

Zastosowanie antagonisty receptorów opioidowych – naltreksonu w leczeniu niesamobójczych samouszkodzeń

Use of the opioid receptor antagonist – naltrexone in the treatment of non-suicidal self-injury

Hanna Karakuła-Juchnowicz¹, Agnieszka Banaszek²,
Dariusz Juchnowicz³

¹ I Klinika Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

² Studenckie Koło Naukowe przy I Klinice Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji,
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Zakład Pielęgniarstwa Psychiatrycznego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Summary

Aim. The aim of the study was to review the existing research, conducted on animal and human models, regarding the possibility of using low doses of naltrexone (LDN) in treatment of non-suicidal self-injury (NSSI).

Method. The available Polish – and English-language literature on NSSI was reviewed. Relevant studies were identified through an electronic search of PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases using the following keywords: non-suicidal self-injury, NSSI, naltrexone, LDN, self-injury, self-harm, and time descriptors 1982–2022. The review was based on information reported in original papers, review articles and case reports. The quality of the article was assessed using the six-point Scale for the Assessment of Narrative Review Articles (SANRA).

Results. Studies conducted on animal models show that use of LDN can prevent habitual self-injury. As far as the possibility of clinical use of LDN in treatment of NSSI is concerned, results of a relatively small number of studies conducted so far confirm the efficacy of using naltrexone 25–50 mg/day to decrease or eliminate self-injurious behaviors in NSSI patients.

Conclusions. The use of LDN in treatment of NSSI seems to be a promising clinical option, whose efficacy, however, needs to be corroborated in a larger number of randomized placebo-controlled clinical trials.

Słowa kluczowe: niesamobójcze samouszkodzenia, zachowania samouszkodzające, naltrekson

Key words: non-suicidal self-injury, self-injurious behavior, naltrexone

Wstęp

Niesamobójcze samouszkodzenia (*non-suicidal self-injury*, NSSI) jako forma autodestruktywnego działania jednostki są częstym zjawiskiem obserwowanym wśród pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, stanowiąc poważny problem ze względu na bezpośrednie zagrożenie zdrowia, a czasem także życia osób ich dokonujących oraz znaczne obniżenie jakości ich życia. Wśród specjalistów zajmujących się tym tematem budzi on wiele kontrowersji i sporów: często zjawisko to bywało uznawane za przemijający, typowy dla okresu dojrzewania element młodzieńczego buntu [1]. Obecnie NSSI są bardzo częstym objawem w populacji rozwojowej, szczególnie wśród adolescentów. Częstość występowania NSSI w ciągu całego życia wynosi około 15% do 20% i wykazuje tendencję wzrostową [1–4]. Poszukiwanie możliwości leczenia farmakologicznego NSSI jest wysoce uzasadnione przesłankami klinicznymi, biorąc pod uwagę fakt, iż co najmniej 5% osób dokonujących samouszkodzenia popełnia samobójstwo [5, 6].

Celem pracy jest przegląd dotychczasowych badań poświęconych możliwościom zastosowania niskich dawek naltreksonu (*low dose of naltrexone*, LDN) w terapii NSSI przeprowadzonych na modelach zwierzęcych oraz ludzkich.

Metoda

Dokonano przeglądu dostępnej literatury w języku polskim oraz angielskim poświęconej NSSI, używając słów kluczy: niesamobójcze samouszkodzenia, NSSI, naltrekson, LDN, samouszkodzenia, autoagresja oraz deskryptorów czasowych 1982–2022, przeszukując bazy PubMed/MEDLINE, oraz Google Scholar. Przegląd oparto na informacjach zawartych w pracach oryginalnych, przeglądowych oraz opisach przypadków. W celu zachowania wysokiej jakości tworzonego przeglądu narracyjnego posłużono się sześciopunktową skalą SANRA (Scale for the Assessment of Narrative Review Articles) oraz checklistą złożoną z 7 punktów. Zastosowanie SANRA pozwala na zachowanie poprawnej struktury artykułu poprzez uwzględnienie następujących jej składowych: wyjaśnienia znaczenia przeglądu i stwierdzenia jego celów, opisu wyszukiwania literatury, odniesienia do kluczowych stwierdzeń, rozumowania naukowego oraz przedstawienia istotnych i odpowiednich danych dotyczących punktów końcowych artykułu. Dzięki zastosowaniu siedmiopunktowej checklisty możliwe jest dokonanie oceny artykułu jako przeglądu narracyjnego, identyfikację celu i implikacji dla dalszych badań czy też praktyki klinicznej. Dodatkowo pozwala na określenie kluczowych pytań dotyczących pracy, procesu poszukiwania literatury i jej jakości [7, 8].

Wyniki

Celem przejrzystości artykułu, został on podzielony na następujące podrozdziały: Definicja niesamobójczych samouszkodzeń (NSSI), Hipotezy powstawania NSSI, Hipoteza uzależnienia od NSSI związana z zaburzeniami funkcjonowania układu opioidowego (a. obniżony poziom endogennych opioidów, b. podwyższony poziom

endogennych opioidów). Próby farmakologicznego leczenia NSSI, Antagoniści receptorów opioidowych (a. terapia NSSI na modelu makaków z rodzaju *rhesus* (*Macaca mulatta*), b. próby terapii NSSI u ludzi przy pomocy LDN, w tym opisy przypadków zastosowania LDN oraz badania randomizowane z użyciem LDN).

