

*Opšti pregledi/  
General reviews*

PRIMENA NALTREKSONA U LEČENJU  
ALKOHOLNE I HEROINSKE ZAVISNOSTI:  
PREGLED LITERATURE

NALTREXONE IN ALCOHOL AND HEROIN  
ADDICTS: A LITERATURE REVIEW

**Correspondence to:**

dr **Milijana Miljković**

Centar za kliničku farmakologiju  
Vojnomedicinska akademija  
Crnotravska 17, 11000 Beograd, Srbija  
Tel.: +381691494643  
E-mail: milijanamiljkovic@gmail.com

Milijana Miljković<sup>1</sup>, Natalija Konstantinović<sup>1</sup>, Nemanja Rančić<sup>2</sup>, Aleksandra Kovačević<sup>2</sup>, Bogdan Bošković<sup>1</sup>, Viktorija Dragojević-Simić<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centar za kliničku farmakologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

<sup>2</sup>Centar za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije, Univerziteta odbrane u Beogradu, Srbija

*Sažetak*

*Key words*

drug addiction, opioid, alcoholism, therapy, naltrexone

*Ključne reči*

bolesti zavisnosti, opijati, alkoholizam, terapija, naltrekson

Bolesti zavisnosti od psihoaktivnih supstanci jesu veliki problem današnjice, kako zbog svoje masovnosti, tako i zbog težine i brzine psiho-fizičkog propadanja zavisnika. Posebna opasnost, zbog slabe mogućnosti izlečenja, jeste zavisnost od opijata, dok alkoholizam ima značajno mesto zbog svoje masovnosti. Lečenje bolesti zavisnosti zahteva integrativni i multidisciplinarni pristup. U njihovom lečenju neophodan je multimodularan tretman koji podrazumeva farmakoterapiju, psihoterapiju i socioterapiju. Značajno mesto u lečenju zavisnika zauzima i naltrekson. On je neselektivni kompetitivni antagonist i opioidnih receptora i zauzima bitno mesto u lečenju raznih oblika zavisnosti. U prometu se nalazi u obliku tableta, injekcija i implanata. Svi ovi oblici imaju svoje prednosti i ograničenja, tako da nijedan od oblika naltreksona nije idealan lek u terapiji odvikavanja zavisnika.

*Osnovne karakteristike bolesti zavisnosti*

Bolesti zavisnosti od psihoaktivnih supstanci, zbog svojih osnovnih karakteristika (hronične, masovne i progresivne bolesti sa lošom prognozom), jesu veliki problem današnjice. Razlozi za uzimanje i zloupotrebu psihoaktivnih supstanci su mnogobrojni i kompleksni (loš ekonomski status, nisko obrazovanje, slaba prosvetćenost stanovništva, starost, propadanje porodice itd.)<sup>(1)</sup>.

Zavisnost od psihoaktivnih supstanci ima dug razvojni put, počevši od eksperimentisanja, preko navike, do telesnih i psihijatrijskih komplikacija i socijalnog propadanja, koje se na kraju završava smrtnim ishodom. Glavna karakteristika sindroma zavisnosti jeste žudnja za uzimanjem supstance<sup>(2)</sup>. Mehanizmi žudnje za supstancom, kao i mehanizmi nagrađivanja, su fenomeni od značaja za objašnjenje neodoljive potrebe za uzimanjem supstance i njenih prijatnih efekata za korisnika. Žudnja se opisuje kao „urgentna i preplavljujuća želja“ ili „neodoljiv impuls“ da se upotrebi supstanca<sup>(3)</sup>. Dijagnoza se postavlja ako postoje najmanje tri simptoma od sledećih:

1. jaka žudnja ili osećaj prinude da se uzme supstanca;
2. otežana kontrola nad ponašanjem povezanim sa uzimanjem supstance;
3. apstinencijalni sindrom specifičan za supstancu kod apsolutnog prekida ili smanjenja doze supstance;
4. porast tolerancije (neophodnost povećanja doze da bi se postigli raniji efekti) i
5. progresivno zanemarivanje ostalih interesovanja zbog preokupacije oko nabavke i korišćenja supstance<sup>(1, 3)</sup>.

*Opijatna i alkoholna zavisnost*

Zavisnost se širi poput epidemije i danas ima pandemijske razmere, a razlozi za ovakvo rapidno širenje leže u činjenici da se na ilegalnoj prodaji narkotika zaraduje ogromna suma novca<sup>(1)</sup>. Zbog toga je poslednjih decenija došlo ne samo do smanjenja ili pak do stagnacije, već do stalnog povećanja broja zavisnika u svetu. To je uzrok ogromnih finansijskih troškova koji se gube u lancu zavisnik-distributer-proizvođač širom svete a koji su 2003. god. iznosili 321,6 milijardi dolara, dok prema nekim procenama danas

na godišnjem nivou iznose više od 500 milijardi dolara (4). Pri tome, najviše zarađuju distributeri koji nastoje da pored postojećih, regrutuju što veći broj novih korisnika. Njihovi prihodi su na taj način zagaranovani, dok proizvođači praktično jedva preživljavaju, a zavisnici postaju još siromašniji i sve agresivniji u načinima obezbeđivanja sredstava za nabavku narkotika. Zbog teških posledica po zdravlje i života zavisnika, u suzbijanju narkomanije u svetu, angažovane su ne samo nacionalne veći i međunarodne Agencije.

