

Bağımlılık Psikofarmakolojisi

Psychopharmacology of Addiction

Tuğçe Toker Uğurlu, Ceyhan Balcı Şengül, Cem Şengül

ÖZET

Bağımlılık gelişiminde genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerin rol oynadığı birincil, kronik nörobiyolojik bir hastalıktır. Bağımlılık psikofarmakolojisindeki gelişmeler psikiyatrinin diğer alanlarına göre daha yavaş bir seyir göstermiştir. Alkol ve madde bağımlılığı tedavisi uzun süre sadece sosyal ve davranışsal yaklaşımlar ile sürdürülmüştür. Yirminci yüzyılın sonuna kadar madde bağımlılığı tedavisinde onay almış tek ajan disülfiram olmuştur. Bağımlılığın oluşumu ve sürmesini sağlayan nörobiyolojik süreçlerin daha iyi anlaşılmasına başlanmasına paralel olarak farmakolojik tedavi seçeneklerinin sayısı da artmaya başlamıştır. Son yıllarda alkol ve opiyat bağımlılığı tedavisinde naltrekson, akamprosate, metadon ve buprenorfin gibi çeşitli ilaçların kullanımına izin verilmiştir. Nörotransmitter ve reseptör düzeyinde artan bilgiler ışığında, özellikle istek ve nökslerin önlenmesi konusunda halen pek çok çalışma yapılmakta, farklı bağımlılık tiplerinde kullanılmak üzere birçok farmakolojik ajanın geliştirme çabaları ve tedavi arayışları devam etmektedir. Bu yazıda alkol ve madde bağımlılığı psikofarmakolojisinde mevcut tedavi seçenekleri ve geliştirme aşamasında olan ilaçlar kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Bağımlılık, alkol, madde, tedavi, immünoterapi

ABSTRACT

Addiction is a primary, chronic, neurobiological disease, with genetic, psychosocial, and environmental factors influencing its development. Developments in the psychopharmacology of addiction is much slower than the other disciplines of psychiatry. For a long time, social and behavioral therapeutic approaches are the only choices for the treatment of addictive disorders. Disulfiram was the only pharmacological agent approved for addiction treatment until the end of 20th century. Pharmacological treatment options available for treatment have grown along with our understanding of the neurobiological mechanisms underlying the development and persistence of addiction. Several new medications like naltrexone, acamprosate, methadone and buprenorphine have been approved for the treatment of alcohol and opioid use disorders ever

since. Based on ever-increasing information about neurotransmitter and receptors, many studies have been performed concerning craving and relapse prevention in recent years. Besides many other pharmacological agents have been focus of new researches for treatment of different types of addiction. The aim of this article is to briefly review the literature on psychopharmacology of addictive disorders and recent developments in this area.

Keywords: Addiction, alcohol, drug, treatment, immunotherapy

Bağımlılık, bir maddenin amacı dışında ve o maddeye karşı gelişen tolerans sonucu, gittikçe artan miktarlarda alınması, kişinin yaşamında sorunlara neden olmasına rağmen kullanımının sürdürülmesi ve madde alımı azaltıldığında ya da bırakıldığında yoksunluk belirtilerinin ortaya çıkması ile giden tablodur. Bağımlılık yapıcı maddelerin ortak özellikleri kendi alımlarını pekiştirici etkide bulunmalarıdır. Beyindeki ödül sistemi üzerindeki etkileri maddenin keyif verici özelliğine ve kişinin tekrar tekrar kullanarak bağımlı olmasına neden olur. Bağımlı kişi, yaşadığı olumsuz sonuçlara rağmen, bağımlı olduğu maddeyi kompulsif bir biçimde kullanmayı sürdürür[1,2]

Son 50 yılda depresyon, şizofreni gibi hastalıkların farmakolojik tedavisinde önemli gelişmeler olmuş ve bu hastalıkların tedavisinde etkili onlarca farmakolojik ajan piyasaya çıkmıştır.[3] Bağımlılık psikofarmakolojisindeki gelişmeler ise psikiyatrinin diğer alanlarına göre daha yavaş bir seyir göstermiştir. Ancak alkol ve madde bağımlılığının nörobiyolojisi konusunda bilgilerimiz arttıkça tedavi seçenekleri de paralel olarak artış göstermektedir. Nörotransmitter ve reseptör düzeyinde artan bilgiler ışığında, özellikle istek ve nükslerin önlenmesi konusunda son dönemlerde pek çok çalışma yapılmakta, tedavi arayışları devam etmektedir.[4]

Bu yazının amacı alkol ve madde bağımlılığı psikofarmakolojisinde mevcut tedavi seçeneklerini ve geliştirme aşamasında olan ilaçların kısaca gözden geçirilmesidir.

