

MEDIKAMENTÓZNE OVPLYVNENIE CRAVINGU

MUDr. Jela Hrnčiarová

OLÚP Predná Hora, CPLDZ

Článok sa sústreďuje na medikamentózne ovplyvnenie cravingu vyvolaného rôznymi psychoaktívnymi látkami. Zistenia sú doložené animálnymi a humánnymi štúdiami.

Kľúčové slová: Alkoholový craving, kokaínový craving, opiátový craving, nikotínový craving.

PHARMACOLOGICAL INFLUENCE ON CRAVING

Articles focuses on pharmacological influence on craving evoked by different psychoactive drugs. Results are evidenced with animal and human studies.

Key words: alcohol craving, cocaine craving, opiates craving, nicotine craving.

Definícia cravingu

Jedným zo spoločných rysov závislosti od psychoaktívnych látok je prahuntie – craving. Svetová zdravotnícka organizácia definuje craving ako túžbu pociťovať účinky psychoaktívnej látky, s ktorou mala osoba už predtým skúsenosť (48).

V Medzinárodnej klasifikácii chorôb (35) je craving popísaný ako „silná túžba alebo pocit pudenia užívať látku alebo látky“, ako „túžba po dosiahnutí efektu predtým užíwanej látky“. Craving spôsobuje nutkavé správanie sa voči droge, ktoré vyplýva z neodolateľnej túžby po droge. Craving však súvisí aj s ďalšími znakmi závislosti, ako je zhoršené sebaovládanie, tiež to, že postihnutý pokračuje vo svojom náruživom správaní navzdory škodlivým dôsledkom, ktoré sú mu známe.

V súčasnosti najviac akceptovaná je pracovná definícia cravingu, ako neodolateľnej potreby užívania drogy, ktorá môže byť vyvolaná podmienenými, s drogu súvisiacimi stimulmi, pričom craving sa považuje za najzávažnejšiu príčinu rozvíjania a udržiavania závislého správania (52).

Po zhrnutí vyššie uvedeného, craving sa môže rozvinúť:

1. v súvislosti so zamedzením prísunu drogy (craving počas abstinencnej symptomatiky)
2. ako odpoveď na drogu samotnú (individuálny potenciál drogy spôsobovať craving)
3. ako odpoveď na drogu podmienený signál (podnety prichádzajúce z ktoréhokľvek zo zmyslov) (23).

Neurobiológia cravingu

K roli jednotlivých neurotransmitterových systémov len orientačne:

Dopamín

Mezolimbecko-mezokortikálny dopamínový okruh je dôležitý v systéme odmeny (reward

system) viacerých zneužívaných drog, vrátane opioidov, alkoholu, amfetamínov a kokaínu, a v podmienovaní stimulujúcich popudov. Vo všeobecnosti sa dopamín podieľa na realizácii „sensation seeking behavior“, čo je podkladom experimentovania s drogu. V patológii potom na formovaní cravingu a neskôr abstinencného syndrómu (40).

Normálne sprostredkuje potešenie a očakávanie prirodzenej odmeny (29).

Rozličné drogy stimulujú vylučovanie dopamínu vo ventrálnom striate a takto posilňujú spotrebu drogy. Podľa niektorých štúdií je anticipácia odmeny sprevádzaná fázickým uvoľňovaním dopamínu v striate a prefrontálnom kortexe. Uvoľňovanie dopamínu v striate primárne pôsobí na motiváciu, psychomotorickú aktiváciu a craving. V prefrontálnom kortexe má dopamínnergická stimulácia za následok aktiváciu pracovnej pamäte a anticipáciu odmeny (21).

GABA a glutamát

Stimulácia GABA_A receptorov vedie k zvyšovaniu, kdežto aktivácia GABA_B receptorov vedie k redukcii dopamínovej aktivity (17). Disbalancia medzi glutamátergickou excitáciou a GABA-ergickou sedáciou je spojená s abstinencným syndrómom (11).

Animálne a humánne štúdie dokazujú, že L-glutamát má súvislosť s rozvíjaním alkoholovej závislosti a cravingu. Budivé amíny pôsobia v raste tolerancie až ku závislosti pravdepodobne vplyvom na aktiváciu géomu. Liečba chronického alkoholizmu zvyšuje denzitu dopamínových receptorov a voltáž-senzitívnych Ca²⁺ kanálov v neurónoch. Inhibičným GABA_A receptorom sprostredkované deje sú redukované. Neuronálna hyperaktivita počas abstinencného syndrómu môže indukovať v rôznych cieľových zónach aktiváciu transkripčných modulátorov zakódovaných prostredníctvom včasných géonov mechanizmom podobným kindlingu (53).

Endorfíny

Existuje hypotéza, že endorfíny môžu pôsobiť pri podmienovaní návykov, vrátane užívania návykových látok a závislosti (40).

Endorfíny súvisia s drogovou závislosťou v dvoch rozdielnych aspektoch:

- endorfíny vo ventrálnom tegmente môžu hrať rolu v individuálnej senzitivite pre efekt posilňovania (reinforcing) kokaínu počas začiatkovej fázy a v individuálnej náchylnosti k potenciálnej závislosti
- endorfíny v rozličných limbických areách súvisia s cravingom a následne s relapsom u drogo závislých.

Systém endogénnych opiátov participuje pri abúze mnohých drog. Efekt odmeny pri užití alkoholu je sprostredkovaný prinajmenej čiastočne opioidným systémom (13).