Od svih psihoaktivnih supstanci koje se mogu zlorabljavati, najznačajniji problem predstavljaju opijati (tabela 1), jer oni dovode do brzog propadanja ličnosti na svakom nivou. Opijati dovode kako do psihičke tako i do snažne fizičke zavisnosti (nakon 20 dana korišćenja gotovo sve osobe razvijaju fizičku zavisnost), a razvija se i tolerancija na zlorabljavanu supstancu, kao i na druge opijate (ukrštena tolerancija). O velikom značaju problema zavisnosti govore i podaci kancelarije Ujedinjenih nacija za drogu i kriminal da je 2009. god. između 149-272 miliona ljudi, tj 3,3-6,1% svetske populacije, uzrasta od 15-64 godina koristilo nedozvoljene supstance barem jednom u proteklih godinu dana (5). Iako se ukupan broj korisnika nedozvoljenih supstanci od kasnih 90-ih godina povećao, prevalenca je uglavnom stabilna, kao i broj korisnika droga, što je procenjeno na 15-39 miliona ljudi. Nije zanemarljiv ni podatak da je svetsko tržište opijata 2009. god. vredelo 68 milijardi dolara, a od toga 61 milijarda otpala je na heroin (5).

Tabela 1. Podela opioida na osnovu njihovog porekla (najznačajniji predstavnici)

Prirodni derivati opijuma	morfin
	kodein
Polusintetski derivati opijuma	heroin
	hidrokodon
	hidromorfin
	mepiridin
	oksikodon
Sintetski derivati opijuma	fentanil
	metadon
	pentazocin
	propokdifen

Opioidni agonisti jesu egzogene supstance koje se specifično vezuju za neki od subtipova opioidnih receptora ( $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  i  $\sigma$ ) i preko njih izazivaju svoje efekte. Ovi receptori pripadaju klasi G proteina (6). Identifikovana su tri endogena opioidna sistema: endorfini (alfa, beta i gama), enkefalini (metionin i leucin) i dinorfini. Agonisti  $\mu$  opioidnih receptora dovode do dremljivosti i promene raspoloženja (euforije), smanjuju sposobnost koncentracije, dovode do analgezije, respiratorne depresije, povećavaju tonus glatkih mišića gastrointestinalnog trakta i izazivaju endokrine promene. Preko  $\mu$  i  $\kappa$  receptora indukuje se fizička zavisnost i zato agonisti ovih receptora sprečavaju apstinencijalnu krizu (1).

Efekti opijata u organizmu se mogu podeliti na tri faze:

1. faza udarnog dejstva (faza bljeska)- traje kratko, a zavisi od ličnosti zavisnika, od sredine koja ga okružuje, brzine intravenskog ubrizgavanja i jačine uzete droge;
2. euforično-meditativna faza - u njoj dominiraju smirenost, pospanost, blaga euforija sa meditacijom i veličanjem sebe;
3. hipnotička faza- karakteriše se pospanošću i dubokim snom.

Po završetku hipnotičke faze nastupa umor, depresija, anksioznost, strah, odsustvo motivacije za druge životne aktivnosti koje nisu u bliskoj vezi sa nabavkom i korišćenjem droge, gubi se samopoštovanje, izražen je osećaj krivice zbog drogiranja i prisutne su suicidalne misli i tendencija pokušaja samoubistva. Kao komplikacije zlorabljavanja opijata mogu se javiti mnogobrojna organska oboljenja (plućna embolija i hipertenzija, srčana insuficijencija, endokarditis, septikemija, meningitis, moždani apsces, virusni hepatitis, osteomijelitis, HIV itd.) koja predstavljaju značajan problem zbog mogućnosti ugrožavanja ne samo zdravlja samog zavisnika već i ljudi iz okruženja (infektivne bolesti, pre svih HIV, hepatitis itd.).

Heroin je polusintetski derivat morfina koji se pre oko jednog veka koristio u terapijske svrhe, jer mu je analgetski efekat 2-3 puta jači od morfina. On se može uzimati na različite načine (intravenski, ušmrkavanjem i pušenjem). Heroin izaziva lažnu euforiju, pa zavisnost nastupa relativno brzo. Dugotrajni efekti zlorabljavanja heroina jesu: tolerancija, psiho-fizička zavisnost (počinje da se oseća 4-6 sati od poslednje injekcije) i apstinencijalni sindrom (javlja se 8-12 sati od poslednje doze). Nakon intravenske upotrebe efekat nastupa nakon 7-8 sekundi, a nakon ušmrkavanja potrebno je oko 10-15 minuta (1).

