

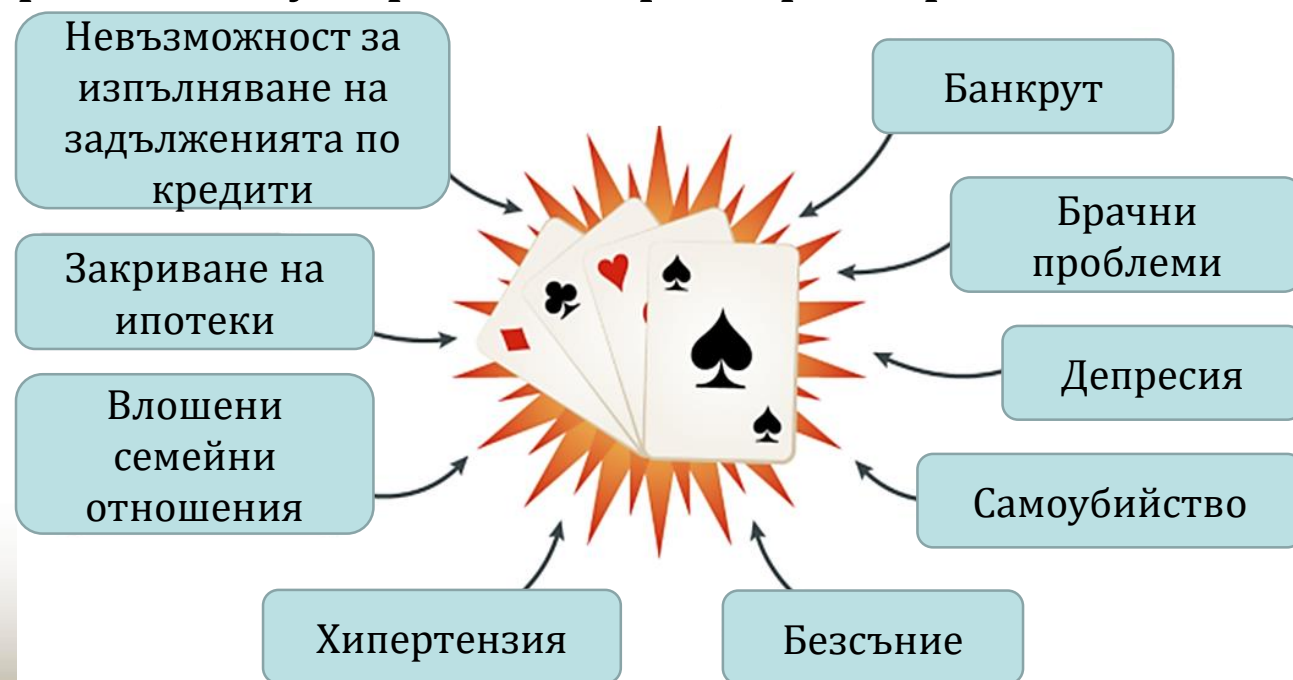


Лекарства, стимулиращи хазартната дейност

Доц. Стела Драгоманова, д.м., д.ф.

Хазартни разстройства

- Обществено значим проблем с тежки социални, психологически и финансови последици, засягащ не само индивидите, но и техните семейства, приятели и обществото като цяло
- Наказателната отговорност на лица с лекарство-индуцирано хазартно разстройство повдига правни и етични въпроси
- Едва 2020 г. СЗО включва хазарта в програмите за обществено здравеопазване и разработването на класификации на вредите и концептуални рамки, което е решаваща стъпка към справяне с хазартните разстройства на глобално ниво.



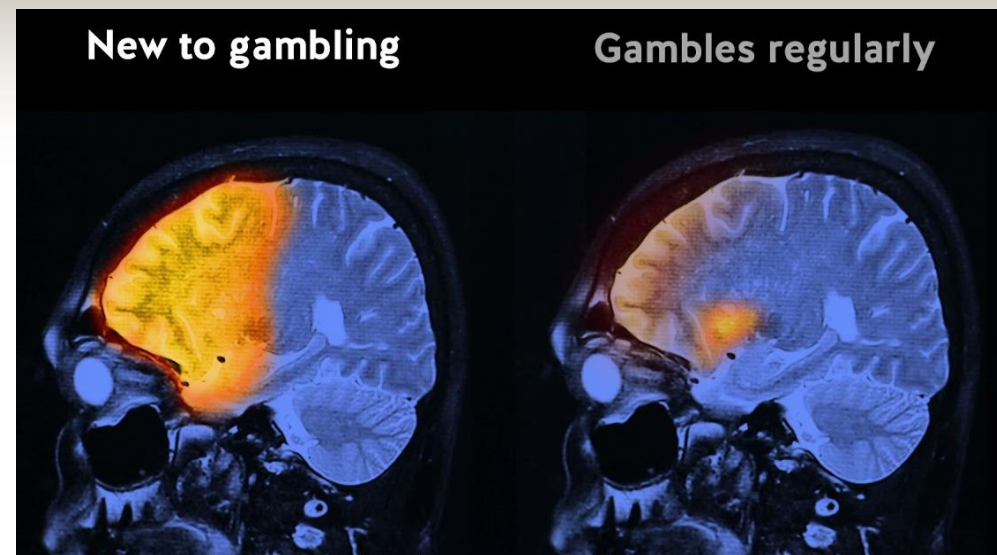
Невробиологични механизми на хазарта като зависимост

- Развитие и проява на зависимост – синтез, транспорт, освобождаване, деактивиране на невротрансмитери

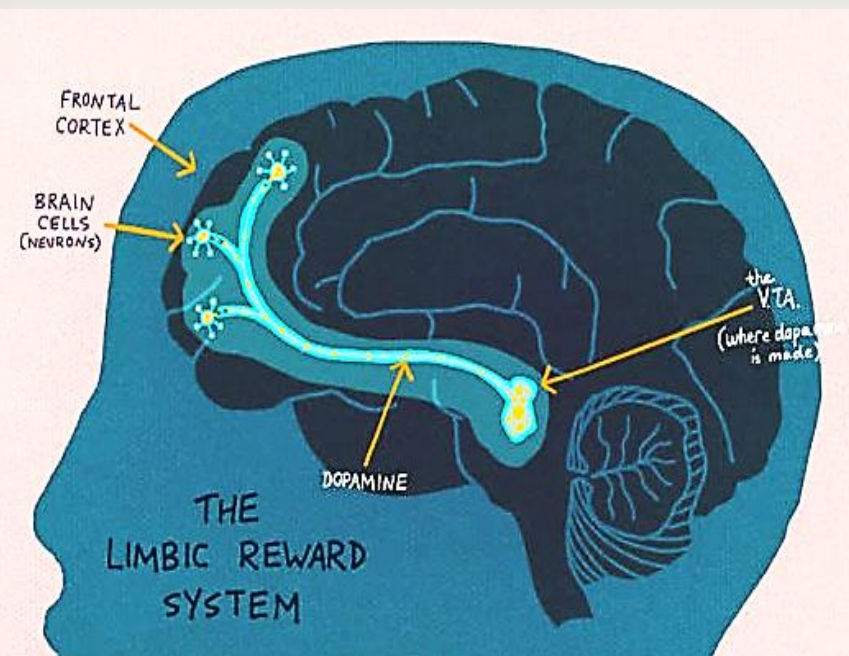
Хроничният хазарт

- невроадаптации в невротрансмитерни системи (норадреналин, допамин и др.)
- допринасят за натрапчивия характер на хазарта

