

# A heroinaddikció gyógyítása

HOSZTAFI SÁNDOR<sup>1</sup> ÉS FÜRST ZSUZSANNA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem, Farmakológiai és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

A detoxifikálás a heroinaddikció kezelésére olyan opioid szubsztitúció, amikor a rövid hatású euforizáló hatású heroint metadonnal vagy más opioiddal helyettesítjük, melyeknek lényegesen hosszabb ideig tart a hatásuk és gyógyászati szempontból előnyös tulajdonságúak. Az opioid detoxifikálás szerepe megelőzni az akut elvonási tünetek megjelenését és hosszabb időre fenntartani az absztinenciát. A detoxifikálás a kereszt-tolerancia elvén alapul, az addiktív heroint egy másik opioiddal helyettesítjük, majd az utóbbi adagolását fokozatosan nullára csökkentjük. A detoxifikálás önmagában nem hatékony, mivel utókezelés (adrenerg agonisták, clonidin vagy lofexidin) és pszichoszociális gyógymódok alkalmazása szükséges. Az opioid fenntartó kezelések közül a metadon fenntartó kezelés a legjobban elterjedt és az egyik leghatékonyabb kezelés. A metadon fenntartó kezelés során a heroin használat csökken, majd teljesen megszűnik. A kezelés alatt a heroin utáni sóvárgás abbamarad, és nem kell számolni az absztinencia szindrómával. A heroin használattal együttjáró mortalitás és kriminalitás a páciensek esetén jelentősen csökkent, a kezelték egészségi állapota javult, munkát vállaltak, tanulni kezdtek. A fenntartó kezelés hatékonyságát jelzi, hogy csökkennek a heroinisták körében a közös injekciós tűhasználattal terjesztett gyakori fertőző betegségek, mint például a hepatitis vagy az AIDS. A metadonkezelés csak komplex terápiás rendszer részeként alkalmazható, lényeges szerepe van a tanácsadásnak és a szociális rehabilitációnak. Az utóbbi évtizedekben a buprenorfinkezelést (detoxifikálás és fenntartó kezelés) is bevezették és alkalmazzák mint a metadonkezelés alternatíváját. Az opioid antagonisták csökkentik a heroin önadagolását illetve a heroin utáni sóvárgást a detoxifikált addiktok esetében. A naltrexon hosszú hatástartamú kompetitív antagonistája az opioid receptorokon.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2014; 16(3): 127–140)

**Kulcsszavak:** heroinaddikció, detoxifikálás, metadon fenntartó kezelés, buprenorfin, naltrexon

## BEVEZETÉS – A HEROIN

Az ópium legfontosabb alkaloidja a fenantrénvázas morfin. A morfin félszintetikus diacetil-származéka a heroin. A morfinnál lipidoldékonyabb vegyület, az agyba gyorsan bejut. A májban metabolizálódik és morfinná bomlik le, így farmakológiai (gyógyszertani) hatásai, amelyek  $\mu$ -,  $\kappa$ -, és  $\delta$  opioid receptorok közvetítésével jönnek létre, megegyeznek a morfinéval. Az alábbi leírásban a morfinnal kapcsolatos megállapítások érvényesek a heroinra is.

### A legfontosabb gyógyszer-tani hatások

**Fájdalomcsillapító hatás.** A morfin (heroin) rendkívül hatékonyan csillapítja a legkülönbözőbb eredetű és erősségű fájdalmakat. Támadáspontja elsősorban

centrális (agy, illetve spinális). Az opioidok mind a fájdalom tudatosulására (percepciójára), mind az egyénnek a fájdalom által kiváltott reakciójára, a fájdalom affektív komponensére hatnak. A morfin mélyrehatóan megváltoztatja a pszichés állapotot. Csökkenti a szorongást, a fájdalomtól való félelmet.

**Eufória** (gyönyör, mámor, élvezet, öröm, „high”). A fájdalomcsillapító hatású adagok emberen jó közérzetet, kellemes hangulatot okoznak, amely állapot kezdetben nem nehezíti a szellemi munkát, sőt, inkább megkönnyíti a külvilágtól való elszakadást. A morfin-kábulatra gyönyörködtető, színes képzetek jellemzők, majd az eufóriás állapot mély alvásba torkollik („nod” – a fej leesése az álmoságtól). Az eufória feltehetően a limbikus rendszer közvetítésével jön létre. Intravénás (iv) adáskor mind a morfin, mind a heroin az orgazmushoz hasonló érzetet – „abdominális orgaz-

must” – idéz elő. Az eufória kialakulása jelentősen függ a körülményektől. Fájdalommentes állapotokban első ízben alkalmazva eufória helyett kellemetlen diszkomfortérzés (álmoság, apátia, a fizikai aktivitás csökkenése) léphet fel (Füst és mtsai, 2013).

**Szedatív hatás.** A fájdalomcsillapító hatásban szerepet játszik az anxiolitikus (szorongásoldó) valamint altató hatás is. Más centrális depresszánsokkal (altatók, nyugtatók) együtt adva a szedáció fokozódik. A fenantrénvázas származékok, mint például a morfin (heroin) inkább szedálnak, mint a szintetikusak, például a meperidin vagy a fentanil. Amnéziát nem okoznak.

**Légzésdepresszió.** Az agonista típusú opioidok a  $\mu$  receptor közvetítésével gátolják a légzőközpont működését, csökkentik érzékenységét széndioxid – az élettani inger – iránt. Ezért hatásukra a légzésszám és a légzési volumen jelentősen csökken, túladagolásnál a légzésmegállás a halál közvetlen oka. Alkohol, nyugtatók, antipszichotikumok fokozzák ezt a hatást.

**Hányinger, hányás.** A morfin izgatja a *kemoszenzitív triggerzónát* (CTZ, area postrema), vagyis a iv. agykamra fenekén elhelyezkedő, kémiai anyagokra érzékeny receptormezőt, amelynek izgalma reflexesen okoz hányást. Feltehetően ebben *vesztibuláris* faktorok is szerepet játszanak, mivel fekvőbetegeken a terápiás morfinadagok sokkal ritkábban idéznek elő émelygést, mint járóbetegeken. A hánytató hatást emberen már fájdalomcsillapító is adagok kifejtik. A morfinnak ez a mellékhatása igen gyakori: a betegek 40%-ában jelentkezik émelygés és hányás.

**Pupillaszűkítő hatás (miózis).** Az analgetikus hatású opioidok emberen általában szűkítik a pupillát. Más specicsenek (majom, macska) pupillatágulatot (midriázis) okoznak. Mivel ehhez a hatásához nincs hozzászokás, az extrém szűk pupilla („tűhegypupilla”) a morfin túladagolás megbízható tünete.

**Mellkasmerevség.** A nagy törzsizmok tónusát több opioid fokozza. Veszélye abban áll, hogy rontja a légzőizmok működését. Elsősorban erősen lipidoldékony opioidok (fentanil és származékai) gyors, iv. adásakor lép fel. Bár opioid antagonisták gátolják ezt a hatást, ilyenkor az analgetikus hatás is megszűnik.

**Görcsokozó hatás.** A morfin, illetve a hasonló opioidok nagy dózisokban görcsöket okoznak, feltehetően a hippokampális piramidális sejtek izgalma miatt, a GABA-felszabadulás gátlásán keresztül. Gyermekek érzékenyebbek erre a mellékhatásra. Érdekes, hogy a naloxon egyes származékok esetében hatékonyabban (morfin, metadon), míg mások esetében (meperidin) gyengébben gátolja a görcsöket. Az antikonvulzánsok nem mindig hatékonyak.

**Kardiovaszkularis hatások.** Ép keringés mellett a vérnyomás, pulzus, EKG változásai nem jelentősek, különösen fekvő betegen. A morfin deprimálja a vazomotor-központot, gátolja a baroreceptor-reflexeket. Hisztaminfelszabadulást, artéria- és vénatágulatot okoz. Mindezek eredményeképpen enyhén *csökkenti a vérnyomást*. Amikor a légzésdepresszió kifejezett, agyi értágulat és következményes intrakraniális nyomásnövekedés léphet fel. Okozhat orthostaticus *hypotoniát*, amelyhez hozzájárul hisztaminfelszabadító hatása is. A vagusközpont ingerlése miatt *pulzusgyérülést* okozhat.

**Obstipáció (székrekedés).** A morfin az opioid-receptorokban gazdag gasztrointesztinalis rendszer számos helyén (vékony-, és vastagbél) fokozza az izomtónust és csökkenti a bélmotilitást, amely sokszor súlyos obstipációhoz vezethet, amelyhez tolerancia nem alakul ki. Ez a mellékhatás a betegek mintegy 60-90%-ában fordul elő. A hatás elsősorban perifériás (az enterális idegrendszer érintett), de feltételezhetőek centrális komponensek is. A morfin származékok obstipáló hatását hashajtókkal, vagy perifériásan ható opioid antagonistákkal (PAMORA: Peripherally Acting Opioid Antagonist), metilnaltrexon bromiddal, vagy alvimopannal lehet gátolni. A bélmotilitást csökkentő mellékhatást hasznosítják a terápiában, nem bakteriális eredetű hasmenések gátlására egyes – centrális hatásokkal nem rendelkező – morfin származékokat (például *loperamid*, *diphenoxylat*) alkalmaznak.

**Biliáris rendszer.** Morfin hatására nő az epeutakban a nyomás, amely kólikához vezethet. Buprenorfin, meperidin, fentanil kevésbé növelik azt.