Alkoholna zavisnost predstavlja zdravstveni problem na širem društvenom nivou. Postoji više aspekata u alkoholnoj zavisnosti koji mogu definisati stepene težine bolesti. Najočiglednije težina alkoholizma se može meriti količinom popijenog alkohola i učestalošću opijanja (7). Smatra se da je želja za alkoholom povezana sa zauzetošću  $\mu$  opioidnih receptora (8). Kod hroničnog konzumiranja alkohola, da bi se održala homeostaza, GABA-A receptori se funkcionalno menjaju pa se povećava broj glutamatskih i opioidnih receptora, dok se nivo dopamina smanjuje, za razliku od akutnog opijanja gde dolazi do skoka nivoa dopamina usled alkoholom stimulisano oslobađanja (2). Alkohol se primarno vezuje za NMDA podreceptore i ova veza blokira receptore zbog čega se kompenzatorno povećava broj i osetljivost ovih receptora. Da bi se izbegli simptomi apstinencijalnog sindroma potrebno je da se unese veća količina alkohola, a to je dokaz postojanja tolerancije (2). Karakteristika akutnog alkoholizma je i povišen nivo serotonina usled aktiviranja serotoninskog sistema, dok kod hroničnog alkoholizma izgleda dolazi do pada serotonergičke transmisije (2). Takođe je pokazano da se kod hroničnog konzumiranja alkohola povećava i centralna noradrenergička aktivnost koja posreduje u apstinencijalnom sindromu. Na kraju, možemo reći da kod hroničnog alkoholizma dolazi do drastičnih promena na nivou transmisije centralnog nervnog sistema i da hronično konzumiranje alkohola vodi ka povišenoj dostupnosti receptorskih mesta u mozgu (2).

## Lečenje bolesti zavisnosti

Lečenje bolesti zavisnosti zahteva integrativni i multidisciplinarni pristup. Multimodularan tretman podrazumeva farmakoterapiju, psihoterapiju i socioterapiju (9). Savremeni organizacioni model lečenja podrazumeva bolničko lečenje u jedinicama intenzivne nege, parcijalnu hospitalizaciju u dnevnoj bolnici i dispanzerski tretman. Rehabilitacija i socijalna reintegracija je najduža i najteža faza u lečenju narkomana. Rana upotreba droge remeti normalno bio-psiho-socijalno sazrevanje mlade ličnosti, a često dovodi i do hroničnih, nekad i trajnih oštećenja centralnog nervnog sistema. Prekid u školovanju, nezaposlenost, loša porodična situacija, nedostatak socijalne podrške, pripadništvo subkulturi narkomana, delikvencija, pridružene teške telesne bolesti (HIV, hepatitis, endokarditis, fibroza pluća itd.), teži poremećaji ličnosti, duševni poremećaji i posebno multipla zavisnost značajno otežavaju lečenje.

Naltrekson je neselektivni kompetitivni antagonist  $\mu$  opioidnih receptora (10). Njegovo dejstvo je moguće savladati većom dozom opioida jer se radi o kompetitivnom antagonizmu. Naltrekson snažno blokira farmakološke efekte opijata koji se unose u organizam i zbog toga se koristi u terapiji održavanja apstinencije opijatnih zavisnika. Ne izaziva psiho-fizičku zavisnost, niti se na njega razvija tolerancija (1). On je antagonist koji blokira stimulativne, subjektivne i fiziološke efekte opioida (11-15). Osnovni cilj upotrebe naltreksona jeste da se blokira euforigeni efekat opijata. Empirijski je utvrđeno da zavisnici doživljavaju manji osećaj žudnje pri izlaganju supstanci ili situacijama rizičnim za recidiv, čemu doprinosi i njihovo saznanje da neće osetiti očekivanu euforiju pri uzimanju opijata dok su pod dejstvom naltreksona (1, 9).

Naltrekson se ne sme upotrebiti dok ne prođe 7 do 10 dana od poslednjeg uzimanja opijata. Pre prve upotrebe pacijent mora biti podvrgnut naloksonskom provokativnom testu u urinu. Ukoliko je utvrđeno prisustvo tragova opijata ili se na kliničkom pregledu uoče simptomi i znaci apstinencijalnog sindroma, ne sme se primeniti naltrekson. Kada se krene sa davanjem naltreksona, njegova doza se postepeno povećava. Takođe je bitno da lekar pre prve primene utvrdi da li postoji subkliničko oštećenje ili oboljenje jetre. U toku sledećih 6 meseci potrebno je jednom mesečno sprovesti laboratorijsko ispitivanje jetrih enzima (ALT/AST), koje može ukazati na početak oštećenja jetre (1).

### Kratkodelujuće formulacije naltreksona za lečenje heroinske zavisnosti

Naltrekson se nalazi u obliku tableta, injekcija i implanata (10). Tablete naltreksona jesu savršen oblik opijatnih antagonist za lečenje heroinske zavisnosti: 50 mg (1 tableta) naltreksona blokira subjektivne efekte heroina za 24-36 sati. Ovaj farmaceutski oblik naltreksona se lako daje (1 tableta/dan ili 2 tablete na drugi dan), dobro se podnosi (ima relativno malo neželjenih efekata) i ne razvija se tolerancija na opioidni antagonizam (16). Incidenca javljanja sporednih efekata se može redukovati ako se u terapija započne najpre sa 25 mg (pola tablete) prvih dva do četiri dana. Postoji mogućnost i da se naltrekson zbog dugog vremena poluelim-

inacije (4h ili 13h za 6- $\beta$ -naltrekson, aktivni metabolit naltreksona), dozira tri puta nedeljno i to 100 mg ponedeljkom, 100 mg sredom i 150 mg petkom, čime se postiže isti efekat kao i pri svakodnevnoj primeni. Ovakav način primene olakšava kontrolu primene naltreksona (17). Njegova klinička vrednost u lečenju heroinske zavisnosti je ograničena zbog lošeg prihvatanja dnevnih doznih režima od strane pacijenata (18, 19). Davanjem dugodelujućih preparata koji uobičajeno sadrže naltrekson polimer/ko-polimer formulacije, subkutano ili intamuskularno, mogu se prevazići ova ograničenja (20). Upravo se smatra da će ovakvi preparati naltreksona sa sporim oslobađanjem rešiti problem loše adherencije oralnih formulacija naltreksona kod heroinskih zavisnika. Ograničena komplijansa je glavna mana peroralnog korišćenja naltreksona (21, 22). Zato se danas pribegava korišćenju dugodelujućih depo preparata koji daju bolje rezultate, jer je komplijansa značajno bolja.