Serotonín

Podľa animálnych a humánnych štúdií serotonín a jeho metabolizmus súvisí s patologickou impulzáciou, afektívnymi poruchami (predovšetkým anxieta a depresia), ale aj samotným apetitívnym správaním. Hladina serotonínu v mozgu môže interagovať s užívaním alkoholu, morfínu, amfetamínu a kokaínu. Konzistentné s týmto zistením sú štúdie, ktoré poukazujú na redukcii užívania psychoaktívnych látok u subjektov, ktoré užívali medikáciu, zvyšujúcu hladinu serotonínu v mozgu (40).

Craving je častým cieľom rozvíjania medikácie, pretože môže byť spúšťačom relapsu, je definujúcou črtou adiktívnych porúch (23).

Medikamentózne ovplyvnenie alkoholového cravingu

Administrácia bromokriptínu (dopamínového agonistu), **GBR 12909** (inhibitora vychytávania dopamínu) a **amfetamínu** (dopamínového releasera) signifikantne znižovala príjem alkoholu u potkanov intenzívne vyhľadávajúcich alkohol (25). V dvojito slepej

placebom kontrolovanej štúdií Borg (6) ukázal, že bromokriptín znižoval craving a ovplyvnil sociálne fungovanie, motiváciu, psychologický status (depresívny a neurotický status) u chronických alkoholikov, ale u ťažko závislých alkoholikov len mierne. Mannelli a spol. (30) podávali ambulantne liečeným alkoholikom haloperidol (dopamínový antagonist), alebo amineptin (inhibitor vychytávania dopamínu) alebo amisuprid (antagonista dopamínových autoreceptorov) alebo placebo. Všetky subjekty preukázali redukciu príjmu alkoholu. Subjekty užívajúce amisuprid mali redukovaný craving, hlavne jeho dysforickej komponenty.

Akamprosat (calcium acetylhomotaurinat) je syntetickým analógom homocysteínovej kyseliny, pôsobiacim agonisticky na GABA_{A+β} receptory a inhibične na excitačné aminokyseliny, ako je glutamát, a znižujúcim influx kalcia do neurónov. Dochádza tiež k zvýšeniu koncentrácie serotonínu v CNS a antagonizácii noradrenergickej aktivity. Akamprosat má preukázateľné účinky pri prevencii relapsov, redukuje neuronálnu excitabilitu redukciu postsynaptickej účinnosti excitačných aminokyselinových neurotransmiterov, normalizuje tonus GABA/NMDA (N-metyl-D-aspartát). Po vysadení dlhodobého požívania alkoholu dôjde k disbalancii medzi excitačným a inhibičným neurotransmitterovým systémom s prevahou excitačnej komponenty, čo vedie k abstinenčným príznakom a neskôr ku cravingu na alkohol. Posilnenie inhibície GABA a potlačenie účinku excitačných aminokyselín akamprosatom obnoví homeostázu. Akamprosat redukuje počas abstinenčného syndrómu a v post-abstinenčnej perióde expresiu transkripcionných modulátorov zakódovaných prostredníctvom včasných génov a expresiu génov kódujúcich podjednotky receptoru aminokyseliny. Svojím fungovaním pôsobí proti dlhodobým zmenám v latentnej neuronálnej hyperexcitabilite počas chronického abúzu alkoholu (51). Niektoré práce zistili signifikantne vyšší počet preabstinovaných dní a niektoré aj zníženie cravingu (14, 22, 42, 46).

Gamahydroxybutyrát, metabolit GABA, v animálnych pokusoch potláčal craving a takisto u závislých zvierat aj alkoholový abstinenčný syndróm. Pritom aj sám gamahydroxybutyrát môže vyvolať abstinenčný syndróm, ktorý je kontrolovateľný diazepamom. Humánna štúdia konštatovala vo veľkom súbore závislých alkoholikov pokles cravingu a značnú abstinenciu aj po ukončení podávania gamahydroxybutyrátu. (in 24).

Viacero štúdií sa venovalo otázke, či u pacientov so slabým efektom liečby ide o senzitivizáciu dopamínergického systému odmeny v asociácii s apetitívnou reakciou na stimuly spojené s alkoholom. Blokáda opioidergickej

stimulácie uvoľnenia striatálneho dopamínu **naltrexonom** a behaviorálnym tréningom posilnené vyhasnutie odpovedí súvisiacich s drogou môžu byť nápomocné pre pacientov s automatickou apetitívnou reakciou na stimuly súvisiace s alkoholom a s vysokým rizikom relapsu.

Gerrits a van Ree (15) sledovali účinky naltrexonu na užívanie alkoholu. Liečba naltrexonom v podmienkach nepretržitých zásob alkoholu spôsobila pokles príjmu alkoholu u opíc. Liečba naltrexonom po 2-dňovej abstinencii tiež redukovala príjem alkoholu, ale efekt bol zjavný pri nižších dávkach naltrexonu. V 12-týždňovej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej humánnej štúdií s naltrexonom Volpicelli a spol. (49) pozorovali zníženie počtu dní v týždni s alkoholom, frekvencie relapsov a subjektívneho cravingu na alkohol. Niektoré neurofyziologické štúdie naznačujú, že naltrexon môže „normalizovať“ metabolickú aktivitu u alkoholikov v oblastiach súvisiacich s pamäťou a obsedantne kompulzívnymi mechanizmami cravingu (8).