**Urogenitális rendszer.** Általában a morfin deprimálja a vese működését, részben azért, mert csökken a vesén átáramló vér mennyisége, részben pedig azért, mert a húgyhólyag simaizomzatának tónusa nő. A szfinkterek görcse, a *vizeletretenció* és a vizelési nehézség morfinmérgezésben katéterezést tehet szükségessé. Morfin hatására a *méh* tónusa csökken, feltehetően mind centrális, mind perifériás mechanizmusok útján. A szülés elhúzódóvá válik.

**Vegyes hatások.** A morfin *hisztaminfelszabadító* hatása következtében a bőr kimelegszik, viszket (pruritus), izzad. Felléphetnek allergiás reakciók (csalánkiütés, eritéma) is. A pruritus naloxonnal gátolható, intraspinalis adásakor is fellép. Morfin (heroin) és meperidin alkalmazásakor törvényszerű, oximorfon, metadon, fentanil adásakor nem. Jelentős hatást gyakorolnak a *hormonháztartásra*, egyes hormonok szintjét növelik, másokét csökkentik. A morfin csökkenti a természetes killer- (NK-) sejtek citolitikus aktivitását és a mitogének okozta limfocitaproliferációt,

így *immunszuppresszív* hatású. Ez magyarázza a fertőzések iránti fogékonyságot krónikus alkalmazásnál (abúzus).

### Túladagolás–mérgezés

Mivel az „utcai” heroin minősége, tisztasága, azaz drogtartalma igen változó, a túladagolás veszélye állandóan fennáll. Hirtelen halált okozhat az iv. alkalmazott illegális heroin anafilaktoid reakciót előidéző ismeretlen szennyezettsége is. Sokszor alkohollal vagy más központi idegrendszeri depresszánszal való kombinálás növeli a mérgezés súlyosságát. A krónikus visszaélőknél a kialakuló jelentős tolerancia ellenére a halál oka rendszerint légzésdepresszió.

*Klinikai tünetek.* A tünetek hányással, fejfájással kezdődnek, kábultság, majd fokozatosan mélyülő narkózis, kóma fejlődik ki. A pupilla szűk, a légzés felületes, igen gyér (2–4/perc), szabálytalan, gyakran a beteg cianotikus. A vérnyomás a légzési elégtelenség fokozódásával progresszíven csökken: ilyenkor a pulzus kicsiny és puha. A testhőmérséklet csökken, a bőr hideg, nyirkos. A szimmetrikusan szűk pupilla súlyos hipoxia esetén dilatálhat. A vázizmok lazák, az állízület relaxált, a nyelv hátracsúszhat. Ha túléltek a betegek, a felgyógyulás lassú. A halált a 6–12 óra alatt kifejlődő légzésbénulás okozza. Ha ezt elhárítjuk, akkor tüdőgyulladás, tüdőödéma fenyeget (Horváth és mtsai, 2013).

A heroin- (morfin-) *túladagolás jellegzetes triádsa:*

- Eszméletvesztés (kóma).
- Légzésdepresszió.
- Extrém miózis („tűhegy” pupilla).

### A krónikus alkalmazás következményei

*Abúzus.* Kábítószeres nem orvosi célú, folyamatos önadagolása, visszaélés. Az ópioidok krónikus adagolásának mindenkori veszélye a *pszichés és fizikális dependencia* (függőség) kialakulása, a hatások gyengülése (tolerancia) miatt fokozatosan emelkedő, nagy dózisok bevitele. Ezek együttes fennállása súlyos állapot, melyet meghatározott kritériumok fennállása esetén, nemzetközi definíciók alapján *addikciónak* nevezünk.

A heroin folyamatos bevitelekor krónikus mérgezésre jellemző tünetek alakulnak ki. A beteg fokozatosan leromlik. Bőre halványsárga színű, száraz, petyhüdt és korpázó lesz. Mindenütt tűszúrások és a számtalan összefolyó injekciós sérülés, fertőzés, gennyedés nyomán hegesedések borítják testét. A haj őszül és csomókban hull. Az emésztőnedvek hi-

ányos termelése étvágytalanságot okoz. Idült bélhurut, tartós székrekedés (időnkénti hasmenés) alakul ki. A pupillák szűkek, a fogak szuvasodnak, a szexuális aktivitás gyengül, majd megszűnik. Végül a beteg csonttá-bőrré soványodva interkurrens betegségben (szepszis stb.) hal meg.

*Tolerancia.* Mind a morfin, mind a morfin típusú természetes, félszintetikus és szintetikus opioid agonisták tartós illetve ismételt adagolása tolerancia kialakulásához vezet, amely igen nagyfokú is lehet. Míg nem toleráns személyeken például 60 mg morfin légzésmegállást okozhat, addig morfintolerancia állapotában előfordulhat, hogy még 2000 mg napi dózis (2–3 óránként adagolva) sem befolyásolja jelentősen a légzési funkciókat, ugyanakkor, amikor az obstipáció és a miózis jelentős mértékű. Ugyanis nem minden hatáshoz alakul ki tolerancia: pl. jelentős az eufória, valamint a fájdalomcsillapító-, légzésdepressziós-, hánytató-, illetve szedatív hatások gyengülése, nem alakul ki azonban tolerancia a miózishoz, obstipációhoz. Megtörténhet, hogy a kábítószer-élvező, aki fokozatosan egyre nagyobb dózisokat szed az élvezet megszerzése céljából, ki van téve olyan toxikus hatásoknak, melyekhez nem alakul ki tolerancia. Igen fontos annak ismerete, hogy az analgetikus, valamint a légzésdepresszív hatáshoz kialakult tolerancia néhány nap alatt elmúlik, így egy korábban „megszokott” dózis halálos légzésbénulást okozhat. *Kereszttolerancia* azonos receptoron ható szerek között alakul ki. Ez elsősorban a  $\mu$ -agonistákra jellemző.

*Dependencia.* Az ópiátok tartós, krónikus adagolása mind pszichés, mind fizikai dependencia kialakulásához veze.

*Fizikális dependencia*  $\mu$ -típusú opioid agonisták tartós adagolásának megszakításakor (absztinencia), vagy antagonistá beadására (precipitáció), pszichés és szomatikus (fizikális), szubjektív és objektív elvonási tünetek lépnek fel (*elvonási v. absztinencia szindróma*). A fizikális dependencia mértéke szoros összefüggést mutat a toleranciával. Az *elvonási tünetegyüttest* rendkívül heves izgatottság, szorongás, félelemérzés, sírás, remegés vezeti be: gyakoriak a dührohámok, a hallucinációk. Feldúlt állapotban a beteg gyilkosságot, öngyilkosságot követhet el. Minél súlyosabb az addikció, annál súlyosabbak az elvonási tünetek. A pszichés tüneteket jellemző szomatikus elvonási tünetek kísérik. A morfin (heroin) elhagyása után 5–6 óra múlva erős *szekréció* indul meg; bő nyáladzás, hasmenés, izzadás, pollúció. Orrfolyás, könnyfolyás, hányás, gyakori ásítás, borzongás (libabőr), hiperventiláció, hipertermia, pupillatágulat, izomfájdalom, görcsök, súlycsökkenés, hemokoncentráció jellemző.

*Pszichés dependencia.* A nemzetközi meghatározások (WHO, DSM-IV) bizonyos kritériumainak fennállásakor beszélhetünk pszichológiai dependenciáról: pl. állandó, kényszerítő vágy (sóvárgás, „craving”, drogkereső magatartás) a drog birtoklására, használatára, a megfelelő önkontroll hiánya a kábítószerelés kezdetét-befejezését, a használat mértékét illetően, a fellépő elvonási tünetek azonos vagy hasonló szerrel csillapításának kényszere, a tolerancia miatt egyre nagyobb mennyiségek bevétele, érdeklődés hiánya a világ (család, tanulás, munka) iránt, s egyre több idő igénye a drog beszerzéséhez, illetve a kijózanodáshoz, a drogozás folytatása a nyilvánvalóan káros testi és szellemi következmények dacára.

## A HEROINADDIKCIÓ GYÓGYSZERES TERÁPIÁJA

### Opiooid agonisták

#### Metadon

Az 1960-as évek elején a heroinaddikciót lényegében bűnözési problémának illetve antiszociális személyiségzavarnak tartották. Az Egyesült Államokban néhány kórházban, mint például Lexingtonban vagy New York város Bellevue kórházában kezeltek kábítószereseket metadonos detoxifikálással, amit pszichiátriai és magatartási gondozás követett. A kúra után azonban a heroinisták 70-90%-a visszaesett, és újra kezdte a heroin önadagolást.

Elvben a legegyszerűbb és legolcsóbb program a heroinisták gyógyítására a méregtelenítés (detoxifikálás) lenne, ha a heroin függőséget leegyszerűsítve csak farmakológiai problémaként kezelnénk. A probléma azonban lényegesen komplexebb. A legtöbb heroinista többször átesik a méregtelenítésen, mint például a gyógyszeres kezelés során, vagy amikor nincs pénze a drogot megvenni, vagy a börtönben nem jut hozzá a kábítószerhez. A detoxifikálás után a visszaesés gyakori, a heroin használatot abbahagyók száma csekély, csupán néhány százalék (O'Connor és Fiellin, 2000; Wodak, 1994). A kezelésre beutalt vagy önként jelentkező kábítószeresek, akik azt szeretnék, hogy a szervezetük drogmentes legyen és megszabaduljanak a tolerancia miatt kialakult magas dózisok használatától, rendszerint nem hagyják abba a heroin önadagolását. A kúra befejezése után amennyiben a beteg elkezd újra használni a heroint, azt tapasztalja, hogy a tolerancia és fizikai dependencia kialakulása sokkal gyorsabb, mint korábban.

