

# Ketamina a uzależnienie

Stephen Ross, MD

## Ocena potrzeb:

Ketamina była postrzegana jako substancja, która może być nadużywana. Możliwość jej wykorzystania jako leku w terapii uzależnień nie jest dobrze znana, mimo danych, z których wynika, że mogłaby okazać się skuteczna w tym zastosowaniu. Celem tego artykułu jest omówienie tego zjawiska i wypełnienie luki w tej dziedzinie psychiatrii uzależnień.

## Cele szkoleniowe:

- Wyliczenie zarejestrowanych i innych aktualnych wskazań do stosowania ketaminy w Stanach Zjednoczonych.
- Wyliczenie znanych biologicznych mechanizmów działania ketaminy.
- Zrozumienie potencjalnych mechanizmów działania, które powodują uzależnienie i wyjaśniają potencjalne przeciwuzależniające właściwości ketaminy.

## Streszczenie

*Ketamina jest lekiem zaliczanym do grupy III (w klasyfikacji według ryzyka nadużywania i uzależnienia), z dobrze poznanym profilem bezpieczeństwa. Od prawie 40 lat była często stosowana jako lek anestezjologiczny. Od dawna opisywano możliwość nadużywania ketaminy, która stała się jednym z narkotyków, wykorzystywanym przez nastolatków i młodych dorosłych na różnego rodzaju imprezach. Ketamina jest substancją spokrewnioną z fencyklidyną i działa jako niekompetycyjny antagonistą N-metylo-D-asparagianu (NMDA). W złożonym i nie do końca poznanym procesie antagonizm NMDA zwiększa stężenie dopaminy w okolicach związanych z układem nagrody, np. jądrze brzusznej nakrywki i jądrze dwuznacznym. Niezależnie od potencjału uzależniającego, są dowody przemawiające za tym, że ketamina może mieć właściwości przeciwuzależniające uzależnieniom, kiedy jest stosowana jako uzupełnienie psychoterapii wykorzystującej zdolność tej substancji do wywoływania zorientowanych spirytualnie odmiennych stanów świadomości. Technika ta była wykorzystywana u osób uzależnionych od alkoholu i opioidów. Właściwości przeciwuzależnieniowe ketaminy można zrozumieć przez przyjrzenie się modelom biologicznym i psycho-spirytualnym*

## Wprowadzenie

Ketamina jest często stosowanym, bezpiecznym, skutecznym i dobrze znanym lekiem anestezjologicznym, dostępnym od prawie 40 lat i w Stanach Zjednoczonych zaliczanym do III grupy leków w klasyfikacji zależnej od potencjału uzależniającego. Od czasu odkrycia i wprowadzenia do stosowania ketamina była znana jako substancja, która może być nadużywana. Ostatnio jest znana jako „narkotyk klubowy” stosowany przeważnie przez nastolatków, młodych dorosłych i gejów podczas subkulturowych imprez tanecznych (raves, circuit parties).<sup>1</sup> Ketamina jest uważana przede wszystkim za lek, który może być nadużywany, jednak powoli znajduje sobie miejsce również wśród leków stosowanych w farmakoterapii uzależnień jako uzupełnienie psychoterapii. Możliwość wywoływania przez nią odmiennych stanów świadomości i właściwości halucynogenne były z powodzeniem wykorzystywane do utrzymywania trzeźwości u osób uzależ-

nionych, głównie w Rosji.<sup>2</sup> Cenne byłoby zrozumienie tego z pozoru sprzecznego zjawiska. Można to osiągnąć przez analizę modeli przyczynowych biologicznych i psychologiczno-duchowych. W artykule przedstawiono krótki historyczny przegląd badań i zastosowań ketaminy w różnych chorobach somatycznych i psychicznych. Omówiono także potencjał uzależniający ketaminy, z uwzględnieniem mechanizmów biologicznych, jak również możliwe właściwości przeciwuzależnieniowe tego leku związane z biologicznymi i psychologiczno-duchowymi mechanizmami działania.

## Przegląd badań i aktualnych praktyk dotyczących stosowania ketaminy

Ketaminę zsyntetyzował amerykański chemik Calvin Stevens w 1962 roku na Uniwersytecie w Michigan i była wykorzystywana jako nowy środek anestezjologiczny, po tym,

Dr Ross, assistant professor of psychiatry, director, Division of Alcoholism and Drug Abuse, Bellevue Hospital, associate director for education, New York University School of Medicine, New York City

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

Adres do korespondencji: Stephen Ross, MD, 104 E 40th St, Suite 802, New York, NY, 10016, Stany Zjednoczone; e-mail: stephen.ross@nyumc.org.

jak stwierdzono, że fencyklidyna (PCP), która również była wykorzystywana w anestezjologii, charakteryzuje się zbyt silnym potencjałem psychozogenym.<sup>1</sup> W 1965 roku Domino zaproponował nazwę „anestetyk dysocjacyjny”<sup>3</sup> na określenie właściwości ketaminy polegających na odłączeniu umysłu od ciała, przeciwnych do tradycyjnych środków anestezjologicznych powodujących całkowite wyłączenie świadomości. Ketamina została opatentowana w 1966 roku przez Parke-Davis, a w 1970 roku FDA zarejestrowała ją do stosowania w anestezjologii u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku. Od tego czasu była powszechnie stosowana jako lek anestezjologiczny, co zawdzięczała szybkiemu początkowi i końcowi działania oraz możliwości wyłączenia świadomego przeżywania, bez wpływu na układ oddychania i krążenia. Biologiczny profil bezpieczeństwa ketaminy jest dobrze poznany na podstawie ponad 7000 opublikowanych doniesień. Są pewne dowody na to, że ketamina może zapobiegać mechanizmom neurotoksycznym uruchamianym w przebiegu udaru, po urazie głowy i napadach padaczkowych, prawdopodobnie przez działanie antagonistyczne wobec receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA).<sup>2</sup> Ponadto nie ma dowodów na długotrwałe neurotoksyczne działanie lub przedłużające się psychologiczne działania niepożądane przy stosowaniu ketaminy w kontrolowanych warunkach.<sup>4,7</sup>

W latach 70. i 80. ketamina była stosowana i oceniana jako lek stosowany w połączeniu z psychoterapią u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, lękowymi i psychosomatycznymi. Kazuistyczne doniesienia potwierdzały jej wpływ na zmniejszenie nasilenia objawów.<sup>8-10</sup> Aktualne badania dotyczące stosowania ketaminy silnie przemawiają za jej rolą w terapii lekoopornych zespołów bólowych, np. regionalnego zespołu bólowego,<sup>11-13</sup> a także przełomów bólowych w przewlekłych zespołach bólowych, np. w przebiegu zaawansowanych chorób nowotworowych.<sup>14</sup> Badając hipotezę antagonizmu NMDA w schizofrenii, Kryształ<sup>15</sup> z powodzeniem wykorzystywał przez ponad 10 lat ketaminę jako narzędzie badawcze u zdrowych ochotników i chorych na schizofrenię. Nieoczekiwanym wynikiem tego badania było stwierdzenie doraźnego zmniejszenia nasilenia objawów depresyjnych po podaniu ketaminy.<sup>16</sup> Spostrzeżenie to stanowiło podstawę dalszych badań podjętych przez kilku badaczy. Ketamina okazała się pierwszym lekiem charakteryzującym się doraźnym działaniem przeciwdepresyjnym u chorych na dużą depresję (major depressive disorder, MDD), co potwierdzono w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo.<sup>17-19</sup> W kilku ośrodkach w Stanach Zjednoczonych roz-

poczęto aktywne dalsze badania nad tym działaniem ketaminy.

### Potencjał uzależniający

Nielegalne stosowanie i nadużywanie ketaminy rozpoczęło się wkrótce po jej wprowadzeniu na rynek w 1970 roku. Powracający z Wietnamu żołnierze, u których ketaminę zastosowano jako lek znieczulający, opisywali żywe halucynacje. W latach 70. i 80. stosowanie tego leku wiązano z „intelektualnym hedonizmem”, szczególnie w USA. Zaczęły również pojawiać się pierwsze doniesienia o nadużywaniu ketaminy przez pracowników ochrony zdrowia.<sup>20</sup> W ciągu ostatniej dekady opisano zwiększenie pozamedycznego stosowania ketaminy w Australii, Wielkiej Brytanii, Szwecji i Stanach Zjednoczonych (szczególnie w Nowym Jorku). Głównym źródłem pozyskiwania ketaminy były ośrodki weterynaryjne.<sup>1,21</sup> Wyróżnia się dwie podstawowe grupy osób używających ketaminę. Pierwszą stanowią osoby przyjmujące ten lek w samotności, w poszukiwaniu transcendentnych, psychodelicznych przeżyć w ramach „duchowego rozwoju”. Druga grupa stosuje ketaminę jako „narkotyk klubowy” podczas wspomnianych subkulturowych imprez tanecznych. Trudno jest ustalić rzeczywiste rozpowszechnienie zaburzeń związanych ze stosowaniem ketaminy, ponieważ jej użytkownicy pozostają grupą w dużej mierze niejawną. W jednym z badań<sup>21</sup> przeprowadzonych w Wielkiej Brytanii opisano, że prawie 30% ankietowanych, którzy chodzili do klubów opisywało używanie ketaminy w ciągu całego życia. W innym z badań,<sup>22</sup> które obejmowało w większości gejów rasy kaukaskiej, uczestniczących w circuit party w Nowym Jorku w 1998 roku, stwierdzono, że 86% spośród 173 pytanym potwierdzało używanie alkoholu lub narkotyków podczas imprezy. Ketamina okazała się drugim pod względem częstości spośród używanych narkotyków (przez 53% badanych), ustępując jedynie metylenodioksymetamfetaminie (ecstasy; 71%). Kilka zgodnych grup danych wskazuje na rzeczywisty potencjał uzależniająco ketaminy. W badaniach metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (positron emission tomography, PET) wykazano, że u ludzi używanie ketaminy prowadzi do zwiększenia stężenia dopaminy w brzusznej części nakrywki (ventral tegmental area, VTA), co korelowało z podwyższeniem nastroju.<sup>23</sup> Ketamina powoduje również zwiększenie stężenia dopaminy w jądrze dwuznacznym u ludzi.<sup>24</sup> Na modelach zwierzęcych wykazano, że lek ten zwiększa samodzielne dozowanie go przez osobniki mające taką możliwość.<sup>25,26</sup> Wielokrotne podawanie ketaminy prowadzi do rozwoju tolerancji behawioralnej u zwierząt<sup>27,28</sup> i ludzi.<sup>21</sup> W różnych badaniach stwier-

dzono intensywne, nawykowe używanie ketaminy w różnych środowiskach, na przykład przez anestezjologów.<sup>29,30</sup>