Anton a spol. (2) zistil pozitívny synergický efekt **kognitívno-behaviorálnej psychoterapie** s podávaním naltrexonu.

Buspiron, nebenzodiazepínový anti-anxiózný agens účinkuje selektívne na monoamínergický neuronálny systém, znižuje serotonergickú aktivitu a znižuje dopamínergické a norepinefrínové „neuronálne pálenie“. Administrácia buspironu potkanom a opiciam vedie k signifikantnej redukcii dobrovoľnej konzumácie alkoholu (9, 43). Dvojito slepá 8-týždňová štúdia s buspironom u ľahkých a stredne ťažkých alkoholikov ukázala, že buspiron zmenšil craving na alkohol a redukoval anxiétu a depresivitu (7). Tým viedol aj k ovplyvneniu retencie v liečbe. Buspiron znižuje craving aj anxiétu u vysoko anxiózných alkoholikov, ale znižuje craving aj u nevýrazne anxiózných alkoholikov. (27).

Existujú početné zvieracie štúdie, ktoré sledujú vplyv **SSRI** na craving. Konštatuju zvyšovanie hladiny serotonínu v CNS a súčasne redukciu voluntárneho konzumu alkoholu. Naopak arteficiálne zníženie hladiny serotonínu v CNS pokusných zvierat viedlo k zvýšenému konzumu alkoholu (20). Maurel a spol. (31) testoval u kryš 4 rôzne SSRI – fluoxetin, citalopram, fluvoxamin, paroxetin. Najšpecifickejší pri znížení príjmu alkoholu sa ukázal fluoxetin a potom citalopram. Ostatné dve ovplyvňovali konzum alkoholu u kryš podstatne menej. Spočiatku sa humánne štúdie sledovania účinku SSRI na alkoholický craving sústredili na ťažkých pijanov. **Citalopram** a **fluoxetin** výrazne ovplyvnili mieru abstinencie oproti kontrolám (36, 37). Balldin a spol. (3) nezistil signifikantný pokles konzumu alkoholu u ťaž-

kých pijanov, ktorým sa podával citalopram v dávke 40 mg die. Zistili len nesignifikantné zníženie konzumu alkoholu u slabších konzumentov v porovnaní s placebovou skupinou. Po štúdiách s tzv. ťažkými pijanmi sa pristúpilo k štúdiám závislých od alkoholu či už s depresívnou symptomatikou alebo bez nej. Pri porovnaní efektu 16-týždňovej liečby **fluvoxaminom**, **citalopramom** alebo psychoterapiou za randomizovaných podmienok oba SSRI boli výrazne efektívnejšie ako KBT v dosiahnutí abstinencie, **citalopram** však výrazne znižoval aj alkoholový craving (in 38). Bola konštatovaná redukcia konzumu, ale aj pokles chuti na alkohol alebo dokonca abstinencia, s pozitívnym vplyvom na depresívnu alebo inú afektívnu symptomatiku.

Kraus a spol. (28) v randomizovanej dvojito slepej štúdií podával hospitalizovaným alkoholikom selektívny beta-1 adrenergický blokátor **atenolol**. Okrem priaznivého ovplyvnenia klinických prejavov abstinenčného syndrómu zaznamenali aj redukciu cravingu.

Medikamentózne ovplyvnenie kokaínového cravingu

Napriek intenzívnemu výskumu špecifickej terapie, ktorý prebiehal už od polovice 80-tych rokov, ešte stále neexistuje uniformná efektívna medikácia ľudského kokaínového cravingu a taktiež neexistuje medikácia, ktorá by predchádzala kokaínovému relapsu.

Výskum pri hľadaní efektívnej liečby kokaínovej závislosti je zameraný na limbický systém, ktorý sa skladá z ventrálnej tegmentálnej arey a jej dopamínergických projekcií do nucleus accumbens. V nucleus accumbens kokaín inhibuje reuptake dopamínu, čím zvyšuje extracelulárnu hladinu dopamínu a produkuje eufóriu a hyperaktivitu charakteristickú pre užitie kokaínu.

Redukovaná aktivita dopamínového transmittového systému sprevádza odňatie kokaínu, zatiaľ čo zvýšená aktivita je pozorovaná po inhibícii spätného vychytávania dopamínu indukovanej kokaínom, alebo po uvoľnení dopamínu ako podmienenej odpovede na kokaínové podnety. Fakt, že vulnerabilita k užívaniu kokaínu sa môže objaviť aj v prípade deficitu dopamínu aj v prípade nadbytku dopamínu, stavia dilemu pred liečbu agonistami alebo antagonistami. Priami alebo nepriami agonisti dopamínových receptorov spôsobujú zmiernenie postabstinenčnej letargie a anhedónie, ale samotní agonisti môžu účinkovať ako interné podnety pripomínajúce kokaín, ktoré zvyšujú riziko relapsu alebo podnetom indukovaného cravingu. Mnohí agonisti dopamínových receptorov poskytujú vo svojej podstate efekt odmeny a môžu byť užívateľmi stimulancií zneužívaných. Naopak dopamínoví antagonisty,

reprezentovaní klasickými D2 neuroleptikami môžu redukovať odpoveď na kokainové podnety a blokovať odmeňujúce vlastnosti kokainu. Nakoľko úplná blokáda D2 receptorov môže spôsobovať emočnú otupenosť, dysfóriu a nežiaduce motorické účinky, anagonisti D2 receptorov sú neatraktívnou medikáciou na craving, pretože je charakterizovaná nadmerným množstvom dopamínu (23). Antagonista dopamínových D2 receptorov **haloperidol** redukuje podnetom indukovaný craving (4), zatiaľ čo nepriamy agonista receptorov amantadin zvyšuje fyziologický arousal ku kokainovému podnetom (44).

