczas jej używania i krótko po nim zwiększała nasilenie i częstość objawów psychotycznych, szczególnie omamów.³⁶ Prowadzi to autorów do rozważenia możliwości pogarszania przez używanie marihuany objawów prodromalnych i zwiększania prawdopodobieństwa rozwoju schizofrenii u młodzieży z grupy ryzyka. Dyspozycje genetyczne mogą zwiększyć to ryzyko. W badaniu przeprowadzonym w kohorcie z Dunedin Caspi i wsp.³⁷ wykazali zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń o postaci schizofrenii po używaniu marihuany w okresie dojrzewania u osób z czynnościowym polimorfizmem genu COMT (O-metylotransferazy katecholowej) w porównaniu z osobami bez tego polimorfizmu. Odnaleziono podobne dowody dla polimorfizmu receptora kanabinoidowego (CB1).³⁸ Takie czynniki genetyczne mogą wpływać na przyszłe ryzyko schizofrenii przez interakcje z innymi potencjalnymi czynnikiem ryzyka. Na przy-

kład coraz więcej dowodów wskazuje na dysregulację endogennego kanabinoidu, anandamidu, u chorych na schizofrenię. Stężenie anandamidu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym jest podwyższone podczas zaostrzeń psychozy i ustępuje po leczeniu (rycina).^{10,39-41} Dlatego egzogenne kanabinoidy mogą pogarszać uprzednio istniejące stany, co może zwiększać ryzyko rozwoju schizofrenii u części osób przyjmujących marihuanę.

Co może uczynić klinicysta z coraz liczniejszymi dowodami wpływu używania marihuany, szczególnie przez osoby w młodym wieku, na wzrost ryzyka rozwoju schizofrenii u dorosłych? W następnej części artykułu opisano kliniczne podejście mogące pomóc pacjentom w kwestii związanego z używaniem marihuany ryzyka rozwoju zaburzenia psychotycznego.

Kliniczne podejście do poradnictwa dla pacjentów

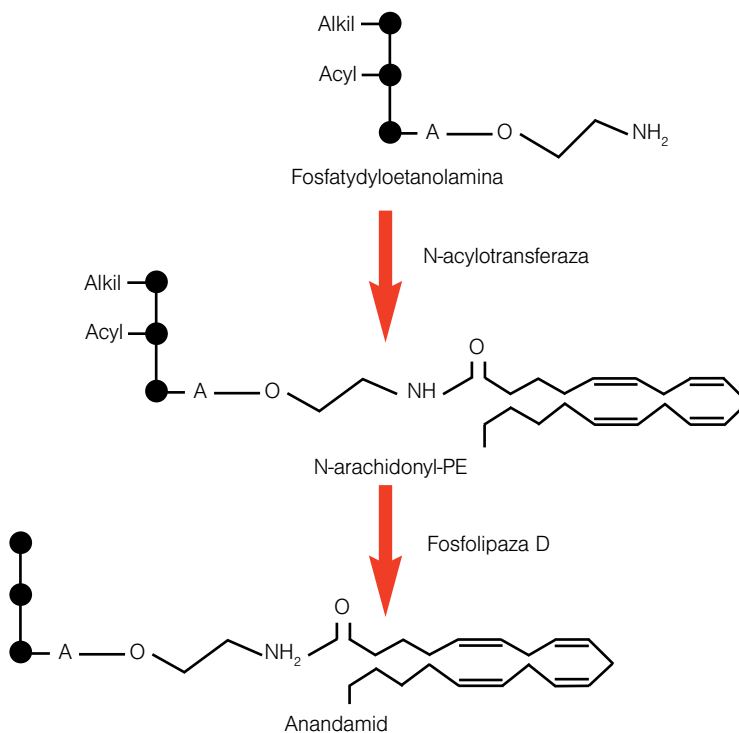
Biorąc pod uwagę rozpowszechnienie używania marihuany, należy stwierdzić, że psychiatrzy i klinicyści będą mieć do czynienia z osobami palącymi marihuanę. Na początku ważne jest nie tylko, by wiedzieć, jakich substancji pa-