Zrozumienie właściwości uzależniających ketaminy wymaga rozważenia mechanizmów jej działania. Ketamina to arylicykloheksylamina, zaliczana do grupy anestetyków dysocjacyjnych, do których należy również PCP i deksstrometorfan. Najważniejszym mechanizmem działania receptorowego jest antagonizm wobec kompleksu receptora NMDA typu glutaminianowego - w tym samym miejscu, z którym wiąże się PCP - zlokalizowanym wewnątrz kanału wapniowego. Połączenie ketaminy z receptorem powoduje zablokowanie napływu jonów wapnia do komórki.<sup>31</sup> Ten mechanizm działania wiąże się z właściwościami przeciwbólowymi, dysocjacyjnymi, psychozogenymi, psychologiczno-duchowymi i neuroprotektoryjnymi ketaminy. Ketamina działa przede wszystkim w korze przedczołowej (prefrontal cortex, PFC) i układzie limbicznym. Największą gęstość receptorów NMDA obserwuje się w PFC i hipokampie.<sup>32</sup> Jeden z mechanizmów alkoholu również polega na antagonizmie przy działaniu na receptor NMDA. U człowieka ketamina powoduje subiektywne następstwa zbliżone do działania alkoholu.<sup>33</sup> Ketaminę cechują ponadto właściwości opioidoergiczne (działanie agonistyczne na receptory mu i sigma),<sup>16</sup> przyczyniające się do działania przeciwbólowego. Jej właściwości zbliżone do działania substancji pobudzających wiążą się natomiast ze zwiększeniem przebieżności monoaminergicznego (dotyczącego dopaminy, noradrenaliny i serotoniny), w wyniku hamowania pompy wychwytu zwrotnego monoamin.<sup>34</sup> Powyższe działania były powodem opisywanych niekiedy subiektywnych stanów wywołanych działaniem ketaminy jako „przypominających intoksykację alkoholową, stymulację kokainową, uspokojenie po opioidach i wyobrażenia po kanabinolach.”<sup>35</sup>

Ważne jest przede wszystkim, aby przyrzeć się mechanizmom biologicznym leżącym u podstaw stanu uzależnienia. Dwa typy zmian, które prawdopodobnie w istotnym stopniu przyczyniają się do rozwoju uzależnienia - to zmiany dotyczące aktywności dopaminy w śródmózgowiu i w PFC, a także czynności glutaminianergicznej. Zniszczenie układu dopaminergicznego prowadzi do zmniejszenia gęstości receptorów dopaminowych i zmniejszenia uwalniania tego neuroprzekaznika w jądrze dwuznacznym i PFC; zmniejszenia możliwości sygnalizowania nowych, ważnych wydarzeń, co prowadzi do zbyt małej wrażliwości na ważne biologiczne bodźce.<sup>36,37</sup> W miarę rozwoju uzależnienia dochodzi do zaburzeń w neuronalnym obwodzie wchodzącym w skład układu nagrody, do jego reorganizacji i dysregulacji, wskutek czego następują zmiany w układach

behavioralnych – przestrojenie z układu zorientowanego na dopaminę w jądrze dwuznacznym (biorącego udział w doraźnym odczuwaniu przyjemności po narkotykach oraz inicjacji uczenia się i warunkowania reakcji) na oparty na glutaminianie układ w PFC (szczególnie w przedniej części zakrętu obręczy i korze oczodołowo-czołowej), czego przejawem jest zmienione neuroprzeżywalność glutaminianergiczne w projekcjach z PFC do jądra dwuznacznego.<sup>38</sup> Układ ten staje się nadmiernie pobudliwy na bodźce warunkowane przez narkotyki i zbyt mało wrażliwy na bodźce biologiczne. Wtórnie do tych zmian dotyczących układów dopaminergicznego i glutaminianergicznego rozwój farmakoterapii w dziedzinie opracowywania leków przeciwdziałających uzależnieniu koncentruje się na substancjach, które wzmacniałyby znaczenie naturalnych zasobów, np. nasilały czynność układu dopaminergicznego lub zmieniały dysfunkcyjną odpowiedź na uwarunkowane bodźce (związane z przyjmowaniem narkotyków lub istotne biologicznie) przez zmianę przeżywalności glutamatergicznego.

Zgodnie z tym, że stany hiperglutaminianergiczne są związane z uzależnieniem, trzeba podkreślić, że subanestetyczne dawki antagonistów NMDA (do których należy m.in. ketamina) mogą w rzeczywistości nasilać przeżywalność glutaminianergiczne przez odhamowanie uwalniania glutaminianu wskutek przesunięcia go do innych receptorów glutaminianergicznych (AMPA – kwasu  $\alpha$ -amino-3-hydroksy-5 metylo-4-izoksazolopropionowego, kwasu kainowego i receptora glutaminianowego sprzężonego z białkiem G). Powoduje to wzmocnienie przeżywalności glutaminianergicznego.<sup>15</sup> Można zapytać, jak to jest możliwe i jakie jest znaczenie tego efektu. Są pewne badania, z których może wynikać, że antagoniści receptora NMDA mogą antagonizować neurony GABA-ergiczne (w których neuroprzeżywalnikiem jest kwas g-aminomasłowy) z większą siłą niż hamować receptory NMDA. Antagonizm NMDA może zatem zmniejszać aktywację hamujących neuronów GABA-ergicznych, prowadząc do zmniejszenia zewnątrzkomórkowego stężenia GABA w korze mózgu.<sup>39</sup> Zmniejsza to z kolei zwykle hamowanie neuronów glutaminianergicznych przez GABA, co prowadzi do odhamowania układów neuronów glutaminianergicznych i zwiększenia neuroprzeżywalności glutaminianergicznego z udziałem receptorów innych niż NMDA.<sup>40</sup> Powstająca w rezultacie korowa aktywacja glutaminianergiczna stymuluje zakończenia monoaminergiczne w korze, układzie limbicznym, śródmózgowiu i pniu mózgu.<sup>15</sup> W ramach tych działań dochodzi do zwiększenia zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy w okolicach związanych z układem nagrody (tzn.

VTA i jądrze dwuznacznym), co może tłumaczyć potencjał uzależniający ketaminy. Biorąc wszystko to pod uwagę, można zapytać o możliwe wyjaśnienie biologicznych lub innych przypuszczalnych przeciwwłaściwości ketaminy.

## Właściwości przeciwwłaściwieniowe

### Krótki przegląd zastosowań substancji halucynogennych w leczeniu uzależnień

Ketamina nie jest pierwszą substancją o działaniu halucynogennym testowaną w terapii uzależnień. W latach 50. i 60. ubiegłego wieku u osób uzależnionych przede wszystkim od alkoholu i, w mniejszym stopniu, od opioidów, stosowano halucynogeny serotonergiczne (głównie LSD – dietyloamid kwasu D-lizerginowego). Najwybitniejszym badaczem, który analizował takie zastosowanie LSD był Osmond. Wraz z Hofferem<sup>41</sup> leczył dużymi dawkami LSD ponad 1000 osób uzależnionych od alkoholu. Wstępna mechanistyczna hipoteza była oparta na awersyjnym przewarunkowaniu w wyniku skojarzenia intensywnych przeżyć po LSD z przerażającym stanem zaburzeń świadomości w przebiegu majaczenia alkoholowego. W subiektywnym doświadczeniu badani często przeżywali rodzaj transformacji, stan z pogranicza śmierci (zejście do najniższego poziomu), który sprzyjał uzyskaniu trzeźwości. Wkrótce po zastosowaniu LSD w leczeniu alkoholików w ściśle kontrolowanych warunkach, w których szczególnie uwagę zwracano na miejsce i program, badacze zaczęli przyjmować bardziej pozytywistyczny paradygmat, zgodnie z którym opisywali substancje halucynogenne jako zdolne do wywoływania transcendentnego poczucia jedności ze światem, osiągania wglądu w siebie, zrozumienia siebie i kształtowania większej odpowiedzialności za siebie i innych, a także duchowego oświecenia.<sup>41</sup> Opisywali duży odsetek powodzeń w utrzymaniu abstynencji, jednak prowadzone przez nich badania nie były poprawne metodologicznie. Nie stosowano randomizacji ani grupy kontrolnej, nie wykorzystywano ślepej próby, stosowano nieprofesjonalne narzędzia oceny nasilenia objawów. Charakteryzowały się one także niewystarczającą swoistością diagnostyczną, włączaniem osób ze współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi lub związanymi z nadużywaniem innych niż alkohol substancji psychoaktywnych (substance use disorders, SUD), nieuzyskiwaniem odpowiednio sformułowanej świadomej zgody i niewystarczającą dalszą obserwacją.