### Dugodelujuće depo formulacije naltreksona za lečenje heroinske zavisnosti

Postoje dve grupe formulacija naltreksona sa produženim oslobađanjem: injekcione formulacije i implantati (16). Farmakokinetički profil injekcione depo formulacije pokazuje stabilno oslobađanje naltreksona u terapijskim koncentracijama tokom mesec dana. Injekcione formulacije se daju intramuskularno u glutealnu regiju. Do sada su prema nama dostupnoj literaturi klinički testirane tri različite formulacije naltreksona u dozama od 75-400 mg (23-26). Prve su one koje sadrže naltrekson i mikrosfere od polimera polilaktida (Naltrel, drug Abuse Sciences, Inc Paris france), dok ostale dve sadrže naltrekson sa polilaktid-ko-glikolida (Vivitrol, Alkermes Inc, Cambridge MA; Depotrex, Biotek Inc Woburn, MA) (23-26). Vivitrol, polilaktid-ko-glikolidom-polimerna formulacija, oslobađa naltrekson u nivoima većim od 1 ng/ml tokom 4-5 nedelja, pri čemu doza ne mora da se koriguje prema starosti pacijenta, telesnoj masi, polu ili zdravstvenom stanju (27). Ispitivanja bezbednosti i tolerancije preparata, potvrđuju činjenicu da su generalno blagi neželjeni efekti naltreksona (mučnina, povraćanje, glavobolja, umor i grčevi u mišićima) zajednički i za tablete i za depo preparate naltreksona i da se podjednako često javljaju (28-32).

U tabeli 2 je dat uporedni prikaz farmakokinetičkih parametara oralne i intramuskularne depo formulacije naltreksona. Može se videti da intramuskularni depo preparati imaju značajno duže vreme polueliminacije i bolju bioraspoloživost, a samim tim i veće uspehe u lečenju zavisnika (33).

Većina vrsti naltreksonskih implanata nema odobrenje za kliničku upotrebu i neophodne su veće kliničke longitudinalne studije kako bi se omogućilo bolje sagledavanje farmakološkog i kliničkog profila naltreksonskih implanata (21). Implantati naltreksona se uglavnom dobro tolerišu, ali su glavni problemi isti kao i kod injekcionih formulacija. Prvi problem je taj da implantati mogu povećati stopu suicida tokom lečenja, kao i stope predoziranja u periodu nakon prestanka lečenja (34). Međutim, u velikoj retrospektivnoj studiji u kojoj su procenjivane stope smrtnosti u 2 nezavisne kohorte, od koje je jedna dobijala naltreksonski implant

(n=341), dok je druga dobijala metadon za tretman održavanja (n=553), nađeno je da metadon povećava stopu smrtnosti u periodu indukcije održavanja, dok dokazi za povećanje stope smrtnosti ili predoziranja u grupi koja je koristila naltrekson nisu nađeni (16).

Dostupno je nekoliko vrsta naltreksonskih implanata, koji se postavljaju uglavnom u potkožno tkivo donjeg dela abdomena ili u predelu podlaktice. Implant koji sadrži 1 g naltreksona pomešanog sa Mg-stearatom (Wedgewood Implant, Wedgewood Pharmacy, Sewell NJ) otpušta naltrekson u koncentraciji većoj od 1 ng/ml tokom 30-60 dana, ali postoje značajne interindividualne razlike (26). Drugi tip implanata sadrži samo 1 g naltreksona (Prodetoxon, Fidelity capital, Moscow, Russia) i odobren je za lečenje opioidne zavisnosti samo u Rusiji. Dostupni podaci ukazuju da ova vrsta implanata postiže nivo aktivne supstance u plazmi iznad 20 ng/ml, uprkos značajnim interindividualnim razlikama (35). Treća vrsta implanata se sastoji od setova od 10, 20 ili 30 peleta koje sadrže polimer na polilaktičkoj osnovi i naltrekson u dozama od 1,1, 2,2 ili 3,3 g (O Neil Implant, Go Medical industries, Perth, Australia). Nađeno je da je oslobađanje naltreksona u koncentraciji od 1-2 ng/ml oko 3-5 meseci za deseto- i dvadeseto-peletne implante, a 7 meseci za trideseto-peletne implante (36-38).

Iako postižu niže plazma koncentracije, formulacije naltreksona sa sporim oslobađanjem svoje mesto u terapiji mogu opravdati jer kod njih imamo smanjen intenzitet neželjenih efekata. Ipak, osnovni nedostatak jeste to što nedostaju studije sa direktnim poređenjem bezbednosti između implanata, injekcionih formulacija i oralnih preparata naltreksona.