Definicja niesamobójczych samouszkodzeń (NSSI)

Wyróżnia się dwa podstawowe typy samouszkodzeń: samobójcze (*suicidal self-injury* – SSI) i niesamobójcze samouszkodzenia (*non-suicidal self injury* – NSSI), które są przedmiotem niniejszej pracy [9]. Podstawowym kryterium rozróżniającym te dwie kategorie jest występowania pragnienia śmierci. Osoby podejmujące próbę samobójczą, zgodnie z definicją WHO, chcą świadomie zakończyć swoje życie. Prawna definicja zawiera stwierdzenie, iż śmierć jest wynikiem bezpośredniego lub pośredniego działania, bądź zaniedbania ofiary, która jest w pełni świadoma skutków swoich działań [9].

NSSI bywa definiowane przez autorów w różny sposób. Armando Favazza za samouszkodzenia uznaje celowe i bezpośrednie zniszczenie lub zmianę tkanki ciała pozbawione świadomej intencji samobójczej, którego skutkiem jest uszkodzenie na tyle silne, że wystąpi szkoda [2,10]. Gratz wzbogaca tą definicję o powtarzalność i świadomość pragnienia zranienia się i skutków, które to zachowanie ze sobą niesie [10, 11]. Babiker i Arnold definiują opisywane zjawisko jako intencjonalne zadanie sobie bólu lub ran swojemu ciału, nie mające doprowadzić do śmierci [6, 10, 12]. Warto zauważyć, że nie każdy sposób zadawania sobie bólu wiąże się ze skutkiem zniszczenia swoich tkanek [13]. Warto wspomnieć, że NSSI nie jest tym samym, co społecznie i kulturowo akceptowane formy modyfikacji tkanek ciała, jak np. piercing lub tatuowanie czy uszkodzenia ciała wykonywane z pobudek religijnych [6, 10, 14].

NSSI może przybierać wiele form – od stosunkowo łagodnych, jak drapanie skóry, przeszkadzanie w gojeniu się ran czy wrywanie włosów do ciężkich, takich jak cięcie, przypalanie czy zadawanie sobie ciosów [6, 9, 10, 12]. Rany najczęściej zadawane są nożem, igłą, żyletką lub innym ostrym przedmiotem, w okolicy przedramion (po grzbietowej stronie) i przedniej powierzchni ud. Zadawane sobie rany mogą stawać się coraz głębsze i liczniejsze, krwawią i pozostawiają charakterystyczny wzór blizn oddzielonych od siebie o ok. 1–2 cm [11,15]. Innymi sposobami dokonywania NSSI są: nakłuwanie igłą lub ostrym spiczastym nożem, oparzenie rozżarzoną końcówką papierosa lub pocieranie skóry gumką do włosów wywołujące tym samym oparzenie na skórze [9, 11, 13, 16].

Podczas diagnostyki różnicowej NSSI należy również wziąć pod uwagę zaburzenia takie jak zaburzenie osobowości z pogranicza [11]. Samookaleczenia bez intencji samobójczej przez bardzo długi czas były uważane za objaw tego zaburzenia osobowości, mimo że również osoby z zaburzeniami odżywiania, uzależnieniem od substancji psychoaktywnych często przejawiały omawiane zachowania [4, 17].

Hipotezy powstawania NSSI

Hipotezy dotyczące przyczyn angażowania się ludzi w zachowania autodestrukcyjne są bardzo różne, począwszy od modeli psychodynamicznych (hipoteza redukcji wrogości, czy hipoteza lęku) [18], związanych z neuroprzekaźnikami (modele dopaminergiczny, serotoninerdyczny i opioidergiczny) [19] do behawioralnych (wzmocnienie pozytywne, może wynikać z samokarania siebie i wywoływać przyjemny i zrelaksowany stan, atencję wybranych osób lub być wyrazem złości oraz wzmocnienie negatywne, wynikające z regulacji afektu oraz zmniejszania negatywnych emocji, niepokojących myśli, również myśli o samobójstwie) [18, 19].

Uzależnienie behawioralne można zdefiniować jako skutek utraty kontroli i kontynuacji danego zachowania pomimo ewidentnie niekorzystnych konsekwencji [18]. Ten typ uzależnienia występuje dość często i posiada wiele wspólnych cech z uzależnieniami od substancji psychoaktywnych. Uzależnienia behawioralne oraz uzależnienia od substancji mają również wspólne podłoże neurobiologiczne oraz genetyczne (tolerancja, objawy abstynencyjne, nawroty) [3, 6, 12, 14, 17, 20]. Na powstawanie uzależnienia od NSSI może wpływać upośledzone funkcjonowanie układu dopaminergicznego oraz osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) związanej ze stresem.

Wśród wielu hipotez, dotyczących zarówno aspektów psychologicznych, środowiskowych, jak i neurobiologicznych, wyróżnia się hipoteza dotycząca zaburzeń w funkcjonowaniu endogennego układu opioidowego [12, 16, 19–22].

Zaburzenia funkcjonowania układu opioidowego

Wykazano zwiększone uwalnianie endogennych opioidów (głównie beta-endorfin) w następstwie stresujących wydarzeń [20]. Na przykład przewlekły stres u myszy może doprowadzić do rozwinięcia zależności od opioidów, podczas gdy długotrwałe okaleczanie podnosi poziom met-enkefalin [23]. Badania potwierdzają również powiązanie wszystkich wymienionych układów, ponieważ zarówno beta-endorfiny, jak i ACTH (hormon adrenokortykotropowy), związane z osią HPA, pochodzą ze wspólnego prekursora – pro-opiomelanokortyny (POMC) [20, 24].