Pilla (41) demonštroval, že parciálny agonista dopamínových D3 receptorov **BP897** znižuje vyhľadávanie kokainu u potkanov v prítomnosti kokainových podnetov. Na základe toho Childressová a spol. (23) realizovala humánne výskumy a naznačuje, že parciálni agonisti dopamínu môžu ponúknuť nové stratégie pre moduláciu dopamínového systému v CNS – systému, ktorý sa zúčastňuje veľkou mierou v kokainovom cravingu. Pri testovaní nového parciálneho agonistu D3 receptorov popisuje výrazný účinok na redukciiu podnetom vyvolaného kokainového cravingu. BP897 naozaj účinkoval ako agonista v podmienkach deplécie dopamínu. Naopak, v podmienkach prechodného zvýšenia endogénneho uvoľňovania dopamínu, ktoré sa vyskytuje počas vystavenia sa kokainovým podnetom, parciálny agonista funguje ako antagonist receptorov a môže tak pomáhať redukovať podnetom indukovaný craving, vyhľadávanie kokainu alebo oboje. Tým ponúka potenciál pre dynamickú medikáciu. Predpokladá sa, že nebude vyhľadávaný za účelom zneužívania, lebo nepreukazoval poskytovanie efektu odmeny.

Gerrits a van Ree (15) sledovali vplyv **naltrexonu** na užívanie kokainu u potkanov. V začiatkovej fáze samoadministrácie sledovali drogu vyhľadávajúce správanie determinované hlavne pozitívnou posilňovacou povahou kokainu. Naltrexon znižoval užívanie kokainu. Tento supresívny efekt bol zistený, keď boli potkanom ponúkané prahové dávky kokainu, ale nie vtedy, keď bola dostupná vyššia jednotlivá dávka kokainu. Zvieratá boli po opioidnej blokáde menej senzitivné na kokainový reward.

Agonista GABA_B receptorov **baklofen** znižuje šírenie impulzov v dopamínových neurónoch a inhibuje uvoľňovanie dopamínu vo ventrálnom tegmente a nucleus accumbens (11). Viaceré štúdie referujú schopnosť baklofenu utlmiť reakcie na kokain a tým znižovať motiváciu k užívaniu tejto drogy. Keďže vyvoláva aj nežiaduce účinky, ako sedáciu, vertigo, nauzeu, gastrointestinálne ťažkosti, musí byť zvolený kompromis medzi jeho farmakotera-

peutickou efektívnosťou a rizikom nežiadúcich účinkov.

Viacerí GABA agonisti redukujú odmenu. Látky, ktoré špecificky modulujú funkciu GABA_A receptorov, ako **chlordiazepoxid**, redukujú rozsah užívania kokainu na pevné racionálne rozhodovanie (16).

V animálnych štúdiách bol skúšaný **CGP 44532** – fosfátový analóg GABA a vysoko selektívny agonista GABA_B receptorov. Dobrovitsky a spol. (11) zistili v závislosti od dávky redukciiu kokainom indukovanej stimulácie mozgovej odmeny.

Potkany s napodmieňovanou kokainovou preferenciou miesta, ktorým bol 1 týždeň aplikovaný **buprenorfin** preukázali viac ako 50% redukciiu tejto preferencie oproti potkanom, ktorým bol podávaný fyziologický roztok (26). U opíc znižoval buprenorfin užívanie kokainu o 91–97% oproti pôvodnému užívaniu (33). V humánnej štúdii sa podával buprenorfin v kombinácii s intranasálne užívaným kokainom závislým od kokainu a opiátov. Podávanie buprenorfinu v dávke 2 mg denne zvyšovalo kokainom indukovanú eufóriu, pulz a tlak krvi. Účinkoval „speedbalu“ podobným efektom medzi nízkou dávkou buprenorfinu a kokainom (45). V podobnej štúdii Teoh a spol. (47) porovnával reakciu na podávanie 4 mg buprenorfinu a 30 mg kokainu intravenózne u závislých od opiátov po detoxifikácii od opiátov. Po 2 týždňoch podávania buprenorfinu udávali pacienti užívajúci 4 mg buprenorfinu znižovanie kvality kokainom vyvolanej eufórie a pacienti užívajúci 8 mg buprenorfinu udávali zvyšovanie kvality kokainom vyvolanej eufórie. Tieto štúdie ukazujú, že buprenorfin neblokuje kokainom navodenú eufóriu, jeho efekt je komplexnejší, účinkuje v závislosti od viacerých faktorov, zahŕňujúcich dĺžku jeho podávania, dávkovanie a kombináciu s kokainom.

Aigner a spol.(1) zistili, že orálne podávanie **karbamazepínu** v strave znižuje užívanie kokainu u opíc makakov kráľovských.

