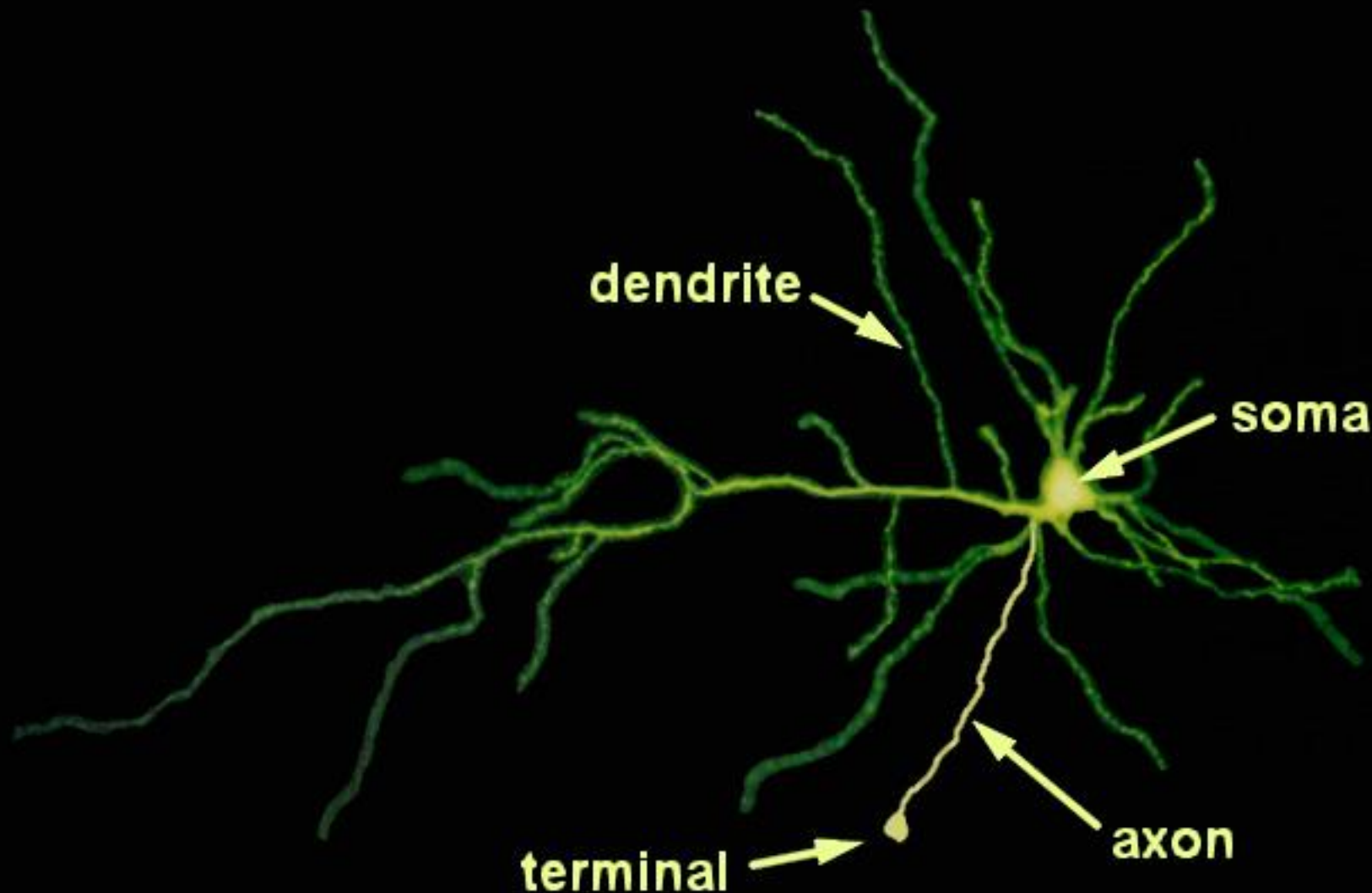


Невробиолошка оправданот за фармакотерапијата на завиноТ

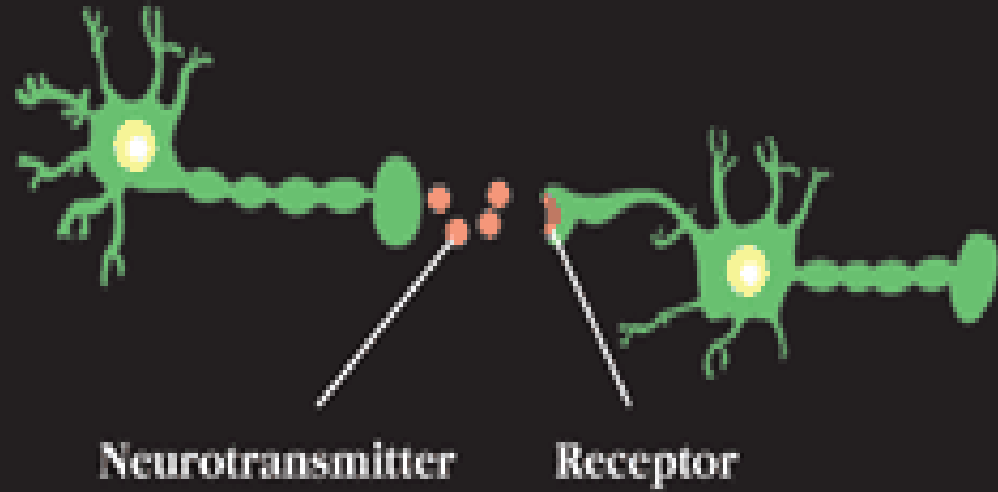
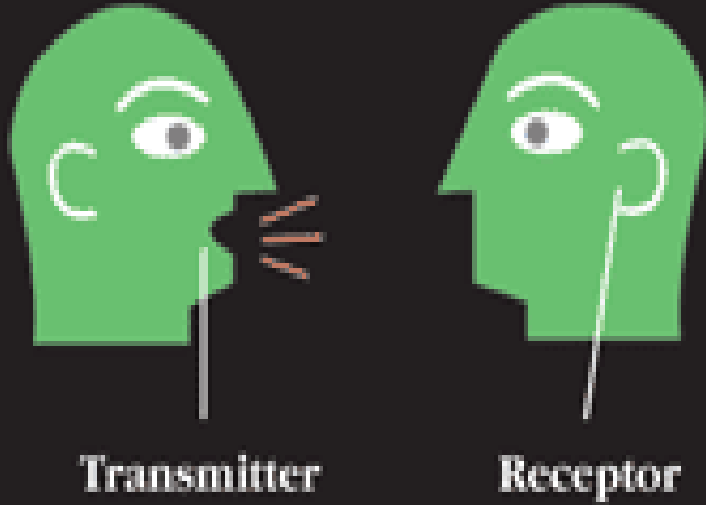
*Проф. д-р Лилјана Игњатова
Катедра по Психијатрија
и медицинска психологија*