Warto również zaznaczyć, że według niektórych badań zaburzenia w układzie serotoninowym i dopaminergicznym częściej wiążą się z zachowaniami samobójczymi, a zaburzenia w układzie opioidowym odgrywają znaczną rolę w samouszkodzeniach niesamobójczych [9, 20, 22]. Analizując wyniki badań dotyczących tej hipotezy, można zakładać, że endogenne układy opioidowe bierze znaczny udział w uśmierzaniu bólu psychicznego poprzez dokonywanie NSSI. Powoduje to wzrost poziomu endogennych opioidów w organizmie osoby podejmującej NSSI i może skutkować rozwojem tolerancji, a następnie zależności od tych substancji u osób podatnych [17, 22, 25].

Podczas aktu samookaleczenia uwalniane zostają endogenne opioidy, głównie takie, które powodują znieczulenie i zmniejszają poziom stresu. Istnieją przypuszczenia, że w eliminowaniu bólu psychicznego bierze również udział układ opioidowy [19, 22, 26, 27]. Rozważa się również możliwość występowania niższego poziomu endogen-

nych opioidów u osób samouszkodzających się, co skutkuje większą tolerancją na ból i umożliwia podejmowanie takich zachowań nawykowo [17, 20].

Proponowane zaburzenia funkcjonowania układu opioidowego wiązane z występowaniem NSSI obejmują 2 stany:

a) obniżony poziom endogennych opioidów

Wyższy poziom tolerancji bólu u osób dokonujących samookaleczenia został potwierdzony w wielu badaniach. Stanley i wsp. badając spoczynkowy poziom beta-endorfin i enkefalin w płynie mózgowo-rdzeniowym u osób podejmujących NSSI, wykazali, że poziom tych substancji był obniżony w porównaniu z grupą kontrolną [17, 20, 22, 24]. Co więcej, wiele badań wskazuje, że obniżony poziom endogennych opioidów obwodowych oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się w niektórych zaburzeniach psychicznych, w których dochodzi do samouszkodzeń, np. w zaburzeniach ze spektrum autyzmu, osobowości typu borderline, zespole Lyscha-Nyana czy Pradera Willego, zespole łamliwego chromosomu X i zespole Cornelli de Lange. Istnieją również badania, które pozwalają zaliczyć do tej grupy także pacjentów z zaburzeniami odżywiania, zarówno bulimią jak i anoreksją psychiczną [11, 19, 22, 26]. Często niedobór opioidów może być również wynikiem traumy w dzieciństwie, takiej jak nadużycia, zaniedbania i straty [19]. Poziom opioidów może być też uwarunkowany genetycznie [21, 26, 28].

Endogenne opioidy – beta-endorfina oraz met-enkefalina są odpowiednio antagonistami receptorów mi – i delta-opioidowych. Biorą one udział w percepcji bólu fizycznego oraz biorą udział w tzw. analgezji wywołanej stresem [21, 27, 28]. Istnieją również badania, w których stwierdzono zmiany w neurotransmisji mi-opioidowej w odpowiedzi na eksperymentalnie wywołany negatywny stan afektywny [22]. Ze względu na mechanizmy biorące udział w NSSI związane z układem opioidowym, mogą one być rozpatrywane jako zachowania wywołujące uzależnienie [16, 17, 21, 25]. W wyniku przewlekłego stresu może dojść do upośledzenia odpowiedzi układu opioidowego na ostry stres. Ciężkie urazy fizyczne bądź psychiczne mogą z kolei skutkować przewlekłym niedoborem opioidów endogennych lub przyzwyczajeniem się do ich wysokiego poziomu w organizmie. Pacjenci tacy mogą potrzebować podwyższonego stężenia endogennych opioidów i poprzez dokonywanie NSSI podnosić ich poziom, dzięki czemu ich organizm wraca do względnej równowagi.

b) podwyższony poziom endogennych opioidów

Zgodnie z hipotezą bólu układ opioidowy u osób dokonujących samookaleczeń, działa w sposób nieprawidłowy, wydzielając zbyt duże ilości opioidów. Podwyższone stężenie tych substancji sprawia, że próg bólu podwyższa się, co osłabia lub całkowicie znosi odczuwanie bodźców bólowych. Samookaleczanie podnosi poziom endogennych opioidów, przywracając tym samym homeostazę i odpowiedni poziom percepcji wrażeń płynących z ciała [15, 17, 21, 22].

Inna hipoteza zakłada, iż biologicznym podłożem tego zjawiska jest wtórnie powstałe podwyższone stężenie enkefalin, ukształtowane przez doświadczenia życiowe jednostki [19, 21, 28, 29]. W wyniku nadmiernej stymulacji układu opioidowego,

zwiększona tolerancja na uwalnianie do organizmu opioidów wzmacnia potrzebę ciągłego utrzymywania tych substancji na wyższym niż normalnie poziomie, co może skutkować rozwojem zależności.

Dostępne są również badania, które wskazują na aktywność receptorów mi-opioidowych w tłumieniu reakcji stresowych na zagrażające i szkodliwe bodźce i odseparowanie niemowlęcia od matki [19, 21, 28]. Istnieją teorie zakładające, że wzrost negatywnych emocji przed dokonaniem NSSI jest analogiczny do objawów odstawiennych, których doświadczają osoby uzależnione od narkotyków. Wykazano również, że u osób zaangażowanych w NSSI i uzależnionych od narkotyków wiek wystąpienia choroby jest podobny. Ich zachowania mają przymusowy charakter i przynoszą ulgę [3, 17, 20].

Próby farmakologicznego leczenia NSSI przy pomocy antagonistów receptorów opioidowych

W związku z wyżej opisanym mechanizmem powstawania zależności od NSSI podjęto próby opracowania skutecznej formy farmakoterapii tego zjawiska, która może być istotnym wzmocnieniem pracy terapeutycznej osób dokonujących nawykowych samouszkodzeń.