Inne badania oceniające rezultaty stosowania LSD w uzależnieniu od alkoholu dawały bardzo różne wyniki, od zadziwiająco po-

zytywnych do wskazujących na nasilenie problemu, w zależności od schematu badania i jego warunków. Niestety prawie wszystkie badania były niepoprawne pod względem metodologicznym, co uniemożliwiało odpowiedź na pytanie, czy można na ich podstawie stwierdzić jakikolwiek efekt.<sup>42</sup> Prace te stworzyły jednak podstawę do prowadzonych obecnie badań, w których wykorzystuje się takie same lub podobne substancje (ketaminę) w celu określenia, czy to leczenie jest w rzeczywistości skuteczne. Poprawna metodologia obejmuje randomizację, grupę kontrolną otrzymującą placebo, stosowanie swoistych standaryzowanych narzędzi diagnostycznych (np. ustrukturalizowany wywiad kliniczny według DSM-IV), uwzględnienie parametrów dotyczących nasilenia, standaryzowaną dawkę psychoterapii, obiektywne, zewnętrzne badacze, niewiedzących, w jaki sposób pacjenci byli leczeni, oraz wystarczającego okresu prospektywnej obserwacji.<sup>43</sup>

### Aktualne zastosowania ketaminy w leczeniu uzależnień

Pierwszym psychiatrą, który rygorystycznie ocenił potencjał ketaminy w leczeniu uzależnień, był Krupitsky. W 1985 r. opracował technikę z wykorzystaniem ketaminy – halucynogenną terapię ketaminą (ketamine psychedelic psychotherapy, KPT), którą wykorzystywał w leczeniu osób uzależnionych od alkoholu.<sup>2</sup> Podobnie jak Osmond, pierwszy stworzył koncepcję modelu awersyjnego przewarunkowania, w którym wykorzystuje się przygotowanie i sugestię w połączeniu z wywoływaniem odmiennego stanu świadomości za pomocą ketaminy w celu indukowania i wzmocnienia negatywnych stanów psychicznych w skojarzeniu z utrzymywaniem się negatywnych następstw uzależnienia od alkoholu. Model ten można rozpatrywać jako inicjowane, wywołane lub wzmacniane farmakologicznie „osiąganie całkowitego dna”. W dziedzinie terapii uzależnień często mówi się o konieczności osiągnięcia „całkowitego dna” przed podjęciem wysiłków prowadzących do odzyskania trzeźwości. Doznanie takie może mieć podobne znaczenie jak przeżycia „z pogranicza śmierci”, które, jak opisywano, mogą wywoływać przemianę i korzystne zmiany życiowe.<sup>44</sup> Mogą powodować rozpoczęcie gwałtownych zmian prowadzących do uzyskania trzeźwości. We Wspólnocie Anonimowych Alkoholików (AA) uczy się, że osiągnięcie stanu „całkowitego dna” jest konieczne przed odzyskaniem trzeźwości. Chociaż może to być warunkiem koniecznym u niektórych alkoholików, to w przypadku innych uzależnień tym dnem może być śmierć. Zamiast zaprzestania walki o pacjenta i czekania aż „to” się wydarzy, ciekawe byłoby, czy możliwe jest chemiczne wyindu-



kowanie lub wzmocnienie tego stanu, co przyspieszałoby rozpoczęcie procesu zdrowienia.

Ketamina może powodować, w charakterze działań niekorzystnych z punktu widzenia psychiatrii, stany psychotyczne (z objawami pozytywnymi i negatywnymi), dysocjację i zaburzenia funkcji poznawczych (w tym zaburzenia uwagi, pamięci i wydajności).<sup>21</sup> Nie pokrywa to jednak w całości fenomenologii indukowanych przez ketaminę stanów głęboko zmienionej świadomości, obejmujących przeżycia psychologiczne, mistyczne i duchowe. Przydatne jest tutaj przyjęcie szerszej definicji duchowości, która wykraczałaby poza rozumiane zwykle pod tym pojęciem – wiarę i poczucie sensu, znaczenia.<sup>45,46</sup> Wiarę można zdefiniować jako przekonanie o istnieniu transcendentnej wyższej siły i poczucie związku z nią. Ta wyższa siła nie musi być definiowana jako Bóg, a sama wiara nie musi przejawiać się uczestnictwem w tradycyjnych obrzędach religijnych. Natomiast poczucie sensu czy znaczenia może obejmować poczucie wyjątkowego celu w życiu i przekonanie o możliwości osiągnięcia spełnienia lub „nawet transcendentnego przeżycia w wyniku łączności z czymś większym od siebie”.<sup>47</sup> Rodzaje doświadczeń duchowych indukowanych przez ketaminę, odrębne od związanych z jej właściwościami dysocjacyjnymi (tzn. powodowaniem subiektywnego odłączenia od ciała i być może nakładające się ze zjawiskami tradycyjnie rozumianymi jako psychotyczne), mogą obejmować poczucie dysolucji (rozpadu) ego i utratę tożsamości; doświadczanie psychicznej śmierci i odrodzenia; przeżywanie wizji o dużym wysyceniu emocjonalnym i stanów podobnych do snu; poczucie większego wglądu/autorefleksji i sensu życia oraz poczucie jedności z całą ludzką rasą, naturą, wszechświatem i Bogiem.<sup>2</sup> Efekty te doprowadziły Krupitsky'ego do zmiany modelu z awersyjnego na egzystencjalny, duchowy model o pozytywistycznym wydźwięku. Jego wykorzystywanie ma na celu indukowanie wyższych/transcendentnych stanów wpływających na uzyskanie stanu trzeźwości u osób z uzależnieniami. Rozszerzył on swoje badania na pacjentów z uzależnieniem od opioidów. Między 1985 a 2002 r. leczył za pomocą KPT ponad 1000 pacjentów z uzależnieniami.<sup>2</sup> KPT składa się z trzech etapów, tzn. przygotowania, fazy właściwej i integracji. Faza przygotowawcza obejmuje 5-10 godzin sugestywnej psychoterapii. W jej trakcie pacjent dowiaduje się, że doświadczenie spowodowane ketaminą może spowodować uzyskanie znacznego wglądu w osobiste problemy, systemy wartości i znaczenie życia, a zmiany te mogą wyzwolić proces prowadzący do odzyskania trzeźwości. W fazie właściwej pacjentowi podaje się do-

mięśniowo ketaminę w dawce 2-2,5 mg/kg. Początek działania występuje po 10 minutach, zaś całe doświadczenie trwa w przybliżeniu godzinę. Pacjentów informuje się, że doświadczą stanu zmiany świadomości, i prosi się o otworzenie na to przeżycie. W trakcie doświadczenia leżą na wznak z osłonami na oczach i słuchawkami na uszach, słuchając wybranej wcześniej muzyki. W fazie integracji wykorzystuje się połączenie psychoterapii indywidualnej i grupowej, która ma na celu pomóc pacjentowi w zinterpretowaniu i zintegrowaniu indukowanego ketaminą doświadczenia w taki sposób, aby przełożyło się na zmiany w zachowaniu związane z odzyskiwaniem abstynencji. Terapeuta pomaga w integracji transformacji duchowej.<sup>2</sup>

W badaniu kontrolowanym,<sup>48</sup> które dotyczyło osób uzależnionych od alkoholu, w ramach KPT podawano jednorazową dawkę ketaminy (jako uzupełnienie standardowej terapii psychospołecznej u uzależnionych od alkoholu leczonych w ośrodku terapeutycznym Krupitsky'ego), obserwując znaczną przewagę nad leczeniem standardowym. Całkowitą abstynencją od alkoholu przez ponad 12 miesięcy opisano w przybliżeniu u 66% (73 ze 111) uzależnionych od alkoholu w grupie KPT w porównaniu z 24% (24 ze 100) w leczonej w tradycyjny sposób grupie kontrolnej ( $p < 0,01$ ). Za pomocą wykorzystanych w badaniu psychologicznych narzędzi oceny stwierdzono ponadto pozytywne zmiany emocjonalne oraz dotyczące percepcji siebie i innych, korzystne zmiany wartości i celów życiowych, istotny wgląd w poczucie sensu życia i przyspieszenie rozwoju duchowego w grupie leczonej KPT w porównaniu z grupą kontrolną. Krupitsky przebadał następnie zastosowanie KPT u pacjentów uzależnionych od heroiny w randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepej próbą.<sup>49</sup> W tym badaniu 70 uzależnionych od heroiny osób po detoksyfikacji zostało losowo przydzielonych do jednej z dwóch grup. W jednej zastosowano jednorazową, halucynogenną dawkę ketaminy (2 mg/kg domięśniowo), zaś w drugiej dawkę kontrolną, niepowodującą działania halucynogennego (0,2 mg/kg, do-

mięśniowo). U wszystkich pacjentów zastosowano taką samą, standaryzowaną dawkę psychoterapii w fazie przygotowawczej i fazie integracji. Grupa eksperymentalna charakteryzowała się znacznie większym odsetkiem osób, które utrzymywały abstynencję w różnych punktach czasowych, aż do 24 miesięcy, w porównaniu z grupą, w której zastosowano aktywne placebo (tab. 1).<sup>49</sup> Podobnie jak w przypadku opisanych wcześniej badań dotyczących uzależnienia od alkoholu w grupie eksperymentalnej w porównaniu z kontrolną obserwowano poprawę w innych wymiarach psychologicznych, w tym zmniejszenie nasilenia lęku/depresji, wzmocnienie poczucia zrozumienia znaczenia i celu w życiu i przyspieszenie duchowego rozwoju. W opisywanym badaniu<sup>49</sup> nie obserwowano istotnych niekorzystnych fizjologicznych ani psychologicznych następstw. Żaden z uczestników nie uzależnił się od ketaminy.