Мозокот е функционална целина составена од биљони неврони кои комуницираат помеѓу себе со помош на електрични и хемиски сигнали.

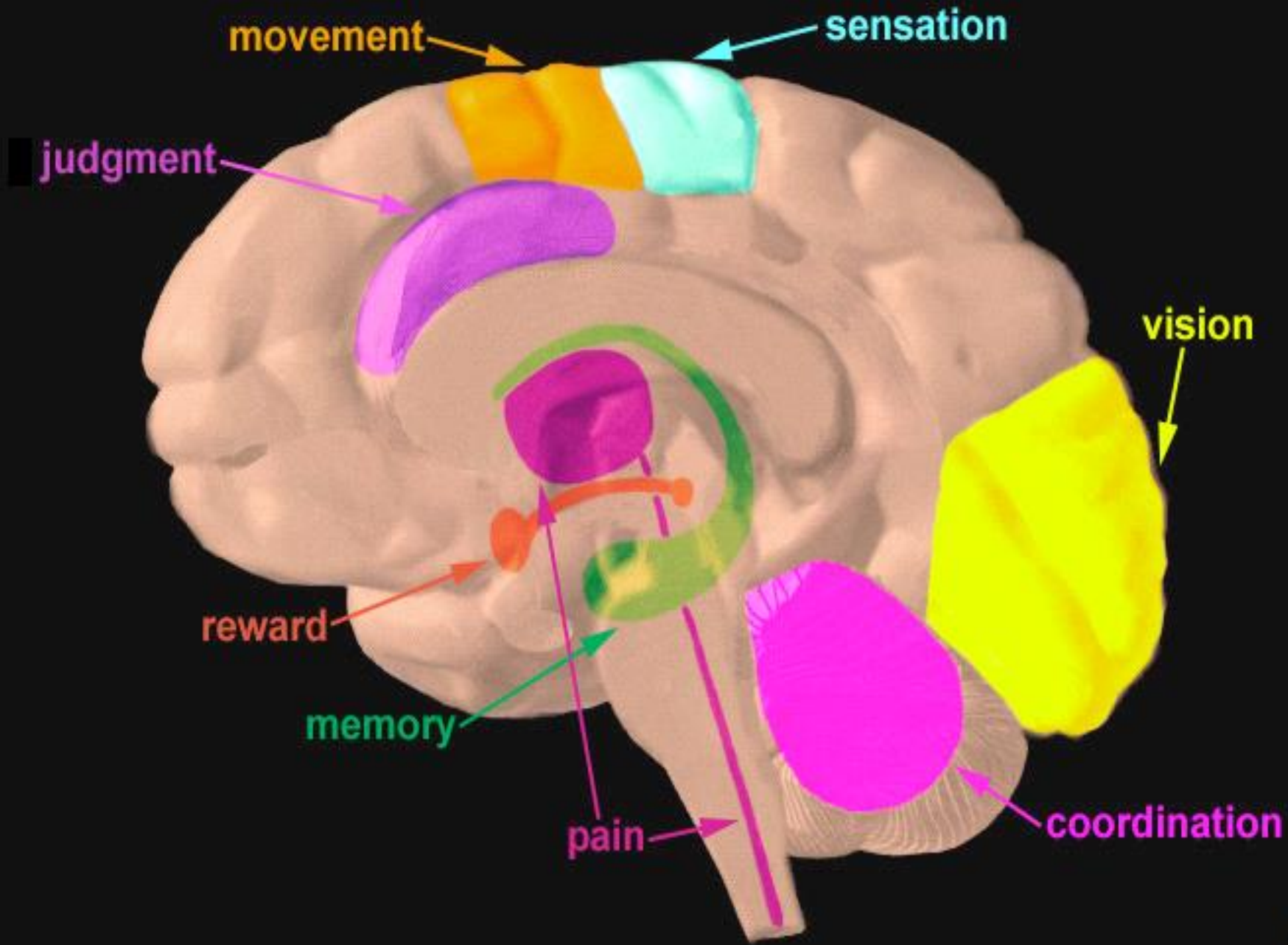
Here's how people communicate.

Here's how brain cells communicate.