(Biback & Zack, 2015)

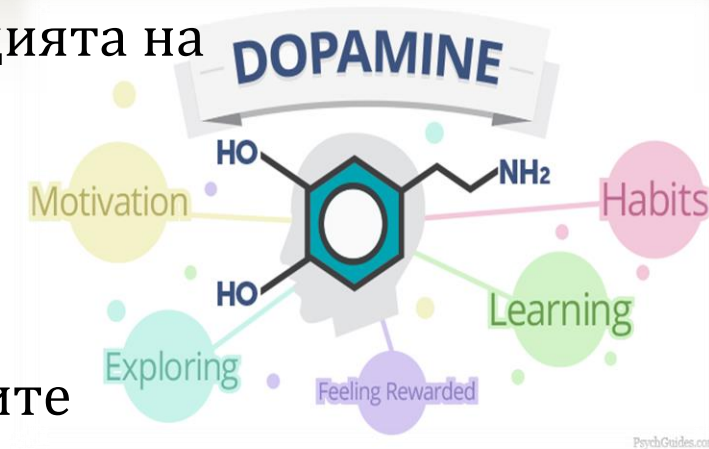


Хазартът като зависимост

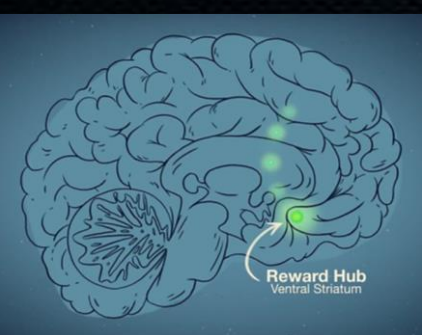


Сходство със зависимостта от вещества по отношение повлияването на функцията на DA-ергичните мезолимбично-префронтални вериги:

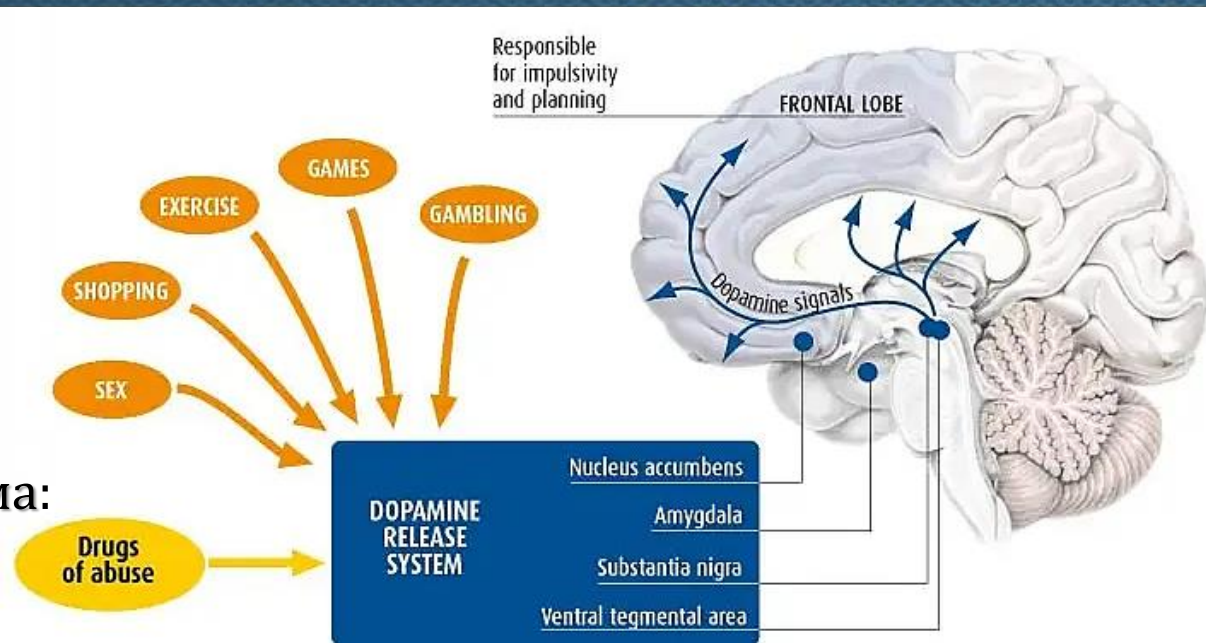
- ✓ притъпена чувствителност на възнаградителната система
 - ✓ проблеми с контрола на импулсите
 - ✓ повишена реактивност към сигналите
- патологичният хазарт се класифицира като **поведенческа зависимост**



Mörsen et al., 2011
de Noreña et al., 2021



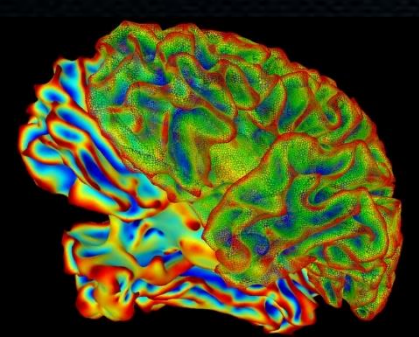
Възнаградителна система



➤ Лимбична система:

- ✓ Настроение
- ✓ Инстинкти
- ✓ Запаметяване
- ✓ Възнаграждение (храна, секс)
- ✓ Самосъхранение (хранене, борба)
- ✓ Съхранене на вида (отглеждане на потомство, полово влечение)