#### A metadon farmakológiai tulajdonságai

A metadon szintetikus opiooid származék, kémiai szerkezete eltér a fenantrénvázas morfintól. A morfinhoz viszonyítva kevésbé hatékony, de annál jóval tartósabb hatású fájdalom-csillapító. Legfontosabb hatásai megegyeznek a morfinéval/heroinéval. Ismételt adagolásakor feltehetően a vegyület kumulatív hatása következtében, jelentős szedációval kell számolni. Ekvianalgetikus dózisban a morfinnal azonos mértékű légzésdepressziót okoz. A metadon jól szívódik fel a gyomor-bél traktusból orálisan adható. A többi opiooidhoz hasonlóan gyorsan eltűnik a vérből, elsősorban a tüdő, a vese, a máj és a lép szöveteiben található. A metadon biotranszformációja (Ferrari és mtsai, 2004) főképpen a májban megy végbe és a metabolitok elsősorban a vizelettel ürülnek ki a szervezetből, de jelentős mennyiségű metabolit ürül ki a bélrendszeren keresztül az epében kiválasztódva is. A beadott metadon dózis kevesebb, mint 10%-a változatlan formában ürül ki (O'Connor és Fiellin, 2000; Krantz és Mehler, 2004).

A metadon-klórhidrátot elsősorban orálisan alkalmazzák, emberen a fájdalomcsillapító dózis 2,5-15 mg között van, attól függően, hogy milyen típusú fájdalomról van szó. A metadon-HCl vízben jól oldódik, de az oldat keserű ízű, ezért általában narancslében oldva fogyasztják. A metadon jól adagolható parenterálisan is, bár a szubkután injekció helyi irritációt okozhat.

A metadon mellékhatásai gyakorlatilag azonosak a morfin (heroin) mellékhatásaival: szédülés, izzadás, hányinger, álomosság, hányás, obstipáció, viszketés, stb. léphet fel. A mellékhatások sokkal gyakrabban fordulnak elő orális, mint parenterális adagolásnál.

*Tolerancia.* Amennyiben klinikai vizsgálatban önként vállalkozó morfin-, vagy heroin poszt-addikt egyének napi négy alkalommal szubkután (sc) injekciót kaptak, a tolerancia hamarosan kialakult a fájdalomcsillapító, a miotikus, a szedatív, a légzésdepresszív és a hányingert előidéző hatással szemben. Nem alakul ki tolerancia az obstipációs hatással szemben. Bár a metadon esetében a tolerancia lassabban fejlődik ki, mint a morfin adagolás során, főleg a légzésdepressziót illetően, ez elsősorban a vegyület kumulatív hatásával magyarázható.

*Dependencia.* A metadon addikt viselkedése hasonlít a morfinista/heroinista viselkedéséhez. A metadon hirtelen megvonása vagy opiooid antagonistá (pl. naloxon) beadása elvonási tüneteket vált ki (fizikai dependencia). Ha posztaddikt egyének 10-20 mg metadont kaptak sc. injekcióban, eufória megjelenését tapasztalták, amelynek a hatástartama hosszabb volt, mint amelyet a morfin/heroin idézett elő.

A metadon ezen tulajdonságai miatt szignifikáns abúzuspotenciállal rendelkezik, azaz sok kábítószeres a morfin vagy heroin helyett használja.

#### *Detoxifikálás metadonnal*

A metadon gyógyászati alkalmazása a heroinaddikció kezelésében azon alapul, hogy a metadon, mint tartós hatású  $\mu$ -opioid agonista elfoglalja a receptorokat, így a heroin hatását kivédi (blokkolja), azaz jelenlétében a heroin eufória nem alakul ki (Kreek 2000; Lobmaier és mtsai, 2010; Veilleux és mtsai, 2010). A metadon és más opioidok között kereszt-tolerancia áll fenn. Lényeges szempont, hogy a metadon orálisan adható, hatása hosszantartó, és a krónikus adagolás során a kábítószeres állapota testileg nem romlik, sőt javulás tapasztalható, a fiziológiai funkciók normalizálódnak. A metadon nagyobb dózisokban csökkenti, vagy megszünteti a heroin utáni sóvárgást (heroin-éhség), amely utóbbi időzű el a méregtelenítésen átesett, drogmentessé váló betegek visszaesését, az önadagolás újrakezdését. A metadonnal kezelt páciensek jól érzik magukat, viselkedésük normális és fizikai állapotuk jó, annak ellenére, hogy tulajdonképpen addiktnek tekinthetők. A detoxifikálás lényegében egy rövid ideig tartó drogmentesítés. A heroinista elvonási tünetei enyhülnek, mivel a metadon képes helyettesíteni (szubsztituálni) a heroint. A beteg metadont kap tablettában, amit narancslében oldanak. A kúra járóbeteg rendelésen történik, ahol a betegnek naponta kell jelentkezni, a tablettát a nővér, vagy a szociális gondozó jelenlétében kell bevenni, minden nap vizeletmintát leadni, annak ellenőrzésére, hogy a kezelés alatt folytatódott-e a heroin használat. Ha a beteg állapota stabilizálódott, és a heroin önadagolása megszűnt, a dózist lassan csökkentik. A metadon dózisának fokozatos csökkentésekor és elvonásakor jelentkező tünetek sokkal enyhébbek, mint a heroin elvonásakor (Krantz és Mehler, 2004; Gonzalez és mtsai, 2002). A csökkentés mértéke, a dozírozás és a kezelés időtartama függ az egyéntől, az addikció súlyosságától. Kevésbé súlyos esetben a detoxifikálás néhány hétig tart, de akár 4-8 hónapig is elhúzódhat.

#### *Metadon fenntartó terápia*

A metadon fenntartó terápiát V.P. Dole és M. Nyswander a New York-i Rockefeller Egyetemen javasolták először a heroinisták kezelésére az 1960-as évek közepén. Dole és Nyswander kábítószeres egyéneknek vizsgálták a morfin és heroin metabolizmusát. A vizsgálatok végén az elvonási tünetek jelentkezését metadonnal akadályozták meg. A metadon dózis emelésekor azt tapasztalták, hogy az idült heroinisták

(hard-core addicts) állapota jelentősen javult, nem tapasztaltak visszaesést illetve drogkereső magatartást. Ezen eredmények alapján kezdték el célzottan a klinikai vizsgálatokat (Joseph és mtsai, 2000; Kreek, 1996a; Kreek, 2000). A klinikai vizsgálatok tapasztalatai azt mutatták, hogy nagy metadon dózisok alkalmazása drámai eredményekhez vezet: a kezelték jelentős részénél eltűnik a heroinéhség, a heroin utáni sóvárgás. Azok a heroinisták, akik részt vettek metadonos detoxifikáló kezelésben, arról számoltak be, hogy bár az elvonási tünetek nem jelentkeztek, az elviselhetetlen drogéhség miatt gyorsan visszaesőkkel váltak. Ez különösen emocionális stressz esetén következett be. A metadon fenntartó kezelésben résztvevő betegek viszont nem estek vissza akkor sem, ha találkoztak heroinista társaikkal, vagy látták őket, hogy a heroin injekciót beadják maguknak. Optimális esetben a metadonnal kezelt beteg nem gondol a heroinra, életének középpontjában nem a heroin folytonos beszerzése és beadása áll. Nem kell tehát számolni a drogkereső magatartással.

Amennyiben a heroinista a metadon fenntartó dózisát (60-120 mg/nap) kapja, az iv. beadott heroinnak semmi hatását nem tapasztalja, nincs eufóriás, azaz a továbbcszedést megerősítő hatás, ezért az önadagolást abbahagyja. A napi 60-120 mg adagolásakor tolerancia alakul ki a metadon euforizáló, szedatív és fájdalomcsillapító hatásával szemben. Fontos megemlíteni, hogy a metadon kb. 24 óráig akadályozza meg az elvonási tünetek kialakulását, ezért napi adagolás szükséges. A kezeltéknek kb. 50%-a továbbra is folytatja a heroin önadagolását adekvát metadon dózisok adagolása esetén is, de mivel az eufóriás hatás elmarad, egy idő után felhagynak az injekció beadásával. A betegek kb. 20%-a önként kilép a gyógykezelésből abbahagyja a metadon tabletták szedését és tovább folytatja a heroin önadagolását. A metadon fenntartó terápia alkalmazásának kezdetén a betegnek naponta kellett jelentkezni a klinikán és az orvos vagy gondozó ellenőrzése mellett kellett bevenni a napi dózist. A metadon fenntartó terápiás protokoll, bár országonként változik a terápia felépítése, általában a metadon szubsztitúció után a dózist fokozatosan (10 mg/hét) növelik, amíg eléri a végleges fenntartó dózist, amelynek nagysága jelentősen függ a beteg állapotától: ez általában 60-120 mg/nap (de akár 140-150 mg is lehet). Ideális esetben a beteg állapota stabil, abbahagyta a heroin önadagolást, nem érez sóvárgást, vágyakozást a szer után. A fenntartó dózis beállításakor kellő gondossággal kell eljárni, mivel ha a kezelés első hónapjaiban a metadon dózis alacsony a heroin önadagolást párhuzamosan folytató betegek száma

nő és a kezelésből kilépők és visszaesők száma sokkal magasabb (Kreek, 1996a; Joseph és mtsai, 2000; Kreek és Vocci, 2002; Krantz és Mehler 2004). Lényeges, hogy amennyiben sikerül beállítani a fenntartó dózist, ezután ezt éveken keresztül változatlanul lehet hagyni, nincs szükség további emelésre.

