

Specifické postavení konopí

Řada pacientů se schizofrenií kouří konopí. Psychotická porucha navozená užíváním návykové látky (SIPD) nejčastěji progreduje do schizofrenie právě v případě užívání konopí. Platí to pro jakýkoliv věk začátku jeho užívání, přičemž (stejně jako u ostatních návykových látek) čím dříve v průběhu života začne jedinec konopí užívat, tím je riziko progresu do schizofrenie vyšší (Obr. 3) (10). V porovnání s ostatními návykovými látkami je nejvyšší riziko progresu SIPD při užívání konopí specifické pro schizofrenii. Riziko progresu do bipolární poruchy je srovnatelné s ostatními návykovými látkami (11).

Užívání konopí zvyšuje také riziko relapsu psychózy (12). S nejvyšším rizikem relapsu psychózy je spojeno kontinuální časté užívání konopí a riziko stoupá s dobou užívání (13). Je třeba mít na paměti, že se stoupajícím počtem relapsů stoupá riziko farmakorezistence se všemi jejími

klinickými důsledky (Obr. 4) (14). Zvýšené riziko relapsu psychózy při užívání konopí bylo prokázáno i u pacientů s vysokou adherencí k antipsychotické medikaci (12).

Význam D3 receptoru

D3 je autoreceptor s inhibičním efektem na impulzivní tok a uvolňování dopaminu. Spolu s D2 receptorem se vyskytuje i presynapticky. D3 receptor je oproti D2 receptoru výrazně senzitivnější na nízké koncentrace dopaminu (Obr. 5 A). Vazba na presynaptický receptor D2 nebo D3 blokuje další vylučování dopaminu (Obr. 5 B) (15).

D3 receptory jsou vysoce zastoupené v mezolimbické oblasti (kde se nachází centrum motivace a odměny). Jsou zapojeny do systému odměny spojené s drogou. Usnadňují přenos dopaminu vyvolaný návykovými látkami a opakované podávání návykových látek vede k upregulaci D3 receptorů, na rozdíl od downregulace D2 recep-

torů. Nárůst exprese D3 receptorů byl popsán u zvířat chronicky exponovaných stimulanty (3), ale i u uživatelů stimulantů (16). Myši s geneticky změněným (knock-outovaným) D3 receptorem vyhledávaly významně častěji a významně vyšší dávky heroínu (17).

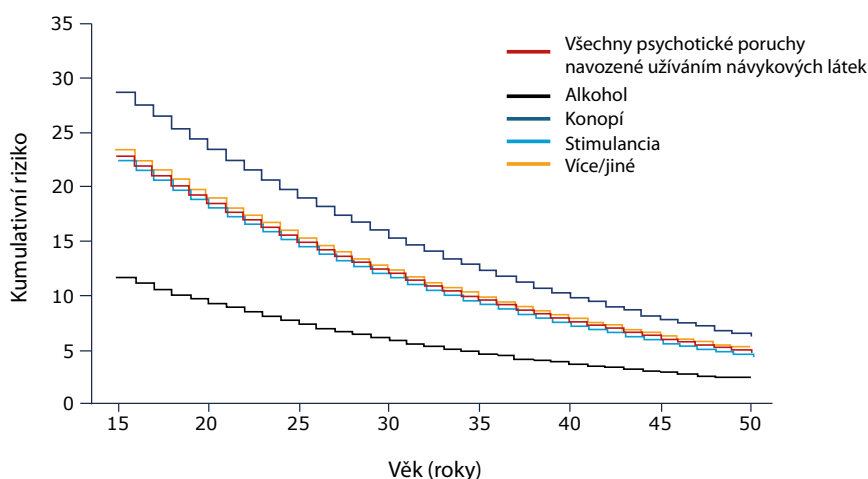
Blokáda D3 receptorů snižuje motivaci a bažení po užití návykových látek (18, 19). Parciální agonisté D3 mají proto potenciál v léčbě duální poruchy. Výhodou kariprazinu je vysoká afinita k D3 receptorům a parciální agonismus. Nenavozuje úplnou blokádu D3 receptorů, ale tlumí jen v oblastech, kde je přenos dopaminu příliš vysoký, tj. v mezolimbické dráze, nikoliv např. v mezikortikální dráze, kde příznivě působí na negativní a kognitivní symptomy. Potenciál D3 parciálních agonistů je dán také tím, že u jedinců s SUD jsou D2 receptory downregulovány. D3 receptory jsou lokalizovány převážně v limbických oblastech, zatímco v dorzálním striatu je jich méně a hrozí tedy menší riziko extrapyramidových příznaků (15). Blokáda D3 také zvyšuje uvolňování acetylcholinu v prefrontálním kortexu, což může vést ke zlepšení kognitivních funkcí (20).

Možnosti léčby pacientů s duální diagnózou

U pacientů s duální diagnózou jsou první terapeutickou úvahou antipsychotika. Antipsychotika jsou indikována pro léčbu schizofrenie a jejich úloha spočívá ve zmírnění psychotických příznaků. SUD i schizofrenie jsou spojeny se změnami v dopaminergní transmissi, a jelikož antipsychotika často ovlivňují dopaminergní transmissi, mohou mít vliv i na závažnost SUD. Klasická antipsychotika s antagonistickými účinky na D2 receptory nejsou pro pacienty s duální poruchou vhodná, protože zhoršují dysfunkci mezolimbické dráhy. Příznivý efekt vykazují podle klinických studií antipsychotika 2. generace (21).

Různá doporučení pro léčbu duální poruchy (včetně doporučení Psychiatrické společnosti ČLS JEP) uvádí v rámci farmakoterapie dlouhodobě působící antipsychotika, klozapin, atypická antipsychotika. K dispozici jsou i novější práce. Konsensus publikovaný v roce 2022, který vychází z analýzy 41 publikací, kde se analyzované studie týkají mnoha návykových látek, viz tabulka 1 v citované práci, uvádí, že jako nejvhodnější léčba se jeví parciální agonisté (22). Konsensus panelu 11 psychiatrů z Německa, Řecka, Itálie, Norska, Portugalska, Španělska, Švédska a Švýcarska pub-

Obr. 3. Riziko progresu SIPD do schizofrenie dle věku a užívané návykové látky (10)



Obr. 4. Se stoupajícím počtem relapsů psychózy stoupá riziko farmakorezistence (14)