Lokalne neželjene reakcije kao što su bol, induracija, infekcija i alergijska reakcija na mestu davanja leka ili ugradnje implantata, češće se sreću kod naltreksona u odnosu na injekcije placeba (32, 39, 40). Poseban problem jesu i pokušaji samouklanjanja implanta pri čemu nastaju opsežne rane, koje se komplikuju infekcijama i ožiljavanjem.

U određenim situacijama potreban je poseban oprez pri korišćenju naltreksona. Svi oblici naltreksona izazivaju hepatotoksičnost i zato treba voditi računa o upotrebi kod pacijenata koji imaju hepatitis ili povišene vrednosti jetrinih enzima u krvi. Hepatotoksičnost je češći neželjeni efekat kod gojaznih pacijenata. Javlja se i pri upotrebi prekomernih doza oralnih formulacija naltreksona (5 puta većih od preporučenih) (41). Stalna, produžena izloženost naltreksonu sa sporim oslobađanjem može doprineti povećanju osetljivosti  $\mu$  receptora na opioide kod apstinencijata koji su prethodno bili tolerantni na veće doze opijata (38).

### *Mogućnosti primene dugodelujuće depo formulacije naltreksona u lečenju alkoholne zavisnosti*

Efikasnost naltreksona je manje očigledna u lečenju alkoholizma, ali u kombinaciji sa psihosocijalnom podrškom daje bolje rezultate lečenja (21).

Stimulativni efekti alkohola su posredovani dopaminergičkim putevima od ventralne tegmentalne zone do jedra akumbensa. Ponavljano, preterano unošenje alkohola dovo-

di do senzitivacije ovog puta, što rezultira nastankom zavisnosti.

Pokazano je da kod alkoholičara PET skenerom mozga, koji su od skora apstinentni, broj opioidnih receptora u mozgu značajno povećan (pre svega u jedru akumbens), a taj broj je u pozitivnoj korelaciji sa žudnjom za alkoholom (2). Naltrekson blokira opijatne receptore i na taj način smanjuje žudnju za alkoholom. Većina studija je pokazala da naltrekson smanjuje broj relapsa, ali je efekat skroman, 12-20%. Efekat se pojačava kombinacijom naltreksona i kognitivne bihejvioralne terapije. Naltrekson ima veće efekte na smanjenje broja relapsa kod teškog opijanja nego kod održavanja apstinencije. Dugodelujuće injekcione formulacije naltreksona su u jednoj studiji dovele do smanjenja broja relapsa u vidu teškog opijanja, dok su njegovi efekti u održavanju kompletne apstinencije skromni. Sinkler je 2001. god. na osnovu pregleda 8 studija predložio je da je bezbedno davati naltrekson pacijentima koji još uvek konzumiraju alkohol, što bi trebalo postepeno da dovede do smanjenja količine popijenog alkohola u odnosu na količinu na početku terapije. U početka naltrekson bi trebalo davati svakodnevno, a zatim samo kada pacijenti oseće snažnu želju za pijenjem. Ovaj vid terapije sprečava oštećenja nervnog sistema koja mogu nastati tokom apstinencijalnog sindroma i pokazao se kao jedan od mogućih pravaca terapije alkoholizma u budućnosti (2). Ovim tretmanom cilj je da se osećaj zadovoljstva usled unosa alkohola postepeno ugasi putem blokiranja opioidnih receptora koji su odgovorni za osećaj zadovoljstva (2). U toku 2010. u Kohranovom pregledu o opioidnim antagonistima koji je obuhvatio 50 studija sa 7793 učesnika, dokazano je da su pacijenti koji su uzimali naltrekson smanjili količinu popijenog alkohola u odnosu na one koji su uzimali placebo. U proseku 1 od 9 pacijenata je imao korist od naltreksona. Dobijeni rezultati za injekcione formulacije, nisu bili dovoljni za donošenje konačnog zaključka, mada su dostupne studije ukazale da ovi lekovi mogu imati slične efekte na pijenje kao i oralni naltrekson (42).

Takođe je pokazano da svi pacijenti ne reaguju na terapiju naltreksonom, što je veliki nedostatak ove terapije (2). Bitno ograničenje za primenu naltreksona u lečenju alkoholne zavisnosti je i kontraindikovana primena naltreksona kod pacijenata koji istovremeno koriste i opijate (2).

Neurobiološki mehanizmi kojima naltrekson smanjuje želju za alkoholom su još uvek nejasni, ali postoje dve glavne pretpostavke. Pošto se efekti naltreksona i amfetamina u motivacionom sistemu mozga ostvaruju preko opioidnih receptora, blokiranje receptora naltreksonom bi moglo da objasni smanjenje želje za alkoholom. Takođe je nađeno da kod alkoholičara naltrekson podiže nivo kortizola u plazmi adenokortikotropnom aktivacijom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, što onda dovodi do smanjenja unete količine pića i smanjuje potrebu za uzimanjem alkohola (2).