Ma már a fenntartó terápiában részt vevő betegeket leggyakrabban nem intézetben vagy klinikán látják el, hanem orvosi rendelőkben (office based treatment vagy medical maintenance treatment). A beteg 4 hetente köteles jelentkezni a háziorvosi vagy szakorvosi rendelőben, majd az általános orvosi vizsgálat és a vizeletminta leadása után a metadon tablettákat a rendelőintézeti gyógyszerárban kapja meg. A programban csak a stabil állapotú, munkahellyel rendelkező, nem alkoholista és kábítószerrel nem használó betegek vehetnek részt. A metadonkezelés sikerességét a betegek vizeletanalízise is bizonyítja. A kezelés során a betegek vizeletmintáit rendszeresen ellenőrzik (Caplehorn és mtsai, 1993; Cone és Preston, 2002; Goldstein és Brown, 2003) hogy tartalmaz-e morfin (pontosabban morfin-3-glükuronidot, amely a heroin metabolitja). Az analitikai módszer alapján kiderült, hogy a vizeletben a metadon és a heroin metabolitja (a morfin) egymás jelenlétében is azonosítható és mennyiségi meghatározásuk is lehetséges.

Ez a kezelési mód eddig jól bevált, a megfelelően kiválasztott betegek 95%-a változatlanul folytatta a kezelést. Megbízható és motivált betegek esetében, amennyiben a páciens a kezelésben már hosszabb ideje részt vett (megszűnt a heroinéhség és bizonyítottan abbahagyta a heroin önadagolását), állapota stabilizálódott, engedélyezhetővé vált a heti metadon dózis hazavitele (take home). Ez azért előnyös módszer, mert így csak heti egy alkalommal kell megjelennie a kezelésen, ami jelentősen megkönnyíti a beteg helyzetét: visszatérhet egy normális életvitelhez, dolgozhat, tanulhat. A páciensnek évente minimálisan nyolc vizeletmintát kell leadni. Számolni kell azonban azzal, hogy a metadontablettákat eladják heroinistáknak, akik a heroin pótlására használják intravénás adagolást alkalmazva (Kreek, 1996a; Joseph és mtsai, 2000).

#### *Metadon elvonás*

Sikeres kezelés után a metadont el lehet vonni. Fontos, hogy elvonáskor a metadon dózist csak nagyon lassan lehet csökkenteni, különösen akkor ha már a dózis elérte a 15-20 mg/nap mennyiséget (Stotts és mtsai 2009). Ezután a dóziscsökkentés kb. 2 mg/nap. Az extrém magas fenntartó dózis csökkentése és eliminációja ugyanis súlyos elvonási tünetek kialakulásához vezethet. E tüneteket a clonidin (l. később) megszünteti és

már két hét alatt el lehet érni a zéró dózist (Kleber és mtsai, 1980; Rosen és mtsai, 1996). A clonidin alkalmas olyan kábítószeresek detoxifikálására is, akik nem vállalják a metadon fenntartó terápiát. Ugyanakkor hasonlóan más detoxifikálási kezelésekhöz a visszaesés jelentős mértékű lehet és ezért további naltrexon (opioid antagonist, l. később) kúra is szükséges lehet (Krantz and Mehler, 2004).

#### *A metadon fenntartó terápia eredményei*

*Szociális/társadalmi hatások.* A legfontosabb eredménynek az tekinthető, hogy a korábban züllött életmódot folytató heroinisták visszatérnek a családjukhoz, megszakadt rokoni, baráti kapcsolataikat rendezik. Igyekeznek beilleszkedni a társadalomba, törekednek tanulni, szakmát szerezni és munkát vállalni. A bűnözési hajlam jelentősen csökken: a metadonnal kezelt betegek esetén drámai javulást tapasztaltak a kábítószeres bűncselekmények számának alakulásában: ez a szám szignifikánsan csökkent, a betegek 95%-a egyáltalán nem került összeütközésbe a törvénnyel.

Sajnálatos tapasztalat volt az USA-ban, hogy a korábban idült heroinista személyek a metadon fenntartó terápia mellett munkát akartak vállalni, de a munkaadó diszkriminatív politikája miatt az állást nem kapták meg. Ezen nem lehet csodálkozni, mivel a közvélemény nagy része úgy gondolta, hogy a metadon fenntartó terápiában résztvevő betegek továbbra is kábítószerrel szednek, csupán a heroint felcserélték a metadonnal. New York városában több vállalat (posta, telefontársaságok) eleve kizárta a metadon-addikt egyének alkalmazását.

*Egészségügyi állapot javulása.* Az esetek többségében a betegek általános fizikai és szellemi állapotában jelentős javulás tapasztalható. A metadon fenntartó terápia során a neuroendokrin funkciók fokozatosan normalizálódnak (Kreek 1996a). Ismeretes, hogy a rövid hatástartamú heroin és morfin adagolása gátolja az ACTH és a  $\beta$ -endorfin felszabadulását, csökkenti a kortizol felszabadulásának a mértékét, gátolja a luteinizáló hormon (LH) felszabadulását. A krónikus drogfogyasztás következménye a neuroendokrin rendszer nagyfokú károsodása. A heroinaddikció során az LH felszabadulás csökkenése a nőknél abnormális menstruációt, a férfiaknál szignifikánsan csökkent plazma tesztoszteron koncentrációt, a szexuális funkciók csökkenését eredményezte. A metadon fenntartó terápia ellenzői az USA-ban azzal is érveltek, hogy ez nem más, mint egy fajirtó összeesküvés a fekete bőrű populáció ellen, mivel a fekete férfiak impotenssé a fekete nők sterillé válnak. Mivel a heroinisták

jelentős része a fekete közösségekből kerül ki, ezért ezt a felfogást sokan elhiszik. A korábban heroinista nők menstruációs zavarai a metadonkezelés (6-12 hónap) hatására fokozatosan megszűnnek, az ösztrogén és progeszteron koncentráció újra elérte a normális szintet. A metadonkezelésben részesülő terhes nők újszülöttjei átlagos testsúllyal jöttek a világra, míg a kezeletlen heroinista nők rendkívül alacsony testsúlyú gyerekeket szültek. A metadonkezelés hatására a férfiaknál visszaállt a normális tesztoszteron koncentráció a plazmában, a korábban idült heroinista férfi betegek jelentős része a szexuális funkciók javulásáról számolt be. Ismeretes, hogy a heroin folyamatos iv. adagolása nagymértékben károsítja az immunrendszert. A legyengített immunrendszer miatt a heroinisták veszélyeztetettebbek és kevésbé ellenállóbbak a vírusos fertőzésekkel (AIDS, hepatitis) szemben. Nem HIV-1 pozitív heroinistákat vizsgálva azt tapasztalták, hogy jelentősen megnőtt a limfociták, valamint a T és B sejtek száma. Emellett a természetes ölü sejt (natural killer cell) aktivitás szignifikáns csökkenését észlelték. Mivel a természetes ölü sejtek funkciója elsősorban a szervezet védelme a vírusos fertőzésekkel és a tumor invázióval szemben, az immunrendszer abnormális működése ezzel magyarázható. A metadon fenntartó terápia során az immunrendszer rehabilitációja tapasztalható, az immunrendszer funkciói normalizálódnak és kb. 3 év folyamatos metadon kúra után a T és B sejtek száma normális szintre állt vissza.

*Egészségügyi kiadások.* Amennyiben a metadon kúra hatékony, ez nem csak a heroint használók számának a csökkenését jelenti, de csökkenő orvosi kiadásokkal lehet számolni a járulékos betegségek (AIDS, hepatitis) előfordulásának kisebb arányával kapcsolatban is.

#### *A metadon fenntartó terápia értékelése, statisztikák*

Dole és Nyswander 1976-ban összegezték az első tíz év tapasztalatait New Yorkban. (Dole és Nyswander 1976). Az első öt évben 4000 személyt vettek fel a kezeltek listájára és 98% legalább egy évig folytatta a kúrát. 1970 és 1973 között 35 ezer jelentkezőt regisztráltak, 61% legalább egy évig maradt a kezelésben. 1976-ban 33 ezer heroinista szerepelt a nyilvántartásban és 59% volt az egy éves retenció. Vizsgálták a kezelés eredményességét is: kiválasztottak 204 beteget, akik 1972-ben jelentkeztek kezelésre. 138 beteg kilépett és visszaesett, tovább folytatta a heroin használatát. Ezek közül 36 személy később újra jelentkezett a fenntartó kezelésre. 32 egyén alkoholista lett, 16 egyén kokaint és barbiturátokat kezdett el használni, 53 személy börtönbe került, 19 pedig elhunyt. A 204 beteg

közül 1976-ban 22 egyén volt kielégítő állapotban, egyáltalán nem használt heroint vagy más kábítószer, illetve nem vált alkoholistává. A statisztikák alapján a metadon fenntartó terápia sikere elsősorban a betegek hozzáállásán múlik: a kezelés során jelentős a lemorzsolódás. A kezelésre jelentkezők közül sokan csak a detoxifikálás miatt kezdik el a kezelést, majd miután ez befejeződött, újra kezdik a heroin önadagolását. Egyes statisztikák szerint a kezelést elkezdő betegek 40-50%-a 1.5-2 év múlva abbahagyja a metadon szedését és elhagyja a programot.