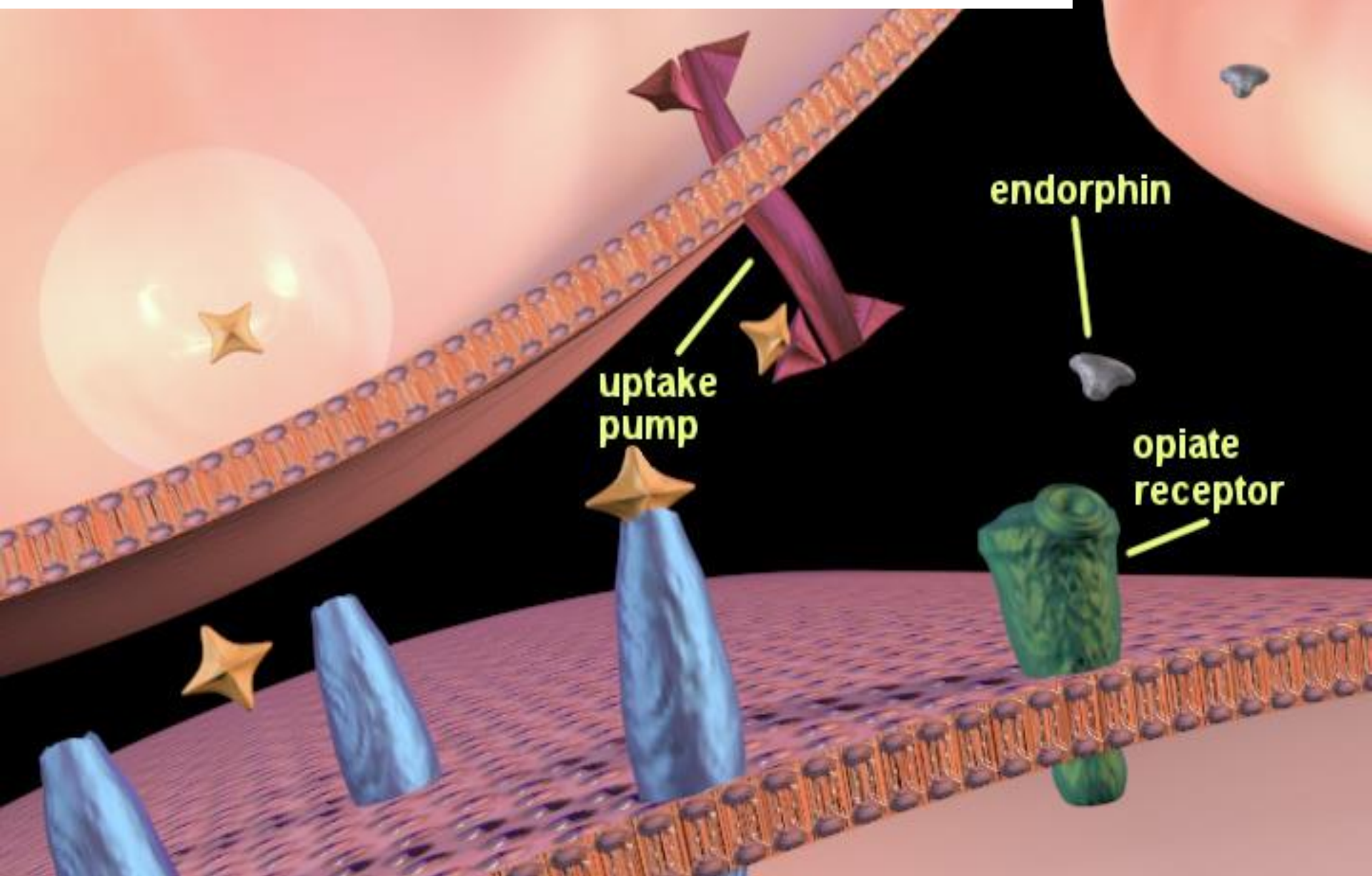


Concept courtesy: B.K. Madras

Дрогите делуваат на мозокот со нивно вклучување во комуникацискиот ситем на мозокот и делувајќи на патот по кој нервните клетки нормално испраќаат, примаат и процесираат информации.



