

Psychotické příznaky u závislých na metamfetaminu

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D., Radka Maixnerová, Dagmar Valešová

Psychiatrická klinika, Univerzita Karlova v Praze, LF v Hradci Králové a FN Hradec Králové

Článek přehledně shrnuje problematiku psychózy, navozené dlouhodobým zneužíváním metamfetaminu (MAMP). V ČR zneužívá metamfetamin přibližně 20 000 osob, prevalence psychózy v této subpopulaci je 11 × častější než u populace celkové. Význam mají genetické příčiny tohoto stavu, kromě toho faktory premorbidní osobnosti a vlastní návyková látka se svými neurotoxickými a neuropatofyziologickými účinky. Klinický obraz připomíná akutní epizodu schizofrenie s paranoidně-halucinatorní symptomatikou, mohou však být také příznaky negativní či afektivní. Většina psychotických stavů navozených metamfetaminem odezní během jednoho týdne, až 40 % postižených však může mít psychózu perzistující po dobu několika měsíců. V léčbě se jednoznačně uplatňují antipsychotika, vhodnější jsou preparáty druhé generace. Podmínkou je abstinence pacienta a vyvarování se stresu.

Klíčová slova: metamfetamin, psychóza, příčiny, příznaky, léčba.

Psychotic symptoms in methamphetamine dependent subjects

This is a review article on methamphetamine-induced psychosis. About 20 000 subjects in the Czech Republic abuse methamphetamine (MAMP). The prevalence of psychotic states in this subpopulation is eleven times more frequent as compared to general population. Genetic factors, premorbid personality and methamphetamine itself with its neurotoxic and neuropathophysiological effects are important in etiopathogenesis of MAMP psychosis. The clinical picture with paranoid-hallucinatory symptoms resembles an acute episode of schizophrenia, negative or affective signs may also be present. Most of the MAMP-induced psychotic states subsides within one week, however up to 40 % of the patients may develop a psychosis persisting for several months. Antipsychotics are the first choice treatment in MAMP psychosis, the second generation should be preferred to the first one. The patient's abstinence and avoidance of stress are necessary for a successful treatment.

Key words: methamphetamine, psychosis, causes, symptoms, treatment.

Psychiat. pro Praxi 2009; 10(2): 85–88

Úvod

Literatura, použitá v tomto přehledovém článku, byla vybrána 25. 7. 2008 z počítačové databáze PubMed za použití klíčových slov „methamphetamine AND psychosis“ (269 citací) tak, aby publikace nebyly starší deseti let a aby pokrývaly problematiku metamfetaminových psychóz v celém rozsahu od jejich výskytu až po léčbu.

Epidemiologie

Zneužívání metamfetaminu (MAMP) není původním českým objevem, jak se někdy u nás traduje. Metamfetamin byl poprvé syntetizován v Japonsku v roce 1919 a poté ve stejné zemi hojně využíván během druhé světové války. Tak tomu bylo například u pilotů kamikadze a dalších bojovníků, aby byli ve svých útocih proti nepříteli odvážnější. Epidemie zneužívání metamfetaminu pak propukla, když po kapitulaci Japonska v roce 1945 byly vojenské sklady otevřeny a rozprodány či rozkradeny.

V současné době je zneužívání metamfetaminu rozšířeno zejména v Japonsku a dalších státech jihovýchodní Asie, v Austrálii, na Novém Zélandu, v oblasti Tichého oceánu, v Jižní Africe

a dále pak na západním pobřeží Spojených států, odkud se epidemicky šíří po celé zemi (1, 2, 3). Ve Spojených státech alespoň jednou užilo metamfetamin 5 % populace (4). Zneužívání metamfetaminu v USA se týká spíše venkova, malých měst a homosexuální menšiny (3). Na celém světě metamfetamin nebo amfetamin pravidelně zneužívá 35 milionů lidí oproti 15 milionům osob zneužívajících kokain nebo 10 milionům lidí, kteří si aplikují heroin (3). Výroba metamfetaminu je relativně levná a jednoduchá, chemikálie pro jeho přípravu jsou všeobecně dostupné. Cena metamfetaminu dosahuje přibližně jedné čtvrtiny ceny kokainu (3). V České republice v roce 2006 bylo přibližně 20 000 problémových uživatelů metamfetaminu (5).