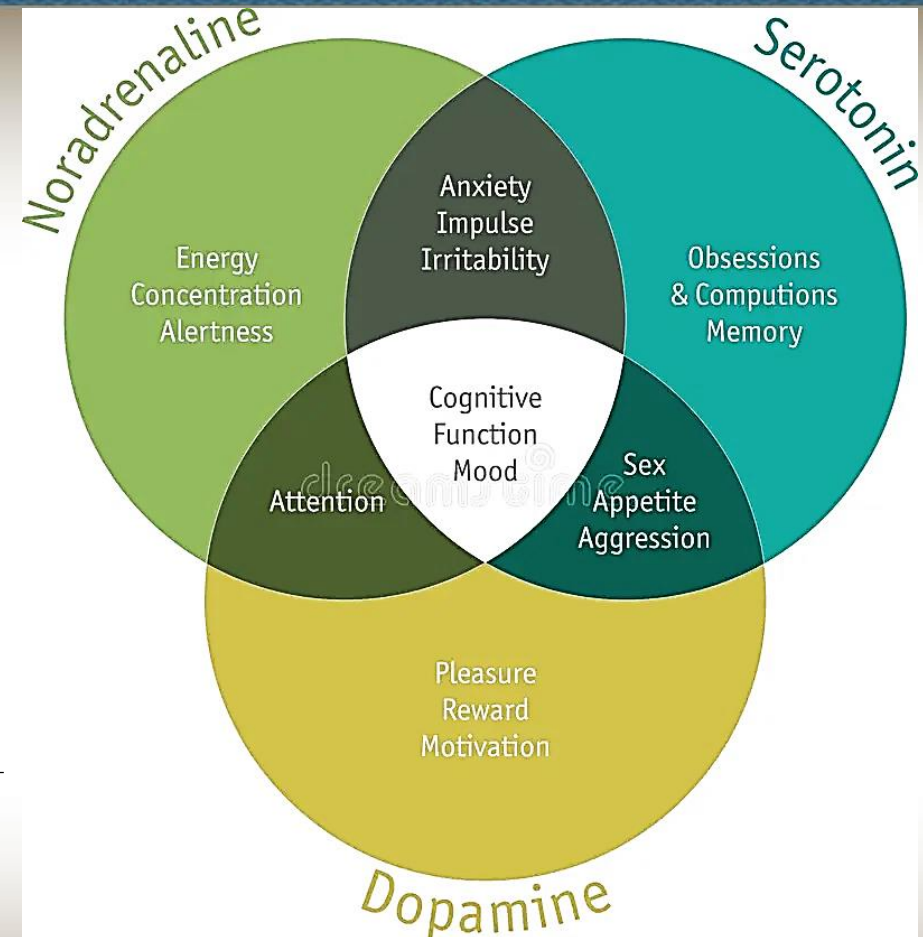
- Ventral tegmental area (VTA) – синтез на DA
- Nucleus accumbens (NAc) – център на възнаграждението
- Prefrontal cortex (PFC) – вземане на решения и контрол на импулсите
- Amygdala и hippocampus – обработка на емоциите и паметта

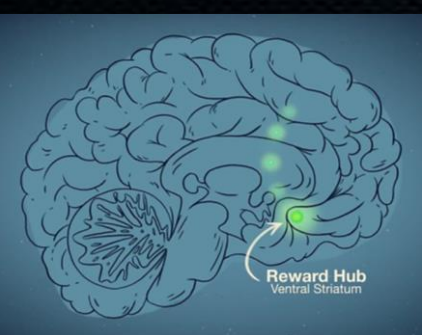


Невробиологични механизми на хазартната зависимост

- Допаминаргична дисфункция → повлиява системата за възнаграждение → повишена склонност за рисково и компулсивно поведение, вкл. хазарт
- Серотонинергична дисрегулация → импулсивност и компулсивност, свързани с хазартното разстройство; повлияване на настроението и възнаграждението
- Норадренергична дисфункция → поддържане цикъла на залагане, импулсивността и търсенето на награди, особено при условия на високо възнаграждение

Pallanti et al., 2006
van Eimeren et al., 2009
Kolla et al., 2010
Djamshidian et al., 2011





Неврохимични фактори

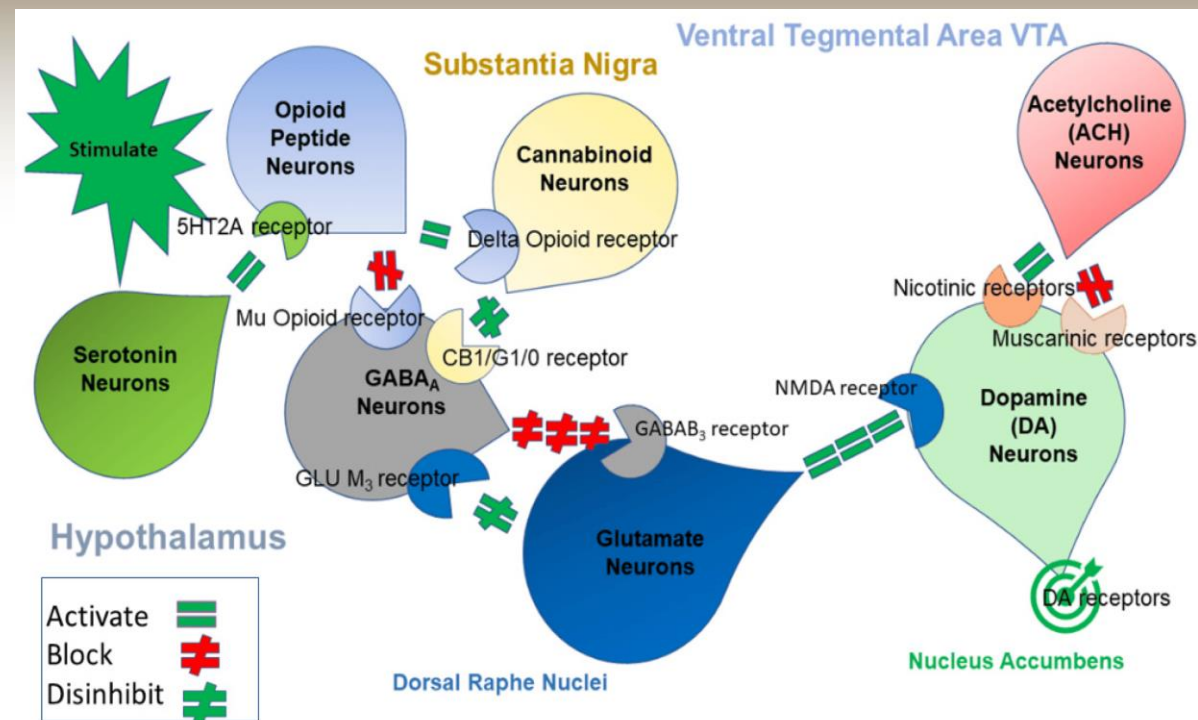
Глутаматергични пътища – значение за условните възнаграждаващи ефекти от веществата

Опиоидергични пътища – стимулиране търсенето на наркотици

GABA-ергични пътища – инхибиторен контрол на системата за възнаграждение

Ендоканабиноидна система – активирането на CB1 рецептори стимулира освобождаването на DA

