

Lekovi u terapiji bolesti zavisnosti

Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Procenjuje se da godišnji promet ilegalnim psihoaktivnim supstancama u svetu iznosi 8% ukupne međunarodne trgovine. Populaciju pacijenata kod kojih se razvila adicija dodatno povećavaju široka primena alkohola i duvana, kao legalnih sredstava uživanja i, sa relativno malim doprinosom, određenih klasa lekova (poput opioida i benzodiazepina). Zloupotrebom ovih psihoaktivnih sredstava zaobilaze se mehanizmi regulacije oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu, sa ne-fiziološkim aktiviranjem puta nagrade. Lekovi u terapiji adicije mogu da olakšaju proces detoksikacije, kao i da doprinesu prevenciji relapsa. U terapiji adicije od opioida koriste se metadon, buprenorfin i naltrekson; adicije od alkohola, disulfiram, akamprosot i naltrekson, a adicije od pušenja, nikotin, bupropion i vareniklin. Klinička efikasnost ovih lekova, zbirno, samo delimično ispunjava očekivanja pacijenata i njihovih porodica. Dodatno, pojedini terapijski pristupi, kao što je princip supstitucije manje štetnim sredstvom zavisnosti, predmet su etičkih i stručnih rasprava. Među novim opcijama, ističe se potencijal razvoja vakcina, koje indukuju proizvodnju antitela specifičnih za psihoaktivno sredstvo koje je imalo ulogu haptena. Antitela zadržavaju psihoaktivno jedinjenje u cirkulaciji i sprečavaju njegovu distribuciju u moždano tkivo (farmakokinetički antagonizam). Dve vakcine, za adiciju od nikotina i kokaina, nalaze se u odmaklim fazama kliničkog ispitivanja.

Ključne reči: adicija; opiodi; alkohol; nikotin; kokain

Ponavljana primena lekova iz različitih farmakoterapijskih klasa može da izazove plastične promene koje se manifestuju zavisnošću: fiziološkim stanjem adaptacije koje zahteva nastavlanje primene leka u cilju prevencije javljanja sindroma obustave. Adaptacija po pravilu uključuje **toleranciju**, stanje u kome ponavljanje iste doze leka izaziva sve manji efekat. Ovako definisani, tolerancija i **fiziološka (fizička) zavisnost** predstavljaju inherentne elemente farmakološkog profila i mogu da se razviju kod svakog pacijenta u uslovima produžene terapijske primene lekova raznovrsnih mehanizama dejstva, kao što su antagonisti β adrenergičkih receptora, benzodiazepini, opioidi, dekonjestivi, antidepresivi ili psihostimulansi. Stanje fizičke zavisnosti je normalan odgovor koji se manifestuje simptomima suprotnim efektima koje lek inače ispoljava, prevashodno u uslovima naglog prekidanja unošenja leka. Manifestovanje fizičke zavisnosti se jednostavno izbegava postepenim obustavljanjem terapije, a ako se javi, nije po sebi znak adicije (1-3).

Drugo adaptivno stanje koje može da nastupi u uslovima ponavljane primene leka jeste **adicija**. Za razliku od fizičke zavisnosti, adicija nužno uključuje plastične promene na nivou centralnog nervnog sistema (CNS) i zbog toga je moguća kod onih lekova koji imaju psihotropna dejstva. Neuroanatomski, ove promene obuhvataju mezolimbčki dopaminergički put, kao **put nagrade** koji se projektuje iz regije ventralnog tegmentuma srednjeg mozga do nucleus accumbensa u ventralnom strijatumu i širih regija limbickog sistema. Aktivacija puta nagrade sa posledičnim oslobađanjem dopamina fiziološki se dešava pri aktivnostima povezanim sa održanjem i napredovanjem jedinke i obezbeđivanjem potomstva (unos hrane i vode, postizanje uspeha u intelektualnom ili manuelnom radu, seksualna aktivnost). Zadovoljstvo i unutrašnja ispunjenost kao posledice aktivacije puta nagrade obezbeđuju **potkrepljivanje** ovih adaptivnih oblika ponašanja, odnosno podstiču želju za ponavljanjem aktivnosti koja je izazvala zadovoljstvo. Pored bazičnih oblika ponašanja, i brojne druge aktivnosti, poput gledanja sportskog događaja, odlaženja na muzički koncert ili kupovine, mogu da pokrenu endogeni mehanizam aktivacije puta nagrade (1-3).