Допаминот се остранува со (up take) пумпа



Ендорфините е разградуваат од ензими

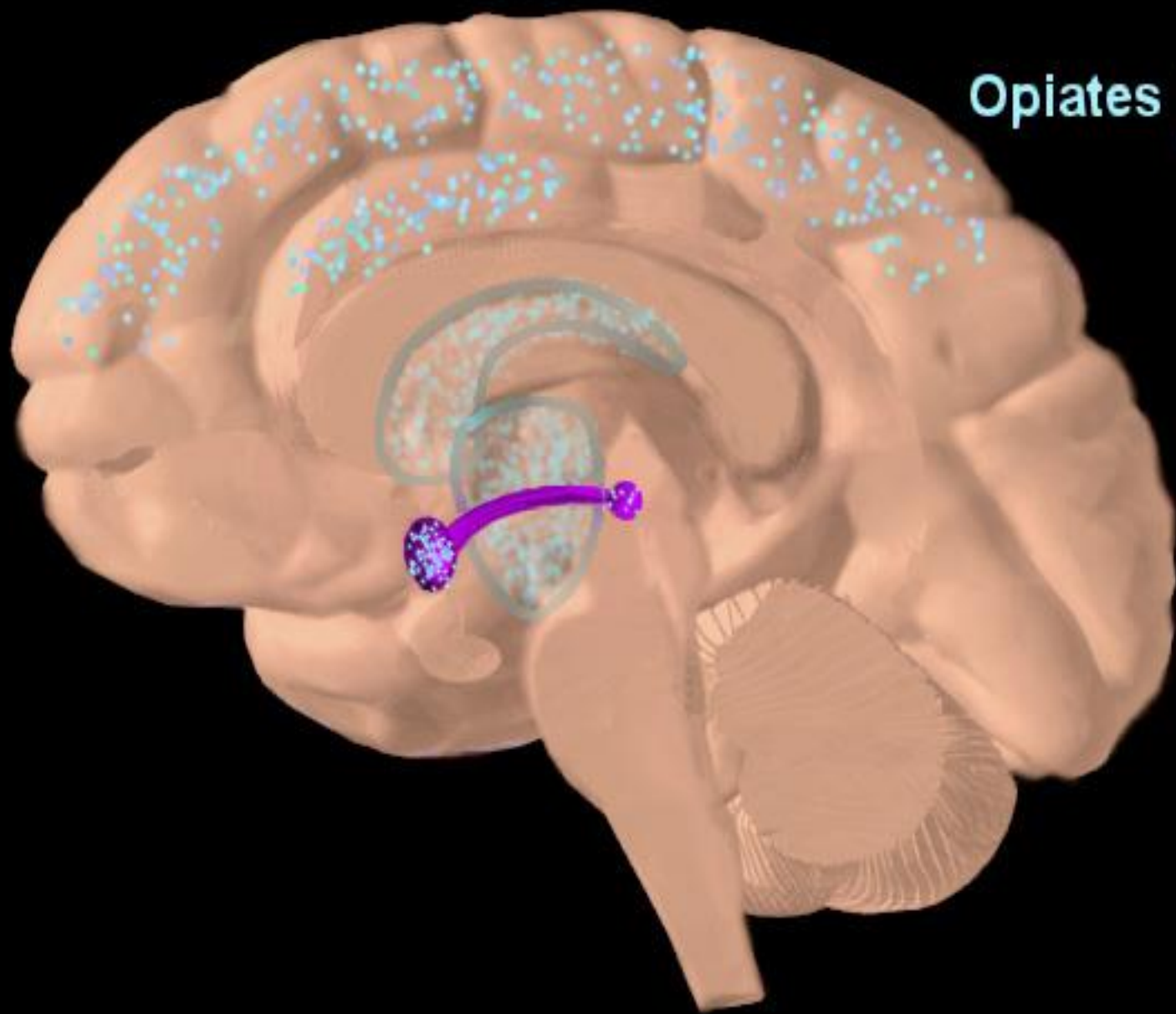
Опијатите брзо стигаат во мозочните
структури и се концентрираат во:

ВТА

Н. Акумбенс-зона богата со допамински
синапси

Н. Каудатус- стереотипно однесување
(гребенење, гризање нокти,)

Таламус- аналгезија



Opiates



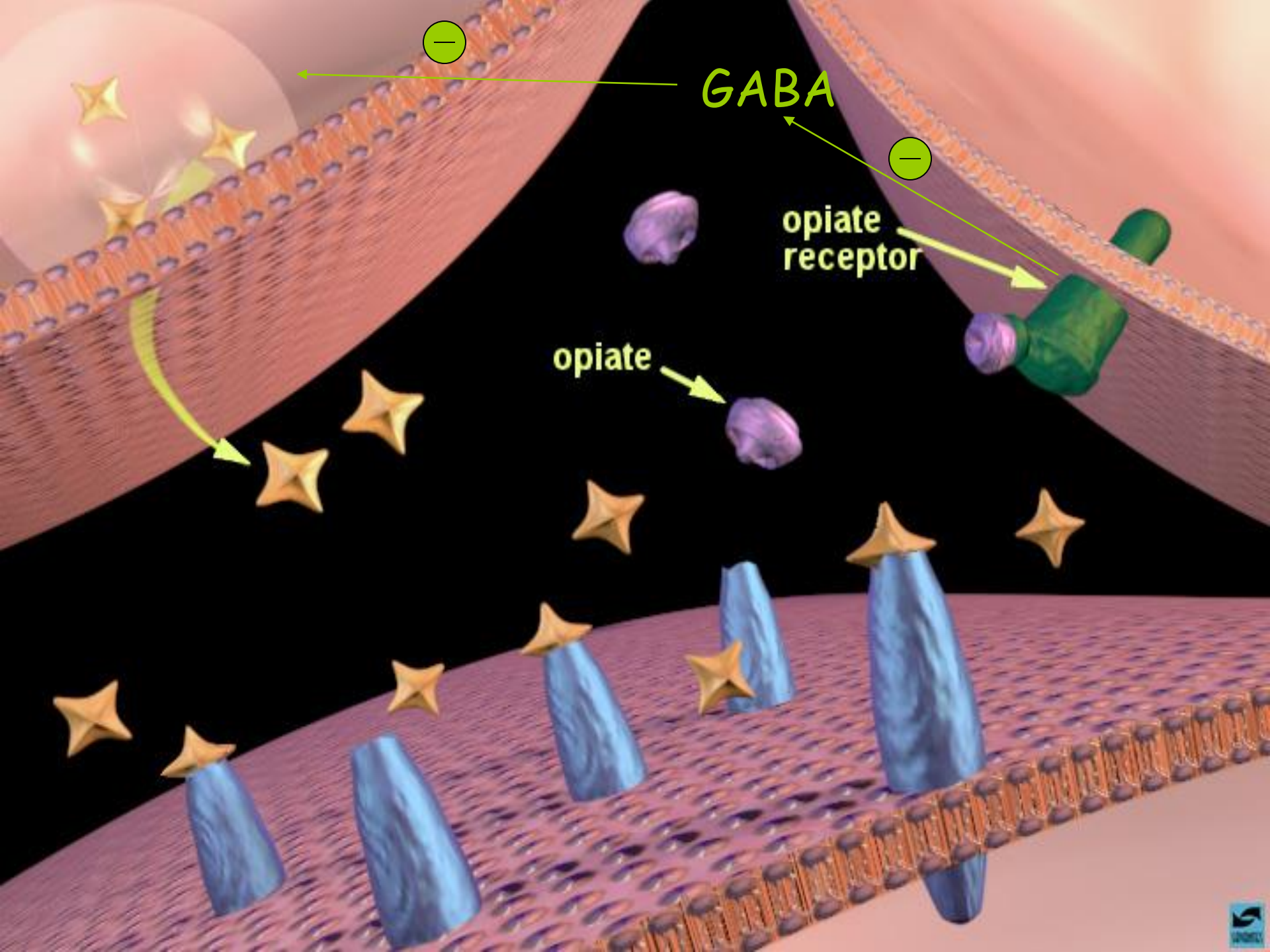
Opiates Act on Many Places in the Brain and Nervous System