Alkol Bağımlılığı Tedavisinde Kullanılan Mevcut İlaçlar

Disülfiram

Alkol bağımlılığı tedavisinde ilk kullanıma giren ve 1951 yılında bu alanda ilk FDA (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi – U.S. Food and Drug Administration) onayı alan ilaç olma özelliğine sahiptir. Alkol metabolizmasında yer alan aldehit dehidrogenaz enzimini geri dönüşümsüz bloke ederek toksik bir ara

metabolit olan asetaldehit birikimine neden olur.[1] Yüz kızarması, bulantı, kusma, taşikardi, hipotansiyon gibi belirtilerle giden, hayatı tehdit edebilen asetaldehit entoksikasyonuna yol açar.[1,2,5] Atılımının zayıf olması sebebiyle alımından 1–2 hafta sonra bile “disülfiram reaksiyonu” görülebilir.[1,2] Disülfiram alkolün olumsuz etkilerine karşı kişinin duyarlılığını artırmakta, olumsuz pekiştirici etki yapmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastanın en az 12 saattir alkol almıyor olması gereklidir.[2,5] Ciddi reaksiyonlarda; akut miyokard infarktüsü, solunum depresyonu, psikoz, deliryum ve hatta ani ölümler görülebilirken; bazı alkol bağımlısı ve beraberinde major depresyon tanısı olan hastalarda disülfiramın özkıyım amaçlı da alkolle birlikte alındığına dair olgu sunumları mevcuttur.[5-10]

Disülfiram ayrıca, dopamin β hidroksilazı inhibe ederek, katekolamin metabolizmasını da etkiler. Dopaminin noradrenaline dönüşümünü önlemekte ve böylece dolaşımında noradrenalin azalırken beyinde dopamin artışına neden olmaktadır.[11] Disülfiram kullanımı ile nadiren görülebilen psikoz vakaları bu etkiye dayandırılmaktadır.[11] Tam da bu etkiden yola çıkarak son yıllarda disülfiramın başka bir alanda kullanımının yolu açılmıştır. Gossop ve arkadaşları alkol kullanımında disülfiramın etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında ilginç bir şekilde alkolle birlikte kokain kullanan hastaların kokain kullanmaktan vazgeçtiklerini saptamışlardır.[12] Araştırmalarında kokain kullanıldığında kokainin nöronlardan katekolamin deşarjı yapıp, intersinaptik aralıkta aşırı dopamin ortaya çıkardığı için, disülfiram ile birlikte kullanıldığında hem intersinaptik aralıkta dopamin arttığından hem de disülfiram sebebiyle artan dopaminin yıkılmaması sonucu intersinaptik aralıkta aşırı miktarda dopamin biriktiğini belirlemişlerdir. Bunun sonucunda hastalarda anksiyete, hipertansiyon gibi belirtiler ortaya çıktığı ve hastaların kokain kullanmaktan zevk alamadığı saptanmıştır. Pani ve arkadaşları ise yaptıkları Cochrane meta analizinde henüz kokain bağımlılığında disülfiram için yeterli kanıt bulunmamakla birlikte şu ana kadarki sonuçların genel olarak olumlu olduğunu bildirmişlerdir.[13]

Naltrekson

Alkol bağımlılığında nüksü önleme tedavisinde 1996 yılında FDA onayı alan naltrekson, opiyat reseptörlerine yüksek afinite gösteren yarışmalı opiyat antagonistidir. Endorfin reseptörlerini bloke ederek alkolün yarattığı hoşnutluğu, olumlu pekiştirici etkiyi ve alkol isteğini azaltır, tiksindirici yani olumsuz pekiştirici etkileri artırır.[14,15]

Yapılan çalışmalarda aşermeyi yani içme özlemini ve nüksü azalttığı, ayık kalınan gün sayısını ise plaseboya göre anlamlı oranda arttırdığı bulunmuştur.[16] Naltrekson ve akamprosatin karşılaştırıldığı pek çok çalışmada ise sonuçlar genellikle akamprosata ve naltreksonun tek başına kullanımlarının plaseboya göre daha etkili olduğu, naltrekson kullananlarda nüks oranlarının daha az olduğu, iki ilacın birlikte kullanımının ise plasebo ve akamprosata göre daha etkin olduğu fakat naltreksona üstünlüğü olmadığı yönündedir. Bazı çalışmalarda ise iki ilacın birbirine üstünlükleri olmadığı yönünde veriler elde edilmiştir.[16-18]

Naltreksonla yapılan çalışmaların bir diğer önemli bulgusu ise ilacın farmakogenetik etkilerinin kişiler arası büyük farklılıklar gösterdiği. Ray ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, naltreksonun opiyat reseptör 1 geninin A118G polimorfizminin A aleline sahip olanlarda etkisizken, G aleline sahip olanlarda etkili olduğunu bildirmişlerdir.[19] Bu bulgu genetik farklılıkların ilacın etkisini nasıl etkileyebileceğini göstermesi açısından da oldukça önemlidir.