Napjainkban az Egyesült Államokban kb. 180 ezer beteg vesz részt a metadon fenntartó terápiás programban, illetve a világ további 40 országában kb. ugyanennyi beteget kezelnek. A kezelés sikeressége és hatékonysága attól is függ, hogy a beteg milyen hosszú ideig kapja a terápiát (Novick és mtsai 1993, Weinstein és mtsai 1993, Schwartz és mtsai 1999). A kezelés ideje alatt a heroin használat jelentősen visszaesik és a kúra idejének az előrehaladtával a programból eltávozóak száma is egyre csökken. A fenntartó terápia ellenzői éppen ezzel érvelnek: a beteg állapota csak a kezelés időtartam alatt kielégítő, a kezelés abbahagyása után nagymértékű a relapszus gyakorisága. A visszaesés bármikor megtörténhet, de rendszerint néhány hónappal a detoxifikálás után bekövetkezik. A beteg emellett nagy gyakorisággal alkoholista lesz, barbiturátokat, kokaint kezd használni. Minél hosszabb azonban a metadonkezelés időtartama, annál kisebb a valószínűsége a relapszusnak a drogmentesítés után. A metadon fenntartó terápia optimális időtartamára vonatkozóan az orvosi szakirodalomban nincs egyetemes álláspont. A metadon fenntartó kezelés akkor igazán hatékony, ha a betegnek van gondozója, aki tanácsadó is, ezen kívül rendszeres orvosi megfigyelésben és pszichiátriai gondozásban részesül (Veilleux és mtsai, 2010). A kezelés bevezetésekor számos olyan esetet írtak le amikor a beteg önként kérte a kúra befejezését. Olyan betegek esetén, akik bizonyítottan abbahagyták a heroin használatát és újra beilleszkedtek a társadalomba (munkát vállaltak, tanultak) ez indokolt volt. Ugyanakkor egyes hatóságok (FDA, DEA) olyan szabályozást rendeltek el, mely szerint a fenntartó terápia maximum két évig folytatható.

Magyarországon az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja rendelkezik az ópiáhasználattal kapcsolatos problémák és betegségek kezeléséről (Addiktológiai Szakmai Kollégium és az Országos Addiktológiai Centrum, 2012).

#### *A metadon fenntartó terápia mellékhatásai*

A metadonkezelés orvosilag biztonságos, akár 10 éven

át is folytatható (Joseph és mtsai, 2000; Tetrault and Fiellin, 2012; Lobmaier és mtsai, 2010). A metadon fenntartó terápia során a kezelték kevesebb mint 15%-a esetén tapasztaltak enyhe mellékhatásokat. A legtöbb beteg székrekedésre, testsúlynövekedésre, bokaödémára, időnként előforduló hányingerre panaszkodott. A felsorolt mellékhatások közül a székrekedés fordult elő a legnagyobb gyakorisággal. Sok heroinista izzadásról számolt be (75%), amely a betegek 15%-ánál szinte elviselhetetlen volt (Krantz és Mehler, 2004; Novick és mtsai, 1993). A metadonterápia mellékhatásai miatt a betegek csak néhány (<5) százaléka hagyta abba a kúrát.

Az utóbbi években egyre több közlemény számolt be arról, hogy a metadon magasabb dózisokban a QTc intervallum megnyúlását okozza, ami összefüggésbe hozható a kamrai aritmiával, de a kockázat elsősorban a megelőző szívbetegségnél van (Bart, 2010).

A metadonból előállítható szintetikus származékot a (-)- $\alpha$ -acetyl-metadol-t (LAAM) az Egyesült Államokban 1994 óta használták a heroinaddikció gyógyítására. A LAAM a metadonhoz hasonlóan képes kivédeni a gyors hatású opioidok hatásait, illetve opioid-dependens egyéneken elnyomja az elvonási tüneteket. Ez a vegyület a metadonhoz hasonlóan orálisan szedhető, azonban még hosszabb ideig, 48–60 órán keresztül képes megakadályozni a heroin hatásait, és az elvonási tünetek megjelenését. A hosszú hatástartam miatt elegendő heti 3 dózis. A LAAM kezelés mellékhatása szintén a QTc intervallum megnyúlása és ezért a 2000-es évek elején a kezeléseket abbahagyták.

*A metadon fenntartó terápia kritikája/problematikája*  
*Másik kábítószer.* A metadon fenntartó kezelést már a bevezetése óta élesen kritizálták. Nemcsak a szakmai közvélemény, hanem a politika és a média részéről is komoly támadások érték. Az ellenzők egyik fontos érve az, hogy a heroinistákat egy másik kábítószer alkalmazásával próbálják leszoktatni. A metadon terápia elleni másik érv, hogy csak a krónikus addiktok esetében használható, ahol a teljes absztinencia nem érhető el. Kétségtelen, hogy a metadon kábító hatása miatt megjelent a feketepiacon is, vagyis számolni kell a metadon-abúzással is. A laikus közvélemény számára a metadon kúra eredményei bizarrnak és hihetetlennek tűntek. Hogyan képes egy olyan vegyület, amely maga is kábítószernek minősül és addikciót okoz, meggyógyítani az idült heroinistákat? Az újságokban, könyvekben gyakran a közvéleményt félrevezető állításokat közöltek, mint pl. hogy a metadon veszélyesebb kábítószer, mint a heroin. A metadon

terápiában részvevő betegek elnevezése a médiában gyakran metadon-addikt, ami félrevezető (Joseph és mtsai, 2000). Az újságcikkekben a metadon-addiktokat is ugyanúgy junkie-nak nevezték, mint a heroinistákat. A metadonnal kezelt beteg pedig egyáltalán nem hasonlít az addikt populáris sztereotípiájához, mivel nem úgy viselkedik, mint egy addikt és nem is úgy gondolkodik magáról. Ezért meg kell különböztetni a heroin addikt elnevezést a metadon páciens elnevezéstől. A metadonnal kezelt beteg, ha abbahagyja a kúrát, nem vágyakozik a metadon után, és nem jelentkezik a drogkereső magatartás. Ehelyett a beteg elkezd sóvárogni a heroin után, és elmegy az utcára heroint beszerezni.

*Polidrug abúzus.* A metadon fenntartó kezelésre jelentkező heroinisták kb. 25-50%-a a heroin mellett alkoholt is fogyaszt. Ez a tény természetesen befolyásolja a metadon fenntartó terápia hatékonyságát, de az alkoholfogyasztás ellenére sok beteg abbahagyja a heroin önadagolását. Előfordulhat, hogy a beteg a kezelés alatt csökkenti az alkoholfogyasztását is.

Az utóbbi évtizedben egyre inkább elterjedt a kokain és a heroin együttes használata, ezt a kábítószeresek speedball-nak nevezik (Joseph és mtsai, 2000; Mello és Negus, 1998). Az együttes használat azt eredményezi, hogy egyidejűleg alakul ki a heroin- és a kokain-dependencia. Az 1990-es évek második felében New York-ban a heroinisták 92%-a kokaint is használt. Bár a metadon fenntartó kezelés során a kokainfüggőség szignifikáns csökkenését észlelték, a kezelték 20-40%-a tovább folytatja a kokain használatát.

*Napi adagolás.* A metadon fenntartó kezelés egyik lényeges problémája a napi adagolás szükségessége. A páciensek többségénél elegendő a napi egy dózis, egyes betegeknek azonban 24 órán belül jelentkezhetnek az elvonási tünetek. A naponkénti adagolás nehezen kivitelezhető, amikor a kezelésben több száz beteg vesz részt. Ekkor ugyanis az elosztásnál tapasztalt, jól szervezett klinikai személyzet szükséges annak megakadályozásához, hogy metadonabúzus alakuljon ki, azaz hogy az anyagot kábítószerként használják.

*Pszichiátriai betegségek.* A metadon fenntartó kezelés során számolni kell olyan pszichiátriai jellegű betegségekkel, mint pl. a depresszió, a szorongás és az antiszociális személyiségzavarok. A fenntartó terápiában részt vevő betegek kb. 20-30%-a depressziós. Nem egyértelmű, hogy a depresszió vagy a szorongás a fenntartó terápia során jön létre, mivel az idült heroinistáknál is megfigyelhetők.

*Gyógyszeres interakciók.* A metadon fenntartó terápia hatékonyságát jelentősen befolyásolja az a tény,



hogyan a metadon egyes gyógyszerekkel kölcsönhatásba lép, amelynek hatására a metadon farmakokinetikája megváltozik (Ferrari és mtsai, 2004). Ezt először a tuberkulózis kezelésére használt rifampin esetén észlelték. Olyan betegek esetén, akik hosszabb ideje stabil fenntartó metadon dózist kaptak a rifampin adagolásakor opioid elvonási tüneteket és droggereső magatartást tapasztaltak. A részletes vizsgálatok kiderítették, hogy a rifampin hatására a metadon plazmakoncentrációja jelentősen lecsökken, a vizelettel gyorsan kiürül. Ugyanilyen kölcsönhatás figyelhető meg a metadon és az antikonvulzív hatású fenitoin között. A fenitoinnal és metadonnal egyidejűleg kezelt betegek újra tapasztalták az elvonási tüneteket és emellett ismét elkezdtek sóvárogni a heroin után. Ebben az esetben is, a metadon biotranszformációja szignifikánsan felgyorsult, plazmakoncentrációja jelentősen lecsökkent és a metabolitok gyorsan kiürültek a vizelettel. Ilyen esetekben tehát a metadon fenntartó dózist növelni kell, a napi egyszeri adagolás helyett a dózist fel kell osztani több részre.