McKetin et al. (2) zjistili u 309 uživatelů MAMP ze Sydney, z nichž 56 % bylo na této látce závislých, že 13 % z celkového souboru uživatelů mělo psychózu za poslední rok a 23 % projevvalo klinicky významnou podezřivost, neobvyklý myšlenkový obsah nebo halucinace ve stejném období. Psychóza byla 3 × pravděpodobnější u závislých osob než u pouhých zneuživatelů MAMP bez závislosti. Prevalence psychózy u uživatelů MAMP je 11 ×

častější než u celkové populace v Austrálii, tj. 13 % versus 1,2 %.

Etiopatogeneze

Při rozvoji psychotických příznaků u závislých na metamfetaminu jsou významné faktory spojené s genetickými předpoklady, premorbidní osobností pacienta, návykovou látkou samotnou a její aplikací a rovněž s neurotoxickými a neuropatofyziologickými účinky metamfetaminu v mozkové tkáni.

Genetické faktory (tabulka 1)

Premorbidní osobnost pacienta (tabulka 2)

Návyková látka

Psychotické příznaky se spíše projevují po účinnějších formách metamfetaminu, tj. olejové (base) nebo krystalické (crystal) formě, než po prášku (powder) (1).

Aplikace metamfetaminu

Prediktorem psychózy může být počátek zneužívání MAMP v nižším věku (6) nebo aplikace vyšších dávek (1, 6).

Tabulka 1. Genetické faktory v rozvoji psychózy navozené metamfetaminem

Autoři studie, rok uveřejnění	Soubor	Výsledek
Chen et al., 2005	445 osob zneužívajících MAMP na Taiwanu a jejich příbuzní prvého stupně	Rodinná zátěž schizofrenií u příbuzných prvého stupně zvyšuje riziko MAMP psychózy u pacienta (OR 5,4) a protrahované MAMP psychózy (OR 2,8). Výskyt schizofrenie v rodině MAMP psychotika je nižší než v rodině nemocného schizofrenií, avšak vyšší než v rodině zdravé osoby.
Kishimoto et al., 2008	197 případů MAMP psychózy a 243 zdravých kontrol v Japonsku	Haplotyp C-G-T genu pro dysbindin (DTNBP1) (6p), který má rovněž význam u schizofrenie a ovlivňuje funkci NMDA glutamátových receptorů, přispívá k rozvoji MAMP psychózy (OR 14,9).
Hashimoto et al., 2005	189 osob zneužívajících MAMP a 199 zdravých kontrol v Japonsku	Polymorfismus Ile105Val genu pro glutathion S-transferázu P1 (11q), kdy tento enzym chrání proti oxidativnímu stresu, přispívá k rozvoji MAMP psychózy (P = 0,013).
Matsuzawa et al., 2007	208 osob zneužívajících MAMP a 218 zdravých kontrol v Japonsku	Bodové polymorfizmy rs713729 a rs2076369 genu PICK1 (protein interagující s C kinázou; 22q), ovlivňujícího funkci dopaminového transportéru, přispívají ke spontánnímu relapsu MAMP psychózy.

Tabulka 2. Významné faktory premorbidní osobnosti u MAMP psychózy

Autoři studie, rok uveřejnění	Soubor	Výsledek – prediktory MAMP psychózy
Chen et al., 2003	445 uživatelů MAMP (z toho 174 mělo psychózu) na Taiwanu	schizoidní a schizotypní rysy osobnosti disociální porucha osobnosti velká deprese zneužívání alkoholu
Salo et al., 2008	39 osob zneužívajících MAMP, kteří prodělali psychózu, v USA	poruchy chování v dětství porucha aktivity a pozornosti v dětství