Niejasne pozostaje, jakie znaczenie ma leczenie farmakologiczne lub psychospołeczne w terapii uzależnień przed zastosowaniem KPT, a szczególnie po podaniu tej substancji. Na przykład w opisanym wcześniej badaniu, dotyczącym pacjentów uzależnionych od heroiny,<sup>49</sup> faza integracji wydawała się składać zaledwie z 5 godzin psychoterapii „przeprowadzonej w ciągu kilku dni po sesji KPT”, mającej pomoc w „integracji wglądu uzyskanego podczas sesji z podaniem ketaminy z codziennym życiem”.<sup>49</sup> Nie jest jasno sprecyzowane, na czym ta psychoterapia polegała i w jaki sposób taka krótka „psychoterapia zorientowana egzystencjalnie” mogła promować zachowanie długotrwałej abstynencji przez 2 lata. Nie opisano leczenia stosowanego w późniejszych etapach. Nie wiadomo czy u pacjentów stosowano standardowe, oparte na dowodach, farmakologiczne leczenie uzależnień, np. w postaci podawania naltreksonu (w Rosji stosowanie agonistów lub częściowych agonistów receptora opioidowego jest zakazane), czy metody psychospołeczne, jak np. interwencje motywacyjne; zapobieganie nawrotom, radzenie sobie z przypadkowością, wzmacnianie otoczenia czy przymus. Wspomniano, że w badaniu wykorzystano metodę podwójnie ślepej prób-

**TABELA 1**  
**Odsetek abstynencji u pacjentów uzależnionych od heroiny po podaniu ketaminy<sup>49</sup>**

Odsetek abstynencji przy obserwacji prospektywnej	Grupa eksperymentalna	Grupa kontrolna	Wartość p
Po miesiącu	86%	54%	<0,01
Po 6 miesiącach	37%	17%	<0,05
Po 12 miesiącach	25%	5%	<0,05
Po 24 miesiącach	18%	2%	<0,05

Ross S. *Primary Psychiatry*, Vol. 15, No 9. 2008.

by. Nie przedstawiono jednak opisu procedur umożliwiających spełnienie takich warunków, nie opisano odsetków właściwej identyfikacji przez uczestników lub badaczy tego, czy ketaminę stosowano w dawce eksperymentalnej, czy odpowiadającej placebo. Pełne halucynogenne lub psychodeliczne doświadczenie po przyjęciu ketaminy wydaje się łatwo odróżnialne od przeżyć po dawkach niewywołujących halucynacji, ze względu na bogatą symptomatologię takiego stanu. Bez danych dotyczących warunków ślepej próby nie wiadomo, w jakim stopniu na efekt terapeutyczny mogły wpływać zniekształcenia wynikające z oczekiwań badanego lub badającego.

### Potencjalne biologiczne przeciwuzależnieniowe mechanizmy działania ketaminy

#### *Ketamina, uzależnienie od alkoholu i receptor NMDA*

Znane są przykłady innych niż ketamina antagonistów NMDA, którzy wykazywali działanie przeciwuzależnieniowe u ludzi. Jednym z nich jest memantyna, chociaż badania dotyczące tego leku były prowadzone w niewielkich grupach, a dane dotyczące jego skuteczności często są niejednoznaczne. W jednym z badań,<sup>50</sup> które dotyczyło osób często palących kokainę, memantyna nie zmniejszała subiektywnych efektów stosowania kokainy ani wzmocnień związanych z tą substancją następstw. Jej stosowanie powodowało nawet istotne nasilenie subiektywnych efektów palenia kokainy. W badaniach dotyczących stosowania alkoholu u ludzi okazało się, że memantyna zmniejszała nasilenie głodu alkoholowego poprzedzającego spożycie alkoholu u osób nadużywających go w umiarkowanym stopniu; nie powodowała natomiast zmniejszenia nasilenia głodu po spożyciu alkoholu.<sup>51</sup>

W badaniu,<sup>52</sup> które dotyczyło utrzymujących abstynencję osób uzależnionych od alkoholu, memantyna zmniejszała prowokowany głód alkoholu w stopniu zależnym od dawki. W badaniu<sup>53</sup> osób uzależnionych od heroiny wykazano, że stosowanie memantyny powodowało niewielkie zmniejszenie subiektywnych następstw związanych ze stosowaniem tej substancji, nie wpływało natomiast na wzmocnienie po podaniu heroiny. Należy podkreślić przy tym, że memantyna, w przeciwieństwie do ketaminy, nie powoduje stanów głęboko zmienionej świadomości, zaś jej działanie przeciwuzależnieniowe można z łatwością wytłumaczyć jedynie na podstawie biologicznego mechanizmu działania. Do innych leków o działaniu przeciwglutaminianergicznym, wykazujących właściwości przeciwuzależnieniowe u ludzi należy akamprozat (słaby bezpośredni antagonist receptor NMDA, który wpływa bezpośrednio

na metabotropowy receptor glutaminianowy typu 5, przez co pośrednio działa jako hamujący modulator receptora NMDA), stosowany w terapii uzależnienia od alkoholu,<sup>54</sup> ibogaina (antagonizm w stosunku do NMDA jest jednym z jej wielu działań receptorowych, chociaż właściwe mechanizmy działania przeciwuzależnieniowego pozostają nieznanne, ponieważ 18-metoksykoronardyna, związek pokrewny ibogainie, wykazuje właściwości przeciwuzależnieniowe bez wyraźnego antagonizowania receptora NMDA) w leczeniu abstynencji od opioidów,<sup>55</sup> lamotrygina (inhibitor uwalniania glutaminianu) w leczeniu uzależnienia od alkoholu<sup>56</sup> i topiramatu (inhibitor receptora AMPA/kainianu) w terapii alkoholizmu.<sup>57</sup>

Szczególnie w zaburzeniach związanych ze stosowaniem alkoholu antagonistyczne działanie ketaminy na receptory NMDA może być korzystne w różnych stadiach choroby. Wiemy na przykład, że neurotoksyczne efekty związane z odstawieniem alkoholu, takie jak napady drgawkowe i majaczenie alkoholowe, są prawdopodobnie zależne od stanu wzmożonej aktywności układu glutaminianergicznego w wyniku regulacji w górę (up-regulation) receptorów NMDA i zwiększenia uwalniania glutaminianu.<sup>58,59</sup> Z teoretycznego punktu widzenia sensowne mogłoby być założenie, że podawanie antagonisty receptora NMDA hamowałoby efekty odstawiennicze przez zastępowanie antagonistycznego działania wobec receptorów NMDA wywieranego wcześniej przez alkohol i działanie jak terapia zastępcza. W piśmiennictwie pojawia się coraz więcej danych potwierdzających zasadność stosowania leków przeciwglutaminianergicznym w leczeniu ostrych zespołów odstawienniczych.<sup>60</sup> Innym stadium uzależnienia, w którym korzystne może być modulowanie funkcji receptora NMDA, jest przedłużona faza odstawienna. Jednym z leków stosowanych w terapii uzależnienia od alkoholu jest akamprozat, który słabo hamuje ostre objawy odstawiennicze u ludzi,<sup>61</sup> chociaż wydaje się skuteczniejszy, kiedy jest stosowany w początkowym okresie po ustąpieniu ostrych objawów odstawienniczych.<sup>62</sup>

Inną strategią w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu jest zapobieganie progresji choroby, np. wystąpieniu nadużywania etanolu lub uzależnienia od tej substancji u osób zaliczanych do grupy dużego ryzyka (np. z mocno obciążonym wywiadem rodzinnym), przeciwdziałanie przejściu od nadużywania alkoholu (np. u osób dużo pijących w sytuacjach społecznych) do uzależnienia lub zapobieganie nawrotom uzależnienia u pacjentów, którzy od niedawna utrzymują abstynencję. Są dowody przemawiające za tym, że za powstawanie niekorzystnych następstw fizjologicznych, subiektywnych i po-

znawczych w przebiegu zatrucia dużymi dawkami alkoholu, które w normalnych warunkach stanowią sygnał hamującego sprzężenia zwrotnego prowadzącego do przerwania picia, odpowiedzialne jest antagonistyczne działanie alkoholu wobec receptorów NMDA.<sup>60</sup> Ponadto pewne dowody wskazują na to, że zdrowe osoby z większym ryzykiem powstania uzależnienia od alkoholu (przypadki alkoholizmu wśród krewnych)<sup>63</sup> i osoby uzależnione od alkoholu we wczesnych fazach zdrowienia<sup>64</sup> charakteryzują się zmniejszoną wrażliwością na biologiczne wskaźniki ciężkiego zatrucia alkoholem, skutkiem czego może być deficyt sygnału hamującego sprzężenia zwrotnego, który w normalnych warunkach zatrzymuje progresję do intensywnego picia. Zatem antagonistę receptora NMDA mógłby teoretycznie być stosowany w celu zastępowania, przywracania lub podtrzymywania osłabionego sygnału hamującego sprzężenia zwrotnego.<sup>60</sup> Podanie ketaminy pacjentom uzależnionym od alkoholu było związane z głębokim zaburzeniem funkcji poznawczych i sedacją przypominającą subiektywnie stan po spożyciu dużych ilości alkoholu (tzn. co najmniej 8 standardowych drinków), któremu nie towarzyszył głód alkoholu.<sup>65,66</sup> Wszystko to razem przemawia za tym, że stan intoksykacji wynikający z antagonistycznego działania ketaminy wobec receptorów NMDA może działać jako sygnał sprzężenia zwrotnego hamującego picie alkoholu u ludzi. Może pełnić funkcję bodźca awersyjnego, zapobiegającego zaburzeniom związanym ze stosowaniem alkoholu w grupach dużego ryzyka; przeciwdziałającego przejściu od nadużywania do uzależnienia i występowaniu nawrotów u osób we wczesnych fazach zdrowienia.