Glavni nedostatak oralne formulacije naltreksona kod alkoholičara jeste mala komplijansa, slično kao kod opioidnih zavisnika (43, 44). Glavni izazov u terapiji jeste postizanje dobre podnošljivosti zajedno sa dovoljnim oslobađanjem naltreksona (iznad 1-2 ng/ml) tokom najmanje 4 nedelje. Nedavno je injekciona, jedanput mesečno depo formulacija

(Vivitrol), dobila odobrenje Američke agencije za hranu i lekove (FDA) za lečenje alkoholizma i trenutno je pod nadzorom FDA kako bi dobila odobrenje za lečenje opioidne zavisnosti. Implanati naltreksona koji imaju mogućnost oslobađanja aktivne supstance tokom 3-6 meseci takođe se ispituju za lečenje alkoholne zavisnosti (21).

### Završna razmatranja

Idealni lekovi koji bi specifično suprimirali čežnju kod adicije od opioida nisu još razvijeni. Najčešće se u svrhu supstitucije pored naltreksona koriste metadon, klonidin i buprenorfin (45). Međutim, mnogobrojni su nedostaci ovih terapijskih linija. Metadon podržava naviku zavisnosti (mada blaže od heroina) i simptome koji nastaju zbog preki-da uzimanja droge. Takođe je prisutan na crnom tržištu narkotika, pa je moguća i zloupotreba. Dugotrajno lečenje metadonom zavisnika nameće težak ekonomski teret svakoj zemlji, jer je broj zavisnika veliki a ova terapija je veoma skupa (46). U ovu svrhu se probalo i sa lečenjem klonidinom, koji je agonist  $\alpha_2$ -adrenergičkih receptora. Klonidin je pokazao dobar rezultat, jer je pokazano da po završetku lečenja u narednih pet godina (koliko su pacijenti bili praćeni) 15% zavisnika oslobođeno od heroinske zavisnosti (46). On nedovoljno ublažava tegobe koje nastaju pri detoksifikaciji i zato se mora kombinovati sa sedativima i antidepresivima (46). Buprenorfin, parcijalni agonista opioidnih receptora, takođe se koristi za suprimiranje čežnje kod zavisnika od opioida i ublažavanje produženih simptoma obustave primene opioida. Izbor između metadona i buprenorfina je individualan, ali se daje prednost metadonu kad god je to moguće (45).

Iako postoje značajni početni dokazi o efikasnosti, upotreba formulacija naltreksona sa sporim oslobađanjem u kombinaciji sa terapijom prevencije relapsa trebalo bi da se dodatno istraži u velikim kontrolisanim studijama sa oralnim preparatima naltreksona i opioidnim agonistima, kako bi se poboljšalo razumevanje uloge antagonista u lečenju opioidne zavisnosti (38).

Trenutno dostupne injekcione formulacije naltreksona i implanata značajno smanjuju upotrebu heroina i konzumaciju alkohola. Nekoliko formulacija, koje uglavnom imaju dobru toleranciju, oslobađaju naltrekson iznad predloženih terapijskih plazma nivoa tokom 1-7 meseci. Zbog svega toga, neophodna su dalja istraživanja o potrebnom nivou naltreksona u plazmi koji će efikasno blokirati klinički relevantne doze heroina.

Dužina oslobađanja naltreksona iz implanata ili injekcionih formulacija u koncentracijama koje imaju blokirajući efekat je presudna, zato što naltrekson potpomaže apstinenciju od opioida. Zbog toga je rizik od predoziranja veći nakon dužeg perioda apstinencije, jer dolazi do smanjenja tolerancije. Većina implanata koji sadrže naltrekson još uvek nemaju odobrenje za redovnu kliničku upotrebu pa je neophodno više podataka o sigurnosti i podnošljivosti.

Naltrekson depo formulacije predstavljaju interesantan napredak u farmakoterapiji zavisnika od opioida i/ili alkohola (21). Istraživanja su pokazala da jednomesečno korišćenje 380 mg depo intramuskularnog naltreksona povećava broj apstinencijalnih nedelja i verovatnoću ukupne apstinencije u odnosu na placebo pacijente (49). U studiji otvorenog tipa istraživači su regrutovali 67 prethodno lečenih bolesnika naltreksonom i 47 koji su bili na placebo terapiji i svi su prevedeni na terapiju naltreksonom. Polovina pacijenata (50,9%) je po završetku dugogodišnje studije bila u apstinenciji, što je potvrđeno testovima urina na prisustvo opijata (47). Iako terapija naltreksonom ima svoje nedostatke, ovaj visoki procenat izlečenih je ohrabrujući i predstavlja veliki uspeh terapije zavisnika. Za sada ne postoji idealan preparat naltreksona u lečenju bolesti zavisnosti, ali je zasigurno da se njegovo indikaciono područje svakodnevno proširuje i da će buduće studije pomoći u boljem razumevanju terapije ovim lekom (grafikon 1).

### Zahvalnica

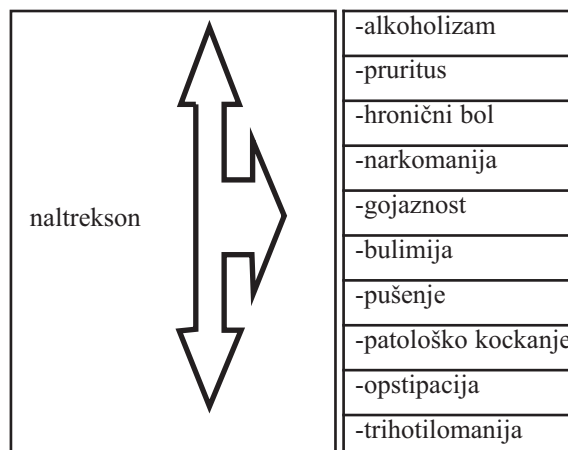
Autor se zahvaljuje Ministarstvu prosvete i nauke Republike Srbije za projekat br. 175014 od strane kog je istraživanje delimično finansirano, koje je poslužilo kao osnova za ovaj pregled literature.