Холинергична система – функционално взаимодействие с ендоканабиноидната система, особено при развитие на зависимости

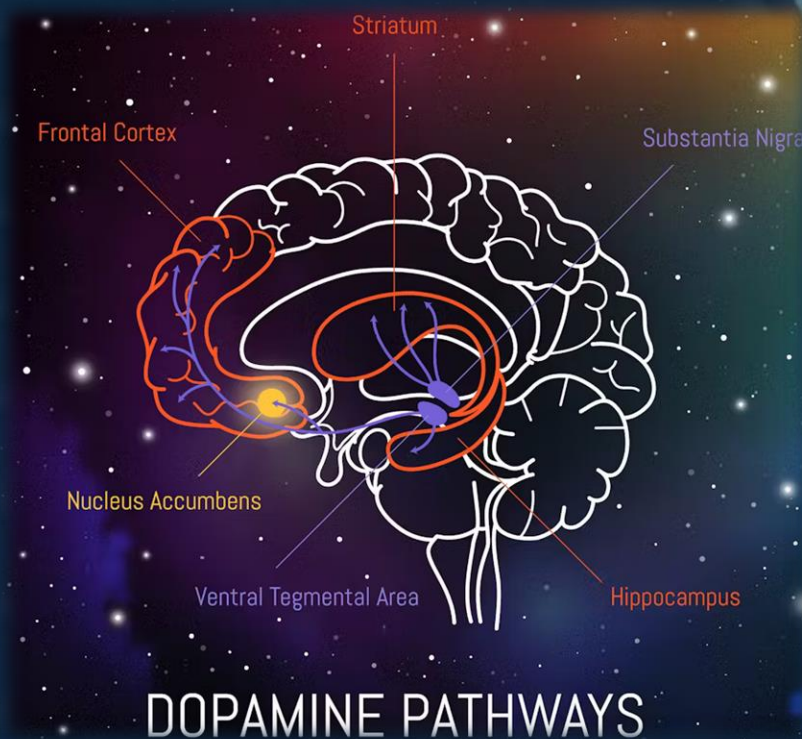


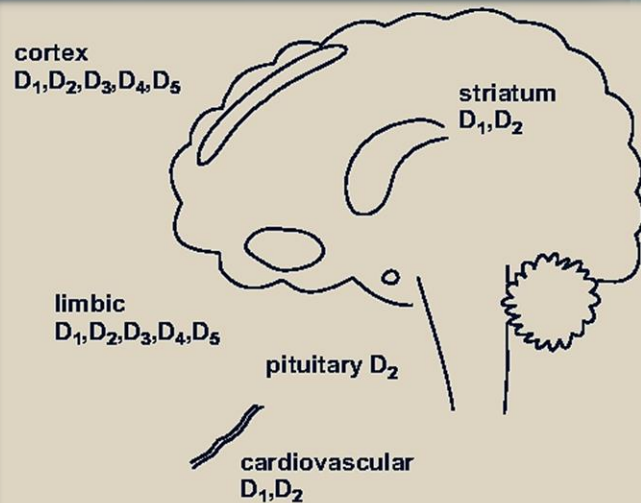
Лекарства, предизвикващи или стимулиращи хазартни разстройства:

☼ Допаминови агонисти

☼ Антипсихотици

☼ Други





Лекарства, предизвикващи или стимулиращи хазартни разстройства

Допаминови агонисти

van Eimeren et al., 2009
Kolla et al., 2010
Djamshidian et al., 2011
Lanteri et al., 2018
Scavone et al., 2020

- ☉ **Pramipexole** (D₂-агонист с афинитет и към D₃-рецепторите)
- ☉ **Ropinirole** (D₂-, D₃- и D₄- агонист с най-висок афинитет към D₃-рецепторите в лимбичната система)
- ☉ **Cabergoline** (дългодействащ D₂-агонист с висок афинитет към D₃- и D₄-, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, and 5-HT_{2C}, and α_2 -рецепторите)
- ☉ **Rotigotine** (TTS) (силно липофилен неселективен агонист на D₁-, D₂-, D₃-, с най-висок афинитет към D₃-рецепторите)
- ☉ **Pergolide** (прекратена употреба, увреждане на сърдечните клапи)
- ☉ **Apomorphine** (агонист на D₂-рецептори в нигростриаталния път, лимбичната система, хипоталамуса и хипофизата)

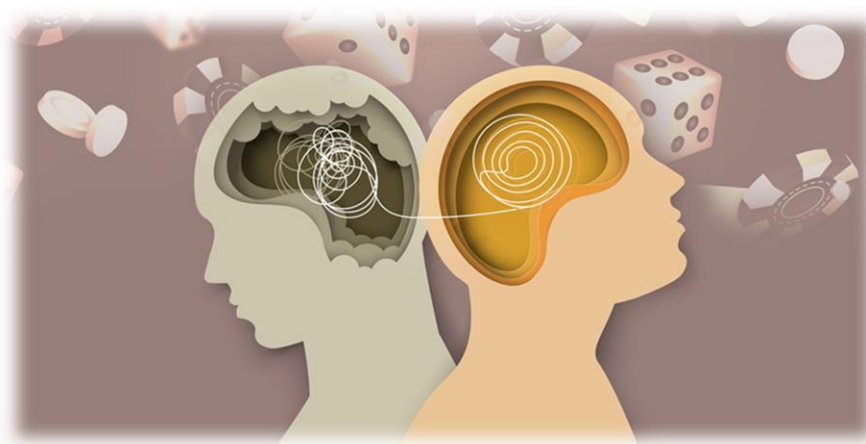
Лекарства, предизвикващи или стимулиращи хазартни разстройства

Антипсихотици:

☼ *Flupentixole* (блокада на D_2 -мезолимбични и мезокортикални рецептори)

☼ *Aripiprazole* (парциален D_2 - и $5-HT_{1A}$ -агонист, $5-HT_{2A}$ -антагонист; моноаминен reuptake инхибитор)

Chen H-Y et al., 2019
Scavone et al., 2020



Лекарства, предизвикващи или стимулиращи хазартни разстройства

Други:

- 🌀 *Levodopa* – риск от проява на хазартна активност при комбиниране с *entacapone/benserazide* и *carbidopa*
 - 🌀 *D-amphetamine (AMPH)*: агонист на TAAR1 → ↑ производство на cAMP → ↓ транспортера на DA, NA и 5-HT, и стимулира ефлукса на тези невротрансмитери → психостимулант; прилаган при разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD) и нарколепсия
 - 🌀 *Meta-Chlorophenylpiperazine (m-CPP)*: парциален серотонинов агонист (5-HT_{2B} и 5-HT_{2C}), инхибитор на 5-HT обратно захващане
→ "high" и craving → хазартно поведение
- Предлага се като фалшив **ecstasy** в Европа и САЩ
→ дисфория, анксиогенеза, депресивни и панически състояния, хипоактивност и ерекция