cient używał lub używa obecnie (w tym przypadku marihuany), ale użyteczne jest także zapytanie o doświadczenia podczas palenia marihuany. Zazwyczaj po łagodnej intoksykacji mamy do czynienia z sennością, euforią, zwiększoną świadomością sensoryczną i zmienioną percepcją czasu. Umiarkowana intoksykacja może wiązać się z pogorszeniem pamięci, depersonalizacją i zmianami nastroju. Ciężka intoksykacja może prowadzić do zaburzeń koordynacji ruchowej, letargu, splątania mowy i hipotonii ortostatycznej. Są to zwykle objawy używania marihuany. Osoby, które w spójny sposób doświadczają tych objawów, mogą palić marihuanę przez lata, co prawdopodobnie skutkuje nasilającym się spadkiem motywacji i bistości umysłu i zastojem w obszarze rozwoju osobistego i zawodowego. To te ostatnie objawy skłaniają zwykle pacjentów do poszukiwania leczenia. Dla pozostałych, którzy mogą być nieświadomi większego ryzyka rozwoju psychozy, doświadczenie korzystania z marihuany wydaje się odmienne.

Zachęca się lekarzy do poszukiwania objawów, mogących różnić się od zwykłych skutków przyjmowania marihuany, wymienionych wyżej. Po pierwszym użyciu marihuany lub jakiś czas później część pacjentów może doświad-

RYCINA

Synteza endogennych kanabinoidów (anandamid) ze składników fosfolipidowych błony komórkowej



Alkil – CH₃-, Acyl – CH₃-(CH₂)_n-, P – fosfor; O – tlen; N – azot; H – wodór; PE – fosfatydyloetanolamina

Raby WN. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 4. 2009.

czać dysforii, niepokoju, uogólnionego lęku, napadów paniki, urojeń i czasami omamów (tabela). W większości przypadków takie objawy psychiczne wywołane użyciem marihuany, jak napady ataków paniki, pobudzenie czy urojenia prześladowcze, są przemijające.^{5,42} Choć wydaje się, że nie ma w piśmiennictwie doniesień mówiących o tym, jak tego typu wczesne objawy mogłyby zapowiadać rozwój przyszłej psychozy, objawy te mogą stanowić wczesny sygnał ostrzegawczy. Zgodnie z doświadczeniem autora niniejszego artykułu, pałący marihuaną pacjenci z tego typu objawami często mają dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby psychicznej, czy to depresji, czy choroby dwubiegunowej, zaburzeń lękowych czy też schizofrenii. Wciąż nie jest jasne, jak tego typu ryzyko rodzinne wpływa na prawdopodobieństwo rozwoju zaburzenia psychiatrycznego po używaniu marihuany. Niemniej autor zna pacjentów, u których występowały takie odbiegające od normy objawy po używaniu marihuany i u których doszło do rozwoju zaburzenia psychiatrycznego związanego z niezaniechaniem w porę jej używania. W świetle istniejących dowodów najbardziej konserwatywne stanowisko nakazuje stwierdzić, że objawy odbiegające od typowych skutków używania marihuany mogą sygnalizować poważne niebezpieczeństwo dla zdrowia psychicznego związane z dalszym używaniem marihuany, choć nie ma ku temu jednoznacznych dowodów. Obecny stan finansowania opieki klinicznej nie pozwala na wykonywanie pomocniczych testów, które mogłyby ustalić to ryzyko, takich jak badania genetyczne w kierunku polimorfizmu genów kodujących COMT lub receptor CB1.

Leczenie psychozy związanej z marihuaną

W porównaniu z psychozą niezwiązaną z używaniem marihuany psychoza z towarzyszącym używaniem marihuany stanowi pro-

blem trudniejszy do leczenia. W ustabilizowanej schizofrenii nadużywanie marihuany lub innej substancji prowadzi do gorszego przestrzegania zaleconego leczenia⁴³ oraz do częstszych nawrotów objawów,⁴⁴ przemocy,⁴⁵ wiktylizacji (na przykład zgody na przemycanie narkotyków),⁴⁶ hospitalizacji⁴⁷ i samobójstw.⁴⁸ Podkreśla to wagę problemu i znaczenie rozwoju skutecznego leczenia. Przed przejściem do możliwych do zastosowania leków specjalnej uwagi wymaga kontekst leczenia. Programy łączące doradztwo związane z uzależnieniem, wsparcie psychospołeczne dla osoby z chorobą psychiczną oraz farmakoterapię zapewniają ciągłość i wszechstronność, która może zwiększać prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego. Na zwiększenie prawdopodobieństwa sukcesu wpływa uwzględnienie podejścia poznawczo-behawioralnego i motywacyjnego.^{44,49-51} Do dalszego zwiększenia tego prawdopodobieństwa przyczyniają się takie elementy jak uwarunkowywanie, gdzie abstynencja jest nagradzana małymi bonusami.⁵² W przypadku najbardziej opornych pacjentów należy rozważyć długoterminowy pobyt w ośrodku terapeutycznym,⁵³ jednak w wielu klinikach brakuje wyposażenia do udzielania takich wszechstronnych świadczeń. Pozostaje jeszcze wiele do zrobienia w celu upowszechnienia takich świadczeń.