Tabulka 3. Přehled neurotoxických účinků metamfetaminu

Autoři studie, rok uveřejnění	Účinek metamfetaminu
Chen et al., 2005	MAMP akutně uvolňuje dopamin, blokuje jeho re-uptake, zvyšuje synaptickou nabídku dopaminu.
Cadet et al., 2007	MAMP při chronickém podávání poškozuje terminály dopaminergních a serotoninergních neuronů, snižuje výskyt dopaminového a serotoninového transportéru, cestou oxidativního stresu, hypertermie a excitotoxicity (uvolňování glutamátu) navozuje apoptózu, aktivuje astroglia a mikroglia, MAMP přímo poškozuje DNA, mitochondrie a endoplazmatické retikulum.

Tabulka 4. Neuropatofyziologické účinky metamfetaminu v mozkové tkáni

Autoři studie, rok uveřejnění	Účinek metamfetaminu
Masaomi et al., 2004	Snížené prokrvení mozku v mnohočetných ložiscích (SPECT), snížený poměr kreatin + fosfokreatin/cholin v mozku (MR spektroskopie).
Cadet et al., 2007	Cerebrální vaskulitis, ischemické (vasospasmus) i hemoragické cévní mozkové příhody, otok mozku.

Neurotoxické účinky metamfetaminu (tabulka 3)

Neuropatofyziologické účinky metamfetaminu (tabulka 4)

Klinické příznaky

Začátek psychotických příznaků se musí vyskytnout v průběhu užívání nebo do dvou týdnů po užívání návykové látky, psychotické příznaky musí trvat déle než 48 hodin a trvání poruchy nesmí dle diagnostických kritérií MKN-10 být delší než šest měsíců (7) (tabulka 5).

McKetin et al. (8) vyšetřovali 71 zneužívatelů MAMP v Austrálii. Měřili u nich hostilní projevy na škále BPRS (the Brief Psychiatric Rating Scale), kdy přítomnost hostility byla dána skórem 4 bodů a více v dané položce. Hostilní projevy (výbuchy vzteku, křik, vyhrůžky,

ničení věcí, fyzická agresivita vůči lidem) byly zachyceny u 27 % členů souboru za poslední rok. Prediktorem hostility bylo také zneužívání heroínu kromě metamfetaminu a nízké školní vzdělání. Hostilita byla nejvýraznější v rámci akutní či perzistující MAMP psychózy. Kritickou kombinací z hlediska agresivity toxikomanů je odvykací stav při vysazení opioidů a současná intoxikace metamfetaminem.

Diferenciální diagnostika oproti schizofrenii (tabulka 6)

Průběh a prognóza

Kazufumi (9) rozlišuje tři typy metamfetaminové psychózy dle délky trvání – přechodnou (do 1 týdne), prolongovanou (1 týden až 1 měsíc) a perzistující (trvající déle než 1 měsíc). U většiny postižených příznaky při antipsychotické

léčbě a abstinenci pominou do jednoho týdne (1, 2), perzistující psychóza se může vyskytnout u 27–40% MAMP psychotiků (9). Rizikovými faktory pro perzistující psychózu jsou perinatální komplikace, poruchy učení nebo úraz mozku v anamnéze, v přítomnosti pak měkké neurologické příznaky (10). Psychotické příznaky se rychle vracejí po opětovné aplikaci metamfetaminu či při stresu (1).

Léčba

Vzhledem k relativně krátké době trvání psychotických příznaků a nízké ochotě postižených osob spolupracovat při výzkumu nejsou v léčbě MAMP psychózy k dispozici rozsáhlé kontrolované dvojité slepé farmakologické studie, jak je známe např. u deprese, schizofrenie či demence. Klinický psychiatr se při výběru terapie musí spokojit spíše s kazuistickými sděleními a kvalifikovaným názorem předních odborníků.