Covi a spol. (10) sledovali účinnosť **kognitívno-behaviorálnej terapie** na užívanie kokainu a craving u ambulantných závislých. Vyhodnotením 12-týždňového programu zistili, že klesla miera užívania kokainu, cravingu aj iných psychiatrických symptómov a to bez závislosti od frekvencie poskytovanej psychoterapie (1x, 2x týždenne alebo 1x za dva týždne). Kognitívno-behaviorálna terapia sa ukázala efektívna pri redukciiu užívania kokainu a v zvládaní cravingu.

Medikamentózne ovplyvnenie opiátového cravingu

Buprenorfin, zmiešaný opiátový antagonist-agonista, má terapeutický potenciál znižovať opiátový craving a exogénnu admi-

nistráciu opiátov. Mello a spol. (32) skúšali túto schopnosť buprenorfinu u hospitalizovaných, detoxifikovaných závislých od opiátov. Podávali im buď buprenorfin alebo placebo. Závislí mali za povinnosť stisnutím gombíka žiadať peniaze alebo heroín. Závislí, ktorým bol podávaný buprenorfin užívali len 2–31% dostupného heroínu, zatiaľ čo závislí s placebom užívali 93–100% dostupného heroínu. Tieto výsledky boli porovnávané so zisteniami u opíc, kde buprenorfin v dávkach, ktoré ešte neutilmovali príjem potravy, utlmiť užívanie hydromorfonu (34).

Van den Brink a de Vos (48) skúmali predikciu cravingu počas liečby **metadonom** u závislých od opiátov. Zistili pozitívnu koreláciu medzi dávkou metadonu a cravingom. Nebola významná korelácia medzi cravingom a plazmatokinetickými parametrami (hladinou metadonu v plazme a metadonovým polčasom). Boli pozorované 2 vrcholy intenzity cravingu: väčší okolo 9.00 hod. (v čase podávania metadonu hospitalizovaným pacientom na klinike) a o niečo menší počas noci (v čase podávania metadonu ambulantným pacientom). Postavili hypotézu, že za pozorovanú fluktuáciu cravingu je zodpovedná buď anticipácia podmienených odpovedí alebo cirkadiálne rytmy.

Greenwald (19) pozoroval zmeny cravingu v závislosti od zmeny dávky **metadonu**. V prvej fáze dostali užívatelia popri podávaní metadonu na výber heroín alebo peniaze. Craving a užívanie heroínu sa významne zvyšovali len keď redukciiu metadonu bola sprevádzaná informáciou o znižovaní dávky metadonu. V druhej fáze detoxifikácie craving a užívanie heroínu významne rástli so znižovaním dávok metadonu.

Gray (18) porovnával **metadon** a **klonidin** pri detoxifikácii u závislých od opiátov. Zistil, že metadon môže vyvolať priming efekt (pozitívne posilňovanie) v porovnaní s klonidinom. Hospitalizovaní pacienti boli testovaní počas maximálnych prejavov abstinénčného syndrómu a počas jeho minimálnych prejavov. Sledovala sa nimi udávaná túžba užiť heroín kvôli zažitiu príjemných pocitov intoxikácie (nazvali to pozitívny craving) a túžba užiť heroín pre odstránenie nepríjemných pocitov alebo nálad (negatívny craving). Hoci stúpala miera abstinénčných symptómov v metadonovej skupine, rozdiel medzi metadonovou a klonidinovou skupinou nebol v poločke pozitívny craving štatisticky významný. Prekvapujúco stúpol pozitívny craving v metadonovej skupine počas minimálnych abstinénčných príznakov. Merania negatívneho cravingu a subjektívnych abstinénčných symptómov vykazovali pokles, navzájom korelovali v maxime abstinénčných príznakov.

White a spol. podávali hospitalizovaným závislým od opiátov **metadon** a **levo-alpha**

-acetylmethadol (LAAM) v randomizovanej dvojito slepej štúdií. Počas 3 mesiacov užívalo 62 pacientov denne methadon a obdeň LAAM. Podávanie LAAM bolo spojené s nižšou mierou užívania heroínu ako v metadonovej skupine. V skupine užívajúcej LAAM pozorovali menej závažnú abstinenčnú symptomatiku, menej nežiadúcich účinkov a nižšiu mieru cravingu (50). Ďalšie štúdie však vykazovali fatálne nežiadúce účinky a v súčasnosti sú štúdie s LAAM pozastavené.

Medikamentózne ovplyvnenie nikotínového cravingu

Bupropion alebo amfetbutamon je monocyklický aminoketón. Ide o látku chemicky príbuznú amfetamínu. Je to látka zvyšujúca koncentráciu dopamínu a noradrenalínu. Za hlavný mechanizmus sa považuje inhibícia reuptaku dopamínu a noradrenalínu. Táto inhibícia je veľmi slabá, na druhej strane hlavný metabolit hydroxybupropion je výrazne silnejší inhibitor vychytávania noradrenalínu a dopamínu. Štúdia Ferryho a spol. potvrdila, že bupropion s pomalým uvoľňovaním v dennej dávke 300 mg potlačil u fajčiarov craving (prostredníctvom dopamínu) a abstinenčné príznaky (prostredníctvom noradrenalínu). Po ukončení 12-týždňovej liečby abstinovalo 40% pacientov na bupropione a 24% pacientov na placebe. V podobnej štúdií Hurt a spol. zistil, že dávka 100 mg bupropionu sa významne v efektívnosti neodlišovala od placeba, vyššie dávky (150 mg, 300 mg) boli významne efektívnejšie. Jorenby a kol. porovnávali bupropion s nikotínovými náplastami. Na bupropione po 9 týždňoch abstinovalo 30,3% pacientov, s nikotínovými náplastami len 16,4%. Pri kombinácii bupropionu a náplasti efektívnosť stúpla. Pri 14-dňovom podávaní bupropionu Shiffman a spol. nepozorovali redukciu cravingu, zrejme bol takýto čas podávania príliš krátky. Dobrá tolerabilita bupropionu bola pozorovaná aj v populácii detí a adolescentov a tiež schizofrenikov s nikotínovou závislosťou (in 38).