Biorąc pod uwagę fakt, że endogenne układy opioidowe można uznać za kluczowe dla nawykowego dokonywania NSSI, użycie antagonisty receptorów opioidowych może mieć uzasadnienie terapeutyczne. Zastosowanie antagonistów receptorów opioidowych prowadzi do zmniejszenia działania endogennych opioidów na receptory mi i delta, które są zaangażowane w proces percepcji bólu w NSSI, w wyniku czego doszłoby do wygaszenia tych zachowań [30, 31]. Dzięki odkryciu zaangażowania endogennych opioidów w proces zależności od NSSI, podjęto próby farmakoterapii tych autodestrukcyjnych zachowań za pomocą antagonistów opioidowych działających przeciwnie do wydzielanych podczas samoocieknięcia endogennych opioidów [19, 29–32].

Idealny lek tego typu powinien charakteryzować się dobrą tolerancją, skutecznością prowadzącą do zmniejszenia nasilenia NSSI, a korzyści terapeutyczne powinny utrzymywać się także po jego odstawieniu. Niestety lekiem spełniającym te kryteria jeszcze nie dysponujemy, ale obiecująco przedstawia się stosowanie antagonistów opioidowych [30, 31, 33], substancje, które blokują jeden lub więcej typów receptorów opioidowych w OUN lub w obwodowym układzie nerwowym. Receptory opioidowe są sprzężonymi z białkiem G transbłonowymi białkami, które po pobudzeniu przez substancję będącymi opioidami powodują transdukcję sygnału w komórce. Wyróżniamy trzy rodzaje receptorów opioidowych – mi, delta oraz kappa. Stymulacja receptorów mi powoduje depresję oddechową, analgezję oraz euforię. Największe stężenie receptorów mi znajduje się w mięśniach gładkich oskrzeli oraz przewodzie pokarmowym. Receptory delta oraz kappa wykazują silne działanie przeciwbólowe, receptory delta modulują również aktywność receptorów mi, natomiast receptory kappa biorą udział w powstawaniu takich stanów jak halucynacje, dysocjacja czy dysforia [33, 34].

Ośrodkowo działający antagoniści receptorów opioidowych są silnymi inhibitorami blokującymi kompetycyjnie receptory opioidowe, o podwyższonym powinowactwie do receptora mi [30, 31, 33, 34]. Antagonizm receptorów mi stymuluje ośrodek oddechowy, zwiększa czujność, powoduje mydriazę oraz przerywa stan analgezji i euforii, co jest kluczowe w terapii NSSI. Obwodowo działający antagoniści receptorów opioidowych nie przekraczają łatwo bariery krew–mózg, za to silnie blokują receptory obwodowe mi, co może doprowadzić do ostrego kryzysu bólowego [19, 22, 33, 34].

Najlepiej poznanymi antagonistami opioidowymi są nalokson i naltrekson, które są również wykorzystywane w farmakoterapii NSSI [30, 31, 35, 36]. Nalokson to czysty antagonist receptorów opioidowych, dostępny w postaci dożylniej, domięśniowej oraz donosowej [33–35]. Jest stosowany w przypadku przedawkowania opioidów oraz w odwracaniu depresji oddechowej związanej z nadużywaniem substancji opioidowych. Sam nie wykazuje działania farmakologicznego. W jego przypadku nie dochodzi do rozwinięcia tolerancji ani zależności lekowej. Metabolizm naloksonu zachodzi w wątrobie, wydalany jest on z moczem [35].

Naltrekson to półsyntetyczny, długodziałający swoisty antagonist opioidowy o nieznacznej komponentce agonistycznej względem receptorów kappa w mózgu i rdzeniu kręgowym oraz w niewielkim stopniu receptorów delta [36]. Wiąże się kompetycyjnie z receptorami zarówno OUN, jak i układu nerwowego obwodowego, blokując dostęp opioidów do tych receptorów. Naltrekson w Polsce jest dostępny w postaci doustnej [36], natomiast nalokson jest dostępny w postaci preparatów do wstrzykiwania [35], wchłania się bardzo szybko [35, 36]. Naltrekson ulega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie, niezależnie od enzymów cytochromu P450, dając swój aktywny metabolit [33, 34]. Stosuje się go w zaburzeniach związanych z nadużywaniem alkoholu i opioidów jako leczenie podtrzymujące [33, 36]. Nie powoduje uzależnienia fizycznego ani psychicznego, w jego przypadku nie rozwija się tolerancja [36]. Ulega metabolizmowi wątrobowemu do aktywnego i nieaktywnego metabolitu, wydalany jest, tak jak nalokson, z moczem [33–36].

a) terapia NSSI przy pomocy LDN na modelu makaków z rodzaju rhesus (*Macaca mulatta*)

W celu dokładniejszej analizy zjawiska uzależnienia od samoookaleczania dokonano badań u naczelných dokonujących NSSI, których wyniki zostały omówione w kontekście zakładanych hipotez u ludzi podejmujących takie zachowania [19]. Ludzie i makaki z rodzaju *rhesus* mają wiele wspólnych cech, np. długość życia, strukturę społeczeństwa, czy zbliżony stosunek objętości mózgu w stosunku do objętości ciała lub zdolność do wykonywania manualnych czynności za pomocą rąk [37]. W trakcie swojego dorastania, makaki, tak jak ludzie, przechodzą przez podobne etapy rozwoju [19]. Wszystkie te cechy przemawiają za tym, że modele oparte na tych zwierzętach stanowią wiarygodne źródło informacji, również na temat NSSI.