Opiates can change the brain stem, an area that controls automatic body functions, and depress breathing

Opiates can change the limbic system, which controls emotions to increase feelings of pleasure.

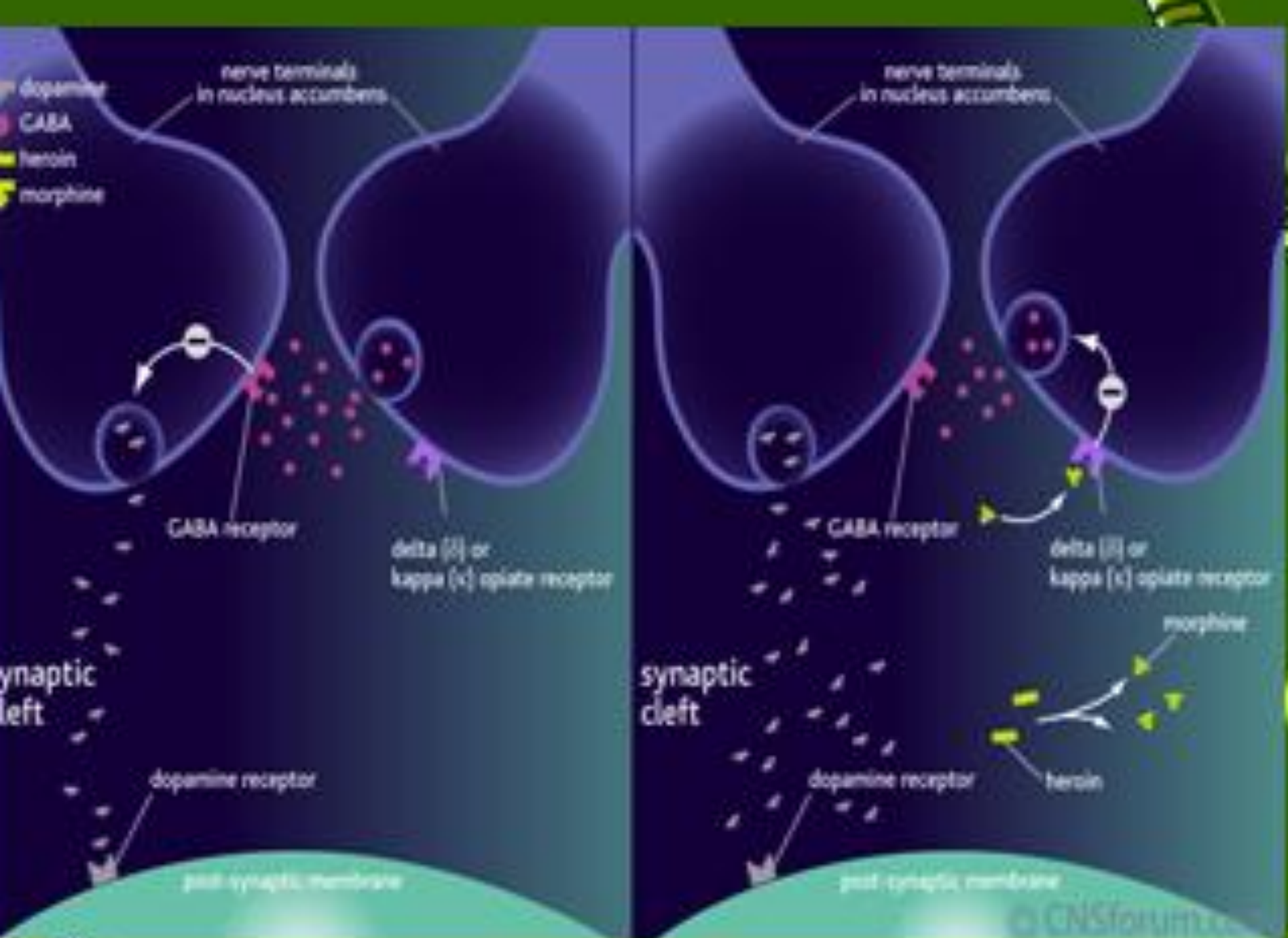
Opiates can block pain messages transmitted by the spinal cord from the body