Durcan a spol. (12) sledovali kontinuálne podávanie **bupropionu** pacientom abstinujúcim od nikotínu v dvojito slepej štúdií. Craving bol najčastejšie udávaný pacientmi užívajúcimi placebo, ale významne menej často pacientmi užívajúcimi bupropion. V úvode neboli rozdiely medzi porovnávanými skupinami v položke „craving za posledných 24 hodín“, ale významne nižšie skóre bupropionovej skupiny v položke „craving práve teraz“. V neskorších fázach sledovania (po 11 týždni) bolo významne nižšie skóre aj v položke „craving za posledných 24 hodín“ v bupropionovej skupine. Bupropion pri kontinuálnom podávaní redukoval craving a redukoval množstvo relapsov.

Autorkinou snahou bolo zhrnúť teoretické aj praktické poznatky o cravingu. Vychádzala predovšetkým z výskumov publikovaných v odborných časopisoch, prevažne zahraničných. Zobierala dostupné informácie ktoré podáva v ucelenej forme.

Detailná informovanosť dáva šancu terapeuticky vhodne zasiahnuť a zabrániť tým relapsu u závislých pacientov. Spolu s psychologickým a sociálnym prístupom tvorí medikamentózný zásah komplexný postup liečby závislosti.

Literatúra

1. Aigner T, Weiss SRB, Post RM. Carbamazepine attenuates i.v.cocaine self-administration in rhesus monkeys. Abstract, 1990, ACNP 181.
2. Anton R, Moak D, Latham P, Waid LR, Malcolm RJ, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 1999; 156: 1758–1764.
3. Ballin J, Berggren U, Engel J, Erikson M, Hard E, Soderpalm B. Effect of citalopram on alcohol intake in heavy drinkers. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 1994; 18, 6: 133–136.
4. Berger SP. Haloperidol antagonism of cue-elicited cocaine craving. *Lancet*, 1996; 347: 504–508.
5. Bielajew C, Bushnik T, Konkle ATM, Parkin E. Control of motor seizures by brotizolam with maintenance of stable refractory periods for self-stimulation. *Physiology and Behavior*, 1999; 67: 235–241.
6. Borg V. Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. *Acta. Psychiatr. Scand.*, 1983; 69: 100–110.
7. Bruno F. Buspirone in the treatment of alcoholic patients. *Psychopathology*, 1989; 22: 49–59.
8. Catafau AM, Etcheberrigaray A, Perez de los Cobos J, Estorch M, Guardia J, Flotats A, Berna L, Mari C, Casas M, Carrio I. Regional cerebral blood flow changes in chronic alcoholic patients induced by naltrexone challenge during detoxification. *J. Nucl. Med.*, 1999; 40: 19–24.
9. Collins D, Myers R. Buspirone attenuates volitional alcohol intake in the chronically drinking monkey. *Alcohol*, 1987; 4: 456.
10. Covi L, Hess JM, Schroeder JR, Preston KL. A dose response study of cognitive behavioral therapy in cocaine abusers. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2002; 23, 3: 191–197.
11. Dobrovitsky V, Pimentel P, Duarte A, Froestl W, Stellar JR, Trzcinska M. CGP 44532, a GABA-B receptor agonist, is hedonically neutral and reduces cocaine-induced enhancement of reward. *Neuropharmacology*, 2002; 42, 5: 626–632.
12. Durcan MJ, Deener G, White J, Johnston A, Gonzales D, Niaura R, Rigotti N, Sachs DLP. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clinical Therapeutics*, 2002; 24, 4: 540–551.
13. Froehlich JC, Li TK. Opioid involvement in alcohol drinking. *Ann NY Acad Sci*, 1994; 739: 156–167.
14. Geerlings PJ, Ansons C, van den Brink W. Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. *Eur. Addict. Res.*, 1997; 3: 129–137.
15. Gerrits MAFM, Van Ree JM. Endorphins and experimental drug addiction. *European Neuropsychopharmacology*, 1996; 6 (Suppl. 4): S4.
16. Goeders NE, McNulty MA, Mirkis S, McAllister KH. Chlordiazepoxide alters intravenous cocaine self-administration in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 1989; 33: 859–866.
17. Goudreau JL, Wagner EJ, Lookingland KJ, Moore KE. γ -Aminobutyric acid receptor-mediated regulation of periventricular-hypophysial dopaminergic neurons: Possible role in mediating stress- and 5-hydroxytryptamine-induced decreases in neuronal activity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1994; 271: 1000–1006.
18. Gray JA. Craving and drug reward: a comparison of methadone and clonidine in detoxifying opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 1995; 39, 3: 207–212.
19. Greenwald M. Heroin craving and drug use in opioid-maintained volunteers. Effects of methadone dose variations. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2002; 10, 1: 39–46.
20. Hammoui S, Naassila M, Daoust M. Experimental findings in the study of the reduction of alcohol intake. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 1997; 7 (Suppl. 3): 337–340.
21. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia – psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry*, 2002; 17, 1: 9–16.
22. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kingdom multicentre acamprosate study (UKMAS): a 6 month prospective study of acamprosate vs. placebo in preventing relapse after withdrawal from alcohol. *Alcohol and Alcoholism*, 2000: 35.
23. Childress AR, O'Brien CP. Dopamine receptor partial agonists could address the duality of cocaine craving. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2000; 21, 1: 6–9.
24. Kolibáš E, Novotný V. Farmakologická liečba alkoholovej závislosti v súčasnosti. *Psychiatrie*, 2000; 4: 168–176.
25. Koob G, Weiss F. Pharmacology of drug self-administration. *Alcohol*, 1990; 7: 193–197.
26. Kosten TA, Marby DW, Nestler EJ. Chronic buprenorphine attenuates cocaine conditioned place preference, in Proceedings of the Committee on Problems of Drug Dependence, 1991, L.S.Harris, ed. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD.
27. Kranzler H, Meyer R. An open trial of buspirone in alcoholics. *J.Clin.Psychopharmacol.*, 1989; 9: 379–380.
28. Kraus M, Gottlieb L, Horowitz R, Anscher M. Randomized clinical trial of atenolol in patients with alcohol withdrawal syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 905–909.
29. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and startle reflex. *Psychol Rev*, 1990; 97: 377–395.
30. Mannelli P, Mizzoni C, Janiri L, Lombardi U, De Risio S, Tempesta E. Craving for alcohol and dopamine activity. *Biological Psychiatry*, 1997; 1, 42 (Suppl. 1): 35 S.
31. Maurel S, De Vry J, Schreiber R. Comparison of the effects of the selective serotonin-reuptake inhibitors fluoxetine, paroxetine, citalopram and fluvoxamine in alcohol preferring cAA rats. *Alcoholism*, 1999; 17, 3: 195–201.
32. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnle UC. Buprenorphine effects on human heroin self-administration: an operant analysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1982; 223 (1): 30–39.
33. Mello NK, Mendelson JH, Bree MB, Lukas SE. Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by Rhesus monkeys. *Science*, 1989; 245: 859–862.
34. Mendelson JH. Comparison of buprenorphine and methadone effects on opiate self-administration in primates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1983; 225 (2): 378–386.
35. Medzinárodná klasifikácia nemocí, 10. revízie. Duševní poruchy a poruchy chovania. Popisy klinických príznakov a diagnostická vodítka. Praha, 1992: 282.