#### *Ketamina, receptor NMDA i inne substancje, które mogą być nadużywane*

Biorąc pod uwagę powyższe dane sugerujące skuteczność ketaminy u osób uzależnionych od opioidów, warto zastanowić się nad jej działaniem jako agonisty receptora opioidowego, mimo że siła jej powinowactwa do tego receptora wynosi zaledwie 20% siły powinowactwa do receptora NMDA.<sup>67</sup> Co więcej, ketamina, podobnie jak D-metadon (mający właściwości antagonistyczne wobec receptora NMDA) może hamować rozwój tolerancji i uzależnienia od opioidów u zwierząt.<sup>68</sup> Nie jest jasne, jakie może mieć to znaczenie kliniczne u ludzi. Możliwe, że takie działanie mogłoby zapobiegać ujawnieniu się uzależnienia od opioidów u osób podatnych i nadużywających substancji z tej grupy. Pozostaje jednak niejasne, w jaki sposób mogłoby się to przekładać na działanie przeciwuzależnieniowe u pacjentów aktywnie uzależnionych od opioidów i w jaki sposób

jednorazowa dawka ketaminy (którą podawano we wspomnianym wcześniej badaniu obejmującym osoby uzależnione od heroiny<sup>49</sup>) mogłaby zapewniać większy odsetek pacjentów utrzymujących abstynencję w porównaniu z grupą kontrolną w ciągu 24 miesięcy prospektywnej obserwacji.

Próbując szerzej zrozumieć, jaki może być mechanizm przeciwuzależnieniowego działania ketaminy, można rozważyć poziom aktywacji układu nagrody. Antagoniści NMDA powodują wzmocnienie po wstrzyknięciu do PFC i jądra dwuznacznego u zwierząt laboratoryjnych, ale nie po podaniu do VTA, gdzie blokują nagradzający efekt bezpośredniej stymulacji elektrycznej.<sup>69</sup> Zatem względne nasilenie i zmienność potencjalnego działania ketaminy na krytyczne neuroanatomiczne obszary układu nagrody u danego osobnika może determinować różnice w przewidywaniu subiektywnej podatności na uzależnienia. Efekty mogą również być zależne od dawki. Możliwe, że istnieje optymalny zakres dawek odpowiadający za właściwości przeciwuzależnieniowe, powyżej którego przeważać zaczynają właściwości uzależniające. Osoby, które uzależniają się od ketaminy, przeważnie kontynuują jej przyjmowanie lub zwiększają dawkę, a mówiąc ogólnie przyjmują większe dawki tej substancji niż osoby, które stosują ją w sposób przerywany (tzn. sporadycznie w celu wzmocnienia rozwoju duchowego). Możliwe, że większe dawki ketaminy prowadzą do stosunkowo większego nasilenia przekźnictwa glutaminianergicznego w porównaniu z dawkami mniejszymi i, jak wspomniano wcześniej, większa korowa aktywacja glutaminianergiczna powoduje zwiększenie stężenia dopaminy w VTA i jądrze dwuznacznym, co z kolei wiąże się z możliwością rozwoju uzależnienia. W uproszczony sposób można to wytłumaczyć następująco: antagonistyczne działania wobec receptora NMDA mogą odpowiadać za względne właściwości przeciwuzależnieniowe ketaminy, natomiast jej działanie hiperglutaminianergiczne może determinować możliwość powstania uzależnienia. Zatem względna równowaga pomiędzy blokowaniem receptora NMDA a wzmocnieniem neuroprzeźnaczności glutaminianergicznego (które może być zależne od dawki, drogi podania, względnej siły działania wobec receptora NMDA i międzyosobniczej zmienności farmakokinetyczno/farmakodynamicznej) może tłumaczyć, dlaczego niektórzy antagoniści NMDA powodują większe wzmocnienie niż inni, zaś inne charakteryzują się większymi właściwościami przeciwuzależnieniowymi.

### **Mechanizmy pośrednie: przeciwdepresyjne działanie ketaminy**

Możliwe, że ketamina zamiast wywierać bezpośrednie działanie przeciwuzależnienio-

we i przez to wpływać na zachowania związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych, powoduje pośrednie zmniejszenie nasilenia objawów uzależnienia w wyniku dołącznego działania przeciwdepresyjnego. Jak wcześniej wspomniano, ketamina wydaje się obiecującą nową substancją w leczeniu zaburzeń zaliczanych do spektrum depresji.<sup>17-19</sup> We wspomnianym wcześniej badaniu,<sup>49</sup> w którym KPT stosowano u uzależnionych od heroiny, opisano istotne zmniejszenie nasilenia objawów depresji w grupach otrzymujących ketaminę w dużych i małych dawkach. Niektóre dowody przemawiają za tym, że u pacjentów z depresją i współistniejącymi SUD zmniejszenie nasilenia depresji w wyniku stosowania leczenia przeciwdepresyjnego może być związane ze zmniejszeniem nadużywania substancji psychoaktywnych. W trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo badaniu w grupie czynnie pijących, uzależnionych od alkoholu osób ze współistniejącą depresją stosowano imipraminę. McGrath i wsp.<sup>70</sup> opisali, że chociaż imipramina nie wpływa bezpośrednio na zachowania związane z pićciem, to jej stosowanie było związane ze zmniejszeniem nasilenia objawów depresyjnych, a u pacjentów z lepszym nastrojem obserwowano wyraźne zmniejszenie spożycia alkoholu. Opisano również, że nasilenie objawów depresyjnych u uzależnionych od heroiny może być czynnikiem wyzwalającym nawrót u osób, które do tej pory utrzymywały abstynencję.<sup>71</sup> Konieczne będą dalsze badania w celu stwierdzenia, czy wpływ ketaminy na zachowania związane z uzależnieniem jest niezależny od jej wpływu na objawy depresji.

### **Przypuszczalne mechanizmy psychologiczno-duchowe i przeciwuzależnieniowe**

Być może właściwości przeciwuzależnieniowe ketaminy mają niewiele lub nie mają nic wspólnego z mechanizmami jej działania biologicznego, są natomiast związane w wyrażnym psychologicznym i duchowym (psychologiczno-duchowym) wymiarem działania. Możliwe jest również, że biologiczne mechanizmy wzmocniające mogą być neutralizowane przez właściwości przeciwuzależnieniowe i psychologiczno-duchowe.

Krupitsky w swojej pracy wymienia kilka psychologiczno-duchowych następstw działania ketaminy, związanych z wywoływaniem przez nią stanów zmienionej świadomości, które mogą odpowiadać za jej właściwości przeciwuzależnieniowe, w tym...

... istotny wgląd w problemy egzystencjalne i znaczenie życia, transformacja własnego systemu wartości, zmiana postrzegania siebie samego i otaczającego świata, uzyskanie zrozumienia życia i śmierci, wzmocnianie indywidualnego rozwoju i samoświadomości, zwiększenie kreatywności,

stabilizacja korzystnych zmian psychologicznych, poszerzenie duchowych horyzontów oraz harmonizacja osobistych relacji ze światem i innymi ludźmi.<sup>2</sup>

Chociaż wszystko to opiera się w dużej mierze na spekulacjach, to warto przyrzeć się dokładniej niektórym aspektom powyższych hipotez. Poprawa wglądu, autorefleksji i uczenia się, w zakresie zmian w zachowaniach związanych z uzależnieniem, ma duże znaczenie. Są to te czynniki, które chcemy zmienić w połączeniu z psychoterapią, szczególnie w pracy z oporem i zaprzeczeniem. Inny potencjalnie istotny czynnik jest związany ze zjawiskiem dysolucji ego lub śmiercią i odrodzeniem. Te indukowane substancjami stany wykazują pewne podobieństwa z doniesieniami dotyczącymi doświadczeń z pogranicza śmierci, które mogą być przerażające, jednak zazwyczaj charakterystyczne dla nich jest uczucie spokoju i wewnętrznej harmonii. Podczas tych doświadczeń częste są transcendentne stany duchowe, a wspomnienia z przeszłości przybierają postać przeglądu całego życia. Pojawiają się w nich ważne osoby z przeszłości, archetypy związane z wyobrażeniem Boga, często przeżywane jako „ocean luminescencyjnego białego światła.”<sup>72</sup> Jak wcześniej wspomniano, te doświadczenia „z pogranicza śmierci” często wywołują transformację i pozytywne zmiany życiowe.<sup>74</sup> Takie doświadczenie śmierci i odrodzenia w kontekście wzmocnionej duchowości wykazuje pewne podobieństwa do filozofii leżącej u podstaw Wspólnoty AA i innych metod terapii opartych na Programie 12 Kroków, w których osoby uzależnione muszą przejść duchową przemianę z jednoczesną, gwałtowną transformacją identyfikacji z osoby uzależnionej na trzeźwiejącą. Bill Wilson, jeden z założycieli ruchu AA, przeszedł kilka sesji psychoterapii z wykorzystaniem LSD w latach 50. i porównał uzyskane w ten sposób doświadczenia do własnych zbawczych doświadczeń duchowych, które doprowadziły go do odzyskania trzeźwości i założenia Wspólnoty AA.<sup>72</sup> Miał tak duże przekonanie do tej metody, że chciał wprowadzić stosowanie LSD do wewnętrznych zasad AA, co jednak w tym czasie zostało odrzucone przez zarząd. Wcześniej jeszcze James i Jung docenili znaczenie czynników duchowych w leczeniu uzależnienia. Słynne jest stwierdzenie Jamesa „najlepszym lekarstwem na opilstwo jest uzależnienie od religii”, zaś Jung stwierdził „spiritus contra spiritum” (miał na myśli, że duchowość pomaga zwalczyć alkoholizm).<sup>72</sup>