Endogenny układ opioidowy jest zaangażowany w zachowania związane z NSSI, co potwierdzają na przykład doniesienia o zmniejszonej wrażliwości na ból podczas epizodów NSSI oraz fakt, że u osobników z NSSI poziom endogennych opioidów

jest zmieniony [19, 29]. Małpy z rodzaju *rhesus* z NSSI preferencyjnie kierują autoagresywnymi zachowaniami w kierunku obszarów ciała, które związane mogą być z akupunkturą analgezji; podobna zależność została też odkryta u ludzi z NSSI [19, 37]. Analgezja powstała podczas akupunktury u ludzi jest tłumaczona za pośrednictwem właśnie układu opioidowego, szczególnie met-enkefalin. Małpy również przejawiają analgezję wywołaną akupunkturą [19, 37]. Te wyniki sugerują, że małpy dokonujące NSSI, mogą robić to w celach samostymulacji. Zbadano również podstawową aktywność opioidów na obwodzie i w OUN u naczelnych, u których po samookaleczeniach stwierdzano obniżony poziom beta-endorfiny w osoczu krwi oraz met-enkefaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym [19,29,37].

Ustalenia te są zgodne z badaniami skupiającymi się na poziomach endogennych opioidów u osób z NSSI, jest to też kolejny argument potwierdzający hipotezy dotyczące uzależnienia osób od NSSI z powodu uzależnienia od endogennych opioidów [19, 37]. Istnieje wiele podobieństw (z wyjątkiem cięcia i przypalania) między NSSI u ludzi i u małp z rodzaju *rhesus*. Najważniejszym z nich jest forma okaleczania – gryzienie, uderzanie, rozdrapywanie skóry. Zaburzenia zarówno u ludzi, jak i u małp mogą powstawać spontanicznie, nie są indukowane, pojawiają się zazwyczaj w okresie dojrzewania. Zarówno małpy, jak i ludzie okaleczają się w różnym stopniu, samookaleczenia u małp mogą doprowadzić do konieczności opieki weterynaryjnej, a u ludzi do konieczności opieki medycznej lub hospitalizacji [29, 37].

W przypadku makaków z rodzaju *rhesus* dokonujących niesamobójczych samookaleczeń, obiecujące efekty przynosi stosowanie naltreksonu jako antagonisty receptorów opioidowych [29]. NSSI stymulując endogenne układy opioidowe powoduje odprężenie i wywołuje euforię, co może doprowadzić do rozwoju uzależnienia. Dodatkowo zachowania te mają często charakter rytualny lub stereotypowy [29, 37]. W badaniach prowadzonych na makakach naltrekson blokując receptory opioidowe, ogranicza wywoływanie analgezji i euforii powstające w wyniku NSSI [33,38,39]. W wyniku działania leku zmniejsza się częstość występowania samookaleczeń. W badaniu Kempf i wsp. siedem z ośmiu badanych makaków zareagowało pozytywnie na leczenie, w którym zastosowano formę naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu, podawaną w dawce 20mg/kg masy ciała [29]. Wśród siedmiu makaków objętych analizą, częstość samookaleczania się była niższa u 6 (86%) badanych. Spośród osobników, które zareagowały pozytywnie na leczenie połowa wykazała zmniejszenie częstości NSSI o 50%.

Pozytywne efekty zastosowanej terapii utrzymywały się przez dwutygodniowy okres obserwacji, rozpoczynający się 110–200 dni od ostatniej iniekcji naltreksonu [29]. Naltrekson o przedłużonym uwalnianiu był dobrze tolerowany przez makaki, nie obserwowano reakcji w miejscu wstrzyknięcia ani działań niepożądanych leku. Masa ciała pozostawała stabilna w trakcie badania [19, 29, 37].

b) terapia NSSI u ludzi przy pomocy LDN

W przypadku umiarkowanego i ciężkiego NSSI u ludzi, metody terapeutyczne, takie jak interwencje behawioralne i psychofarmakologiczne są pomocne jedynie

do pewnego stopnia [30,31]. Różne klasy leków były badane przy leczeniu NSSI, przy czym najprawdopodobniej najczęściej były stosowane leki przeciwpsychoetyczne [30, 31]. Próby prowadzenia farmakoterapii NSSI z użyciem antagonistów opioidów były i są podejmowane na przestrzeni wielu lat. Dodatkową zaletą terapii jest fakt, iż podczas prowadzonych badań nie zaobserwowano znaczących objawów niepożądanych.

Opisy przypadków zastosowania LDN

Pierwszy przypadek zastosowania antagonisty receptorów opioidowych w leczeniu zaburzenia osobowości z pogranicza (BPD) został opisany w 1997 roku [38, 40]. Pacjentka leczona dodatkowo z powodu nawracającej depresji i uzależnienia od alkoholu, po przeżyciu ciężkiej traumy, dokonywała wielokrotnych samouszkodzeń w celu redukcji napięcia. Dodanie naltreksonu w dawce 50 mg/dobę do nieskutecznego wcześniej leczenia farmakologicznego, doprowadziło do zmniejszenia kompulsywnego NSSI i głodu alkoholowego, oraz spadku częstości nawrotów szkodliwych zachowań [41].

W roku 2000 opisano przypadek kobiety z BPD, która po dodaniu naltreksonu do leczenia farmakologicznego zareagowała redukcją objawów NSSI [42].

Griengl i wsp. opisali przypadek mężczyzny, który dokonywał ciężkich NSSI w postaci wstrzykiwania substancji zapalnych, takich jak np. mocz, w skórę i mięśnie w związku ze zdiagnozowaną dystymią. Został u niego z powodzeniem zastosowany naltrekson w dawce 50 mg/dobę jako dodatkowy lek w połączeniu z wcześniej miernie skutecznymi próbami farmakoterapii z użyciem kwasu walproinowego, lewomepromazyny, sertraliny, doksepinu oraz risperidonu. W tym przypadku doszło do ustąpienia NSSI, które utrzymywało się przez okres 32 tygodni prowadzonej obserwacji [43].