36. Naranjo CA, Sellers EM, Sullivan JT, Woodley DV, Kadlec K, Sykora K. The serotonin uptake inhibitor citalopram attenuates ethanol intake. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1987; 41, 3: 266–274.
37. Naranjo CA, Kadlec K, Sanheuzza P, Woodley-Remus DV, Sellers EM. Fluoxetine differentially alters alcohol intake and other consummatory behaviors in problem drinkers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1990; 47, 4: 490–498.
38. Novotný V. Serotonergické mechanizmy alkoholovej závislosti a možnosti ich využitia v terapii. *Alkoholizmus a drogové závislosti*, 2000; 35, 1: 3–12.
39. Novotný V, Švestka J. Liečba závislosti od nikotínu bupropionom. *Alkoholizmus a drogové závislosti*, 2003; 38, 4–5: 255.
40. Pelchat ML. Food craving, obsession, compulsion, and addiction. *Physiology & Behavior*, 2002; 76, 3: 347–352.
41. Pilla M. Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature*, 1999; 400: 371–375.
42. Poldrugo F. Acamprosate treatment in a long-term community-based alcohol rehabilitation. *Addiction*, 1997; 92: 1537–1546.
43. Privette T, Hornsby R, Myers R. Buspirone alters alcohol drinking induced in rats by tetrahydropapaveroline injected into brain monoaminergic pathways. *Alcohol*, 1988; 5: 147–152.
44. Robbins SJ. Using cue reactivity to screen medications for cocaine abuse: a test of amantadine hydrochloride. *Addict. Behav.*, 1992; 17: 491–499.
45. Rosten MI, Pearsall HR, McDougle CJ, Price LH, Woods SW, Kosten TR. Effects of acute buprenorphine on responses to intranasal cocaine. *Proceedings of the Committee on the Problems of Drug Dependence*, 1992, submitted abstract.
46. Tempesta E, Janiri L, Bignamini A, Chabac S, Potgieter A. Acamprosate and relapse prevention in the treatment of alcohol dependence: A placebo-controlled study. *Alcohol and Alcoholism*, 2000; 35: 1–8.
47. Teoh SK, Sintavanarong P, Kuehnle J, Mendelson JH, Hallring E, Rhoades E, Mello NK. Buprenorphine effects on morphine and cocaine challenges in heroin and cocaine dependent men, in *Proceedings of the Committee on Problems of Drug Dependence*, 1991, L.S. Harris, ed. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD.
48. Van den Brink W, de Vos JW. The role pharmacokinetics and psychopathology in the prediction of craving among opiate addicts in methadone maintenance therapy. *European Psychiatry*, 1996; 11 (Suppl. 4): 235S.
49. Volpicelli J, O'Brien C, Alterman A, Hayashida M. Naltrexone and the treatment of alcohol-dependence: Initial observations, in *Opioids Bulimia, and Alcohol Abuse and Alcoholism*, L. Reid, 1990, ed. Springer-Verlag, New York, 195–214.
50. White JM, Danz C, Kneebone J, La Vincente SF, Newcombe DAL, Ali RL. Relationship between LAAM-methadone preference and treatment outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 2002; 66, 3: 295–301.
51. Wilde MI, Wagstaff AJ. Acamprosate. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*, 1997; 53: 1038–1053.
52. Wise RA. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addiction. *J Abnorm Psychol* 1988; 97: 118–132.
53. Ziegler W, Putzke J, Spanagel R. Glutamatergic brain systems and addiction. *European Psychiatry*, 1996; 11 (Suppl. 4): 162 S.