Naltreksonun uzun etkili formunun da devreye girmesi ardından bu ilaç bağımlılığın uzun dönem tedavisi konusunda yeni bir tedavi seçeneği olmuştur. Naltreksonun depo formu, ayda bir intramüsküler olarak, daha sıklıkla ilaç uyumu bozuk hastalarda tercih edilmektedir. Yan etki profili oral forma göre daha az bulunmuştur. Depo formun etkinliği plasebodan üstün bulunurken oral forma üstünlüğü saptanmamıştır.[20]

Akamprosata

Kalsiyum asetilhomotaurinat yapısında, merkezi sinir sisteminde inhibitör etkiye sahip olan taurin nörotransmitterinin yapısal bir analogudur.[21] Alkol bağımlılığı için FDA onayını 2004 yılında almıştır. Yapısı kan beyin bariyerini geçmesine olanak sağlar. NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör modülatörü olarak kabul edilir. Glutamat gibi eksitatörlerin işlevini antagonize ederken, inhibitör etkili gamma aminobütirik asitin (GABA) işlevini ise uyarır. Bu yolla glutamat ile GABA arasındaki dengeyi sağlar ve sonuçta istemli alkol alımını azaltır.[21]

Akamprosata çalışmalarda ayık kalınan gün sayısını artırmada ve nüksü önlemede plaseboya üstün bulunmuştur.[22] Disülfiramla kombinasyonunun güvenli olduğu ve kolay tolere edildiğine ve ayrı ayrı kullanımlarına göre daha etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Naltreksonla kombine kullanımının ise yine kolay tolere edildiği ve tek başına kullanımına göre daha etkili olduğu

saptanmıştır. Naltrekson ile karşılaştırıldığı çalışmalarda ise ilk alkol alınan gün açısından aralarında fark bulunmazken 1 yıllık takip sonunda nüks açısından naltrekson daha etkin bulunmuştur.[22]

Opiyat Bağımlılığı Tedavisinde Kullanılan Mevcut İlaçlar

Metadon

Opiyat reseptör agonistidir, opiyat bağımlılığında “yerini tutucu” olarak kullanılır.[23]Bağımlılık ve kötüye kullanım potansiyeli vardır, fakat aşermenin daha az olması, minimal tolerans gelişimi ve daha az kompulsif kullanım gibi avantajlara sahiptir.[24] Ülkemizde bulunmayan metadon, yurtdışında ayakta veya yatan hastalarda kullanılmaktadır. Uygulanması sırasında günlük kullanılan opioid dozuna göre (eroïn, meperidin, morfin) eşdeğer metadon dozunun hesaplanması gerekmektedir.[23-25]

LAAM (Levo α asetilmetadol)

Madde bağımlılığı tedavisinde 1993 yılında FDA onayı almış, metadon benzeri, opiyat agonistidir. Etki süresinin uzun olması sebebiyle haftada 3 kez kullanılması yeterlidir. Kardiyak ritim sorunları, QT uzaması gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmıştır. Ülkemizde bulunmayan LAAM yurtdışında belirli merkezlerde metadona göre daha az olsa da kullanılmaktadır.[23,24]

Naltrekson

Alkol bağımlılığı tedavisinde de kullanılan bu ajan μ opiyat reseptörlerine 100 kat güçlü yapıştır.[23] Olumlu pekiştirici etkilerin ortaya çıkmasını engeller ve maddenin etkisi yaşanmaz. Etkisine tolerans gelişmez, bağımlılık yapmaz ve yoksunluk belirtilerine yol açmaz. Opiyat bağımlılığında alkol bağımlılığında olduğu gibi nüksü önlemede kullanılır. İlacın kullanımına hasta opiyattan tamamen arandıktan sonra başlanmalıdır aksi takdirde şiddetli kesilme belirtilerine neden olur. Naltrekson alan hastaların opioidle ilişkili belirtilerin varlığında tahminen bilinç düzeyinde opioid etkilerini yaşamalarının mümkün olmayacağını bildikleri için daha az madde tutkusu yaşadıklarına dair gözlemler bulunmaktadır. [23,24]