#### *Heroin-támogatott kezelések*

A széleskörűen elterjedt heroin abúzus miatt ismét felvetették a heroin legális alkalmazását olyan súlyos heroinistáknál (hard-core addicts) akiknél a metadonkezelés (Brehmer és Iten, 2001; Blanken és mtsai, 2010) hatástalan. Több országban (Svájc, Hollandia, Egyesült Királyság) engedélyezték a kezeléseket. A beteg a heroin injekciót orvosi receptre kapta, amelyet orális metadonnal is kombinálhattak. A heroin injekciót a beteg nem vihette haza, a kijelölt klinikán történt az adagolás. A beteg három injekciót kapott naponta, az iv. heroin dózis átlagosan 470 mg volt. Egy klinikai vizsgálatban metadonnal összehasonlítva, iv. heroin addiktok esetében a terápián maradók aránya közel 90% a heroin fenntartó kezelésben részesülő csoportban, míg 54%-os a metadon csoportban. Az illegális droghasználat csökkenése 67%-os ill. 47% az említett csoportokban (Oviedo-Joekes és mtsai, 2009). Az esetek többségében a betegek általános állapotában jelentős javulás tapasztalható, csökken a bűnelkövetési hajlam, megszűnik a kapcsolat a heroin-kereskedőkkel, mivel a droghoz legálisan, térítésmentesen jutnak hozzá. Az ENSZ Kábítószer Bizottsága (INCB) kifejezte kételyeit a kezelés protokolljával és sikerességével kapcsolatosan.

#### *A buprenorfin mint részleges opioid agonista*

A buprenorfin alkalmazása a heroinaddikció kezelésében napjaink ígéretes terápiás alternatívája.

A buprenorfin parciális agonista a  $\mu$ -receptoron, és gyenge antagonistája a  $\kappa$ -receptoron. Nagy affinitást mutat az opioid receptorokhoz, disszociációja lassú, ezért hatástartama hosszú. A parciális agonistákra jellemző, hogy a dózis-hatás görbe plafon (ceiling) effektust mutat, és a dózis növelésével egy határ után hatásvövedés nem érhető el (Walsh és mtsai, 1995; Stotts és mtsai, 2009). Intramuszkuláris adagolásnál a morfinnál 30-szor hatásosabb fájdalomcsillapító. A hatás időtartama hosszabb, mint a morfin esetében. A buprenorfin rhesus majmokon jelentős mértékben csökkentette a heroin önadagolását, és hasonló eredményt mutattak a humán klinikai vizsgálatok is (Mello és Negus, 1998; Comer és mtsai, 2002). A buprenorfin orális biohasznosulása csekély, ezért a heroinisták kezelésére a szublingvális tablettát használják. Az átlagos napi dózis 8-16 mg. A buprenorfin használata során mellékhatásként a légzőközpont depressziója jelentkezik, ez naloxonnal felfüggeszthető. A buprenorfin a kábítószeres nemzetközi osztályozásában a III. cikkelybe (Schedule III), míg a metadont vagy az acetilmetadont a II. cikkelybe sorolták, azaz utóbbiak veszélyesebb kábítószereseknek minősülnek.

*Detoxifikálás.* A buprenorfin farmakológiai profilja lehetővé teszi, hogy a heroinisták detoxifikálásakor az elvonási tünetek kezelésére alkalmazzák (Kreek, 1996b). A klinikai detoxifikálási vizsgálatok (járóbeteg vagy kórházi kezelés) egyértelműen bizonyították a buprenorfin kezelés hatékonyságát. Az opioid elvonási tünetek enyhítésekor a buprenorfin előnyösebbnek bizonyult, mint a metadon vagy a clonidin (Rosenheck és Kosten, 2001; Davids és Gastpar, 2004). A szubsztitúciós kezelés során az első nap 4 mg, második nap 8 mg buprenorfin adnak szublingvális tablettában, majd fokozatosan növelik a dózist 16 mg-ig. A kezelés időtartama 8-14 nap. A buprenorfin fenntartó kezelésnél az alkalmazott dózis 16-32 mg/nap. A buprenorfin abúzuspotenciálja kisebb, mint a morfiné, de a vegyülettel való visszaélés egyre jobban terjed (Yokell és mtsai, 2011; Davids és Gastpar, 2004).

A buprenorfin tablettát megjelent az illegális kereskedelemben, ugyanis a kábítószeresek a tablettát feloldva, iv. injekcióban adják be, amelynek így alkalmazva eufóriás hatása van (Obadia és mtsai, 2001). Ezért újabban a buprenorfin tablettát naloxont is tartalmaz, amely utóbbi biológiai hasznosulása szublingvális adagolásnál rossz és így nem befolyásolja a buprenorfin hatását, azonban amennyiben iv. injekcióban adják be a buprenorfin-naloxon kombinációt, az antagonistája naloxon elfoglalja az opioid receptorokat és gátolja a buprenorfin euforizáló hatását. A buprenorfin egyik piaci márkaneve Subutex

(egykomponensű tablettá), a buprenorfin-naloxon kombináció pedig a Suboxone tablettá. Mindkét tablettából 2 és 8 mg hatóanyagtartalmú van forgalomban. A kombináció 0,5 mg naloxont tartalmaz (Yokell és mtsai 2011).

*Fenntartó kezelés.* Metadon helyett javasolják alkalmazását a fenntartó terápiában (Eissenberg és mtsai 1996). A buprenorfin kezelés ideális jelöltjei azok a páciensek, akik erősen motiváltak, akik hajlandók betartani a kezelés óvintézkedéseit. A metadon és buprenorfin fenntartó kezelés hatékonyságát több klinikai vizsgálatban hasonlították össze. Az egyik vizsgálat szerint a buprenorfin csoportban jobban csökkent az illegális heroin használata, mint a metadon csoportban, viszont a kezelésben bennmaradók száma magasabb volt a metadon csoportban. A buprenorfin a metadonnal összehasonlítva biztonságosabb, mivel a fenntartó kezelés befejezésekor a dóziscsökkentés és a dóziselimináció során fellépő fizikai dependencia jóval enyhébb, mint a metadon elvonáskor. A buprenorfin dózis csökkentése után naltrexont adnak (Bart, 2012; Tetrault and Fiellin, 2012; Stotts és mtsai, 2009).

### **Opiooid antagonisták**

Az úgynevezett „tisztá” opiooid antagonisták (naloxon, naltrexon) megakadályozzák az opiooid agonisták kötődését az opiooid receptorokhoz. Ez azzal magyarázható, hogy az antagonisták affinitása jóval nagyobb a receptor kötőhelyek iránt, mint az agonistáké, ezért utóbbiakat le tudják szorítani onnan. Ezért az opiooid antagonisták blokkolják, vagy megakadályozzák a morfin származékok agonista hatásait, mint például fájdalomcsillapító hatás, eufória, légzésdepresszió, pupillaszűkület stb. Az opiooid antagonisták gátolják morfin származékok fizikai dependenciát és toleranciát kiváltó hatásait is (Bart, 2012). Az opiooid antagonisták önmagukban nem idéznek elő semmiféle hatást, de például heroin-dependens egyéneken elvonási (absztinencia) szindrómát váltanak ki (precipitáció). A heroinistát ezért először méregteleníteni kell az opiooid antagonistával történő kezelés előtt. A heroinfüggőség kezelésében az opiooid antagonisták használata a kioltás elvén alapul: amikor a heroinista opiooid antagonistát szed és ekkor adja be magának a heroin injekciót, a várt eufóriás hatás elmarad. A megerősítés (reinforcement) hiánya fokozatosan az önadalolás abbahagyását eredményezi. Ugyanakkor a klinikai vizsgálatok szerint az opiooid antagonistákkal kezelt betegek depressziósak és a kezelés abbahagyásakor a visszaesés nagyfokú mivel a heroin utáni sóvárgást nem szüntetik meg (Kreek, 1996b).

### **Naloxon**

A naloxon csak iv. injekció formájában hatásos (orálisan gyakorlatilag hatástalan), rövid hatástartamú opiooid antagonistá. Az injekció beadása után a hatás gyorsan jelentkezik, és ezért a naloxon előnyösen használható opiooid mérgezéseknél, túladagolásnál.