Zadovoljstvo i ispunjenost mogu da se izazovu i kao artefakt medicinski neindikovanog unosa psihoaktivnih supstanci koje utiču na put nagrade. Direktno ili indirektno, ove supstance mogu da izazovu supra-fiziološku aktivaciju postsinaptičkih receptora za dopamin u mezolimbickom putu, koju prati **čežnja** (eng. craving), kao intenzivna želja za ponovljenim doživljavanjem efekata prethodno korišćene psihoaktivne supstance. Čežnja je termin koji najbolje opisuje **psihološku zavisnost** koja se nalazi u osnovi adicije, odnosno kompulzivne (prisilne) primene psihoaktivnog sredstva. Smatra se da je čežnja uzrok relapsa nakon dugog perioda apstinencije (ponekad u trajanju od više godina) i predstavlja ključno objašnjenje za hroničnost bolesti zavisnosti (1, 4).

Psihoaktivne supstance koje izazivaju adikciju

U laičkoj literaturi, dopamin se često označava kao „neurotransmitter sreće”, ali takav pristup predstavlja prenaplašeno pojednostavljivanje. Fiziološki, brojni hemijski medijatori utiču na oslobađanje dopamina u mezolimbickom putu: glutamat i GABA kao glavni ekscitatorni, odnosno inhibitorni neurotransmitter, serotonin, acetilholin, endogeni opioidni peptidi, endogeni kanabinoidi. Kada se analizira lista psihoaktivnih sredstava koja imaju potencijal zloupotrebe i izazivanja adikcije, može se uočiti da su među njima jedinjenja koja direktno oponašaju efekte dopamina (kokain, amfetamin i drugi psihostimulansi), ali i jedinjenja koja utiču na modulaciju oslobađanja dopamina GABA-om (depresori CNS-a, kao što su alkohol, benzodiazepini i barbiturati), acetilholinom (nikotin), endogenim opioidima (morfin i analozi), endogenim kanabinoidima (marihuana) ili serotoninom (psihotomimetici). Na receptorskom nivou, psihoaktivna sredstva koja mogu da izazovu adikciju imaju dejstva agonista ili pozitivnih alosternih modulatora receptora za navedene endogene hemijske medijatore (5).

Primenom ovih sredstava zaobilaze se fiziološki mehanizmi regulacije oslobađanja dopamina u mezolimbickom putu, odnosno omogućeno je da se posledično zadovoljstvo i unutrašnja ispunjenost postignu „bez muke”, i to sa intenzitetom koji prevazilazi prirodni, fiziološki mehanizam. Smatra se da upravo takav intenzitet stimulacije objašnjava nivo čežnje koja nastupa nakon prestanka delovanja psihoaktivnog sredstva, čime se pokreće začarani krug zloupotrebe, fizičke zavisnosti, adikcije i apstinencijalnih simptoma. Stvara se memorijski trag i nastavlja se kompulzivno uzimanje psihoaktivnog sredstva pri čemu se prijatni osećaj izazvan aktivacijom puta nagrade (pozitivno potkrepljivanje) smenjuje sa strahom od neprijatnosti obustave (negativno potkrepljivanje). Dodatno, hedonistički efekti samog psihoaktivnog sredstva se prepliću sa interakcijom u trouglu agens-uživalac-okolina, tako da spoljni znakovi koji su postali povezani sa hedonističkim efektom sami počinju da dovode do oslobađanja dopamina. Drugim rečima, put nagrade je „naučio” da anticipira nagradu i sama anticipacija spoljnim znakovima postaje hedonistička (ili signalizira nastup olakšanja čežnje). Kod razvijene adikcije, mehanizam potkrepljivanja je na supstratu „dijaboličkog učenja” u putevima nagrade postao hiperaktivan, nagrada je „precenjena” i njeno obezbeđivanje postaje prioritarna aktivnost koja preplavljuje ličnost (1, 5).