Buprenorfin

Parsiyel opiyat agonisti [μ , kappa reseptörleri] olan bu ajan düşük dozda metadon benzeri etki, yüksek dozda ise naltrekson benzeri etki göstermekte-

dir.[23,24] Opiyat bağımlılığı tedavisinde 2002 yılında FDA onayı almıştır. Metadona göre daha güvenli profili, uzun etkisi ile opiyat detoksifikasyon ve idame tedavisinde tercih edilmektedir.[25]

Buprenorfin ve Nalokson

Parsiyel opiyat agonisti olan buprenorfin ve opiyat reseptör antagonisti olan naloksonun çeşitli oranda birleşimidir. İçeriğindeki nalokson sayesinde kötüye kullanım riski oldukça azdır. Plaseboya oranla opiyatlara duyulan isteği anlamlı oranda azaltır. Opiyat reseptörlerine afinitesi yüksek olduğu için reseptörlere bağlanır, yapısı gereği çekilme belirtilerini kesecek kadar sınırlı agonistik etki gösterirken keyif verici etki ortaya çıkarmaz. Ülkemizde Suboxon adıyla bulunan formunda buprenorfin/nalokson oranı 4/1'dir (2/0.5 ve 8/2 mg'lık sublingual tabletler). İlaç özel kullanım şekliyle Sağlık Bakanlığı AMATEM birimleri çalışanlarınca rapora tabi reçete edilmektedir. [23,24]

Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Nalmefen

Nalmefen, naltrekson gibi opiyat reseptör antagonistidir. Naltreksona göre daha kolay tolere edilebilen bir ajandır, etkinlik bakımından naltreksona üstünlüğü kanıtlanmamıştır.[15,24] Nalmefenin yarı ömrü yaklaşık 10 saattir. Opiyat bağımlısı hastalarda saatler süren yoksunluk belirtileri ortaya çıkabilmesi açısından dikkat edilmelidir.[26] Nalmefen ayrıca opioid aşırı dozun etkilerini geri çevirmek için damar yolu ile de uygulanabilir. Şu anda faz 3 çalışmaları tamamlanmış olup 2012 yılında FDA onayı alabileceği öngörülmektedir. Patolojik kumar oynama ve alışveriş bağımlılığında da etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.[27]

Antidepresan İlaçlar

Antidepresan ilaçlarla yapılan çalışmalar, alkol bağımlılarında eşlik eden depresyon varlığında bu ilaçların tedaviye yardımcı olduğunu, hem depresyonu tedavi ettiğini hem de alkol alımını azaltabildiklerini göstermektedir.[28] Yeterli kanıt olmasa da alkol bağımlılığına depresyonun sık eşlik ediyor olması bu ajanların tedavide kendilerine yer bulabilme şanslarını artırmaktadır. Essitalopram, sitalopram, fluoksetin, tianeptin, sertraline, paroksetin, venlafaksin ile ilgili çalışmalar literatürde mevcuttur.[28-33] Çalışmalarda sıklıkla seçici serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI) %15-20 oranında alkol alma isteğini azalttığı gösterilmiştir. Bir çalışmada sitalopramın içme

isteğini azalttığı bulunurken, bir diğer çalışmada fluoksetin etkisiz bulunmuştur.[32] Sosyal anksiyete bozukluğu ve alkol bağımlılığı olan hastalarda paroksetin alkol seyrini düzeltmiş ve sosyal anksiyete belirtilerini azaltmıştır. Çalışmalarda paroksetinin içilen gün oranını değiştirmede ise plasebodan farklı olmadığı bulunmuştur.[33]

Buspiron, Ondansetron ve Ritanserin

Buspiron, serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT₂ reseptör parsiyel agonisti ve dopamin reseptör antagonistidir.[32,34] Etkisinin anksiyeteyi azaltmasına bağlı olduğu düşünülmekte böylece alkol alma dürtüsünü azalttığı öngörülmektedir. Ondansetron, serotonin 5-HT₃ reseptör antagonistidir ve dopamini bloke ederek alkol alımını azalttığı gösterilmiştir.[35] Alkol alınan gün sayısında, alkol miktarında ve aşermede azalma sağladığı gösterilmiştir. Ritanserin, serotonin 5-HT₂ reseptör antagonistidir. Yapılan çalışmalarda özellikle ondansetron ile ilgili umut verici sonuçlar bulunmuştur. Buspiron bazı çalışmalarda etkili iken bazı çalışmalarda plasebo ile eşit bulunmuş; ritanserinin ise etkisi gösterilememiştir.[32,34,35]