Jest niewiele zaleceń dotyczących leczenia farmakologicznego współwystępującego nadużywania lub uzależnienia od marihuany i zaburzeń psychiatrycznych. Jeśli chodzi o samo uzależnienie od marihuany, rimonabant, antagonistą receptora kanabinoidowego, wydaje się obiecujący w badaniach zmian zachowania związanego z poszukiwaniem marihuany prowadzonych obecnie wśród naczelných.⁵⁴ Opisano skuteczność małych dawek naltreksonu (12 mg) w zmniejszaniu działania marihuany, co może być obiecujące u pacjentów ze schizofrenią.⁵⁵ Nefazodon, buspiron i dronabinol

również wydają się obiecujące w zmniejszaniu objawów odstawienia marihuany.⁵⁶ Są to jednak niedawno rozpoczęte badania i możliwość zastosowania tych leków u pacjentów ze schizofrenią i uzależnieniem od marihuany musi być wyjaśniona. Ponieważ w każdej próbie leczenia tych pacjentów pod uwagę musi być wzięta psychoza, leki psychiatryczne odgrywają ważną rolę w próbach leczenia psychozy i współistniejącego uzależnienia.

Wydaje się, że leki pierwszej generacji mają małe znaczenie w leczeniu zaburzeń związanych z nadużywaniem konopi, co więcej, istnieją doniesienia dotyczące możliwości zastrzania przez nie nadużywania substancji.⁵⁷ Starsze leki przeciwpsychotyczne, szczególnie silni antagoniści dopaminy, mogą dalej zakłócać już rozregulowane – zarówno w przebiegu schizofrenii,⁵⁸ jak i uzależnień⁵⁹ – dopaminowe szlaki mezo-kortykolimbiczne. Używanie marihuany i innych substancji może bardzo dobrze uśmierzać kluczowe deficyty u pacjentów ze schizofrenią, choć może zaostrzać objawy psychiatryczne.^{60,61} Buckley i wsp.⁶² opisali w wynikach 6-miesięcznego badania z kłozapiną podobną odpowiedź na leczenie schizofrenii wśród osób stosujących i niestosujących używek. Interesujące są także wyniki programów podwójnej diagnozy. U 36 spośród 151 pacjentów ze schizofrenią leczonych kłozapiną odsetki remisji stosowania konopi i alkoholu wynosiły od 67 do 79%, w porównaniu do 34% dla pozostałych pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi pierwszej generacji.⁶³ Podczas 10-letniego okresu obserwacji tej populacji wykazano, że wśród pacjentów ze schizofrenią leczonych kłozapiną pozostających w remisji ryzyko nawrotu w następnym roku wyniosło 8% w porównaniu z 40% ryzykiem w populacji pacjentów leczonych typowym lekiem przeciwpsychotycznym.⁶⁴ Wyniki były bardziej niejednoznaczne w przypadku innych leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji.⁶⁵ Na podstawie dostępnego piśmiennictwa oraz zdaniem autora (który leczył wielu pacjentów z psychozami związanymi z używaniem marihuany) leki te, szczególnie kłozapina, wydają się stanowić najlepsze podejście do leczenia psychoz związanych z używaniem marihuany. W dostępnym piśmiennictwie da się odnaleźć opisy nielicznych leków odpowiednich dla osób z rozwijającą się psychozą związaną z używaniem marihuany. Autor niniejszego artykułu ustalił, że kłozapina, olanzapina i aripiprazol są najbardziej użyteczne dla pacjentów niespełniających jeszcze kryteriów schizofrenii ani innego zaburzenia psychiatrycznego.