Opisany został również przypadek trzyletniego chłopca, niereagującego na interwencje behawioralne, który wykazywał zachowania samookalaczące. Opisywane zachowania to uderzanie głową, które ewoluowało do powtarzającego się uderzania w uszy, co doprowadziło do powstania krwawiących szczelin w okolicy zausznej. Chłopiec gryzł również swoje ręce. Rozpoczęto leczenie naltreksonem w dawce 12,5 mg/dobę (0,98 mg/kg/dobę). Po dwóch tygodniach zaobserwowano, że zachowania samookalaczące pogorszyły się do tego stopnia, że na jego lewym ramieniu powstała rana wymagająca interwencji pediatry, chłopiec stał się też bardziej drażliwy. Zdecydowano o zwiększeniu dawki naltreksonu pod ścisłą obserwacją do 25 mg/dobę (1,97 mg/kg/dobę), a w ciągu następnego miesiąca zachowanie samookalaczące uległo stopniowej poprawie [44].

Opisano także przypadek 50-letniej kobiety, która po zastosowaniu naltreksonu przestała się kompulsywnie drapać, co wcześniej doprowadziło u niej do przewlekłego zapalenia skóry. Po zastosowaniu leku, zmniejszyła się częstotliwość samookaleceń i ustąpił stan zapalny skóry [45].

W 2011 roku opisany został przypadek 32-letniej kobiety, która miała za sobą ponad 50 hospitalizacji w ciągu 8 lat, w większości z powodu zachowań związanych

z cięciem, uznanych za niebezpieczne z powodu liczby i ciężkości ran. Rozpoznano u niej nawracające duże zaburzenia depresyjne nałożone na zaburzenia osobowości typu borderline, z występowaniem krótkotrwałych epizodów psychotycznych. Pacjentka była leczona naltreksonem, 25 mg/dobę, miareczkowanym do 50 mg po 1 miesiącu. Zaobserwowano redukcję objawów, po 5 miesiącach ciągłego leczenia naltreksonem, zanotowano 6-miesięczny okres z tylko jednym epizodem powierzchownego cięcia [46].

W 2022 roku opisano przypadek ośmioletniego chłopca z napadami padaczki o umiarkowanym nasileniu, który został zgłoszony z objawami gryzienia rąk, przedramion i warg. Epizody samogryzienia były poważne i stale się nasilały, u dziecka występowały również epizody uderzania głową. Do leczenia okskarbazepiną (600 mg/dobę) dołączono naltrekson, początkowo w dawce 12,5 mg/dobę, a po 10 dniach zwiększono go do 25 mg/dobę. U dziecka stwierdzono istotną poprawę w zakresie częstości i nasilenia samogryzienia i uderzania głową w trakcie trwania leczenia. W późniejszym czasie nie obserwowano pogorszenia stanu psychicznego. Badania czynnościowe wątroby wykonane w ramach kontroli były również w granicach normy [47].

Badania randomizowane z użyciem LDN

W trzytygodniowym badaniu obserwowano pięcioosobową grupę pacjentek z BPD, którym podawano naltrekson od drugiego tygodnia trwania badania. Wyniki wykazały zmniejszenie intensywności myśli na temat samookaleczenia się w porównaniu z okresem po zakończeniu leczenia antagonistą opioidowym. Wszystkie pacjentki przejawiały zachowania autoagresywne na początku badania, a tylko jedna osoba dokonała samookaleczenia w trakcie podawania naltreksonu. Leczenie LDN trwało tylko tydzień. Następnie przez jednodniowy okres po zastosowaniu leczenia, u wszystkich pięciu pacjentek nastąpił nawrót choroby [48]. Wynika z tego, że okres aktywnej interwencji mógł być zbyt krótki, by ustalić skuteczność leku.

Przeprowadzono również badanie na grupie 7 pacjentek, które podczas NSSI doświadczały analgezji i zmniejszenia dysforii [49]. W tym badaniu podawano badanym naltrekson w formie doustnej, w dawce 50 mg/dobę, a średni okres obserwacji wynosił dziesięć tygodni. Sześć z siedmiu badanych całkowicie zaprzestało dokonywania NSSI w trakcie podawania naltreksonu, a wszystkie wykazały obniżenie ilości dokonywanych samookaleczeń. Cztery z siedmiu pacjentek podjęło próbę dokonania NSSI i wszystkie pacjentki zgłosiły cofnięcie analgezji z jednoczesnym zmniejszeniem dysforii. Po odstawieniu naltreksonu, dwie pacjentki doświadczyły natychmiastowego nawrotu NSSI [49].

Dyskusja

Wyniki dotychczasowych badań przeprowadzonych na modelu zwierzęcym, ale też wyniki badań klinicznych wskazują na możliwe korzystne działanie terapeutyczne niskich dawek naltreksonu od 12,5 mg/dobę do 50 mg/dobę w leczeniu NSSI. Na podstawie wielu teorii tłumaczących zaangażowanie w NSSI, można stwierdzić, że zachowania te charakteryzują się złożonym mechanizmem powstawania. Często wybór

adekwatnego leczenia dla jednostki wydaje się być trudny do określenia, jednak sukcesywnie zwiększająca się liczba przeprowadzonych badań związanych z korzystnym zastosowaniem antagonistów receptorów opioidowych, takich jak naltrekson, budzi nadzieję na znalezienie skutecznej terapii NSSI u części pacjentów.

Antagoniści receptorów opioidowych konkurują z endogennymi opioidami o miejsce wiązania, nie aktywując jednak receptorów opioidowych, w wyniku czego dochodzi do wstrzymania efektów wzmacniających autoagresywne zachowania, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie nasilenia NSSI, a nawet całkowita redukcja tych zachowań.