Antipsikotik İlaçlar

Tipik antipsikotikler madde bağımlılıklarından kaynaklanan psikotik belirtileri yatıştırdıkları halde, bu hastalarda madde kullanım sıklığı yan etkiler nedeniyle artabilmektedir.[36] Alkol bağımlılığı tedavisinde antipsikotiklerin kullanımına ilişkin olanzapin, klozapin, ketiyapin ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda şizofreni ve şizoafektif bozukluk tanılı hastalarda olanzapin, klozapin tedavilerinin alkol isteğini azalttığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir.[37-39] Ketiyapinin alkol ve madde alımına etkilerini araştıran çalışmalar öncelikle bipolar ve şizofreni tanılarının eşlik ettiği hasta popülasyonlarında yapılmıştır. Ketiyapin alkol bağımlılığında ayık kalınan gün sayısı ile ilişkili bulunmuş, anksiyete, depresyon ve aşermeyi azalttığı gösterilmiştir. Opiyat kesilmesi sırasında ketiyapin kullanımının, opiyat yoksunluk belirtilerinin kaybolmasına yardımcı olduğu ve iyi tolere edildiği saptanmıştır. Sadece madde kullanım bozukluğu olan hastalarda madde kullanımını artırdığı yönünde bulgulara sahip çalışmalara da rastlanmaktadır. Diğer yandan literatürde ketiyapinin kötüye kullanımı ve bağımlılık riski ile ilgili vakaların ise git-tikçe arttığı izlenmektedir.[36,40,41] Wiesbeck ve arkadaşlarının [39] çalışmasında ise beklentinin aksine flupentiksölün alkol bağımlılığında nüksü arttırdığı sonucu bulunmuştur. Alkol bağımlılığı tedavisinde en umut verici

antipsikotik ajan ise aripiprazol gibi gözükmektedir. Bir parsiyel dopamin agonisti olan aripiprazolün, naltreksonla karşılaştırıldığı bir çalışmada, alkol kullanımını ve aşermeyi azaltmada naltrekson kadar etkili olduğu bildirilmiştir.[42]. Araştırmacılar, aripiprazolün parsiyel agonist etkiyle beyin ödüllendirme sistemi ve aşermeyi etkileyerek alkol tedavisinde faydalı olduğunu, yalnız kesin sonuçlar için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir.[43]. Erdoğan ve Yurteri'nin çalışmasında D2 parsiyel agonistlerinin stimulanlar, opiyat, kokain ve nikotinin kötüye kullanımı ve bağımlılığı tedavisinde kullanımından yola çıkarak yaptıkları çalışmada uçucu madde kullanım bozukluğu olan ve tedavide aripiprazol kullanan vakalar incelenmiştir. Tanımlanan yedi olguda aripiprazol tedavisi sonrası psikiyatrik belirtiler üzerinde kontrol sağlanmasının yanında madde kullanımının sıklığının azaldığı tespit edilmiştir. [44]

Antiepileptik İlaçlar

Antiepileptik ilaçların alkol bağımlılığında sıklıkla arındırma tedavisinde, yoksunluk belirtileri ve epileptik nöbetler için kullanıldığı bilinmektedir.[45] Uzun dönemde ise karbamazepin, okskarbazepin, valproat, topiramet, lamotrijin tedavileri araştırılmıştır. Bu ajanlar içinde umut verici ve daha yaygın kullanımı olan topiramattır. Topiramet GABA'ya bağlı klor kanallarını açarak bir taraftan GABA aktivasyonunu artırır, diğer taraftan ise AMPA [quisgualat] ve kainat reseptörlerini inhibe ederek glutamatın etkilerini antagonize eder. Bu sayede alkol miktarını ve aşermeyi azaltıcı, ayık kalınan gün sayısını artırıcı etkileri saptanmıştır. Topiramatin 25mg ve 50mg tabletleri vardır. Hedef doz yavaş yavaş artırılarak 200mg/gündür. Topiramata bağlı gözlenen en önemli yan etkiler kilo kaybı, paresteziler ve bilişsel bozukluklardır.[45] Tedavi kılavuzlarında yeri olmasına rağmen bu alanda henüz FDA onayı almamıştır. Bipolar bozukluğu olan hastalarda ise valproat ve lamotrijinin alkol isteğini ve alımını azalttığına dair veriler elde edilmiştir.[45-47] Topiramatin alkol dışı madde bağımlılığı tedavisinde de nüksü önlemede kullanımına ilişkin çalışmalar vardır.[48]