Obecně jsou v léčbě MAMP psychózy doporučována antipsychotika (1, 10). Nejrozsáhlejší zkušenosti s léčbou MAMP psychózy publikoval Kazufumi (9) u souboru 32 pacientů. Jako léky první volby používal haloperidol nebo risperidon, při výskytu extrapyramidových příznaků nemocné převedl na quetiapin. Při výskytu deprese přordi-

Tabulka 5. Přehled hlavních příznaků psychózy navozené zneužíváním metamfetaminu

Autoři studie, rok uveřejnění	Soubor	Hlavní příznaky MAMP psychózy (% pacientů)
Srisurapanont et al., 2003	168 hospitalizovaných pacientů s MAMP psychózou z Austrálie, Thajska, Japonska a Filipín	perzekuční bludy 77,4 % sluchové halucinace 72,6 % neobvyklý myšlenkový obsah 58,3 % pocit čtení myšlenek na dálku 53 % zrakové halucinace 38 % jiné paranoidní bludy 38 % negativní příznaky (ochuzení řeči, psychomotorická retardace, oploštělé emoce) 21,4 %
Chen et al., 2003	445 uživatelů MAMP (z toho 174 mělo psychózu) na Taiwanu	sluchové halucinace 85 % perzekuční bludy 71 % jiné paranoidní bludy 63 % zrakové halucinace 47 % pocit čtení myšlenek 41 % intrapyschické halucinace 28 % poruchy vyjadřování 27 % bludy kontrolovanosti 23 %
Kazufumi, 2006	32 žen s MAMP psychózou v Japonsku	sluchové halucinace 90 % perzekuční bludy 90 % deprese 90 % pocit vysílání myšlenek 75 % zrakové halucinace 69 % suicidální myšlenky 69 %

Tabulka 6. Diferenciální diagnostika MAMP psychózy a schizofrenie (2, 13)

Příznak	MAMP psychóza	Schizofrenie
vztahovačnost	spíše obecná, vágní	formované paranoidní bludy
halucinace	sluchové a zrakové	sluchové a zrakové
celkový kontakt s realitou	vyšší	nižší
délka trvání	obvykle kratší než 1 týden	déle než 1 měsíc
přetrvávající negativní příznaky (hypobulie, oploštělé emoce, nedostatek spontaneity)	až několik měsíců i při abstinenci	trvale
rekurence	rychlá po aplikaci MAMP nebo stresu	pozvolnější nástup, méně výrazný vztah ke stresu
léčebná odpověď na neuroleptika	rychlá, dobrá	pomalejší, méně uspokojivá

noval antidepresivum. Nešpor (7) doporučuje např. sulpirid, risperidon, tiaprid nebo zuclopenthixol v antipsychotických dávkách, varuje před podáváním haloperidolu vzhledem k riziku extrapyramidových příznaků a maligního neuroleptického syndromu. Dle dvou kazuistik Misry et al. (11, 12) je vhodným lékem olanzapin v dávce 5–10mg pro die nebo risperidon v celkové denní dávce 3mg. Dore et al. (1) úspěšně léčili 44letou ženu s MAMP psychózou quetiapinem v dávce 800mg denně po dobu jednoho týdne. Antipsychotika druhé generace jsou obecně výhodnější než klasická neuroleptika, jelikož kromě dopaminových blokují také serotoninové receptory. Samotný antidopaminergní účinek pouze nedostatečně upravuje změnu chování navozenou metamfetaminem, jak ukázal výzkum na potkanech. Pokud má být léčba účinná, nezbytnou podmínkou je abstinence od metamfetaminu a vyvarování se stresujících událostí.

Závěr

Vzhledem k četnosti zneužívání metamfetaminu v České republice a závažnosti psychotických příznaků je nezbytné, aby kliničtí psychiatři byli dob-

ře informováni o uvedené problematice, možnosti léčby MAMP psychózy a případných rizicích. Jak vyplývá z výše uvedených informací, je značná podobnost mezi psychotickými příznaky navozenými zneužíváním metamfetaminu a schizofrenií. Rozdíl mezi MAMP psychózou a schizofrenií je pouze kvantitativní, spíše se jedná o kontinuum chorobných stavů. Psychóza indukovaná metamfetaminem může sloužit jako jeden z vhodných modelů schizofrenie při výzkumu jejích příčin a léčby.