Pomysł, że duchowość może być przydatnym narzędziem przeciwuzależnieniowym, znajduje wyraz w AA. Można też przytoczyć dwa przykłady ze Stanów Zjednoczonych, kiedy w pewnych grupach religijnych prawnie dopuszczalne jest stosowanie halucyno-



geny o działaniu serotonergicznym z grupy I podczas obrzędów religijnych. W Native American Church (NAC) stosuje się peyotl (zawierający meskalinę), natomiast w brazylijskiej synkretycznej grupie religijnej, Uniao do Vegetal (UDV) wykorzystuje się ajahuasca (związkiem aktywnym jest dimetylotryptamina). Te grupy religijne wykazują pewne podobieństwa z ruchem AA (choć w AA stany duchowe nie są indukowane substancjami psychoaktywnymi), ponieważ duchowość jest łączona z czynnikami społecznymi, takimi jak spójność i przymus grupy w dążeniu do zachowania trzeźwości.<sup>73</sup> Znacząca jest kazuistyczna doniesienia o niewielkiej częstotliwości uzależnień w NAC i UDV, w których to grupach zabronione jest stosowanie substancji psychoaktywnych (tzn. alkoholu, nikotyny, nielegalnych substancji) z wyjątkiem stosowanych obrzędowo halucynogenów.<sup>74</sup> Formalne badania epidemiologiczne dotyczące rozpowszechnienia zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji w tych dwóch grupach stanowiłyby cenny punkt wyjściowy. Jeżeli okazałoby się, że w NAC i UDV częstotliwość występowania uzależnień jest istotnie mniejsza niż w populacji ogólnej lub innych odpowiednich grupach odniesienia (np. NAC vs inne grupy rdzennych Amerykanów), można byłoby zastanawiać się nad możliwymi przyczynami tego zjawiska, takimi jak biologiczne następstwa stosowanych obrzędowo halucynogenów, czynniki psychospołeczne, działania grupowe (np. zakaz stosowania alkoholu/narkotyków, spójność grupy, wspólna identyfikacja dotycząca zachowywania i utrzymywania trzeźwości, wzmocnione przeżycia duchowe i religijne) lub pewne połączenia tych czynników.

Naiwne byłoby przypuszczenie, że jednorazowe doświadczenie z ketaminą, chociaż głębokie, mogłoby zapewniać długotrwałe zachowanie trzeźwości, szczególnie jeżeli nie byłoby połączone z późniejszą opieką i leczeniem psychospołecznym. W przypadku niektórych uzależnionych doświadczenie przemiany duchowej może mieć konsekwencje trwające przez całe życie. W ogromnej większości uzależnieni potrzebują wielokrotnych, powtarzających się wysiłków, podejmowanych w ramach Programu 12 Kroków. Możliwe jest, że potrzebne jest wielokrotne podawanie substancji, podobnie jak w przypadku schematu leczenia elektrowstrząsami. Pod względem biologicznym wydawać by się mogło, że ketamina mogłaby wykazywać rzeczywiste właściwości przeciwuzależnieniowe przez optymalne modulowanie lub zmienianie nierównowagi glutaminianergiczną w stanie uzależnienia, pod warunkiem że będzie podawana wielokrotnie. Możliwe jest, że stosowanie ketaminy w leczeniu uzależnień wymaga wielokrotnych sesji, szczególnie u pacjentów opornych. Dostępne są pewne potwierdzające to dowody. W randomizowanym badaniu 59 osób uzależnionych od heroiny po detoksykacji pacjenci, u których w odstępach miesięcznych zastosowano trzy sesje polegające na podaniu ketaminy w ramach KPT, charakteryzowali się większym odsetkiem zachowywania abstynencji po rocznej obserwacji w porównaniu z osobami, które przeżyły tylko jedno, wstępne doświadczenie z ketaminą (50 vs 22%,  $p < 0,05$ ).<sup>75</sup> Opisano, że po stosowaniu niektórych halucynogenów (o działaniu serotonergicznym i będących antagonistami NMDA) występuje „psychodeliczny odjazd” inicjujący ko-

rzystne zmiany psychologiczne, które mogą utrzymywać się dniami i tygodniami.<sup>76</sup> Potrzebne może być powtórzenie tego doświadczenia w kontrolowanym, dokładnie przygotowanym otoczeniu w celu konsolidacji nowych zmian/procesu uczenia się. Co więcej, doświadczenie to musi być wystarczająco intensywne lub być „najwyższej jakości”, aby prawdopodobieństwo spowodowania zmian było większe. Wcześniejsze i obecne badania nad halucynogenami o działaniu serotonergicznym wykazały jednoznacznie zależność pomiędzy osiągnięciem „szczytu” lub „transcendentnych stanów mistycznych” a powodaniem przez nie korzystnych i trwałych zmian.<sup>77,78</sup>

## Podsumowanie

W Stanach Zjednoczonych ketamina była stosowana u ludzi prawie wyłącznie w badaniach psychiatrycznych mających charakter psychofarmakologicznych prób zrozumienia neurobiologii zaburzeń psychicznych, a szczególnie glutaminianergiczną hipotezę schizofrenii, a także skutków używania niektórych środków uzależniających, szczególnie alkoholu. Unikalną cechą ketaminy, w przeciwieństwie do wszystkich innych halucynogenów serotonergicznymi, jest to, że jest zaliczana do leków III grupy (pod względem ryzyka powodowania uzależnień) i jest dostępna obecnie do stosowania poza wskazaniem, dla którego została zarejestrowana (do stosowania w anestezjologii (tab. 2). Jest zatem obecnie dostępna w USA do legalnego stosowania w leczeniu uzależnień, zespołów bólowych i MDD. Najbardziej obiecująca wydaje się możliwość wywierania przez ketaminę natychmiastowego działania przeciwdepresyjnego, która może stanowić rzeczywiście nową właściwość psychofarmakologiczną.<sup>79</sup> Dane przemawiające za stosowaniem ketaminy w leczeniu uzależnień obecnie nie uzasadniają jeszcze jednoznacznie jej stosowania w charakterze niezarejestrowanej formy leczenia w ośrodkach klinicznych. Potrzebne byłoby więcej badań, szczególnie III fazy, które wykazałyby jednoznacznie i w wystarczającym stopniu jej efekt terapeutyczny. Ketamina mogłaby być stosowana podobnie, jak obecnie  $\gamma$ -hydroksymaślan, inny zaliczany do grupy III narkotyk, niosący ryzyko uzależnienia, jednak posiadający jedno zastosowanie terapeutyczne – leczenie katapleksji w przebiegu narkolepsji i innych podobnych zaburzeń snu.<sup>1</sup> Jeżeli zastosowanie ketaminy w połączeniu z psychoterapią uzależnień okazałoby się skutecznym i wiarygodnym leczeniem SUD, stanowiłoby nowy psychofarmakologiczny/psychospołeczny sposób leczenia osób uzależnionych, przy dokładnym uwzględnieniu ryzyka uzależnienia od samej ketaminy.

**TABELA 2**  
**Aktualne kliniczne zastosowania ketaminy**

Zarejestrowane przez FDA wskazanie, z zastrzeżeniem, że lek należy do grupy III wg ryzyka uzależnienia

Środek znieczulający u dzieci, dorosłych i osób w podeszłym wieku

Możliwe zastosowania poza zarejestrowanymi wskazaniami

Zespoły bólowe

Zespół złożonego zlokalizowanego bólu

Przełomy bólowe w zaawansowanych chorobach nowotworowych

Środek neuroprotektynowy

Udary

Urazy głowy

Napady padaczkowe

Zaburzenia psychiczne

MDD

Zaburzenia związane ze stosowaniem substancji psychoaktywnych

Zaburzenia związane ze stosowaniem alkoholu

Zaburzenia związane ze stosowaniem opioidów

FDA – Food and Drug Administration, MDD – duża depresja.

Ross S. *Primary Psychiatry*, Vol. 15, No 9. 2008.