Należy podkreślić występowanie stosunkowo nielicznych niebezpiecznych i uciążliwych objawów ubocznych. Naltrekson może powodować podrażnienie przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, skurcze brzucha, nudności i wymioty, a w niektórych badaniach wykazuje nieistotne klinicznie zwiększenie ciśnienia krwi [50].

Istnieją ograniczone dane dotyczące przedawkowania naltreksonu u ludzi. Obserwowano przypadki zapalenia i zaburzenia czynności wątroby pod postacią okresowego bezobjawowego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych [50]. Istnieją zgłoszenia dotyczące występowania depresji, myśli samobójczych i prób samobójczych. Należy monitorować pacjenta pod kątem wystąpienia tego typu objawów [51].

Ograniczenie wnioskowania wynika przede wszystkim z małej liczby i typu przeprowadzonych badań klinicznych. Większość doniesień ma charakter kazuistyczny, niewiele badań ma charakter randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą. Dodatkowo, badania te obejmowały niewielkie grupy pacjentów, od pojedynczych przypadków do siedmioosobowych grup, a okres obserwacji był stosunkowo krótki.

Ostateczna skuteczność LDN, ich wartość terapeutyczna w terapii krótko – i długoterminowej oraz ocena bezpieczeństwa ich długotrwałego stosowania wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach, szczególnie randomizowanych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych na większych grupach pacjentów.

Piśmiennictwo

1. Ross S, Heath N. *A study of the frequency of self-mutilation in a community sample of adolescents*. J. Youth Adolesc. 2002; 31: 67–77.
2. Favazza AR. *Self-injurious behavior in college students*. Pediatrics 2006; 117: 2283–2284.
3. Klonsky ED, Victor SE, Saffer BY. *Nonsuicidal self-injury: What we know, and what we need to know*. Can. J. Psychiatry 2014; 59: 565–568.
4. Vega D, Sintés A, Fernández M, Puntí J, Soler J, Santamarina P et al. *Revisión y actualización de la autolesión no suici-da: ¿quién, cómo y por qué?* Actas Esp. Psiquiatr. 2018; 46: 146–155.
5. Skegg K. *Self-harm*. Lancet 2005; 366: 1471–1483.
6. Chodak M, Barwiński Ł. *Autoagresja jako forma radzenia sobie ze stresem – przegląd zagadnień. Self-aggression as a form of coping with stress – a review of issues*. Psychiatria i Psychoterapia 2010; 6: 19–30.
7. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. *SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles*. Res. Integr. Peer Rev. 2019; 4: 5.

8. *ANDJ Narrative Review Checklist*. <https://www.scribd.com/document/434616519/ANDJ-Narrative-Review-Checklist> [dostęp: 16.01.2023].
9. Halicka J, Kiejna A. *Non-suicidal self-injury (NSSI) and suicidal: Criteria differentiation*. Adv. Clin. Exp. Med. 2018; 27: 257–261.
10. Kubiak A. *Mechanizm radzenia sobie z napięciem u osób podejmujących nawykowe samouszkodzenia*. Praca doktorska. Uniwersytet im. Adama Mickiewicza, Wydział Nauk Społecznych, Instytut Psychologii. Poznań 2013.
11. Gratz KL, Dixon-Gordon KL, Chapman AL, Tull MT. *Diagnosis and characterization of DSM-5 Nonsuicidal Self-Injury Disorder using the Clinician-Administered Nonsuicidal Self-Injury Disorder Index*. Assessment 2015; 22: 527–539.
12. Babiker G, Arnold L, Polaszewska-Nicke M. *Autoagresja: mowa zranionego ciała*. Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, 2002.
13. *What is self-injury?* International Society for the Study of Self-injury, 2022, <https://www.itriples.org/what-is-nssi> [dostęp: 1 maja 2022].
14. Kubiak A, Sakson-Obada O. *Nawykowe samouszkodzenia a Ja cielesne*. Psychiatr. Pol. 2016; 50: 43–54.
15. Favazza A. *Nonsuicidal self-injury: How categorization guides treatment*. Curr. Psychiatry 2012; 1: 21–25.
16. Cipriano A, Cella S, Cotrufo P. *Nonsuicidal self-injury: a systematic review*. Front. Psychol. 2017; 8: 8: 1946.
17. Victor SE, Glenn CR, Klonsky ED. *Is non-suicidal self-injury an „addiction”? A comparison of craving in substance use and non-suicidal self-injury*. Psychiatry Res. 2012; 197(1–2): 73–77.
18. Bennun I. *Psychological models of self-mutilation*. Suicide Life Threat Behav. 1984; 14(3): 166–186.
19. Tiefenbacher S, Novak M, Lutz CK, Meyer JS. *The physiology and neurochemistry of self-injurious behavior: A nonhuman primate model*. Front. Biosci. 2005; 10: 1–11.
20. Blasco-Fontecilla H, Fernández-Fernández R, Colino L, Fajardo L, Perteguer-Barrio R, de Leon J. *The addictive model of self-harming (non-suicidal and suicidal) behavior*. Front. Psychiatry 2016; 7: 8.
21. Sher L, Stanley B. *Biological models of nonsuicidal self-injury*. W: Nock MK, red. *Understanding nonsuicidal self-injury: origins, assessment, and treatment*. American Psychological Association; 2009, s. 99–116.
22. Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang YY, Mann JJ. *Nonsuicidal self-injurious behavior; endogenous opioids and monoamine neurotransmitters*. J. Affect. Disord. 2010; 124(1–2): 134–140.
23. Christie MJ, Chesher GB. *Physical dependence on physiologically released endogenous opiates*. Life Sci. 1982; 30: 1173–1177.
24. Sandman CA, Touchette PE, Marion SD, Chicz-DeMet A. *The role of proopiomelanocortin (POMC) in sequentially dependent self-injurious behavior*. Dev. Psychobiol. 2008; 50: 680–689.
25. Plener PL, Kaess M, Schmahl C, Pollak S, Fegert JM, Brown RC. *Non-suicidal self-injury in adolescents*. Dtsch. Arztebl. Int. 2018; 115: 23–30.
26. Lenkiewicz K, Racicka E, Bryńska A. *Self-injury – placement in mental disorders classifications, risk factors and primary mechanisms. Review of the literature*. Psychiatr. Polska. 2017; 51(2): 323–334.