GABAerjik İlaçlar

GABA ve gabapentin alkol bağımlılığı tedavisinde, özellikle yoksunluk döneminde gelecekte kullanımları söz konusu olabilecek ajanlardır.[28,48] GABAerjik ilaçlardan gama-vinil GABA ve tiagabin madde bağımlılığında

nüksü önleme tedavisinde araştırılan ilaçlardandır, gelecekte bu alanda kullanımları söz konusu olabilir.[48]

Aprepitant, N-asetilsistein

NK1 (nörokinin) reseptör antagonisti olan aprepitant kokain bağımlılığında, nüksü ve aşermeyi önlemede, kokainin keyif verici etkilerini azaltmada gelecekte kullanımı olabilecek bir ilaçtır.[48] Nükleus akumbensteki düşük hücre dışı glutamat seviyelerinin kronik kokain kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. N-asetilsisteinin ise hücre dışı glutamat seviyelerini artırabileceği varsayımı ile kokain bağımlılığında nüksü önlemede kullanılabileceği araştırılmaktadır.[48]

İbogain

Orta Afrika'da yetişen "Tabernathe iboga" bitkisinden elde edilen bir alkaloidtir.[49] Etkisini, 5HT_{2A} ve 5HT₃ reseptörlerine agonist, NMDA reseptörüne antagonist ve μ ve kappa opioid reseptörlerine agonist etki yaparak göstermektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle opioid yoksunluğunda etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak QT uzaması ve bradikardi gibi yan etkilere sebep olması bir ilaç olarak piyasaya çıkma ihtimalini azaltmaktadır.[49]

İmmünoterapiler

İmmünoterapiler, aşılarda (aktif immünizasyon) ve monoklonal antikorlar (pasif immünizasyon) olarak ikiye ayrılmaktadır. İmmünoterapiler madde bağımlılığında özellikle nüksleri önleme tedavileri alanında öne çıkmaktadır. Gerek aşılarda gerekse monoklonal antikorlar etkilerini, oldukça büyük moleküller olmaları nedeniyle maddeyle kompleks oluşturup maddenin kan-beyin bariyerini geçmesini, dolayısıyla merkezi sinir sisteminde etkisini göstermesini önleyerek ortaya koymaktadır. Bu tedavilerle planlanan hedefler, bağımlılık gelişimini önlemek, maddeden uzak kalmayı sağlamak ve nüksü önlemektir. Günümüzde sadece opioid bağımlılığında metadon, buprenorfin, naltrekson gibi FDA onayı almış tedaviler varken diğer madde bağımlılıkları için onay almış tedaviler bulunmamaktadır. Bu alandaki boşluğu gelecekte immünoterapiler doldurabilir, bu konuda son yıllarda yapılmış pek çok çalışma vardır. Yakın gelecekte kokain aşılarının kullanıma girebilmesi için klinik çalışmalar devam etmektedir.[50-53] Yapılan bir klinik çalışmada kokain aşısı kullananların %38'inde madde kullanımının azaldığı bildirilmiştir.[53] Bu

çalışmada deneklerin kokainden tamamen uzak kalmaları sağlanmamış olmakla birlikte, sosyal işlevselliklerinde artışın belirgin olduğu vurgulanmıştır.

Epigenetik Tedaviler ve Nanoteknolojinin Kullanımı

DNA kodunda herhangi bir değişiklik olmaksızın metilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon gibi düzeneklerle gen aktivitesinin değişmesine epigenetik denmektedir.[54] Çalışmalarda DNA metilasyonunda artışın alkol bağımlılığı ve aşırma ile ilişkili olduğu, DNA metilasyonunun alkol dehidrogenaz geninin ekspresyonunu etkilediği, insanlarda epigenetik düzeneklerin bağımlılık gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir.[55] Epigenetik ilaç geliştirme çalışmaları tıbbın her alanında devam etmektedir. Bu çalışmaların meyveleri bazı kanser türlerinde alınmış, epigenetik mekanizmalar üzerinden etki eden vorinostat gibi ilaçlar kullanıma girmiştir.[56] Genetik çalışmalardan elde edilen veriler alkol bağımlılığı için de uygun farmakolojik tedaviyi seçmede yol gösterici olabilir.[55] Bağımlılık alanında henüz onay almış epigenetik bir ilaç olmakla birlikte çok sayıda ilacın araştırma geliştirme faaliyetleri devam etmektedir.[57] Yine nanoteknolojinin kullanımı da bağımlılık tedavisinin geleceğinde bir diğer önemli umut kaynağı olmuştur. Nanoteknoloji sayesinde gen terapileri ile bağımlılık tedavisinde yapılan az sayıda çalışmadan olumlu sonuçlar alınmıştır.[58]

Sonuç

Alkol ve madde bağımlılığı konusunda pek çok tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Özellikle nükslerin önlenmesi önemli bir sorundur ve son yıllarda atılan adımlar, yeni gelişmeler sıklıkla bu alanda yapılmaktadır. İmmünoterapiler, epigenetik tedaviler ve nanoteknolojinin kullanımı nükslerin önlenmesi konusunda fazla seçeneğimizin olmadığı madde bağımlılığında yakın gelecekte kullanıma girebilecek umut verici tedavilerdir.