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

Plexxo® 25 mg, Plexxo® 50 mg, Plexxo® 100 mg. • **Torrent Pharmaceuticals Ltd.** Indrad, Tal: Kalol, Dist: Mehsana India • Tablety obsahujúce 25 mg, 50 mg a 100 mg lamotrigínu. • **Zoznam pomocných látok:** Laktóza, mikrokryštalická celulóza, žltý oxid železitý, (E-172), polyvidon K 30, sodná soľ, karboxymetyl škrobu, čistená voda, stearan horečnatý, mastenec, koloidný oxid kremičitý. • **LIEKOVÁ FORMA:** Tablety • **INDIKÁCIE: Dospelí a deti staršie ako 12 rokov:** Plexxo® je indikovaný ako prídavná liečba alebo monoterapia epilepsie pri parciálnych záchvatoch a generalizovaných záchvatoch zahrňujúcich tonicko-klonické kŕče a kŕče pri Lennoxom-Gastautovom syndróme, nedostatočne kontrolovaných klasickými AE. **Deti (2–12 rokov):** Plexxo® je indikovaný ako prídavná liečba epilepsie pri parciálnych záchvatoch a generalizovaných záchvatoch zahrňujúcich tonicko-klonické kŕče a kŕče pri Lennoxom-Gastautovom syndróme. Počiatočná monoterapia u novo diagnostikovaných pediatrických pacientov sa neodporúča. Po zvládnutí epilepsie kombinovanou liečbou možno liečbu inými antiepileptikami (AE) prerušiť a pokračovať v monoterapii Plexxo®m. • **KONTRAINDIKÁCIE:** Plexxo® je kontraindikovaný u osôb so známou precitlivosťou na lamotrigín. **UPOZORNENIE:** Vysoké počiatočné dávky a prekročenie odporúčaných režimov môže mať za následky vznik nežiaducich kožných reakcií, ktoré niekedy vyžadujú prerušiť liečbu. Podobne ako u iných antiepileptík, aj po náhlom prerušení liečby Plexxo®m môže dôjsť k provokácii vzniku kŕčov. Plexxo® je slabý inhibítor dihydrofolát reduktázy, a preto počas dlhodobej liečby je možná interferencia s metabolizmom kyseliny listovej. Napriek tomu ani počas dlhodobého podávania Plexxo® sa nepozorovali významné zmeny koncentrácie hemoglobínu a stredného objemu erytrocytov. • **INTERAKCIE:** Chýbajú dôkazy, že lamotrigín vyvoláva klinicky závažnú indukciu alebo inhibíciu pečenej cytochrómoxidázových enzýmov metabolizujúcich lieky. Neovplyvňuje ani plazmatické hladiny etinylestradiolu a levonorgestrelu pri užívaní perorálnej antikoncepcie. Valproát, ktorý je rovnako ako lamotrigín metabolizovaný pečenejmi enzýmami, znižuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje priemerný polčas lamotrigínu skoro dvojnásobne. • **POUŽIVANIE V GRAVIDITE A POČAS LAKTÁCIE:** Obdobne ako u väčšiny liekov, Plexxo® sa v gravidite nemá podávať, pokiaľ podľa názoru predpisujúceho lekára možný prospech liečby neprevyšuje nad možným rizikom ohrozenia vyvíjajúceho sa plodu. • **OVPLYVNENIE SCHOPNOSTI VIESŤ MOTOROVÉ VOZIDLÁ A OBSLUHOVAŤ STROJE:** Pretože vnímavosť na antiepileptiká je individuálna, o vedení motorových vozidiel sa majú pacienti poradiť s lekárom. • **NEŽIADUCE ÚČINKY:** Pri monoterapii Plexxo®m niektorí pacienti pozorovali nežiaduce účinky ako bolesti hlavy, únavu, vyrážku, nauzeu, závraty, ospalosť alebo nespavosť. Najčastejšie sa ale vyskytli kožné reakcie. • **ČAS POUŽITELNOSTI:** 2 roky. • **VEĽKOSŤ BALENIA:** 30 × 25 mg, 30 × 50 mg, 30 × 100 mg, 100 × 100 mg. • **PODMIENKY SKLADOVANIA:** Uchovávať v suchu pri teplote do 30 °C na neprístupnom mieste pre deti! • **UPOZORNENIE NA SPÔSOB ZAOBCHÁDZANIA S LIEKOM:** Na vnútorné použitie! • **DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU:** august 2002.