Zack et al., 2004
Montastruc et al., 2006
Pallanti et al., 2006
van Eimeren et al., 2009
Scavone et al., 2020
Zack et al., 2023

Лекарства, предизвикващи или стимулиращи хазартни разстройства

Други:

Антидепресанти

Ново проучване (2024–2025) показва по-висок риск за развитие на хазартно разстройство при употреба на антидепресанти (по-висок процент е установен при мъже и по-възрастни)
Проучването обхваща всички пациенти, диагностицирани с хазартно разстройство ($n = 5131$), и контролна група, състояща се от пациенти без хазартно разстройство ($n = 22,289$)

! депресия/тревожност сами по себе си са свързани с по-висок риск

Предшестващо предписване на антидепресанти е свързано с развитие на хазартно разстройство, което е в съответствие с хипотезата за бягство, тъй като някои хора играят хазарт, за да избягат от дисфорични чувства, като например депресия

Лекарство	Показания	Поведенчески прояви	Наблюдения след преустановен прием
<i>Pramipexole</i>	Болест на Паркинсон, синдром на неспокойните крака	<i>Compulsive gambling</i>	Постигнат контрол върху поведението след спирането [Kolla et al., 2010]
<i>Ropinirole</i>	Болест на Паркинсон	<i>Compulsive gambling</i>	Постигнат контрол в група за подкрепа [Kolla et al., 2010]
<i>Apomorphine, Cabergoline</i>	Болест на Паркинсон	<i>Gambling disorder</i>	-
<i>Aripiprazole</i>	Шизофрения, биполярно разстройство	<i>Gambling, hypersexuality</i>	Прекратено след преминаване към <i>amisulpride</i> [Mété et al., 2016]
<i>Flupentixole</i>	Шизофрения, депресия, биполярно разстройство	<i>Excessive gambling</i>	Прекратено след преминаване към <i>bupropion</i> [Grötsch et al., 2015]
<i>D-amphetamine (AMPH)</i>	Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност (ADHD), нарколепсия	<i>Increased gambling desire</i>	-
<i>m-CPP</i>	— (злоупотреба)	<i>"High", craving</i>	-

Клинични проучвания (n=18)	Тип изследване	Брой включени субекти	Фармакологични агенти	Резултати
Holman et al., 2009 САЩ	Ретроспективно проучване с пациентски картони	3006 пациента с фибромиалгия*	допаминови агонисти	7 случая на хазартно разстройство
Weintraub et al., 2010 САЩ + Канада	Мултицентрово, cross-sectional study	3090 пациента с ПБ	Levodopa, допаминови агонисти	5% от пациентите развиват патологично хазартно поведение; по-висока честота при приложение на допаминови агонисти (17%)
Cornelius et al., 2010 САЩ	Проспективно case-control проучване	100 пациента със синдром на неспокойните крака, терапия с допаминови агонисти 327 контроли	допаминови агонисти	5-7% от пациентите със синдрома развиват хазартно разстройство; дозова зависимост за pramipexole
Bastaens et al., 2013 САЩ	Проспективно кохортно проучване (4 години)	164 пациента с ПБ	допаминови агонисти	18 пациента, лекувани с допаминов агонист, „отключват“ разстройство на контрола на импулсите, 1 от тях – хазартно разстройство
Poletti et al., 2013 Италия	Едноцентрово, cross-sectional study	805 пациента с ПБ	допаминови агонисти	3.2% от пациентите (n=26) развиват хазартно разстройство
Garcia-Ruiz et al., 2014 Испания	Мултицентрово, cross-sectional study	322 пациента с ПБ на хронично лечение	Pramipexole (p. os), ropinirole (p. os), rotigotine (TTS)	2.8% от пациентите развиват компулсивно хазартно поведение; оралните ЛФ се свързват с по-висок риск в сравнение с TTS (42% с/у 19%)
	* пациентите с фибромиалгия имат необичаен допаминов отговор на болката, което може да бъде критичен фактор в основата на широко разпространената болка и дискомфорт (Pramipexole намалява болката и подобрява качеството на живот при пациенти с фибромиалгия, които са приемали дългосрочно опиоиди (Walta & Thomas, 2008)			

Rodriguez-Violante et al., 2014 Мексико	Cross-sectional study	300 пациента с ПБ, 150 контроли	Levodopa, допаминови агонисти	1.3% от пациентите развиват хазартно разстройство; най-висок риск се отчита при приложението на <i>pramipexol</i>
Moore et al., 2014 САЩ	Проучване в база данни – US FDA	1580 доклада за НЛР	допаминови агонисти, <i>aripiprazole</i>	Хазартът е най-често докладваната проява на разстройство на контрола на импулсите (51.5% от всички случаи с разстройство на контрола на импулсите)
Sharma et al., 2015 Индия	Cross-sectional study	299 пациента с ПБ	Levodopa, допаминови агонисти	3.3% от пациентите развиват хазартно разстройство; установена е връзка с високите дози и продължителността на лечение
Rizos et al., 2016 Великобритания, Испания, Дания, Румъния	Мултицентрово, cross-sectional анкетно проучване	425 пациента с ПБ	допаминови агонисти	19% са с разстройство на контрола на импулсите; 2.6% - с хазартно разстройство
Erga et al., 2017 Норвегия	Cross-sectional study	125 пациента с ПБ	Levodopa, допаминови агонисти	1.6% от пациентите с ПБ развиват хазартно разстройство (0.6% - контроли)
Etminan et al., 2017 САЩ	Проучване в база данни	335 пациента с хазартно разстройство	<i>Pramipexole, ropinirole, aripiprazole</i>	Рискът от хазартно разстройство е по-висок при употребата на допаминови агонисти (7.61 %) и <i>aripiprazole</i> (5.23 %)

Lanteri et al., 2018 Испания	Проучване в база данни <i>Spanish pharmacovigilance system</i>	203 582 доклада	Допаминергични агенти	15 спонтанни доклада за хазартно разстройство (10 от тях са свързани с употребата на <i>pramipexole</i>)
Corvol et al., 2018 Франция	Мултицентрово, проспективно кохортно проучване (5 години)	411 пациента с ранна ПБ	<i>Levodopa</i> , допаминови агонисти	Дозова зависимост в проявите на разстройство на контрола на импулсите при приложението на допаминови агонисти
El Otmani et al., 2019 Мароко	Cross-sectional study	125 пациента с ПБ	<i>Levodopa</i> , допаминови агонисти	3.2% развиват хазартно разстройство
Vargas et al., 2019 Бразилия	Cross-sectional study	207 пациента с ПБ, 230 контроли	<i>Levodopa</i> , допаминови агонисти	4.8% от пациентите с ПБ развиват хазартно разстройство (1.3% - контроли); по-голяма честота при прием на допаминови агонисти
Scavone et al., 2020 Италия	Проучване в база данни <i>Italian pharmacovigilance system</i>	94 спонтанни доклада за хазартни разстройства	Допаминергични и някои психотропни агенти	56% са свързани с прием на <i>pramipexole</i> , 39% - на други допаминергични лекарства, и 5% - на <i>aripiprazole</i>
Wolfschag et al., 2021 Швеция	Проучване в база данни	3689 пациента с хазартно разстройство	<i>Pramipexole</i> , <i>ropinirole</i> , <i>aripiprazole</i>	Диагнозата за хазартно разстройство е по-честа при употребата на допаминови агонисти (коefficient 3.2) и <i>aripiprazole</i> (коefficient 3.4)