Lečenje adikcije

Lečenje bolesti zavisnosti ili adikcije odvija se u dve faze. U **detoksikaciji** se obezbeđuje puna eliminacija, odnosno organizam se oslobađa sredstva zloupotrebe. Detoksikacija se okončava u toku nekoliko nedelja, povlačenjem svih apstinencijalnih znakova i simptoma. U tom momentu, pacijent nema manifestacije dejstva adiktivnog

sredstva, niti suprotne manifestacije fizičke zavisnosti. Ponekad se umesto direktne detoksikacije pribegava zamenjivanju sredstva zloupotrebe nekim analogom koji ima povoljniji farmakološki profil ili kinetiku koja je povoljnija sa aspekta terapijskih ciljeva (duže poluvreme eliminacije ili niže maksimalne koncentracije u odnosu na sredstvo zavisnosti). Zatim se, po mogućstvu, pristupa postepenom obustavljanju sredstva supstitucije i sve dok se ne obezbedi detoksikacija od ovog analoga sa povoljnijim profilom može se smatrati da kod pacijenta postoji fizička zavisnost. Detoksikacija se može olakšati primenom lekova koji suprimiraju autonomnu hiperaktivnost, kao što je **lofeksidin**, koji aktivacijom α_2 adrenergičkih receptora izaziva presinaptičku inhibiciju aktivnosti locus coeruleusa. Time se, kod obustave opioida na primer, suzbija simpatikusna komponenta apstinencijalne krize. Prednost lofeksidina u odnosu na **klonidin**, klasični agonist α_2 adrenergičkih receptora, jeste veća selektivnost za α_{2A} receptore, i time manja povezanost sa hipotenzijom koja ograničava kliničku primenu (5-7).

U drugoj fazi, **prevencija relapsa** predstavlja borbu protiv psihološke zavisnosti koja može da traje mesecima i godinama. Prevencija relapsa je važna kako kod pacijenata koji su okončali proces detoksikacije i ne uzimaju supstituciju, tako i kod pacijenata koji hronično primaju agoniste ili parcijalne agoniste kao sredstva supstitucije, a koji su suštinski zavisni od tih lekova. U ovom drugom slučaju, sprovedena je detoksikacija od prvobitnog sredstva adikcije (npr. heroin) i naponi su usmereni ka sprečavanju ponovnog okretanja pacijenta tom sredstvu. Tek bi brisanje adiktivne memorije, odnosno biološkog supstrata čežnje, značilo potpuno sprečavanje kompulzivnog relapsa i samim time izlečenje za pacijenta. Zbog složenosti ovog zahteva, prevencija relapsa uključuje kombinovanje sredstava bihejvioralnog tretmana i farmakoterapije i predstavlja ključni izazov za lečenje bolesti zavisnosti (5-7).

Lekovi u opioidnoj zavisnosti

Lekovi koji bi specifično suprimirali čežnju kod adikcije od opioida nisu razvijeni. Najčešće se u svrhu supstitucije koriste **metadon**, dugo-delujući puni agonist na opioidnim receptorima, i parcijalni agonist **buprenorfin**. Njihova primena suzbija žudnju i ublažava produžene simptome obustave, ali je po sebi adiktivna. Izbor između metadona i buprenorfina se procenjuje za svakog pacijenta pojedinačno, a ako su oba leka podjednako primenljiva, prednost se daje metadonu. S druge strane, **naltrekson** je antagonist na μ -opioidnim receptorima, tako da ne utiče na žudnju ili simptome obustave i nije privlačan izbor za prosečnog pacijenta sa adikcijom na opioide. Međutim, naltrekson može da bude veoma delotvoran nakon okončanja detoksikacije kod pacijenata sa visokom motivacijom da ostanu „slobodni od opioida” i u nekim zemljama u kojima pristup supstitucije nije zakonski dozvoljen (poput Rusije) predstavlja jedinu terapijsku opciju (7-9).