Podsumowanie

Nadal bardzo brakuje możliwości terapeutycznych dla pacjentów ze schizofrenią uzależnionych od marihuany lub z psychozami związanymi z używaniem marihuany. Dzieje

TABELA

Oznaki i objawy związane z używaniem marihuany, które mogą wskazywać na przyszłe ryzyko rozwoju psychozy

Objawy odstawienne marihuany	Nieprzyjemne objawy związane z używaniem marihuany
<ul style="list-style-type: none"> • Drażliwość • Bezsenna • Jądlowstręt • Niepokój • Agresywność 	<ul style="list-style-type: none"> • Lęk • Strach • Objawy napadów paniki • Podejrzliwość i urojenia • Omamy (wzrokowe, słuchowe)

Nieprawidłowe objawy zwykle ujawniają się wcześniej w trakcie używania marihuany, albo po pierwszym jej użyciu, albo po używaniu trwającym przez jakiś czas. Odróżnia się je od oznak i objawów odstawienia mogących rozwinąć się po nagłym zaprzestaniu palenia marihuany już po rozwinięciu się uzależnienia.

Raby WN. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 4. 2009.

się tak, mimo że nadużywanie marihuany stanowi poważny problem zdrowia publicznego, mimo ciężarów związanych z upośledzeniem wywoływanych przez schizofrenię i mimo coraz powszechniejszej zgody na to, że używanie marihuany – szczególnie przez osoby w młodym wieku – może prowadzić do zaburzeń psychotycznych w wieku dorosłym.⁶⁶ Żadna z opcji terapeutycznych nie spełni oczekiwań bez zapewnienia właściwego środowiska wspierającego i psychoterapeutycznego. Choć leki takie jak naltrekson lub rimonabant mogą mieć zastosowanie w leczeniu uzależnienia od marihuany u chorych na schizofrenię, jako że mniej prawdopodobne jest, by zaostrzyły przebieg psychozy, muszą one być przebadane. Jak dotąd najbardziej obiecująca w łagodzeniu psychozy i uzależnienia jest klozapina zarówno u osób ze schizofrenią, jak i początkowym stadium psychozy wynikającej z używania marihuany. Trudności związane ze stosowaniem klozapiny zmniejszyły poziom jej akceptacji przez pacjentów i nadal stanowią największą przeszkodę dla jej powszechniejszego stosowania. Poszukiwane są alternatywy klozapiny zachowujące jej korzyści i pozbawione poważnych niedogodności. Potrzeba dużo więcej wysiłków do rozwiązania problemów związanych z psychozami wynikającymi z używania marihuany, szczególnie w świetle ryzyka rozwoju poważnych zaburzeń psychicznych, jakie stwarza używanie marihuany przez młodzież. Wczesna interwencja mająca na celu zaprze-

stanie używania marihuany, spójna z ogólnymi działaniami dotyczącymi leków, musi pozostać priorytetem zdrowia publicznego i może stanowić unikalny i znaczący sposób prewencji w celu zachowania dobrego zdrowia psychicznego osób z grupy ryzyka.

Piśmiennictwo

1. Global Illicit Drug Trends 2002. New York, NY: United Nations Office for Drug Control and Crime Prevention; 2002.
2. Tanda G, Pontieri FE, Di Chiara G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu-1 opioid receptor mechanism. *Science*. 1997; 276 (5321): 2048-2050.
3. Budney AJ, Moore BA, Vandrey RG, Hughes JR. The time course and significance of cannabis withdrawal. *J Abnorm Psychol*. 2003; 112 (3): 393-402.
4. Aldington S, Harwood M, Cox B, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case-controlled study. *Eur Respir J*. 2008; 31 (2): 280-286.
5. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004; 84: 110-117.
6. SAMHSA. Office of Applied Studies. The NSDUH Report: Age at First Use of Marijuana and Past Year Serious Mental Illness. Available at: <http://oas.samhsa.gov/2k5/MJageSMI/MJageSMI.cf>. Accessed February 26, 2009.
7. Robins LN, Regier DA. Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. New York, NY: *The Free Press*; 1991.
8. Tien AY, Anthony JC. Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis*. 1990; 178 (8): 473-480.
9. Halikas JA, Goodwin DW, Guze SB. Marijuana use and psychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1972; 27 (2): 162-165.
10. Emrich HM, Leweke FM, Schneider U. Towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia: cognitive impairment due to dysregulation of the endogenous cannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56 (4): 803-807.
11. Williams JH, Wellman NA, Rawlins JN. Cannabis use correlates with schizotypy in healthy people. *Addiction*. 1996; 91 (6): 869-877.
12. Kwapił TR. A longitudinal study of drug and alcohol use by psychosis-prone and impulsive-nonconforming individuals. *J Abnorm Psychol*. 1996; 105 (1): 114-123.
13. Skosnick PD, Spatz-Glen L, Parks S. Cannabis use is associated with schizotypy and attentional disinhibition. *Schizophr Res*. 2001; 48 (1): 83-92.
14. Nunn J, Rizza F, Peters ER. The incidence of schizotypy among cannabis and alcohol users. *J Nerv Ment Dis*. 2001; 189 (11): 741-748.
15. Verdoux H, Sorbara F, Gindre C, Swenden D, van Os J. Cannabis and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female students. *Schizophr Res*. 2003; 59 (1): 77-84.
16. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 116-122.
17. Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 323 (7303): 16-21.
18. Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen J. Effects of cannabis use and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med*. 2003; 33 (1): 23-32.
19. Ashton C. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 101-106.
20. Hall W, Degenhardt L. Is there a specific „cannabis psychosis”? In: Murray R, Castle D, eds. *Marijuana and Madness*. New York, NY: *Cambridge University Press*; 2004: 89-100.
21. International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems. 10th rev. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
22. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and psychosis: a review of clinical and epidemiological evidence. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000; 34 (1): 26-34.
23. Van Os J, Bak M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal populationbased study. *Am J Epidemiol*. 2002; 156 (4): 319-327.

24. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1991; 133 (7): 635-648.
25. Andreasson S, Allebeck P, Engstrom A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia: a longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet*. 1987; 2 (8574): 1483-1485.
26. Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self-reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia: further analysis of the 1969 Swedish conscript cohort. *BMJ*. 2002; 325 (7374): 1199-1201.
27. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*. 2002; 325 (7374): 1212-1213.
28. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: *American Psychiatric Association*; 1994.
29. Pistis M, Perra S, Pillolla G, Melis M, Muntoni AL, Gesa GL. Adolescent exposure to cannabinoids induces long-lasting changes in the response to drugs of abuse in rat midbrain dopamine neurons. *Biol Psychiatry*. 2004; 56 (2): 86-94.
30. Schneider, M. Puberty as a highly vulnerable developmental period for the consequences of cannabis exposure. *Addict Biol*. 2008; 13 (2): 253-263.
31. Psychoyos D, Hungund B, Cooper T, Finnell RH. A cannabinoid analogue of delta (9)-tetrahydrocannabinol disrupts neural development in chick. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2008; 83 (5): 477-488.
32. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005; 19 (2): 187-194.
33. Arendt M, Rosenberg R, Foldager L, Perto G, Munk-Jorgensen P. Cannabis-induced psychosis and subsequent schizophrenia spectrum disorders: follow-up study of 535 incident cases. *Br J Psychiatry*. 2005; 187: 510-515.
34. Ferdinand RF, van der Ende J, Bongers I, Selten JP, Huizink A, Verhulst FC. Cannabis-psychosis pathway independent of other types of psychopathology. *Schizophr Res*. 2005; 79 (2-3): 289-295.
35. Arendt M, Mortensen PB, Rosenberg R, Pedersen CB, Waltoft BL. Familial predisposition for psychiatric disorder: comparison of subjects treated for cannabis-induced psychosis and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65 (11): 1269-1274.
36. Corcoran CM, Kimhy D, Stanford A, et al. Temporal association of cannabis use with symptoms in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2008; 106 (2-3): 286-293.
37. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene x environment interaction. *Biol Psychiatry*. 2005; 57 (10): 1117-1127.
38. Agrawal A, Wetherill L, Dick DM, et al. Evidence for association between polymorphisms in the cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene and cannabis dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Nov 14 [epub ahead of print].
39. De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, Daniele F, Fezza F, Di Marzo V. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia. *Lipids Health Dis*. 2003; 2: 5.
40. Leweke FM, Giuffrida A, Wurster U, Emrich HM, Piomelli D. Elevated endogenous cannabinoid in schizophrenia. *Neuroreport*. 1999; 10 (8): 1665-1669.
41. Giuffrida A, Leweke FM, Gerth CW, et al. Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29 (11): 2108-2114.
42. Zvolensky MJ, Lewinsohn, P, Bernstein A, et al. Prospective association between cannabis use, abuse, and dependence and panic attacks and disorder. *J Psychiatr Res*. 2008; 42 (12): 1017-1023.
43. Owen RR, Fischer EP, Booth BM, Cuffel BJ. Medication noncompliance and substance abuse among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 1996; 47 (8): 853-858.
44. Swartz MS, Wagner HR, Swanson JW, et al. Substance use in persons with schizophrenia: baseline prevalence and correlates from the NIMH CATIE study. *J Nerv Mental Dis*. 2006; 194 (3): 164-172.
45. Abram KM, Teplin LA. Co-occurring disorders among mentally ill jail detainees. Implications for public policy. *Am Psychol*. 1991; 46 (10): 1036-1045.