27. Radziwiłłowicz W. *Autoagresja – samobójstwa i samookaleczenia*. W: Grzegorzewska I, Cierpiałkowska L, Borkowska AR, red. *Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży*. Wydawnictwo Naukowe PWN; Warszawa 2020, s. 557–568.
28. Stanley B, Sher L, Wilson S, Ekman R, Huang YY, Mann JJ. *Non-suicidal self-injurious behavior, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters*. *J. Affect. Disord.* 2010; 124: 134–140.
29. Kempf DJ, Baker KC, Gilbert MH, Blanchard JL, Dean RL, Deaver DR et al. *Effects of extended-release injectable naltrexone on self-injurious behavior in rhesus macaques (macaca mulatta)*. *Comp. Med.* 2012; 62(3): 209–217.
30. Smith BD. *Self-mutilation and pharmacotherapy*. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(10): 28–37.
31. Turner BJ, Austin SB, Chapman AL. *Treating nonsuicidal self-injury: a systematic review of psychological and pharmacological interventions*. *Can. J. Psychiatry* 2014; 59: 576–585.
32. Lee KM, Chiu KB, Didier PJ, Baker KC, MacLean AG. *Naltrexone treatment reverses astrocyte atrophy and immune dysfunction in self-harming macaques*. *Brain Behav. Immun.* 2015; 50: 288–297.
33. Sudakin D. *Naltrexone: not just for opioids anymore*. *J. Med. Toxicol.* 2016; 12: 71–75.
34. Theriot J, Sabir S, Azadfar M. *Opioid antagonists*. W: StatPearls. Treasure Island. What is self-injury? <https://www.itriples.org/what-is-nssi> [dostęp: 2.05.2022]
35. Charakterystyka produktu leczniczego. <https://www.polfawarszawa.pl/products/chpl/smpc-naloxonum-hydr-wzf-2020-04pl.pdf>, [dostęp: 2.05.2022].
36. Charakterystyka produktu leczniczego. https://chpl.com.pl/data_files/2010-11-17_28.10.2010_accord_spc_final.pdf, [dostęp: 2.05.2022].
37. Novak MA, Meyer JS. A rhesus monkey model of non-suicidal self-injury. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15.
38. Moghaddas A, Dianatkhah M, Ghaffari S, Ghaeli P. *The potential role of naltrexone in borderline personality disorder*. *Iran J. Psychiatry* 2017; 12(2): 142–146.
39. Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. *Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment: A quantitative synthesis*. *Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev.* 2004; (10): 193–200.
40. Stanley B, Siever LJ. *The interpersonal dimension of borderline personality disorder: toward a neuropeptide model*. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167(1): 24–39.
41. McGee MD. Cessation of self-mutilation in a patient with borderline personality disorder treated with naltrexone. *J. Clin. Psychiatry* 1997;58:32–33.
42. Thürauf NJ, Washeim HA. *The effects of exogenous analgesia in a patient with borderline personality disorder (BPD) and severe self-injurious behaviour*. *Eur. J. Pain* 2000; 4:107–109.
43. Griengl H, Sendera A, Dantendorfer K. *Naltrexone as a treatment of self-injurious behavior – a case report*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001; 103: 234–236.
44. White T, Schultz SK. *Naltrexone treatment for a 3-year-old boy with self-injurious behavior*. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1574–1582.
45. Lienemann J, Walker F. *Naltrexone for treatment of self-injury*. *Am. J. Psychiatry* 1989; 146: 1639–1640.
46. Agarwal LJ, Berger CE, Gill L. *Naltrexone for severe self-harm behavior: a case report*. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168: 437–438.
47. Kotadia H, Rawat K, Maheshwari A. *Role of naltrexone in treatment of refractory self-injurious behavior in a child with intellectual disability: a case report*. *J. Indian Ass. Child Adolesc. Ment. Health* 2022; 18: 104–106. 1.

48. Sonne S, Rubey R, Brady K, Malcolm R, Morris T. *Naltrexone treatment of self-injurious thoughts and behaviors*. J. Nerv. Ment. Dis. 1996; 184: 192–195.
49. Roth AS, Ostroff RB, Hoffman RE. *Naltrexone as a treatment for repetitive self-injurious behavior: an open-label trial*. J. Clin. Psychiatry 1996; 57: 233–237.
50. Singh D, Saadabadi A. *Naltrexone*. StatPearls. 2022; 1–3.
51. Lerner AG, Sigal M, Gelkopf M. *Naltrexone abuse and risk of suicide*. J. Nerv. Ment. Dis. 1993; 181: 706–707.

Adres: Agnieszka Banaszek
Studenckie Koło Naukowe przy I Klinice Psychiatrii, Psychoterapii i Wczesnej Interwencji
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
e-mail: banaszek.agnieszka14@gmail.com

Otrzymano: 18.01.2023
Zrecenzowano: 4.03.2023
Otrzymano po poprawie: 5.03.2023
Przyjęto do druku: 7.03.2023