Kaynaklar

1. Işık E. Erişkinlerde klinik psikofarmakoloji. In Güncel Temel ve Klinik Psikofarmakoloji. (Eds E Işık, T Uzbay): 337-359. İstanbul, Golden Medya Baskı, 2009.
2. Uluğ B. Alkol kullanımı ile ilişkili bozukluklar. In Psikiyatri Temel Kitabı (Eds C Güleç, E Köroğlu): 161-172. Ankara, HYB Basım Yayın, 2007.
3. López-Muñoz F, Alamo C, Rubio G, Cuenca E. Half a century since the clinical introduction of chlorpromazine and the birth of modern psychopharmacology. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004; 28:205-208.

4. Arıkan Z. Alkol ve madde bağımlılığında tedavi ve genel ilkeleri. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel* 2010; 3(1):28-38.
5. İnanlı İÇ, Eren İ. Alkol bağımlılığının nörobiyolojisi ve uzun dönem ilaç tedavisinde yenilikler. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar* 2007; 1(1):17-28.
6. Tayyareci Y, Acael E. Acute myocardial infarction associated with disulfiram-alcohol interaction. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009; 37:48-50.
7. Jeronimo A, Meira C, Amaro A, Campello GC, Granja C. Cardiogenic shock caused by disulfiram. *Arq Bras Cardiol* 2009; 92(3):e16-18.
8. Mirsal H, Yalug I, Tan D, Stern TA, Kalyoncu A, Pektas O et al. Delirium-associated disulfiram and ethanol interactions. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7:235-237.
9. Huffman JC, Stern TA. Disulfiram use in an elderly man with alcoholism and heart disease: a discussion. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003; 5:41-44.
10. Williams SH. Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician* 2005; 72:1775-1780.
11. Nasrallah H. Vulnerability to disulfiram psychosis. *West J Med* 1979; 130:575-577.
12. Gossop M, Carroll KM. Disulfiram, cocaine, and alcohol: two outcomes for the price of one? *Alcohol Alcohol* 2006; 41:119-120.
13. Pani PP, Trogu E, Vacca R, Amato L, Vecchi S, Davoli M. Disulfiram for the treatment of cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD007024.
14. Collins GB, McAllister MS, Adury K. Drug adjuncts for treating alcohol dependence. *Cleve Clin J Med* 2006; 73:641-656.
15. Graham R, Wodak AD, Whelan G. New pharmacotherapies for alcohol dependence. *Med J Aust* 2002; 177:103-107.
16. Wright TM, Myrick H. Acamprosate: a new tool in the battle against alcohol dependence. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2:445-453.
17. Kiefer F, Wiedemann K. Combined therapy: what does acamprosate and naltrexone combination tell us? *Alcohol Alcohol* 2004; 39:542-547.
18. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R et al. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:92-99.
19. Ray LA, Hutchison KE. Effects of naltrexone on alcohol sensitivity and genetic moderators of medication response: a double-blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1069-1077.
20. Johnson B. Naltrexone long-acting formulation in the treatment of alcohol dependence. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3:741-749.
21. Baltier DA, Andrade AG. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. *Rev Bras Psiquiatr* 2003; 25:156-159.
22. Mason BJ, Heyser CJ. Acamprosate: a prototypic neuromodulator in the treatment of alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9:23-32.
23. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect* 2002; 1:13-20.
24. Ross S, Peselow E. Pharmacotherapy of addictive disorders. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32:277-289.