Nastup dejstva metadona je postepen pri peroralnoj primeni rastvora ili kapi. Pacijenti sa dugom istorijom zloupotrebe opioida, oni koji zloupotrebljavaju različite sedativne lekove i alkohol, kao i oni koji se suočavaju sa velikom anksioznošću tokom obustave opioida obično daju prednost metadonu, koji ima izraženiji sedativni efekat u odnosu na buprenorfin. Metadon sme da se uvede najmanje 8 h nakon poslednje doze heroina, pod uslovom da postoje objektivni dokazi o simptomima obustave. Zbog dugog poluvremena eliminacije (27 ± 12 h), plazmatske koncentracije metadona rastu znatno tokom početnih dana i onda kada dnevna doza ostaje nepromenjena. Pokazano je da doza koja je dobro podnošena prvog dana može da postane toksična trećeg dana, usled razvoja kumulativne toksičnosti. Titracija do dostizanja optimalne doze metadona može da traje nekoliko nedelja. Metadon u velikoj meri sprečava euforiju u slučaju da pacijent „sklizne” i nelegalno nabavi heroin ili drugi opijat na koji se razvila adicija. Ukrštena tolerancija se ipak može prevazići ukoliko bi pacijent primenio veliku dozu dovoljno čistog „uličnog” heroina (1, 5, 6).

Buprenorfin je parcijalni agonist na μ -opioidnim receptorima sa manjim sedativnom potencijalom u odnosu na metadon, tako da je prikladniji za primenu kod zaposlenih i pacijenata koji voze ili obavljaju druge zahtevne radnje. Druga prednost buprenorfina je jednostavnije obustavljanje primene, tako da su u slučaju odluke da se prekine sa vezanošću za opioide simptomi obustave blagi. Ograničenje buprenorfina je nedovoljno visok plato agonističkog dejstva, tako da ne može direktno da zameni metadon kada je ovaj puni agonist primenjivan u dozama većim od 50-60 mg, što je inače često kod pacijenata na dugogodišnjoj terapiji održavanja. Prilikom uvođenja buprenorfina, treba voditi računa da u cirkulaciji nema opioidnih agonista, inače bi moglo doći do precipitacije apstinencijalnog sindroma. Kod pojedinih, rizičnih pacijenata, buprenorfin je sigurnije uvesti kao gotovu formulaciju za sublingvalnu primenu u kombinaciji sa antagonistom naloksonom. Naime, u slučaju zloupotrebe i injekcione primene kombinacije, nalokson (slabo se apsorbuje nakon sublingvalne, a deluje nakon intravenske primene) može da smanji efekte buprenorfina i obeshrabri pogrešnu primenu ovog leka (1, 5, 6).

Naltrekson je antagonist na μ -opioidnim receptorima, njegova primena ne može da suzbije žudnju ili ublaži produžene simptome obustave i stoga zahteva visokomotivisane pacijente. Pacijenti moraju da budu upozoreni da pokušaj prevazilaženja blokade predoziranjem opioida može da dovede do akutne opioidne intoksikacije i smrtnog ishoda. U prevenciji relapsa se koriste konvencionalne formulacije sa 50 mg naltreksona u pojedinačnoj dozi, a u cilju povećanja komplijanse doziranje može da se prilagodi tako da se ukupna nedeljna doza od 350 mg raspodeli u tri dana (npr. 100 mg ponedeljkom i sredom, a 150 mg petkom). Postoje afirmativni rezultati ispitivanja formulacija sa produženim oslobađanjem za implantaciju ili parenteralnu primenu koje omogućuju nedeljno ili mesečno doziranje (1, 5, 9).

Lekovi u alkoholnoj zavisnosti

Dok ogroman broj blažih slučajeva apstinencijalne krize kod adicije od alkohola nikada ne postaje predmet medicinskog tretmana, teži slučajevi se moraju posmatrati kao potencijalno letalni i zahtevaju praćenje hidratisanosti i elektrolitnog statusa, primenu vitamina, posebno tiamina u visokoj dozi u cilju prevencije Wernicke-Korsakovljevog sindroma, kao i benzodiazepina, koji usled delimične sličnosti u mehanizmu dejstva ispoljavaju ukrštenu toleranciju sa alkoholom. Antikonvulzivi poput karbamazepina takođe smanjuju rizik od pojave konvulzija, ali za razliku od benzodiazepina nisu delotvorni u suzbijanju subjektivnih simptoma obustave (1, 5).