GABA

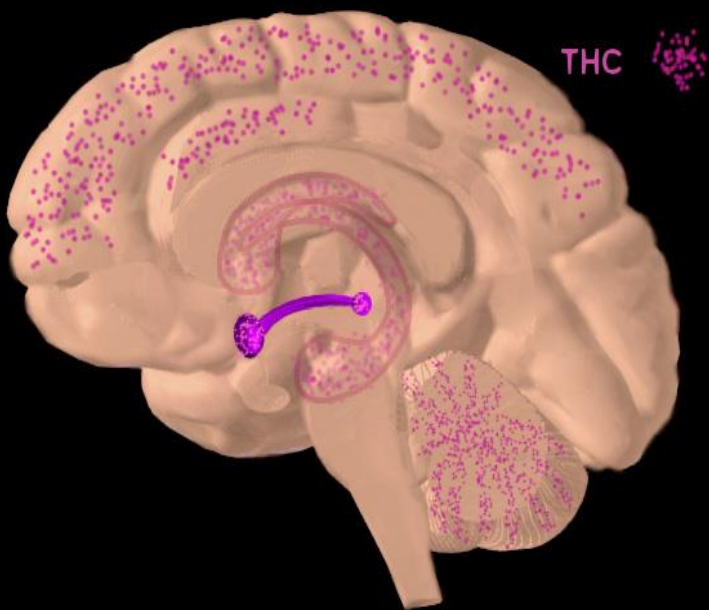
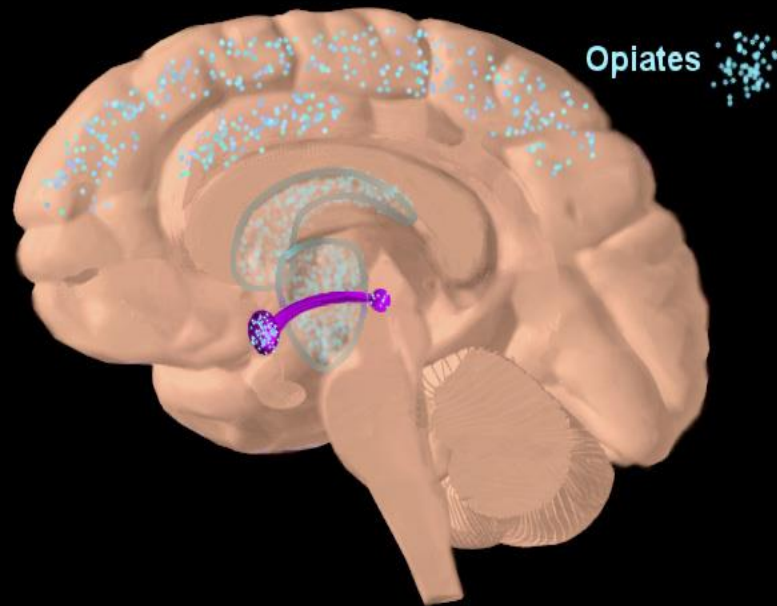
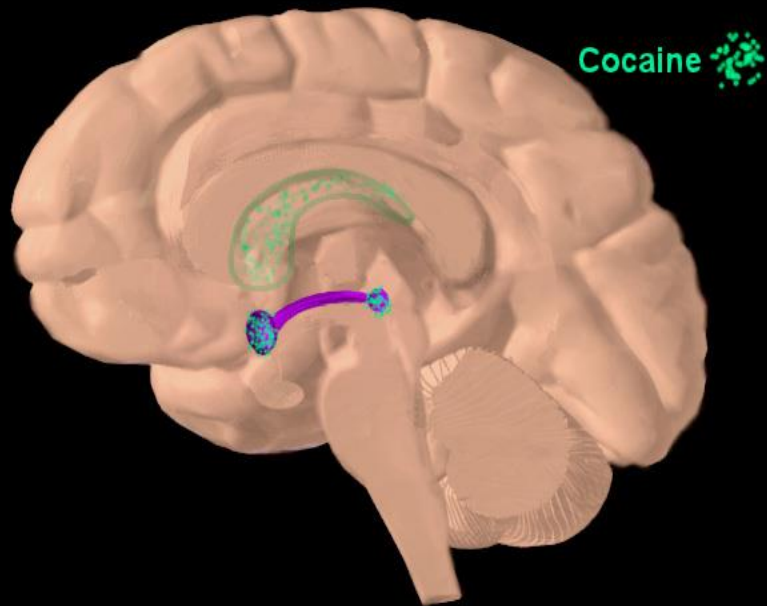
opiate receptor