Съдебни процеси

- Първото голямо дело (юли 2008) - *pramipexole* е предизвиквал патологични импулси (компулсивно залагане, повишена сексуалност, компулсивно пазаруване), завършва с присъда в полза на пациента — около **\$8.2 млн**; следват масови преговори и множество съдебни искове или конфиденциални сделки
- През 2012 г. френски съд присъжда обезщетение от около €197,000 / £160,000 за пациент: Requir (*ropinirole*) е причинил хазартно и сексуално компулсивно поведение, което «*е разрушило живота му*»
- Пациенти (и понякога цели семейства) твърдят, че при прием на Abilify (*aripiprazole*) са се появили нови импулсивни поведения (патологично залагане, компулсивно пазаруване, хиперсексуалност и т.н.), които са довели до значителни парични загуби; исковете типично обвиняват производителите за „failure to warn“ (липса на адекватно предупреждение) и/или подвеждаща информация

Reuters, 27 февруари 2019 г. - конфиденциално масово споразумение между Bristol-Myers Squibb / Otsuka и група искове

Pramipexole

Година	Събитие
1997	Одобрен от FDA за лечение на болест на Паркинсон
2001-2004	Появяват се първите случаи/оплаквания на пациенти за импулсивно поведение като патологично залагане, без предшестваща история. Например в края на 1998-2001, потребители съобщават, че няколко месеца след започване на <i>pramipexole</i> започват залагания и други импулсивни поведения
2003	Проучване, публикувано от Muhammad Ali Parkinson Research Center, показва че от около 529 пациента на <i>pramipexole</i> , 8 развиват хазартно разстройство
2005	Проучване от Mayo Clinic описва случаи на пациенти с Паркинсон, приемали <i>pramipexole</i> , които развиват компулсивни поведения.
2005	Започва подаване на искове — за компулсивно залагане вследствие прием на <i>pramipexole</i>
2008	Първата голяма съдебна присъда: Gary Charbonneau печели дело за US\$ 8.2 млн срещу производителите, заради това, че Mirapex е причинило хазартна зависимост
След 2008	Производителите променят характеристиката на ЛП („label warnings“), като включват предупреждения за импулсивни поведения / хазарт.

Aripiprazole

Година	Събитие
2002-2004	<i>Abilify</i> е одобрено за лечение различни психиатрични състояния (шизофрения и др.)
2005-2010	Публикуват се първи case reports и медицински проучвания, които свързват <i>Abilify</i> с импулсивни разстройства, включително патологично залагане
Ноември 2012	ЕМА изисква промяна на КХП в Европа — <i>Abilify</i> трябва да предупреждава за риска от патологично залагане
Ноември 2015	Health Canada нарежда изменение на КХП за <i>Abilify</i> и <i>Abilify Maintenance</i> , да включват риска от импулсивно поведение — патологично залагане и хиперсексуалност
3 май 2016	FDA издава официално предупреждение: обявява, че в КХП на <i>Abilify</i> трябва да се добавят предупреждения за неконтролируеми импулси като залагане, преяждане, прекомерно пазаруване и хиперсексуалност
2016-2018	Подаване на множество искове в САЩ – <i>Abilify</i> е обект на съдебни искове
2019	Конфиденциално глобално споразумение (settlement) между производителите на <i>Abilify</i> и група ищци

Обобщаване на данните



- ☼ Най-много публични дела и присъди за лекарство-индуцирано хазартно поведение са свързани с допаминовите агонисти (*pramipexole/Mirapex*, *ropinirole/Requip*, *pergolide*) и с *aripiprazole (Abilify)*
- ☼ За *flupentixol*, *apomorphine*, *levodopa*, *d-amphetamine*, *venlafaxine* — наличните данни са предимно клинични сигнали и case-reports; КХП споменават редки поведенчески/психиатрични ефекти, но няма съдебни процеси.

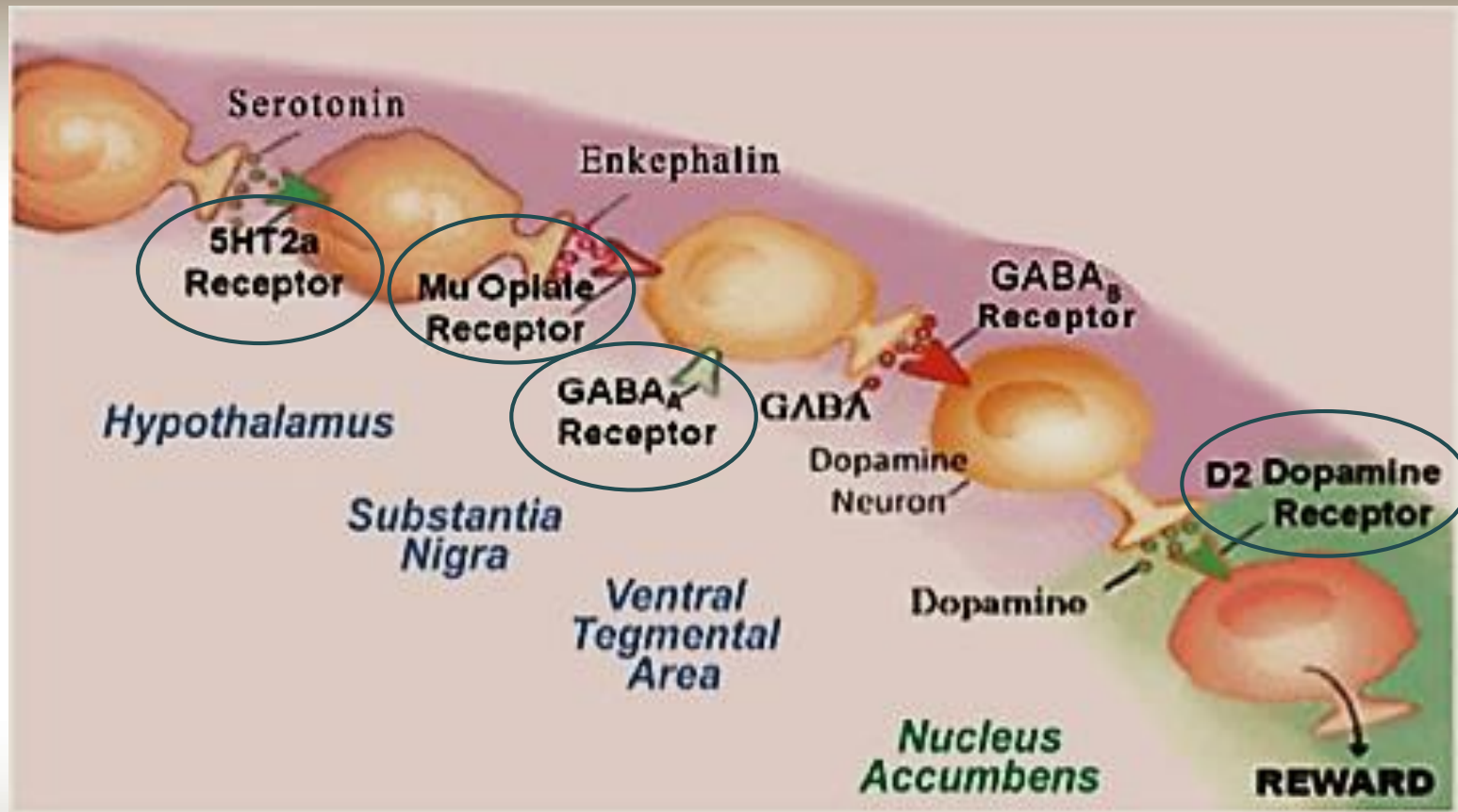
Разликата: допаминовите агонисти директно стимулират D3/D2 пътища на възнаградителната система и предизвикват по-интензивно стимулиране в сравнение с останалите примери (научни прегледи и фармаконадзорни анализи подкрепят този извод)