Održavanje apstinencije nakon detoksikacije od alkohola može da olakša primena tri leka: **disulfiram**, **naltrekson** i **akamprosot**. Disulfiram ireverzibilno inhibira aldehid dehidrogenazu, drugi enzim u metaboličkom putu etanola. Dolazi od petostrukog do desetostrukog nakupljanja acetaldehida u uslovima unošenja alkohola za vreme primene leka, što deluje izrazito averzivno (crvenilo, mučnina, povraćanje, hipotenzija) i pomaže pacijentu da se odupre daljem unosu alkohola. Klinička slika koja se razvija u uslovima primene čak i malih količina alkohola može da bude alarmirajuća, sa vazodilatacijom koja se širi po celom organizmu i disulfiram ne treba da se primeni pre isteka najmanje 12 h od poslednjeg unosa alkohola. Otuda, ne čudi da čak i u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima brojni pacijenti uspevaju da izbegnu uzimanje disulfirama, tako da je ključni problem s njegovom primenom komplijansa, odnosno motivisanost pacijenta (1, 5, 6).

Naltrekson, kao antagonist na μ -opioidnim receptorima, ne utiče direktno na efekte ili kinetiku etanola, ali je pokazano da blokira alkoholom izazvanu aktivaciju centralnih dopaminergičkih puteva. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima je pokazano da naltrekson može da smanji kako euforijantno dejstvo alkohola, tako i čežnju za njegovim dejstvom, tako da se može primeniti kao dopunska terapija kod adicije od alkohola. Tipično, uvodi se nakon uspešne detoksikacije i primenjuje u dozi od 50 mg dnevno tokom nekoliko meseci. Najčešći neželjeni efekat je mučnina, koja je češća kod žena nego kod muškaraca i povlači se ukoliko se pacijent uzdržava od unosa alkohola (1, 6).

Akamprosot je analog aminokiselinskih medijatora taurina i homocisteinske kiseline uveden na svetsko tržište lekova još 1987. godine. Na NMDA tipu receptora za glutamat (preko koga i alkohol ostvaruje deo svojih efekata) veže se za specifično mesto osetljivo na spermidin, koje na kompleksan način modulise aktivnost ovog receptora. Sugerisano je da akamprosot deluje kao „parcijalni ko-agonist”: u niskim koncentracijama povećava aktivaciju kada je bazalna aktivnost receptora niska, a u visokim koncentracijama inhibiše aktivaciju kada je bazalna aktivnost receptora visoka. U dvostruko slepim ispitivanjima je utvrđeno da akamprosot povećava verovatnoću

kontinuirane apstinencije i skraćuje period pijenja u slučaju da pacijent „sklizne” i unese malo alkohola, odnosno, da smanjuje želju za alkoholom. S obzirom da je povezanost između zavisnosti od alkohola, depresije i suicidalnosti dobro poznata i kompleksna, preporučuje se praćenje simptoma depresije i suicidalnosti kod pacijenata zavisnih od alkohola, uključujući i one pacijente koji se leče akamprosatom (1, 10).

Lekovi u nikotinskoj zavisnosti

Uzimajući u obzir činjenicu da je duvanski dim najčešći uzročnik smrti i bolesti koje su mogle biti prevenirane i da se nikotin unesen duvanskim dimom smatra „naj-adiktivnijom” psihoaktivnom supstancom, jasno je da dostupni lekovi u terapiji zavisnosti od nikotina još uvek ne mogu da zadovolje očekivanja stručne javnosti (5).

Nikotin, u obliku transdermalnog flastera, žvakaće gume ili nazalnog spreja, ima određenu ulogu u obustavi duvana i može da se primeni u terapiji održavanja, slično primeni metadona. Dopremanje nikotina ovim alternativnim, a ne inhalacionim putem ne obezbeđuje pulseve u CNS-u koji se desetak puta javljaju pri pušenju samo jedne cigarete, i stoga deluje znatno manje potkrepljujuće. Ipak, alternativno dopremanje nikotina sa relativno stabilnim koncentracijama u nervnom tkivu suzbija čežnju i moguće je da desenzitizuje znatan broj nikotinskih receptora. Proizvodi sa nikotinom mogu da se primene i u trudnoći i laktaciji, kada je potrebno da se pokuša sa sprovođenjem brzog ostavljanja duvana. Jedna od nepoznanica u dosadašnjim ispitivanjima jeste optimalna dužina terapije nikotinom nakon prekida korišćenja duvana. U kliničkim studijama je pokazano da većina pacijenata spontano prestane sa primenom nikotina nekoliko nedelja nakon prekida pušenja i zato je potrebno upoznati pacijente sa bihevioralnim tehnikama koje će u kritičnom periodu pomoći da se savlada nagon za pušenjem (1, 5, 6).