### **Naltrexon**

A naltrexon tipikus, tiszta opiooid antagonistá. Elsősorban azt a receptort blokkolja, melyen keresztül a heroin az eufóriát előidézi. Nincs fájdalomcsillapító, eufóriás hatása, addikciós potenciálja, naltrexon abúzással nem kell számolni. A naltrexon antagonistá hatásával szemben nem fejlődik ki tolerancia (Gonzalez és Brogden, 1988). Rhesus majmokon az iv. adott naltrexon csökkenti morfin önadalolását és morfin-dependens állatokon elvonási tüneteket vált ki: e tekintetben a nalorfinnál 12-szer a naloxonnál 2,5-szer hatásosabb. A naltrexon amellett, hogy hatásosabb antagonistá mint a naloxon, orálisan is adható és a hatása hosszan tartó (Kreek, 1996b; Stotts és mtsai, 2009). Poszt-addikt önkénteseken 100 mg orálisan adott naltrexon 24 órán át 90%-ban megakadályozta az iv. adott heroin szubjektív és objektív hatásainak a jelentkezését. Morfin-dependens egyéneken a naltrexon a nalorfinnál 17-szer, a naloxonnál kétszer hatásosabb volt az absztinencia szindróma kiváltásában. Napi 50 mg orálisan adott naltrexon jelentősen gyengítette a dependencia kialakulását olyan morfinistákon, akik naponta 240 mg morfin adagoltak, mivel megakadályozza az eufóriás hatások kialakulását, melyek tulajdonképpen az önadalolást kiváltják, megerősítik (reinforcement). Az eufória hiánya fokozatosan azt eredményezi, hogy a beteg abbahagyja az önadalolást. Egy klinikai vizsgálatban az orálisan adott naltrexon (20-200 mg/nap) 24-72 óráig csökkentette és megakadályozta az iv. adott heroin hatásait, csökkentette a heroin utáni sóvárgást. A heroin önadalolásának megszűnését a vizeletminták analízise (85% drogmentes volt) is bizonyította (O'Brien és mtsai, 1975; Gonzalez és Brogden, 1988; Kreek, 1996b). Nem-komparatív vizsgálatokban detoxifikált heroinistáknak heti 350 mg naltrexont adtak kétnaponkénti adagolást alkalmazva. A betegek 23-62%-a 3-4 hét után is folytatta a kezelést és ebben a csoportban 12 hónap után a naltrexonnal kezelték 64%-a drogmentes volt, míg ez a szám a kontroll csoportban 39% volt. További két nem-komparatív vizsgálatban a betegek 32-58%-a drogmentes volt 6-12 hónappal azután, hogy a naltrexon kúrát abba-

hagyták, a vizeletminták 11-33%-a volt opioid-pozitív a fenntartó kezelés alatt. A heroinhasználat és a sóvárgás jelentősen csökkent. A kettős-vak vizsgálatok egyértelműen bizonyították a naltrexon hatékonyságát a placebóval szemben: a naltrexonnal kezelt betegek esetén csökkent a heroin utáni sóvárgás illetve a heroin önadagolása (Kreek, 1996b; Dijkstra és mtsai, 2007).

A naltrexon adagolása akkor kezdhető el, ha a beteg teljesen drogmentes és a naloxon-teszt (elvonási tünetek kiváltása) negatív. Fenntartó terápia esetén egyik séma szerint a beteg hétfőtől-péntekig naponta 50 mg-ot kap, szombaton pedig 100 mg-ot. Adható 100 mg hétfőn és szerdán, illetve pénteken 150 mg (Johansson és mtsai, 2006).

Mivel a metadon terápiával ellentétben a naltrexon kezelés során nincs opioid agonista hatás, a betegek compliance-nak (együttműködés) hiánya, a kezeléshez való negatív hozzáállás komoly problémát jelenthet. A naltrexon terápiát csak olyan páciensek esetében találták hatásosnak, akik erősen motiváltak voltak (pl. az állásuk elvesztését kockáztatták, ha nem gyógyulnak meg). Hat hónappal a kezelés megkezdése után ezeknek a betegeknek csak 18%-a lett visszaeső heroinista (Tetrault and Fiellin, 2012; Sullivan és mtsai, 2007).

A naltrexon mellékhatásai nem jelentősek. Orális adagolásnál leggyakrabban gyomortáji fájdalmat, hányingert és hányást figyeltek meg. Ezenkívül a betegek fejfájásról, nyugtalanságról és depresszióról számoltak be. Lehetséges, hogy utóbbi szimptomák annak is tulajdoníthatók, hogy a naltrexon enyhe opioid elvonási tüneteket is okozhat. Elhízott betegek esetén 300 mg feletti naltrexon dózis a szérum transzamináz enzim alapértékének 3–19-szeres növekedését idézte elő. A kezelés abbahagyásakor néhány hét után ezek az értékek visszaálltak a normális szintre. Ugyancsak elhízott betegeknél napi 300 mg naltrexon hepatotoxikusnak bizonyult (Bart, 2012; Veilleux és mtsai, 2010). A naltrexon adása nem javasolt akut hepatitis és egyéb májbetegségek esetén. Klinikai vizsgálatok szerint a heroin vagy a metadon detoxifikálás ideje jelentősen csökkenthető a naltrexon és a clonidin együttes alkalmazásával. Másik eljárás, hogy az absztinencia szindrómát naltrexonnal váltják ki, majd a kialakult tüneteket clonidinnal enyhítik.

#### ***Gyors és ultragyors opioid detoxifikálás (UROD:ultra rapid opioid detoxification)***

Mivel az opioid agonistákat vagy a nem-opioidokat alkalmazó detoxifikálási kezelések hosszabb időt (>1 hét) vesznek igénybe, olyan rövidített idejű proto-

kollokat fejlesztettek ki, mint a gyors és ultragyors detoxifikálás (O'Connor és Fiellin, 2000; Gonzalez és mtsai, 2002). Ilyenkor szedatív hatású gyógyszereket (nyugtatók, altatók, clonidin), illetve narkózist is alkalmaznak, s ezek hatása alatt váltják ki az elvonási tüneteket opioid antagonistákkal (naloxon, naltrexon). Így a detoxifikálás csak néhány óráig tart. A gyors detoxifikálás után minimális a relapszus kockázata és a páciensek gyorsan kezdenek a poszt-detoxifikáló kezelést, mint pl. a naltrexon fenntartó terápiát. Kétségtelen, hogy a naltrexon fenntartó terápiát a páciensek nagy része abbahagyja. Mind a gyors mind az ultragyors detoxifikálást komoly kritikák érték, különösen a narkózisban megvalósított detoxifikálás veszélyességére hívták fel a figyelmet (Barter és Goberman, 1996; Rabinowitz és mtsai, 1997; O'Connor és Kosten, 1998; O'Connor, 2005).

#### ***Nem opioidok***

##### ***α2 -adrenerg agonisták***

E csoportban a clonidin a legfontosabb vegyület, amely az opioid elvonás során csökkenti az adrenerg aktivitás klinikai tüneteit. A clonidin elsősorban a magas vérnyomás kezelésére használt, nem opioid, gyógyszer. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a clonidin hatékony a metadon fenntartó terápia befejezésekor az elvonási tünetek enyhítésére és így a betegek detoxifikálása két hét alatt megoldható, a metadon dózis nullára csökkenthető (Kleber és mtsai, 1980; Rosen és mtsai, 1996). Míg a clonidin nagyon hatékony az opioid elvonás vegetatív idegrendszeri szimptomáinak az elnyomásában, kevésbé hatásos a szubjektív (pszichés) elvonási tünetekkel szemben. A clonidin napi kezdő dózisa akár 1,2 mg is lehet, de ezt célszerű több részre osztani. Az adagolás közben szükséges a vérnyomás gyakori ellenőrzése. A szubjektív elvonási tünetek kezelésére adjuváns terápia szükséges, mint például nem-szteroid gyulladásgátlók izomfájdalmakra, benzodiazepinek álmatlanság ellen és antiemetikumok. A clonidin, mivel nem kábítószer, alkalmazható járóbetegek detoxifikálására is. A lofexidin amely a clonidinhoz hasonlóan α2 -adrenerg agonista, szintén felhasználható az opioid elvonás tüneteinek az elnyomására (McCambridge és mtsai, 2007).

##### ***Ibogain***

Kevés adat áll még rendelkezésre az ibogain (12-metoxi-ibogain) egy afrikai növény – a Tabernanthe iboga

– gyökerében található, pszichoaktív indolalkaloid hatásairól. A legújabb kutatások szerint az ibogain emberen enyhíti a heroin elvonás okozta fizikális és a pszichés tüneteket (szuppresszió), s 6–19 mg/ttkg ibogain 6 hónapig hatékonyan gátolja az opioid elvonási szindrómát.

### NMDA receptor antagonisták

A nem opioidok közül, egyes adatok szerint az NMDA-antagonisták gátolhatják, sőt visszafordíthatják a  $\mu$ -agonistákra kifejlődő toleranciát, sőt egyes elvonási tüneteket is gátolhatnak. Ilyen szer például a ketamin.

**Levelező szerző:** Hosztafi Sándor, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet, 1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9. E-mail: [hosztafi.sandor@pharma.semmelweis-univ.hu](mailto:hosztafi.sandor@pharma.semmelweis-univ.hu)