Práce byla podporována Výzkumným záměrem Ministerstva zdravotnictví ČR MZO 00179906.

Literatura

1. Dore G, Sweeting M. Drug-induced psychosis associated with crystalline methamphetamine. *Australas Psychiatry* 2006; (14)1: 86–89.
2. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, et al. The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction* 2006; (101)10: 1473–1478.
3. Rawson RA, Gonzales RG, Brethen P. Treatment of methamphetamine use disorders: an update. *J Subst Abuse Treatment* 2002; (23)2: 145–150.

4. Salo R, Nordahl TE, Leamon MH, et al. Preliminary evidence of behavioral predictors of recurrent drug-induced psychosis in methamphetamine abuse. *Psychiatry Research* 2008; (157)1–3: 273–277.
5. Úřad vlády České republiky. Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v ČR v roce 2006 (souhrn). Praha: Úřad vlády ČR 2007; 14 s.
6. Chen CK, Lin SK, Sham PC, et al. Pre-morbid characteristics and co-morbidity of methamphetamine users with and without psychosis. *Psychol Medicine* 2003; (33)8: 1407–1414.
7. Nešpor K. Závislost na stimulantcích. *Psychiatr. pro Praxi* 2008; (9)6: 273–275.
8. McKetin R, McLaren J, Lubman DI, et al. Hostility Among Methamphetamine Users Experiencing Psychotic Symptoms. *Am J Addictions* 2008; (17)3: 235–240.
9. Kazufumi A. Longitudinal Clinical Course Following Pharmacological Treatment of Methamphetamine Psychosis Which Persists after Long-Term Abstinence. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1074: 125–134.
10. Fujii D. Risk Factors for Treatment-Resistive Methamphetamine Psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; (14)2: 239–240.
11. Misra L, Kofoed L. Risperidone Treatment of Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 1997; (154)8: 1170.
12. Misra L, Kofoed L, Oesterheld J, et al. Olanzapine Treatment of Methamphetamine Psychosis. *J Clin Psychopharmacology* 2000; (20)3: 393–394.
13. Yui K, Ikemoto S, Ishiguro T, et al. Studies of Amphetamine or Methamphetamine Psychosis in Japan. *Ann NY Acad Sci* 2000; 914: 1–12.

14. Cadet JL, Krasnova IN, Jayanthi S, et al. Neurotoxicity of Substituted Amphetamines: Molecular and Cellular Mechanisms. *Neurotoxicity Research* 2007; (11)3,4: 183–202.

15. Hashimoto T, Hashimoto K, Matsuzawa D, et al. A Functional Glutathione S-Transferase P1 Gene Polymorphism Is Associated With Methamphetamine-Induced Psychosis in Japanese Population. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005; (135B)1: 5–9.

16. Chen CK, Lin SK, Sham PC, et al. Morbid Risk for Psychiatric Disorder Among the Relatives of Methamphetamine Users With and Without Psychosis. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 2005; (136B)1: 87–91.

17. Kishimoto M, Ujiike H, Motohashi Y, et al. The Dysbindin Gene (DTNBP1). Is Associated with Methamphetamine Psychosis. *Biol Psychiatry* 2008; (63)2: 191–196.

18. Masaomi I, Yoshimoto S, Mori N. Neuromechanism of Developing Methamphetamine Psychosis: A Neuroimaging Study. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1025: 288–295.

19. Matsuzawa D, Hashimoto K, Miyake R, et al. Identification of Functional Polymorphisms in the Promoter Region of the Human PICK1 Gene and Their Association With Methamphetamine Psychosis. *Am J Psychiatry* 2007; (164)7: 1105–1114.

20. Srisurapanont M, Ali R, Marsden J, et al. Psychotic symptoms in methamphetamine psychotic in-patients. *Int J Neuropsychopharmacology* 2003; (6)4: 347–352.

doc. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN

Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

hosak@lfhk.cuni.cz