Bupropion je prvobitno korišćen kao antidepresiv, a mehanizam dejstva uključuje selektivnu inhibiciju preuzimanja kateholamina (noradrenalina i dopamina) u neuronski završetak, dok je uticaj na preuzimanje serotonina minimalan. Pokazano je da bupropion povećava stopu apstinencije kod pušača bez obzira na to da li su imali depresiju. Stope terapijskog uspeha su slične onima pri primeni transdermalnih flastera sa nikotinom, a oko 50% onih koji se postižu sa **vareniklinom**, koji se tako može smatrati najuspešnijim pristupom u lečenju adikcije od nikotina (5-7).

Vareniklin pokazuje visok afinitet i izuzetnu selektivnost za $\alpha 4\beta 2$ podtip neuronskih nikotinskih receptora. Deluje kao parcijalni agonist: izaziva aktivaciju nikotinskih receptora u mezolimbickoj regiji koja je dovoljna da se suzbiju simptomi kako obustave tako i čežnje, a sprečava zadovoljstvo i potkrepljujuće efekte nikotina čije je vezivanje sprečeno. Uprkos izveštajima o slučajevima ozbiljnih neuropsihijatrijskih simptoma kod pacijenata koji su uzimali vareniklin, koji uključuju promene u raspoloženju i ponašanju, kauzalnost nije dokazana i skorašnje analize nisu

pokazale da je vareniklin povezan sa više slučajeva depresije ili suicidalnosti nego drugi tretmani za prekid pušenja. U svakom slučaju, tretman treba odmah obustaviti ukoliko se jave agitacija, depresivno raspoloženje ili zabrinjavajuće promene u ponašanju ili razmišljanju. Interesantno, pokazano je da **citizin**, biljni alkaloid koji se u istočnoj Evropi koristi preko 40 godina za olakšavanje prekida pušenja, takođe ima dejstvo selektivnog parcijalnog agoniste na $\alpha 4\beta 2$ nikotinskim receptorima. Ipak, skromna penetracija citizina u moždano tkivo mogla bi da ograniči njegovu kliničku delotvornost (5, 11).

Vakcine

Pacijenti koji se nalaze u fazi prevencije relapsa su izrazito vulnerabilni, stope trajne remisije su niske, a svakog narednog puta adicija nastaje (vraća se) sve lakše i lakše. Zbog toga, pored bihejvioralne terapije i lekova intenzivno se traga za dodatnim terapijskim modalitetima. Vakcine predstavljaju važan pristup, koji se nalazi u procesu kliničkog ispitivanja. U osnovi, kod vakcina je primenjen koncept farmakokinetičkog antagonizma: antitela koja nastaju nakon vakcinacije menjaju vremenske promene koncentracije sredstva koje izaziva adiciju, a posebno je povoljno što za antitelo vezani molekuli psihotropne supstance teško prolaze krvno-moždanu barijeru, smanjujući znatno i obim i brzinu ulaska sredstva adicije u CNS (5, 12).

Ozbiljnu prepreku u razvoju vakcina predstavlja nužnost povezivanja podesnih hemijskih derivata molekula male molekulske mase kao haptena za visoko imunogene proteine-nosače. Kao primer, vakcina protiv adicije od kokaina sastoji se od molekula sukcinilnorkokaina kovalentno povezanih za protein-nosač izveden iz kolera B toksina, suspendovanih u aluminijumskom adjuvansu. Ovakva vakcina stimuliše B-limfocite na stvaranje antitela na kokain, kao i na kolera B toksin. Vakcina protiv kokaina je uspešno prošla klinička ispitivanja faze I, IIA i IIB. Ipak, iz nedovoljno jasnih razloga, pri optimizovanom režimu vakcinacije od pet doza u toku 2-3 meseca, kod oko trećine ispitanika nije se razvila adekvatna produkcija antitela na kokain, tako da pristup vakcinacije protiv adicije od kokaina za sada nije ni približno pouzdan kao u slučaju brojnih infektivnih oboljenja (12).