opiate

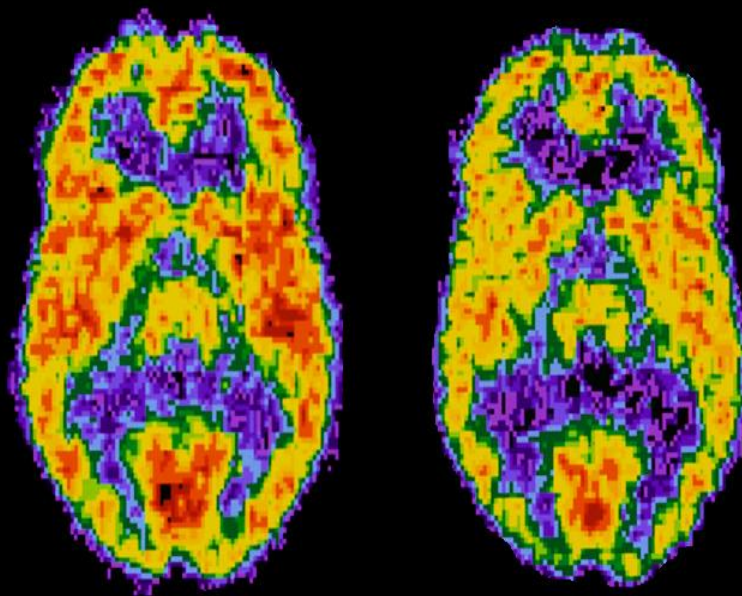


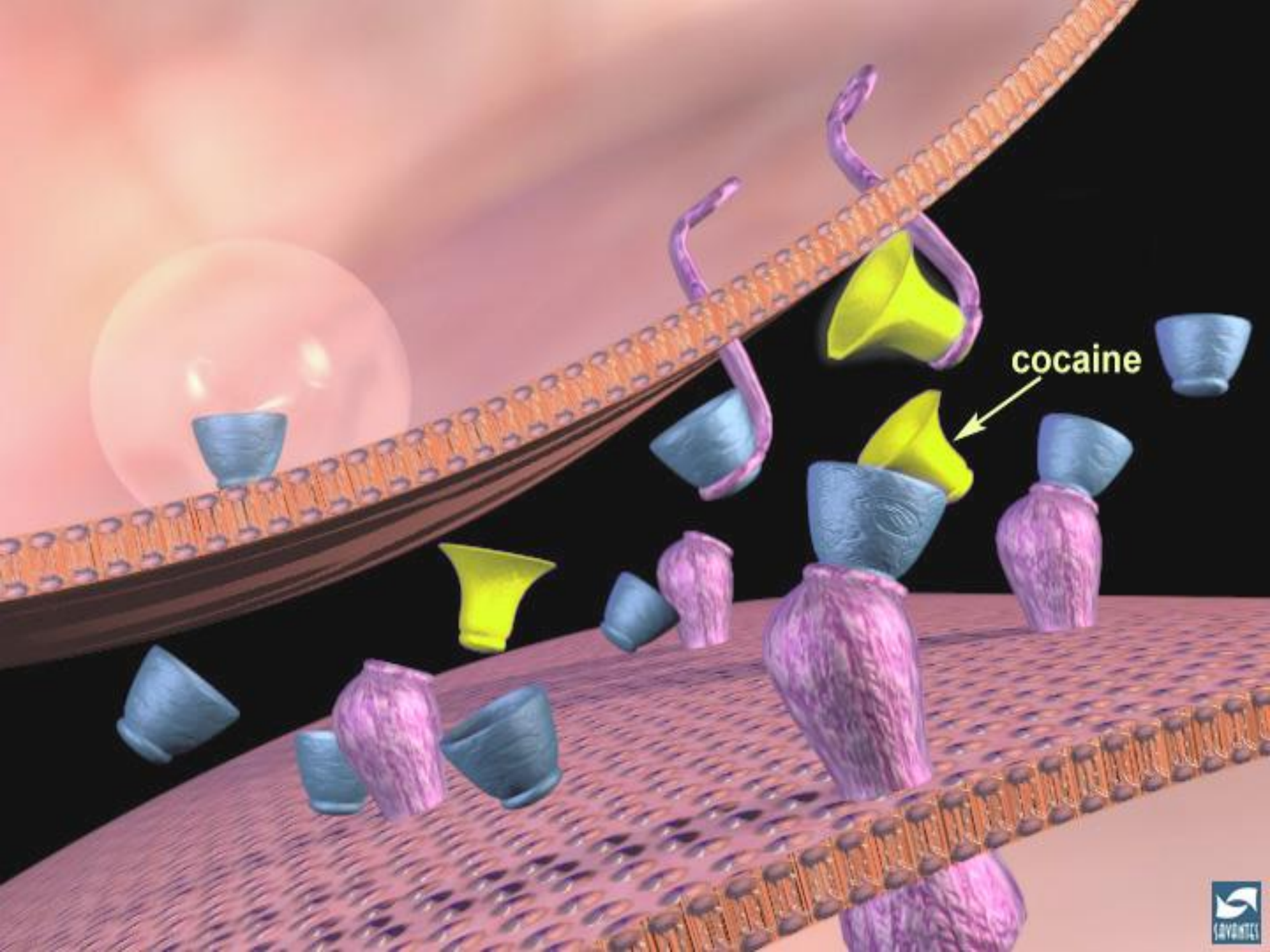
Континуирана употреба на опијати прави да телото смета на присуството на дрога за да го одржи чувството на награда и друго нормално однесување.

Лицето не е повеќе способно да ги доживува добивките од природните наградувачи (храна, вода, секс) и не може да функционира нормално без присуство на дрога.



on cocaine



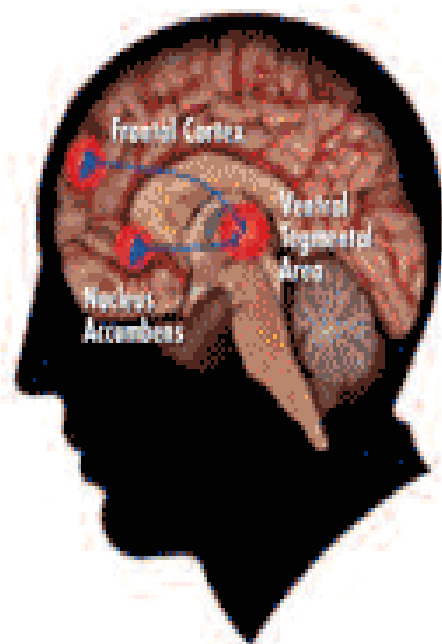


cocaine

Сите дроги директно или индиректно делуваат на патот за награда(центарот за задоволство) со ослободување на допамин во овој дел на мозокот.