## Písmiennictwo

- McDowell D. MDMA, Ketamine, GHB, and the „Club Drug” scene. In: Galanter M, Kleber HD, eds. *Textbook of Substance Abuse Treatment*. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2004: 321-333.
- Krupitsky E, Kolp E. Ketamine psychedelic psychotherapy. In: Winkelman MJ, Roberts TB, eds. *Psychedelic Medicine: New Evidence for Hallucinogenic Substances as Treatments*. Westport, CT: Greenwood Publishing Group, Inc.; 2007: 67-85.
- Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of Ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1965; 6: 279-291.
- Siegal RK. Phencyclidine and ketamine intoxication: a study of four populations of recreational users. *NI-DA Res Monogr*. 1978; 21: 119-147.
- Adler CM, Malhotra AK, Elman I, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156 (10): 1646-1649
- Carpenter WT. The schizophrenia ketamine challenge study debate. *Biol Psychiatry*. 1999; 46 (8): 1081-1091.
- Lahti AC, Weiler MA, Tamara Michaelidis BA, Parwani A, Tamminga CA. Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25 (4): 455-467.
- Khorrarnzadeh E, Lotfy AO. The use of ketamine in psychiatry. *Psychosomatics*. 1973; 14 (6): 344-346.
- Fontana A. Antidepressant therapy with ketamine [Spanish]. *Acta Psiquiat Psicol Amer Lat*. 1974; 20: 32.
- Roquet S. *Operacion Mazateca: Estudio de hongos y otras plantas allucinogenas Mexicanas tratamiento psico terapeutico de psicosis* [Spanish]. Mexico City: Asociacion Albert Schweitzer; 1974.
- Kiefer R, Rohr P, Unertl K, Altemeyer K, Grothusen J, Schwartzman RJ. Recovery from intractable complex regional pain syndrome type I (RSD) under high dose intravenous ketamine-midazolam sedation. *Neurology*. 2002; 58A: 475.
- Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2004; 5 (3): 263-275.
- Goldberg ME, Domsy R, Scaringe D et al. Multi-day low dose ketamine infusion for the treatment of complex regional pain syndrome. *Pain Physician*. 2005; 8 (2): 175-179.
- Carr DB, Goudas LC, Denman WT, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2004; 108 (1-2): 17-27.
- Krystal JH, D'Souza DC, Mathalon D, Perry E, Belger A, Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003; 169 (3-4): 215-233.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51 (3): 199-214.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2000; 47 (4): 351-354.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63 (8): 856-864.
- Valentine G, Mason GF, Krystal JH, Sanacora G. The acute effects of ketamine on mood and occipital cortex amino acid neurotransmitter content. *Biol Psychiatry*. 2007; 61 (suppl 1): 233.
- Jansen KL. A review of the nonmedical uses of ketamine: use, users, and consequences. *J Psychoactive Drugs*. 1993; 32 (4): 419-433.
- Wolff K, Winstock AR. Ketamine: from medicine to misuse. *CNS Drugs*. 2006; 20 (3): 199-218.
- Lee SJ, Galanter M, Dermatis H, McDowell D. Circuit parties and patterns of drug use in a subset of gay men. *J Addict Dis*. 2003; 22 (4): 47-60.
- Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [11C] raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res*. 2000; 34 (1): 35-43.
- Smith GS, Schloesser R, Brodie JD, et al. Glutamate modulation of dopamine measured in vivo with positron emission tomography (PET) and 11C-raclopride in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 18 (1): 18-25.
- Beardsley PM, Balster RL. Behavioral dependence upon phencyclidine and ketamine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987; 242 (1): 203-212.
- Klein M, Calderon S, Hayes B. Abuse liability assessment of neuro-protectants. *Ann NY Acad Sci*. 1999; 890: 515-525.
- Leccese AP, Marquis KL, Mattia A, Moreton JE. The anticonvulsant and behavioral effects of phencyclidine and ketamine following chronic treatment in rats. *Behav Brain Res*. 1986; 22 (3): 257-264.
- Benthuyens JL, Hance AJ, Quam DD, Winters WD. Comparison of isomers of ketamine on catalepsy in the rat and electrical activity of the brain and behavior in the cat. *Neuropharmacology*. 1989; 28 (10): 1003-1009.
- Jansen KL. Ketamine: can chronic use impair memory. *Int J Addict*. 1990; 25 (2): 133-139.
- Moore NN, Bostwick JM. Ketamine dependence in anesthesia providers. *Psychosomatics*. 1999; 40 (4): 356-359.
- Hampton RY, Medzihradsky F, Woods JH, Dahlstrom PJ. Stereospecific binding of 3H-phencyclidine in brain membranes. *Life Sci*. 1982; 30 (25): 2147-2154.
- Kornhuber J, Mack-Burkhardt F, Kornhuber ME, Riederer P. MK-801 binding sites in post-mortem human frontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1989; 162 (3): 483-490.
- Krystal JH et al. Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (4): 354-360.
- Smith DJ, Azzaro AJ, Zaldivar SB, Palmer S, Lee HS. Properties of the optical isomers and metabolites of ketamine on the high affinity transport and catabolism of monoamines. *Neuropharmacology*. 1981; 20 (4): 391-396.
- Leary T, Sirius RU. *Design for Dying*. New York, NY: HarperCollins Publishers; 1998.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Decreased striatal dopaminergic responsiveness in detoxified cocaine-dependent subjects. *Nature*. 1997; 386 (6627): 830-833.
- Martin-Soelch C, Chevalley AF, Küning G. Changes in reward-induced brain activation in opiate addicts. *Eur J Neurosci*. 2001; 14 (8): 1360-1368.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (8): 1403-1413.
- Yonezawa Y, Kuroki T, Kawahara T, Tashiro N, Uchimura H. Involvement of gamma-aminobutyric acid neurotransmission in phencyclidine-induced dopamine release in the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*. 1998; 341 (1): 45-56.
- Moghaddam B, Adams BW. Reversal of phencyclidine effects by a group II metabotropic glutamate receptor agonist in rats. *Science*. 1998; 281 (5381): 1349-1352.
- Hoffer A, Osmond H. *New Hope For Alcoholics*. New Hyde Park, NY: University Books; 1968.
- Abraham HD, Aldridge AM, Gogia P. The psychopharmacology of hallucinogens. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14 (4): 285-298.
- O'Brien CP, Jones RT. Methodological Issues in the evaluation of a medication for its potential benefits in enhancing psychotherapy. In: Pletscher A, Ladewig D, eds. *Fifty Years of LSD: Current Status and Perspectives of Hallucinogens (A Symposium of the Swiss Academy of Medical Sciences)*. Nashville, TN: Parthenon Publishing; 1994.
- Greyson B. Varieties of near-death experience. *Psychiatry*. 1993; 56 (4): 390-399.
- Karasu TB. Spiritual psychotherapy. *Am J Psychother*. 1999; 53 (2): 143-162.
- Brady MJ, Peterman AH, Fittich G, Mo M, Cella D. A case of including spirituality in quality of life measurement in oncology. *Psychooncology*. 1999; 8 (5): 417-428.
- Breitbart W. Spirituality and meaning in supportive care: spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2002; 10 (4): 272-280.
- Krupitsky EM, Grinenko AY. Ketamine psychedelic therapy (KPT): a review of the results of ten years of research. *J Psychoactive Drugs*. 1997; 29 (2): 165-183.
- Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Substance Abuse Treat*. 2002; 23 (4): 273-283.
- Collins ED, Ward AS, McDowell DM, Foltin RW, Fischman MW. The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans. *Behav Pharmacol*. 1998; 9 (7): 587-598.
- Bisaga A, Evans SM. Acute effects of memantine in combination with alcohol in moderate drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 172 (1): 16-24.
- Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of memantine on cue-induced alcohol craving in recovering alcohol-dependent patients. *Am J Psychiatry*. 2007; 164 (3): 519-523.
- Comer SD, Sullivan MA. Memantine produces modest reductions in heroin-induced subjective responses in human research volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007; 193 (2): 235-245.
- Littleton JM. Acamprosate in alcohol dependence: implications of a unique mechanism of action. *J Addict Med*. 2007; 1 (3): 115-125.
- Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, Luciano DJ, Bastiaans J. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict*. 1999; 8 (3): 234-242.
- Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007; 31 (4): 604-611.
- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007; 298 (14): 1641-1651.
- Hoffman PL, Rabe CS, Grant KA, Valverius P, Hudspeth M, Tabakoff B. Ethanol and the NMDA receptor. *Alcohol*. 1990; 7 (3): 229-231.
- Tsai GE, Ragan P, Chang R, Chen S, Linnoila VM, Coyle JT. Increased glutamatergic neurotransmission and oxidative stress after alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (6): 726-732.
- Krystal JH, Petrakis IL, Krupitsky E, Schutz C, Trevins L, D'Souza DC. NMDA receptor antagonism and the ethanol intoxication signal: from alcoholism risk to pharmacotherapy. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 1003: 176-184.
- Gual A, Leher P. Acamprosate during and after acute alcohol withdrawal: a double-blind placebo-controlled study in Spain. *Alcohol Alcohol*. 2001; 36 (5): 413-418.
- Hopkins JS, Garbutt JC, Poole CL, West SL, Carey TS. Naltrexone and acamprosate: meta-analysis of two medical treatments for alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002; 26 (suppl): 130.
- Petrakis IL, Limoncelli D, Gueorguieva R, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in individuals with a family vulnerability to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2004; 161 (10): 1776-1782.
- Krystal JH, Petrakis IL, Limoncelli D, et al. Altered NMDA glutamate receptor antagonist response in recovering ethanol dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (11): 2020-2028.
- Krystal JH, Petrakis IL, Webb E, et al. Dose-related ethanol-like effects of the NMDA antagonist, ketamine, in recently detoxified alcoholics. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (4): 354-360.
- Krupitsky EM, Burakov AM, Romanova TN. Attenuation of ketamine effects by nimodipine in recently detoxified ethanol dependent men: psychopharmacological implications of the interaction of the NMDA and L-type calcium channel antagonists. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 25 (6): 936-947.
- Hirota K, Okawa H, Appadu BL, Grandy DK, Devi LA, Lambert DG. Stereoselective interaction of ketamine with recombinant mu, kappa, and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Anesthesiology*. 1999; 90 (1): 174-182.



68. Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat fore-brain and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1997; 223 (1): 5-8.
69. Wise RA. Brain reward circuitry: insights from unsensed incentives. In: Graham AW, Schultz TK, Mayo-Smith MF, eds. *Principles of Addiction Medicine*. 3rd ed. Chevy Chase, MD: American Society of Addiction Medicine, Inc.; 2003: 57-71.
70. McGrath PJ, Nunes EV, Stewart JW, et al. Imipramine treatment of alcoholics with primary depression: a placebo-controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53 (3): 232-240.
71. Nunes EV, Quitkin FM, Donovan SJ, et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. *Arch of Gen Psychiatry*. 1998; 55 (2): 153-160.
72. Grof S. Spirituality, addiction, and western science. *ReVision*. 1987; 10 (2): 5-21.
73. Galanter M. Spirituality and the Healthy Mind: *Science, Therapy, and the Need for Personal Meaning*. New York, NY: Oxford University Press; 2005.
74. de Rios MD, Grob CS, Baker JR. Hallucinogens and redemption. *J Psychoactive Drugs*. 2002; 34 (3): 239-248.
75. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs*. 2007; 39 (1): 13-19.
76. Grinspoon L, Bakalar JB. *Psychedelic Drugs Reconsidered*. New York, NY: Basic Books Inc.; 1979.
77. Pahnke WN. The psychedelic mystical experience in the human encounter with death. *Harv Theol Rev*. 1969; 62 (1): 1-21.
78. Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW, McCann UD, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol*. 2008. Epub ahead of print.
79. Rot M, Charney DS, Mathew SJ. Intravenous ketamine for treatment-resistant major depressive disorder. *Primary Psychiatry*. 2008; 15 (4): 39-47.