25. Tellioglu T. Buprenorphine: a new alternative in the treatment of opioid addiction. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20:261-265.
26. Altınyazar V. Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:532-571.
27. Soyka M, Rösner S. Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence: a critical review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1:280-291.
28. Patel KH. Pharmacologic management of alcohol dependence. *US Pharmacist* 2009; 34:1-4.
29. Graham K, Massak A. Alcohol consumption and the use of antidepressants. *CMAJ* 2007; 176:633-637.
30. Muhonen LH, Lahti J, Sinclair D, Lönnqvist J, Alho H.. Treatment of alcohol dependence in patients with co-morbid major depressive disorder-predictors for the outcomes with memantine and escitalopram medication. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2008; 3:20.
31. Garcia-Portilla MP, Bascaran MT, Saiz PA, Mateos M, González-Quirós M, Pérez P et al. Effectiveness of venlafaxine in the treatment of alcohol dependence with comorbid depression. *Actas Esp Psiquiatr* 2004; 33:41-45.
32. Güveli H, Saatçioğlu Ö. Alkol bağımlılığında içme isteği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2008; 18:140-152.
33. Evren C. Sosyal anksiyete bozukluğu ve alkol kullanım bozuklukları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:473-515.
34. Kenna GA. Medications acting on the serotonergic system for the treatment of alcohol dependent patients. *Curr Pharm Des* 2010; 16:2126-2135.
35. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, ve ark. Ondansetron reduces the craving of biologically predisposed alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 160:408-413.
36. Boztaş MH, Arısoy Ö. Uçucu madde bağımlılığı ve tıbbi sonuçları. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2010; 2:516-531.
37. Hutchison KE, Ray L, Sandman E, Rutter MC, Peters A, Davidson D et al. The effect of olanzapine on craving and alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:1310-1317.
38. Azorin JM, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6:37-46.
39. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupenthixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol Alcohol* 2001; 36:329-334.
40. Evren C, Karatepe HT, Aydın A, Dalbudak E, Çakmak D. Alkol/madde bağımlılıklarında ketiapinin etkisi ve kötüye kullanımı: olgu serisi ve gözden geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009; 19:148-154.
41. Erdoğan S. Madde kullanım bozukluklarında ketiapinin yeri, kötüye kullanım ve bağımlılık olasılığı: bir gözden geçirme. *Turk Psikiyatri Derg* 2010; 21:167-175.
42. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. Naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009; 23:123-129.

43. Wang LL, Yang AK, He SM, Liang J, Zhou ZW, Li Y et al. Identification of molecular targets associated with ethanol toxicity and implications in drug development. *Curr Pharm Des* 2010; 16:1313-1355.
44. Erdoğan A, Yurteri N. Aripiprazole treatment in the adolescent patients with inhalants use disorders and conduct disorder: a retrospective case analysis. *Yeni Symposium* 2010; 48:229-233.
45. Miranda JFF, Gonzalez PAM, Perez MM, Díaz González T, Cienfuegos EG, Díaz MJA et al.. Topiramate as add-on therapy in non-respondent alcohol dependant patients: a 12 month follow-up study. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35:236-242.
46. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1641-1651.
47. Rubio G, Lopez-Munoz F, Alamo C. Effects of lamotrigine in patients with bipolar disorder and alcohol dependence. *Bipolar Disord* 2006; 8:289-293.
48. Kampman KM. New medications for the treatment of cocaine dependence. *Ann Ist Super Sanita* 2009; 45:109-115.
49. Maciulaitis R, Kontrimaviciute V, Bressolle FM, Briedis V. Ibogaine, an anti-addictive drug: pharmacology and time to go further in development. A narrative review. *Hum Exp Toxicol* 2008; 27:181-194.
50. Montoya ID. Immunotherapies for drug addictions. *Adicciones* 2008; 20:111-116.
51. Gentry WB, Rüedi-Bettschen D, Owens SM. Development of active and passive human vaccines to treat methamphetamine addiction. *Hum Vaccin* 2009; 5:206-213.
52. Moreno AY, Janda KD. Immunopharmacotherapy: vaccination strategies as a treatment for drug abuse and dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92:199-205.
53. Orson FM, Kinsey BM, Singh RAK, Wu Y, Kosten TR. Vaccines for cocaine abuse. *Hum Vaccin* 2009; 5:194-199.
54. Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8:355-367.
55. Şengül C, Herken H. Genetikten epigenetiğe alkol bağımlılığı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2009; 10:239-245.
56. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:5459-5468.
57. Ptak C, Petronis A. Epigenetic approaches to psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12:25-35.
58. Bonoiu AC, Mahajan SD, Ding H, Roy I, Yong KT, Kumar R et al. Nanotechnology approach for drug addiction therapy: gene silencing using delivery of gold nanorod-siRNA nanoplex in dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:5546-5550.

Tuğçe Toker Uğurlu, Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli; **Ceyhan Balı Şengül**, Uzm.Dr., Denizli Devlet Hastanesi, Denizli; **Cem Şengül**, Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli

Yazışma Adresi/Correspondence: Cem Şengül, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Denizli, Turkey. E-mail: acemsen@gmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no1/

Çevrimiçi yayım / Published online 04 Kasım / November 04, 2011; doi:10.5455/cap.20120403