Обобщаване на данните



- ⌘ Индуцирането на хазартни дейности от фармакологични агенти представлява сериозна НЛР.
- ⌘ Въпреки установения риск, липсва информация за лекарства, които са били изтеглени от пазара поради предизвикани хазартни разстройства.
- ⌘ Информираността и наблюдението на тези потенциални НЛР са от решаващо значение за ранната диагностика и управление на хазартното разстройство при засегнатите лица.
- ⌘ Фокусът е върху управлението на проявените НЛР чрез:
 - коригиране на дозата / преустановяване на приема
 - включване на алтернативни лечения

Лечение и управление на лекарствено-индуцираните хазартни разстройства

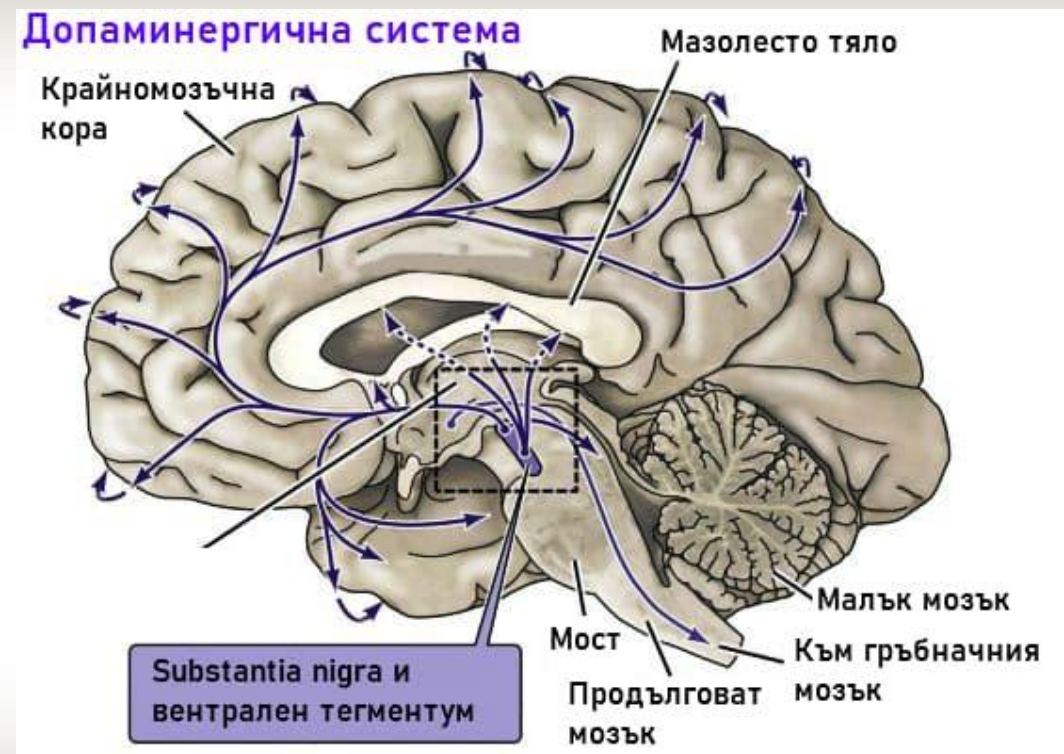


Лечение и управление на лекарствено-индуцираните хазартни разстройства

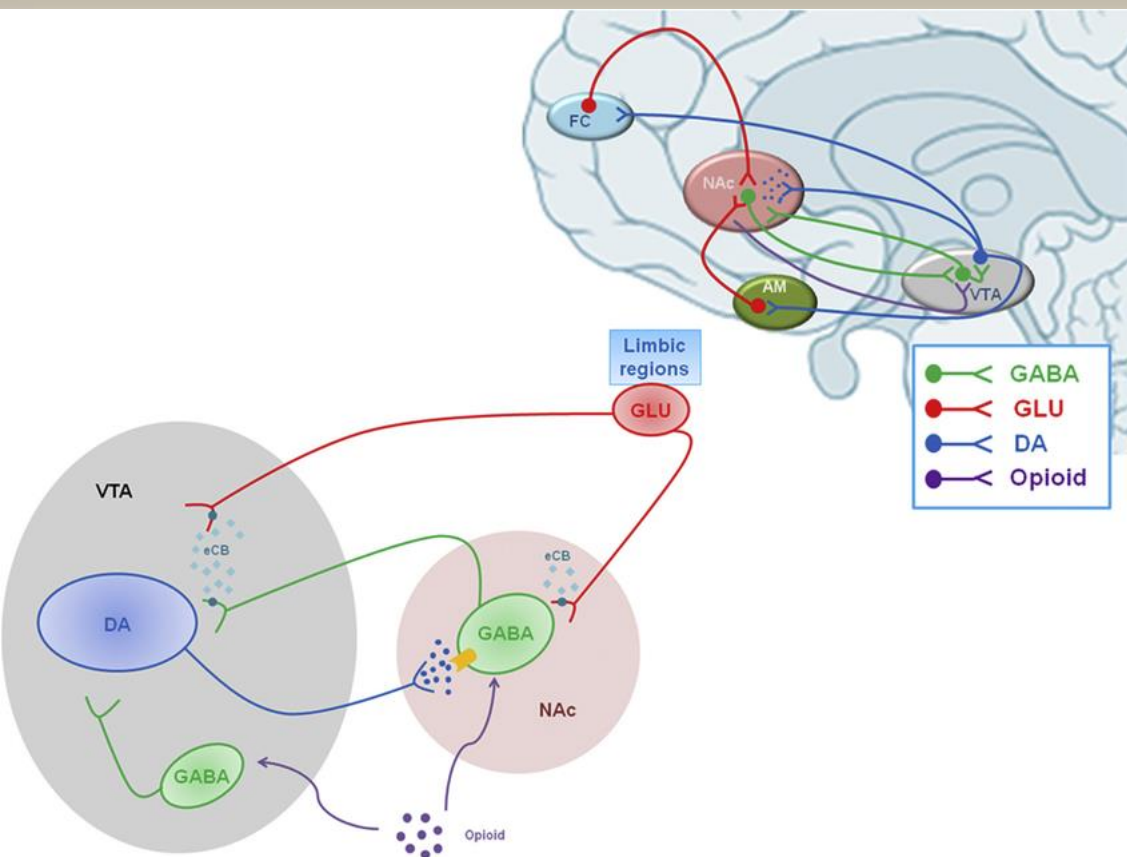
- Модулатори на допаминергичната система
Modafinil, Armodafinil, Ardafinil (DA reuptake инхибитори)
→ потискане на импулсивността и подобряване на вземането на решения при хазартна зависимост

Kayser, 2019

Mestre-Bach & Potenza, 2024



Лечение и управление на лекарствено-индуцираните хазартни разстройства



- Опиоидни антагонисти

Naltrexone

Nalmefene

→ намаляват стимулиращите ефекти от хазарта (опиоидните рецептори участват в сигналните пътища на възнаграждението)

Leung & Cottler, 2009

Achab & Khazaaal, 2011

Łabuzek et al., 2014

Jayan, 2015

Goslar et al., 2019

Mestre-Bach & Potenza, 2024

Лечение и управление на лекарствено-индуцираните хазартни разстройства

- Глутаматергични модулатори

N-Acetylcysteine (регулатор на екстрацелуларните нива на глутамат: нормализира функцията на глутаматния транспортер 1 (GLT-1) → отстраняване на излишния глутамат от синапса → намаляване ексцитотоксичността)

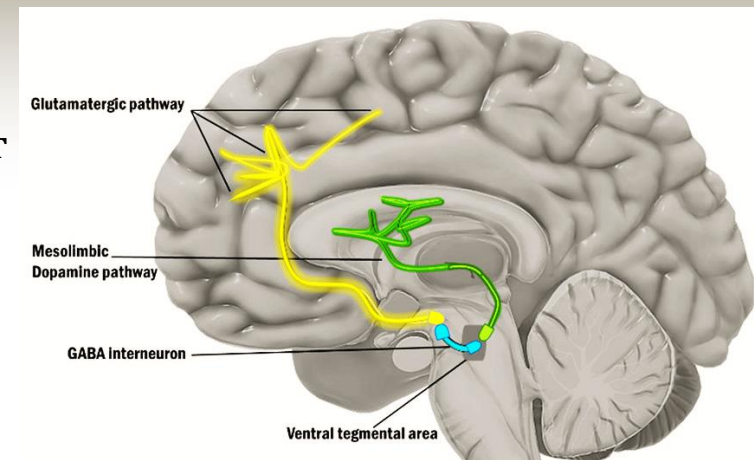
Memantine (волтаж-зависим неконкурентен антагонист на глутаматергичните NMDA-рецептори с нисък афинитет; 5HT₃-рецепторен антагонист; неконкурентен антагонист на Nn-холинергичните рецептори)

Acamprosate (NMDA рецепторен антагонист и позитивен алостеричен модулатор на GABA_A рецепторите)

→ регулиране на възбудната невротрансмисия

→ потискане натрапчивото поведение

→ значителни подобрения в симптомите на хазартните разстройства