## Komentarz



**Dr n. med.  
Karina Steinbarth-  
Chmielewska**

Mimo pewnych postępów rezultaty terapii uzależnień, zarówno farmakologicznej, jak i zintegrowanej z psychoterapią, są nadal mało satysfakcjonujące. Zwiększanie wiedzy o neurobiologii uzależnień tylko w niewielkim stopniu przekłada się na wprowadzenie efektywnych i bezpiecznych metod leczenia. Stąd poszukiwania innych skuteczniejszych sposobów farmakoterapii. Jednocześnie występują silne potrzeby i pokusy, aby proponowane nowe formy terapii miały charakter integracyjny, tzn. uwzględniały mechanizmy nie tylko psychobiologiczne, ale psychopatologiczne (np. przez leczenie depresji lub lęku), psychologiczne i egzystencjalne/duchowe.

Artykuł Rossa jest typowym przykładem takiej tendencji. Trudno jednak nie oprzeć się wrażeniu, że większość przedstawionego toku rozumowania ma charakter bardzo spekulacyjny, i to nie tylko w odniesieniu do części duchowo-egzystencjalnej, ale i psychologicznej oraz neurobiologicznej.

Warto też zauważyć, że propozycja leczenia uzależnień za pomocą leków lub innych substancji psychoaktywnych nie jest nowa i wywodzi się z szalonych lat 60. i 70. XX wieku, choć przednaukowe próby

leczenia uzależnienia od jednej substancji za pomocą innej (np. alkoholizmu heroiną) podejmowano już wcześniej. Większość tych prób miała charakter raczej opisowy i nie spełnia nawet minimalnych współczesnych wymagań metodologicznych, o czym zresztą autor wspomina. Znaczna część doniesień (czasem entuzjastycznych) pochodziła raczej z relacji politoksykomanów niż z rzetelnych badań. Nierzadko doniesienia pochodziły od terapeutów uwiedzionych jednorazowym lub nawet przewlekłym przyjmowaniem substancji halucynogennej, którzy usiłowali swoje, najczęściej subiektywne, doznania jako obiektywizować. W szczególności dotyczy to halucynogennej pochodnych amfetaminy oraz LSD, jednak te ostatnie zostały zdyskredytowane zarówno brakiem wyników leczenia uzależnień, jak i znacznym ryzykiem powodowania lub powodowaniem zachowań ryzykownych oraz szkód zdrowotnych. W przeciwieństwie do tych substancji ketamina, jako lek, ma cechować się znacznie większym bezpieczeństwem. Warto jednak wiedzieć, że niezależnie od jej umiejscowienia w katalogu środków narkotycznych i psychoaktywnych, doniesienia na temat powodowania skłonności do jej nadużywania są liczne, a relacje o jej nadużywaniu są częste<sup>1</sup>. Dotyczy to zarówno osób używających jej celowo w celu osiągnięcia zakładanego stanu, jak stosowania w celu odurzania innych osób (tzw. rape drug).

Znaczna część rozważań nad przeżyciem katharsis jako czynnika leczniczego może być łatwo podważana w świetle kontrargumentów. Przeżycia w czasie majaczenia bywają na przykład często związane z poczuciem silnego zagrożenia życia, a na późniejsze spożycie alkoholu wpływają mało albo wcale. Ciężkie, zagrażające życiu zatrucia heroiną mało wpły-

wają na kontynuowanie używania opiatów.

Współczesna psychoterapia uzależnienia od alkoholu opiera się na innych niż proponowane w artykule przesłankach. Stosowane metody poznawczo-behawioralne w początkowym etapie koncentrują się na rozpoznaniu szkód spowodowanych używaniem substancji; uświadomieniu sobie faktu upośledzenia kontrolowania zachowań związanych z ich używaniem; rozpoznawaniu sytuacji, które prowadzą do sięgania po środki psychoaktywne i radzenia sobie w takich sytuacjach. Element egzystencjalny, czasami zwany duchowym, którego celem jest nadanie sensu zachowaniom proabstynencyjnym, jest na ogół wprowadzany na późniejszych etapach terapii.

Trudno nadążać za spekulacjami polegającymi na tym, że indukowane farmakologicznie ketaminą przeżycia dysocjacyjne i inne psychodeliczne miałyby gwałtownie zmienić u osób uzależnionych utrwalone psychologicznie i biologicznie mechanizmy poznawcze i postawy życiowe. Jest to tym bardziej nieprawdopodobne, że w świetle doświadczeń z użytkownikami substancji halucynogennej raczej nie obserwuje się u nich powszechnie występujących pozytywnych zmian osobowości i zmniejszenia używania substancji psychoaktywnych. Wprost przeciwnie – osoby takie mają tendencję do politoksykomanii, a przechodzenia od używania jednych substancji do innych niekoniecznie jest zmianą pozytywną.

Wątpliwe jest również, że niezwykle przeżycia po ketaminie mają wpływ na zaprzestanie używania substancji. Być może u osób bez tendencji do nadużywania substancji i z silnym lękiem przed upośledzeniem kontroli nad swoim własnym umy-

Zakład Profilaktyki i Leczenia Uzależnień,  
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

słēm takie przeżycie może mieć działanie awersyjne. Jednak u większości uzależnionych takie obawy są raczej rzadkością. Wprost przeciwnie: ich cechy osobowości charakteryzują się często silnym poszukiwaniem nowości i stymulacji (novelty seeking, seek of stimulation) oraz małą lękowością przed szkodami (harm avoidance).<sup>2</sup> Z tego też powodu przeżycia po ketaminie mogą okazać się atrakcyjną alternatywą wobec doznań po alkoholu lub opiatach, ale nieko-

niecznie może to się przekładać na oczekiwane efekty leczenia.

Artykuł wydaje się inspirujący do podejmowania badań przedklinicznych nad wpływem ketaminy na spożycie alkoholu i opiatów. Nie wydaje się, aby przedstawiony, bardzo spekulatywny tok myślenia był wystarczającą przesłanką do podejmowania zakrojonych na szerszą skalę badań nad klinicznym zastosowaniem etaminy w leczeniu uzależnień. Tym bardziej nie powinien in-

spirować do podejmowania prywatnych eksperymentów z niekonwencjonalnym leczeniem.

## Piśmiennictwo

1. EMCDDA. *Stan problemu narkotykowego w Europie. Sprawozdanie roczne 2008*. Urząd Oficjalnych Publikacji Wspólnot Europejskich, Luksemburg 2008, 103-106.
2. Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*. 1987, 236: 410-416

ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 30

26. Alderman AK, Kuhn LE, Lowery JC, Wilkins EG. Does patient satisfaction with breast reconstruction change over time? Two-year results of the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204 (1): 7-12.
27. Cederna PS, Yates WR, Chang P, Cram AE, Ricciar-delli EJ. Postmastectomy reconstruction: comparative analysis of the psychosocial, functional, and cosmetic effects of transverse rectus abdominis musculocutaneous flap versus breast implant reconstruction. *Ann Plast Surg*. 1995; 35 (5): 458-468.
28. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (5): 1539-1569.
29. Kroll SS, Khoo A, Singletary SE, et al. Local recurrence risk after skin-sparing and conventional mastectomy: a 6-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 1999; 104 (2): 421-425.
30. Huang CJ, Hou MF, Lin SD, et al. Comparison of local recurrence and distant metastases between breast cancer patients after postmastectomy radiotherapy with and without immediate TRAM flap reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118 (5): 1079-1086.
31. Singletary SE. Skin-sparing mastectomy with immediate breast reconstruction: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3 (4): 411-416.
32. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, Rose D. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconstr Surg*. 1994; 93 (1): 96-106.
33. Eberlein TJ, Crespo LD, Smith BL, Hergrueter CA, Douville L, Eriksson E. Prospective evaluation of immediate reconstruction after mastectomy. *Ann Surg*. 1993; 218 (1): 29-36.
34. Cody HS 3rd, Hill AD, Tran KN, Brennan MF, Borgen PI. Credentialing for breast lymphatic mapping: how many cases are enough? *Ann Surg*. 1999; 229 (5): 723-726.
35. Pomahac B, Recht A, May JW, Hergrueter CA, Slavin SA. New trends in breast cancer management: is the era of immediate breast reconstruction changing? *Ann Surg*. 2006; 244 (2): 282-288.
36. McCarthy CM, Pusic AL, Disa JJ, McCormick BL, Montgomery LL, Cordeiro PG. Unilateral postoperative chest wall radiotherapy in bilateral tissue expander/implant reconstruction patients: a prospective outcomes analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2005; 116 (6): 1642-1647.
37. Rubino C, Figus A, Loretto L, Sechi G. Post-mastectomy reconstruction: a comparative analysis on psychosocial and psychopathological outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60 (5): 509-518.
38. Harcourt DM, Rumsey NJ, Ambler NR, et al. The psychological effect of mastectomy with or without breast reconstruction: a prospective, multicenter study. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 111 (3): 1060-1068.
39. Mullan MH, Wilkins EG, Goldfarb S, et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes after breast reconstruction: cross-cultural comparisons of 1-year postoperative results. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007; 60 (5): 503-508.
40. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, et al. Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcome Study. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 106 (5): 1014-1025.
41. Parker PA, Youssef A, Walker S, et al. Short-term and long-term psychosocial adjustment and quality of life in women undergoing different surgical procedures for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (11): 3078-3089.