46. Goodman LA, Salyers MP, Mueser KT, et al. Recent victimization in women and men with severe mental illness: prevalence and correlates. *J Trauma Stress*. 2001; 14 (4): 615-632.
47. Drake RE, Mueser KT, Brunette MF, McHugo GJ. A review of treatments for people with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Psychiatr Rehabil J*. 2004; 27 (4): 360-374.
48. Potvin S, Stip E, Roy JY. Clozapine, quetiapine, and olanzapine among addicted schizophrenic patients: towards testable hypotheses. *Int Clin Psychopharmacol*. 2003; 18 (3): 121-132.
49. Mueser KT, Noordsy D, Drake RE, Fox M. Integrated Treatment for Dual Disorders: A Guide to Effective Practice. *New York, NY: Guilford Press*; 2003.
50. Bellack AS, Bennett ME, Gearon JS, Brown CH, Yang Y. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse with people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (4): 426-432.
51. Weiss RD, Griffin ML, Kolodziej ME, et al. A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (1): 100-1007.
52. Drebing CE, Van Ormer EA, Krebs C, et al. The impact of enhanced incentives on vocational rehabilitation outcomes in dually diagnosed veterans. *J Appl Behav Anal*. 2005; 38 (3): 359-372.
53. Brunette MF, Mueser KT, Drake RE. A review of research on residential programs for people with severe mental illness and co-occurring substance use disorders. *Drug Alcohol Rev*. 2004; 23 (4): 471-481.
54. Justinova Z, Munzar P, Panlilio IV, et al. Blockade of THC-seeking behavior and relapse in monkeys by the cannabinoid CB (1)-receptor antagonist rimonabant. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33 (12): 2870-2877.
55. Haney M. Opioid antagonism of cannabinoid effects: differences between marijuana smokers and nonmarijuana smokers. *Neuropsychopharmacology*. 2007; 32 (6): 1391-1403.
56. Elkashef A, Vocci F, Huestis M, et al. Marijuana neurobiology and treatment. *Subst Abuse*. 2008; 29 (3): 17-29.
57. Brady K, Anton R, Ballenger JC, Lydiard RB, Adinoff B, Selander J. Cocaine abuse among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1990; 147 (9): 1164-1167.
58. Svensson TH, Mathé JM, Andersson JL, Nomikos GG, Hildebrand BE, Marcus M. Mode of action of atypical neuroleptic in relation to the phencyclidine model of schizophrenia: role of 5-HT2 receptor and alpha-1 adrenoceptor antagonism. *J Clin Psychopharmacol*. 2005; 15 (1 suppl 1): 11S-18S. Erratum in: *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15 (2): 154.
59. Raby WN, Levin, FR, Nunes EV. Pharmacological treatment of substance abuse disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Maj M, eds. *Psychiatry*. 3rd ed. West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2008: 2390-2412.
60. Green AI, Zimmet SV, Strous RD, Schildkraut JJ. Clozapine for co morbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? *Harvard Rev Psychiatry*. 1999; 6 (6): 287-296.
61. Roth RM, Brunette MF, Green AI. Treatment of substance use disorders in schizophrenia: a unifying neurobiological mechanism? *Curr Psychiatry Rep*. 2005; 7 (4): 283-291.
62. Buckley P, Thompson P, Way L, Meltzer HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry*. 1994; 151 (3): 385-389.
63. Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2000; 26 (2): 441-449.
64. Brunette M, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green AI. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006; 32 (4): 637-643.
65. Green AI, Noordsy DL, Brunette MF, O'Keefe C. Substance abuse and schizophrenia: pharmacotherapeutic interventions. *J Subst Abuse Treat*. 2008; 34 (1): 61-71.
66. Bodkin LL, Singh A, Corcoran C. Cannabis as a risk factor for psychosis in vulnerable teens: implications for treatment. *Primary Psychiatry*. 2008; 15 (1): 51-57.