Регулиране на DA невротрансмисия от глутаматните пътища

Leung & Cottler, 2009
Achab & Khazaaal, 2011
Olive et al., 2012
Mestre-Bach & Potenza, 2024

Лечение и управление на лекарствено-индуцираните хазартни разстройства

- SSRIs → при обсесивно-компулсивни разстройства

Fluvoxamine

Paroxetine

Sertraline

Citalopram

Escitalopram



Спорна ефективност при лекарствено-индуцирани хазартни разстройства

Grant & Kim, 2006

Westphal et al., 2008

Mestre-Bach & Potenza, 2024



Поради вариациите в ефективността на разгледаните фармакологични агенти, нито един от тях не е утвърден като общоприето средство за терапия на разстройства, свързани с хазарта.

Фармацевтът е първата линия за ранно разпознаване на импулсивни симптоми. Навременната реакция може да предотврати тежки социални и финансови последици за пациента.



□ Импулсивно и хазартно поведение, свързано с лекарствена терапия

Информационен лист за фармацевти

1. Рискови лекарствени групи

- Допаминови агонисти: прамипексол, ропинирол, бромокриптин, каберголин
- Атипични антипсихотици с частична агонистична активност: арипипразол
- Други: леводопа (рядко, но възможно), някои антидепресанти

2. Възможни нежелани реакции

- Хазартно поведение – чести/неконтролируеми залагания
- Компулсивно пазаруване – прекомерни разходи, ненужни покупки
- Хиперсексуалност – засилено сексуално влечение, рисковано поведение
- Прекомерно хранене – неконтролируем апетит, чести епизоди на преяждане



3. Сигнали за фармацевта

- ⚠ Пациентът споделя за нови навици, които "не може да контролира"
- ⚠ Има финансови или социални проблеми, появили се скоро след започване/повишаване на доза
- ⚠ Наблюдават се промени в настроението или необяснимо поведение

4. Какво да направи фармацевтът

- Активно наблюдение: при отпускане на рискови медикаменти — задавайте кратки въпроси.
- Документиране: отбележете съобщени симптоми.
- Своевременно насочване: при съмнение — препоръчайте незабавна консултация с лекуващия лекар.
- Подкрепа: информирайте пациента и близките, че тези реакции са известни и обратими при промяна на терапията.

5. Ключови съобщения към пациента



Благодаря за вниманието!