Vakcina protiv nikotina je prošla još obimnija istraživanja i suočavala se sa sličnim ograničenjima kao u slučaju vakcine protiv kokaina. Dodatno, u do sada okončanoj jednoj studiji III faze, koja je u dvostruko-slepom i placebo kontrolisanom dizajnu obuhvatila 1000 pacijenata, nije potvrđena klinička superiornost vakcinacije u odnosu na placebo tretman. Smatra se da je ključni problem održavanje potrebno visokog nivoa antitela, za koje je neophodno relativno često revakcinisanje (12).

U prekliničkoj fazi ispitivanja nalaze se i vakcine protiv opijata i metamfetamina. Važan problem sa kojim se suočava program razvoja vakcina protiv opijata nalazi se u hemijskoj raznovrsnosti jedinjenja iz ove klase koja mogu da se zloupotrebe: dok bi za

vezivanje morfina i heroina mogla da bude dovoljna jedinstvena vakcina, procenjuje se da bi za pokrivanje celokupnog spektra zloupotrebljivanih opijata bilo potrebno da se razvije pet posebnih vakcina (12).

U zaključku, farmakoterapijske mogućnosti savremenog lečenja bolesti zavisnosti još uvek nisu velike, a razvoj novih koncepata, kao što su vakcine protiv sredstava adikcije, suočava se za znatnim tehničkim i etičkim izazovima. Do postizanja novih terapijskih prodora, lekovi imaju relativno veći značaj u lečenju komplikacija adikcije, kao što su plućni, srčani i jetreni poremećaji. Prevencija ovih i drugih komplikacija mogla bi se postići uspešnijim lečenjem osnovnog adiktivnog poremećaja i, naravno, prevencijom razvoja adikcije uopšte.

Literatura

1. O'Brien CP. Drug addiction. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw Hill, New York, 2011; 649-668.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology, 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, 2011; 372-384.
3. Ross S, Peselow E. The neurobiology of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 2009; 32: 269-76.
4. Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. Ann N Y Acad Sci 2012; 1248: 1-17.
5. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications., 3rd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
6. Ross S, Peselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. Clin Neuropharmacol 2009; 32: 277-89.
7. O'Brien CP. Review. Evidence-based treatments of addiction. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2008; 363: 3277-86.
8. Krupitsky E, Woody GE, Zvartau E, O'Brien CP. Addiction treatment in Russia. Lancet 2010; 376: 1145.
9. Krupitsky E, Zvartau E, Woody G. Use of naltrexone to treat opioid addiction in a country in which methadone and buprenorphine are not available. Curr Psychiatry Rep 2010; 12: 448-53.
10. Mason BJ, Heyser CJ. Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010; 9: 23-32.
11. Williams JM, Steinberg MB, Steinberg ML, Gandhi KK, Ulpe R, Foulds J. Varenicline for tobacco dependence: panacea or plight? Expert Opin Pharmacother 2011; 12: 1799-812.
12. Shen XY, Orson FM, Kosten TR. Vaccines against drug abuse. Clin Pharmacol Ther 2012; 91: 60-70.

Medicines in treatment of addictive disorders

Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

It is estimated that annual sales of illegal psychoactive substances account for 8% of total international trade. The large consumption of alcohol and tobacco, as socially accepted drugs, as well as of several classes of medicines (such as opioids and benzodiazepines, though with relatively small contribution) add to the patient population with established addiction. By misuse of these psychoactive substances one bypasses the mechanisms which regulate dopamine release in mesolimbic pathway, with consecutive non-physiological activation of reward pathway. Medicines in therapy of addiction may relieve the detoxification process and support the relapse prevention. Methadone, buprenorphine and naltrexone are used in treatment of opioid addiction; disulfiram, acamprosate and naltrexone in alcohol addiction, while nicotine, bupropion and varenicline are options in tobacco addiction. Clinical efficacy of these drugs, in sum, only partially fulfills the expectations of patients and their families. Additionally, distinct therapeutic approaches, such as the principle of substitution with less harmful, but still addictive medicines, are subjected to ethical and professional scrutiny. Among newer options, the remarkable one is the development of vaccines, which stimulate production of antibodies specific for the psychoactive compound used as a hapten. Antibodies sequester the psychoactive compound in the blood circulation, denying its distribution into the brain (pharmacokinetic antagonism). Two vaccines, aimed for nicotine and cocaine addiction, are currently in the advanced phases of clinical investigations.

Keywords: addiction; opioids; ethanol; nicotine; cocaine