Tabela 2. Osnovni farmakokinetički parametri oralne i injekcione formulacije naltreksona

Farmakokinetički parametri X (SD)	Oralna formulacija (50 mg)	Injekciona i.m. depo formulacija (380 mg)
Cmax (ng/mL)	10,64 (6,92)	12,90 (4,67)
tmax (dani)	0,04 (0,02-0,08)	2,00 (1,50-2,00)
AUC <sup>0-∞</sup> (ng*dani/mL)	1,270 (0,591)	143,5 (29,3)
t <sub>1/2</sub> (dani)	0,1611 (0,1065)	4,948 (1,255)

Notes: X (SD)- srednja vrednost (standardna devijacija); Cmax- maksimalna koncentracija leka u krvi; tmax- vreme od uzimanja leka do postizanja Cmax; AUC<sup>0-∞</sup>- površina ispod krive; t<sub>1/2</sub> - vreme polueliminacije

Grafikon 1. Spektar indikacionih područja naltreksona



### Abstract

The psychoactive drugs dependence is major present-day's medical, social and community problem, not only its mass presented but also because severity of dependants' psycho-physical deterioration. Opiate addiction is especially dangerous, because poor treatment options exists; massiveness of alcohol abuse additionally contributes to the problem of dependence. Drug dependence treatment demands multidisciplinary and conceptual approach. The multimodal treatment comprise pharmaco-, psycho- and behavior therapy. Naltrexone, a nonselective competitive  $\mu$  opioid receptor antagonist, takes a special place in the treatment of different drug addiction problems. There are different kinds of the naltrexone formulations on the market, such as tablets, injections and implants, but none of them acts as ideal therapeutic agent.

### LITERATURA

1. Preradović M, urednik. Bolesti zavisnosti. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2005.
2. Lesch OM, Walter H, Wetschka C, Hesselbrock M, Hesselbrock V. Alcohol and Tobacco. Wien: SpringerWienNewYork; 2009.
3. Gašić Jašović M, Lečić Toševski D, urednici. Psihijatrija. Beograd: Medicinski fakultet u Beogradu; 2010.
4. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2012. New York: United Nations, 2012. Dostupno na: [http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR\\_2012\\_web\\_small.pdf](http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_web_small.pdf) (datum preuzimanja: 08.05.2013.).
5. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World drug report 2011. New York: United Nations, 2011. Dostupno na: [http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/World\\_Drug\\_Report\\_2011\\_ebook.pdf](http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/World_Drug_Report_2011_ebook.pdf) (datum preuzimanja: 07.05.2013.).
6. Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill Book Company; 2011.
7. Pettinati H, Silverman B, Battisti J, Forman R, Schweizer E, Gastfriend D. Efficacy of Extended-Release Naltrexone in Patients with Relatively Higher Severity of Alcohol Dependence. Alcohol Clin Exp Res. 2011; 35(10): 1804-1811.
8. Bencherif B, Wand GS, McCaul ME, Kim YK, Ilgin N, Dannals RF, Frost JJ. Muopiod receptor binding measured by carfentanil positron emission tomography is related to craving and mood in alcohol dependence. Biol Psychiatry. 2004; 55(3): 255-262.
9. Sweetman SC, editor. Martindale: The Complete Drug Reference 36. ŠCD-ROMĆ Pharmaceutical Press: London; 2009.
10. American Society of Health-system Pharmacists. AHFS Drug information. Bethesda: Maryland, 2011.
11. Martin WR, Jasinski DR, Mansky PA. Naltrexone, an antagonist for the treatment of heroin dependence. Effects in man. Arch Gen Psychiatry. 1973; 28(6): 784-791.
12. Mello NK, Mendelson JH, Kuehnle JC, Sellers MS. Operant analysis of human heroin self-administration and the effects of naltrexone. J Pharmacol Exp Ther. 1981; 216(1): 45-54.
13. Schuh KJ, Walsh SL, Stitzer ML. Onset, magnitude and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in humans. Psychopharmacology (Berl). 1999; 145(2): 162-74.
14. Walsh SL, Sullivan JT, Preston KL, Garner JE, Bigelow GE. Effects of naltrexone on response to intravenous cocaine, hydromorphone and their combination in humans. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 279(2): 524-38.
15. Everly J, DeFulio A, Koffarnus M, Leoutsakos J, Donlin W, Aklin W, Umbricht A, Fingerhood M, Bigelow G, Silverman K. Employment-Based Reinforcement of Adherence to Depot Naltrexone in Unemployed Opioid-Dependent Adults: A Randomized Controlled Trial. Addiction. 2011; 106(7): 1309-1318.
16. Krupitskya E, Blokhina E. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. Current Opinion in Psychiatry. 2010, 23(3): 210-214.
17. Alldredge B, Corelli R, Ernst M, Guglielmo B, Jacobson P, Kradjan W, Williams B, editors. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. Tenth edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013.
18. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (2): CD001333.
19. Comer SD, Sullivan MA, Hulse GK. Sustained-release naltrexone: Novel treatment for opioid dependence. Expert Opin Investig Drugs. 2007; 16(8): 1285-1294.
20. Hulse G, Ngo H, Tait R. Risk Factors for Craving and Relapse in Heroin Users Treated with Oral or Implant Naltrexone. Biol Psychiatry. 2010; 68(3): 296-302.
21. Lobmaier Ph, Kunøe N, Gossop M, Waal H. Naltrexone Depot Formulations for Opioid and Alcohol Dependence: A Systematic Review. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2011; 17(6): 629-636.
22. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. Drugs. 1988; 35(3): 192-213.
23. Turncliff RZ, Dunbar JL, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Dilzer SC, Lasseter KC. Pharmacokinetics of long-acting naltrexone in subjects with mild to moderate hepatic impairment. J Clin Pharmacol. 2005; 45(11): 1259-1267.
24. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH, Fischman MW. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. Psychopharmacology (Berl). 2002; 159(4): 351-360.
25. Galloway GP, Koch M, Cello R, Smith DE. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a depot formulation of naltrexone in alcoholics: an open-label trial. BMC Psychiatry. 2005; 5: 18.
26. Johnson BA. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence. Ther Clin Risk Manag. 2007; 3(5): 741-749.
27. Dunbar JL, Turncliff RZ, Hayes SC, Farrell CB. Population pharmacokinetics of extended-release injectable naltrexone (XR-NTX) in patients with alcohol dependence. J Stud Alcohol Drugs 2007; 68(6): 862-870.
28. Oncken C, Van Kirk J, Kranzler HR. Adverse effects of oral naltrexone: analysis of data from two clinical trials. Psychopharmacology (Berl). 2001; 154(4): 397-402.
29. Lobmaier P, Kornor H, Kunøe N, Bjorndal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 16(2): CD006140.
30. Hulse GK, Morris N, Arnold-Reed D, Tait RJ. Improving clinical outcomes in treating heroin dependence: randomized, controlled trial of oral or implant naltrexone. Arch Gen Psychiatry. 2009; 66(10): 1108-1115.
31. Kunøe N, Lobmaier P, Vederhus JK, Hjerkin B, Hegstad S, Gossop M, Kristensen Ø, Waal H. Naltrexone implants after in-patient treatment for opioid dependence: randomised

- controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2009; 194(6): 541-546.
32. Comer SD, Sullivan MA, Yu E, Rothenberg JL, Kleber HD, Kampman K, Dackis C, O'Brien CP. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(2): 210-218.
33. Food and drug administration: Center for drug evaluation and research. Efficacy and Safety Background for the Advisory Committee Vivitrol NDA 21-897. Meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee. USA: Alkermes, Inc.; 2010.
34. Kunøe N. Sustained release naltrexone for opioid dependence: Effectiveness, safety and clinical feasibility. Oslo: Inger Sandved Aufinsen; 2010.
35. Ramenskaya G, Shikh E, Arzamastsev A, Kukes V. Molecular biological problems of drug design and mechanism of drug action. Pharmacokinetic study of the new domestic hypodermic form of naltrexone: prodetoxon depot tablets. *Pharm Chem J*. 2005; 39(1): 1-3.
36. Ngo HT, Arnold-Reed DE, Hansson RC, Tait RJ, Hulse GK. Blood naltrexone levels over time following naltrexone implant. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(1): 23-28.
37. Waal H, Frogopsahl G, Olsen L, Christophersen AS, Morland J. Naltrexone implants – duration, tolerability and clinical usefulness. A pilot study. *Eur Addict Res*. 2006; 12(3): 138-144.
38. Mannelli P, Peindl K, Wu L. Pharmacological enhancement of naltrexone treatment for opioid dependence: a review. *Substance Abuse and Rehabilitation*. 2011; 2011(2): 113-123.
39. Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, Loewy JW, Ehrlich EW; Vivitrex Study Group. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(13): 1617-1625.
40. Kranzler HR, Wesson DR, Billot L, Drug Abuse Sciences Naltrexone Depot Study Group. Naltrexone depot for treatment of alcohol dependence: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004; 28(7): 1051-1059.
41. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(12): 1130-1135.
42. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD001867.
43. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1): CD001333.
44. Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R, Labriola D, Marshall J, Moncrieff J, Morgan MY, Peters T, Ritson B. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. 2000; 35(6): 587-593.
45. Savić MM. Lekovi u terapiji bolesti zavisnosti. *Arhiv za farmaciju*. 2012; 62(2): 146-155.
46. Đukić-Dejanović S, Ravanić DB, Lončar-Stojiljković D, Stojiljković MP, Paunović VR. Clonidinebased detoxification program in heroine addicts: A brief review and five-year follow up study. *Arch Toxic Kinet Xenob Metabolism*. 1996; 4(2): 71-77.
47. Waknine Y. Continued Naltrexone Use Prevents Opioid Dependency Relapse; 2011. Preuzeto sa: <http://www.medscape.com/viewarticle/753287> (datum preuzimanja: 08.05.2013.).