### IRODALOM

- Addiktológiai Szakmai Kollégium és az Országos Addiktológiai Centrum: Az ópiáhasználattal kapcsolatos problémák és betegségek kezeléséről. A szakmai protokoll érvényessége: 2012. dec. 31. Letölthető az Egészségügyi Minisztérium honlapjáról. [www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/addiktologia](http://www.eum.hu/egeszsegpolitika/minosegfejlesztes/addiktologia).
- Bart, G. (2012) Maintenance medication for opiate addiction: The foundation of recovery. *J. Addict. Dis.* 31 207-225.
- Bartter, T. and Gooberman, L.L. (1996): Rapid opiate detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse* 22: 489-495.
- Blanken, P., van den Brink, W., Hendriks, V.M., Huijsman, I.A., Klous, M.G., Rook, E.J., Wakelin, J.S., Barendrecht, C., Beijnen, J.H. and van Ree, J.M. (2010) Heroin-assisted treatment in the Netherlands: History, findings, and international context. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 20 (Suppl. 2) S105-S158.
- Brehmer, C. and Iten, P.X. (2001): Medical prescription of heroin to chronic heroin addicts in Switzerland - a review. *Fo-rensic Sci. Intern.* 121: 23-26.
- Caplehorn, J.R., Bell, J., Kleinbaum, D.G., Gebiski, V.J. (1993): Methadone dose and heroin use during maintenance treatment *Addiction* 88: 119-124.
- Comer, S.D., Collins, E.D. and Fischman, M.W. (2002): Intravenous buprenorphine self-administration by detoxified heroin abusers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301: 266-276.
- Cone, E.J. and Preston, K.L. (2002): Toxicologic aspects of heroin substitution treatment. *Ther. Drug Monit.* 24: 193-198.
- Davids, E. and Gastpar, M. (2004): Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Eur. Neuropsychopharmacology* 14: 209-216.
- Dijkstra, B.A., De Jong, C.A., Bluschke, S.M., Krabbe, P.F. and van der Staak, C.P. (2007) Does naltrexone affect craving in abstinent opioid-dependent patients? *Addiction Biology.* 12 176-182.
- Dole, V.P. and Nyswander, M.E. (1976): Methadone maintenance treatment. A ten-year perspective. *J. Am. Med. Assoc.* 235: 2117-2119.
- Eissenberg, T., Greenwald, M.K., Johnson, R.E., Liebson I.A., Bigelow, G.E. and Stitzer, M.L. (1996): Buprenorphine's Physi- cal Dependence Potential: Antagonist-Precipitated Withdrawal in Humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276: 449-459.
- Ferrari, A., Coccia, C.P.R., Bertolini, A. and Sternieri, E. (2004): Methadone – metabolism, pharmacokinetics and interactions *Pharmacol. Res.* 50: 551-559.
- Füst, Zs., Riba, P. és M.A.I.-Khrasani (2013): Az addikció kialakulásának új neurobiológiai modellje. *Neuropsychopharmacologia Hung.* Vol. 15, 189-206.
- Goldstein, A. and Brown, B.W. (2003): Urine testing in methadone maintenance treatment: applications and limitations. *J. Subst. Abuse Treatment* 25: 61-63.
- Gonzalez, G., Oliveto, A. and Kosten, D.R. (2002): Treatment of Heroin (Diamorphine) Addiction. *Current Approaches and Future Prospects. Drugs* 62: 1331-1343.
- Gonzalez, J.P. and Brogden, R.N. (1988): Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 35: 192-213.
- Horváth, M., Dunay, Gy., Csonka, R. és Keller, É. (2013): A halálos heroin vagy a heroin halála. *Neuropsychopharmacol Hung.* Vol. 15, 253-260.
- Johansson, B.A., Berglund, M. and Lindgren, A. (2006) Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: A meta-analytic review. *Addiction.* 101 491-503.
- Joseph, H., Stancliff, S. and Langrod, J. (2000): Methadone Maintenance Treatment (MMT): A Review of Historical and Clinical Issues. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 67: 347-364.
- Kleber, H.D., Gold, M.S. and Riordan, C.E. (1980): The use of clonidine in detoxification from opiates. *Bulletin on Narcotics* 32(2): 1-10.
- Krantz, M.J. and Mehler, P.S. (2004): Treating Opioid Dependence. Growing Implications for Primary Care. *Arch. Intern. Med.*, 164: 277-88.
- Kreek, M.J. (1996a) Long-term Pharmacotherapy for Opiate (Primarily Heroin) Addiction: Opioid Agonists. *Handbook of Experimental Pharmacology* 118: 487-562.
- Kreek, M.J. (1996b): Long-Term Pharmacotherapy for Opiate (Primarily Heroin) Addiction: Opioid Antagonists and Partial Agonists *Handbook of Experimental Pharmacology* 118: 563-598.
- Kreek, M.J. (2000): Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 909: 186-216.
- Kreek, M.J. and Vocci, F.J. (2002): History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session. *J. Subst. Abuse Treatment* 23: 93-105.
- Lobmaier, P., Gossop, M., Waal, H. and Bramness, J. (2010): The pharmacological treatment of opioid addiction – a clinical perspective. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 66: 537-545.
- McCambridge, J., Gossop, M., Beswick, T., Best, D., Bearn, J., Rees, S. and Strang, J. (2007) In-patient detoxification procedures, treatment retention, and post-treatment opiate use: comparison of lofexidine + naloxone, lofexidine + placebo, and methadone. *Drug and Alc. Depend.* 88 91-95.
- Mello, N.K. and Negus, S.S., (1998): The effects of buprenorphine on self-administration of cocaine and heroin "speedball" combinations and heroin alone by rhesus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 285: 444-56.
- Novick, D.M., Richman, B.L., Friedman, J.M., Friedman, J.E., Fried, C., Wilson, J.P., Townley, A. and Kreek, M.J. (1993): The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. *Drug and Alcohol Depend.* 33: 235-245.
- Obadia, Y., Perrin, V., Feroni, I., Vlahov, D. and Moatti, J.P.

- (2001): Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 96: 267-272.
32. O'Brien, C.P., Greenstein, R.A., Mintz, J. and Woody, G.E. (1975): Clinical Experience with Naltrexone. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 2: 365-377.
33. O'Connor, P.G. (2005) Methods of detoxification and their role in treating patients with opioid dependence. *JAMA* 294 961-963.
34. O'Connor, P.G. and Kosten, T.R. (1998): Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *J. Amer. Med. Assoc.* 179: 229-234.
35. O'Connor, P.G. and Fiellin, D.A. (2000): Pharmacologic Treatment of Heroin-Dependent Patients. *Ann. Intern. Med.* 133: 40-54.
36. Oviedo-Joekes, E., Brissette, S., Marsh, D.C., Lauzon, P., Guh, D., Anis, A., Schechter, M.T. (2009): Diacetylmorphine versus methadone for the treatment of opioid addiction. *New England J. Med.* 361(8) 777-786.
37. Rabinowitz, J., Cohen, H., Tarrasch, R., Kotler, M. (1997): Compliance to naltrexone treatment after ultra-rapid opiate detoxification: an open naturalistic study. *Drug Alcohol Depend.* 47: 77-86.
38. Rosen, M.I., McMahon, T.J., Hameedi, F.A., Pearsall, H.R., Woods, S.W., Kreek, M.J. and Kosten, T.R. (1996): Effect of clonidine pretreatment on naloxone-precipitated opiate withdrawal. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 276: 1128-35.
39. Rosenheck, R. and Kosten, T. (2001): Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug And Alcohol Dependence* 63 253-262.
40. Schwartz, R.P., Brooner, R.K., Montoya, I.D., Currens, M. and Hayes, M. (1999): A 12-year follow-up of a methadone medical maintenance program. *Am. J. Addict.* 8: 293-299.
41. Stotts, A.L., Dodrill, C.L. and Kosten, T.R. (2009) Opioid dependence treatment: Options in pharmacotherapy. *Expert Opin. Pharmacother.* 10 1727-1740.
42. Sullivan, M.A., Garawi, F., Bisaga, A., Comer, S.D., Carpenter, K., Raby, W.N., Anen, S.J., Brooks, A.C., Jiang, H., Akerele, E. and Nunes, E.V. (2007) Management of relapse in naltrexone maintenance for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 91 289-292.
43. Tetrault, J.M. and Fiellin, D.A. (2012) Current and potential pharmacological treatment options for maintenance therapy in opioid-dependent individuals. *Drugs* 72 217-228.
44. Veilleux, J.C., Colvin, P.J., Anderson, J., York, C. and Heinz, A.J. (2010) A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin. Psychol. Review* 30 155-166.
45. Walsh, S.L., Preston, K.L., Bigelow, G.E. and Stitzer, M.L. (1995): Acute Administration of Buprenorphine in Humans: Partial Agonist and Blockade Effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274: 361-72.
46. Weinstein, S.P., Gottheil, E., Sterling, R.C., DeMaria, P.A. (1993): Long-term methadone maintenance treatment: some clinical examples. *J. Subst. Abuse Treat* 10: 277-281.
47. Wodak, A. (1994): Managing illicit drug use. A practical guide. *Drugs*, 47: 446-457.
48. Yokell, M.A., Zaller, N.D., Green, T.C. and Rich, J.D. (2011) Buprenorphine and buprenorphine/naloxone diversion, misuse, and illicit use: An international review. *Curr. Drug Abuse Review* 4 28-41.

## Pharmacotherapy of heroin addiction

Heroin addiction is one of the most devastating and expensive of public health problems. The most effective treatment for this epidemic is opioid replacement therapy. Replacement of heroin, a short-acting euphoriant with methadone or other opioids that have significantly longer durations of action provides a number of therapeutic benefits. Opioid detoxification has a role in both preventing acute withdrawal and maintaining long-term abstinence. Opioid-based detoxification is based on the principle of cross-tolerance, in which one opioid is replaced which another that is slowly tapered. For the treatment of heroin addicts a wide range of psychosocial and pharmacotherapeutic treatments is available; of these, methadone maintenance treatment has the most evidence of benefit. Methadone maintenance reduces and/or eliminates the use of heroin, reduces the death rates and criminality associated with heroin use, and allows patients to improve their health and social productivity. In addition, enrollment in methadone maintenance has the potential to reduce the transmission of infectious diseases associated with heroin injection, such as hepatitis and HIV. The principal effects of methadone maintenance are to relieve narcotic craving, suppress the abstinence syndrome, and block the euphoric effects associated with heroin. There is growing interest in expanding treatment into primary care, allowing opioid addiction to be managed like other chronic illnesses. Buprenorphine which is a long-acting partial agonist was also approved as pharmacotherapy for opioid dependence. Opioid antagonists can reduce heroin self-administration and opioid craving in detoxified addicts. Naltrexone, which is a long-acting competitive antagonist at the opioid receptors, blocks the subjective and objective responses produced by intravenous opioids. Naltrexone is employed to accelerate opioid detoxification by displacing heroin and as a maintenance agent for detoxified formerly heroin-dependent patients who want to remain opioid-free.

**Keywords:** heroin addiction, methadone maintenance, detoxification, buprenorphine, naltrexone