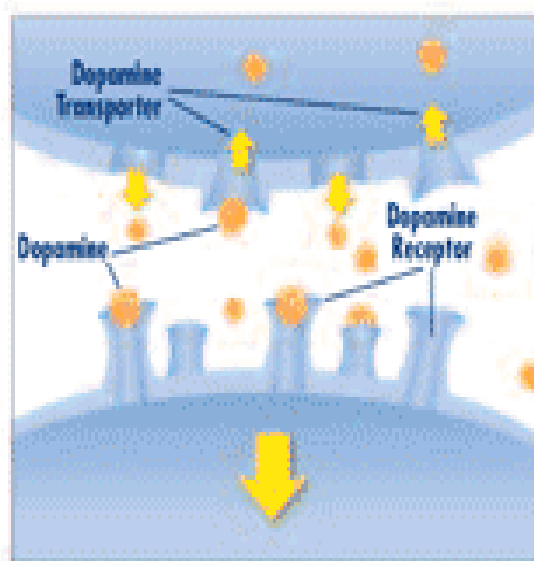
ALL DRUGS OF ABUSE TARGET THE BRAIN'S PLEASURE CENTER

Brain reward (dopamine) pathways

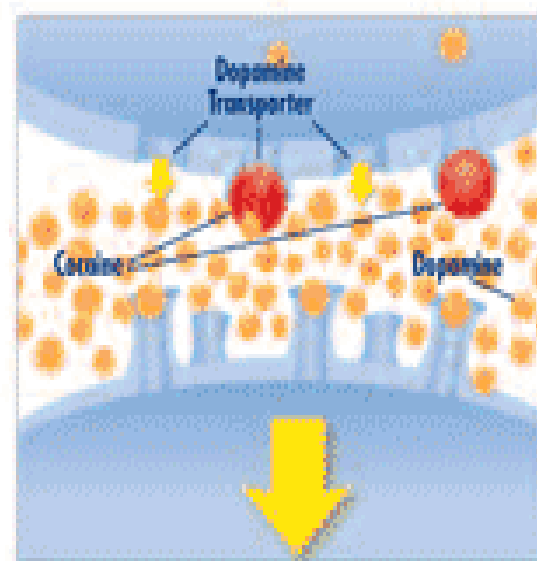


These brain circuits are important for natural rewards such as food, music, and art.

All drugs of abuse increase dopamine



FOOD



COCAINE

Typically, dopamine increases in response to natural rewards such as food. When cocaine is taken, dopamine increases are exaggerated, and communication is altered.

Дрогите го активираат системот за награда со зголемување на допаминската неуротрансмисија.

Заради структурата на нашиот мозок и заради дејството на дрогата врз мозокот со активирање на патот за награда дрогите развиваат зависност.

Биопсихијатрискиот модел се базира на принципите дека дрогите не делуваат уникатно на мозокот и не предизвикуваат високо специфични симптоми.

Всушност тие го стимулираат или инхибираат ослободувањето на само лимитиран број на невротрансмитери.

Симптомите кои ги даваат дрогите се резултат на алтерација на следните неуротрансмитери или нивните рецептори:

гамма-аминобутерна киселина ,

ацетилхолин,

норепинефрин,

допамин,

серотонин и

β –ендорфин.

Neurotransmitter/
central action

Drugs of abuse that affect
neurotransmitter action

Central location

γ -Aminobutyric acid (GABA)
General inhibition
of other neurotransmitters

Alcohol
Barbiturates
Benzodiazepines
Chloral hydrate
Ethchlorvynol
Meprobamate
Methaqualone (?)
Phencyclidine



Throughout brain

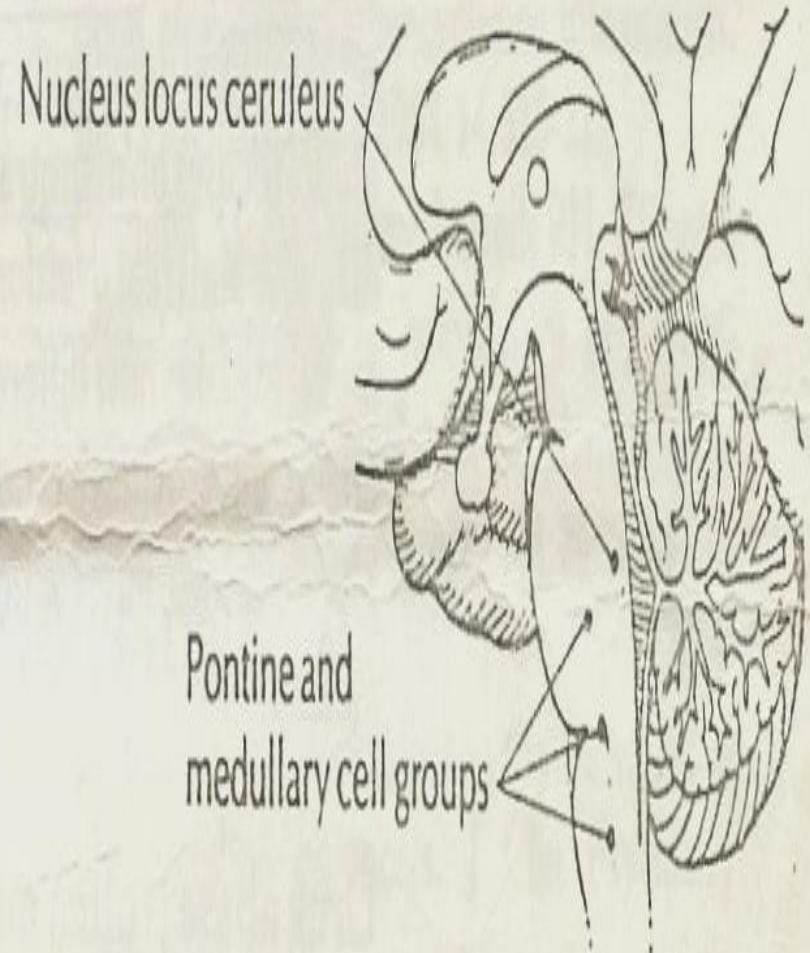
Neurotransmitter/
central action

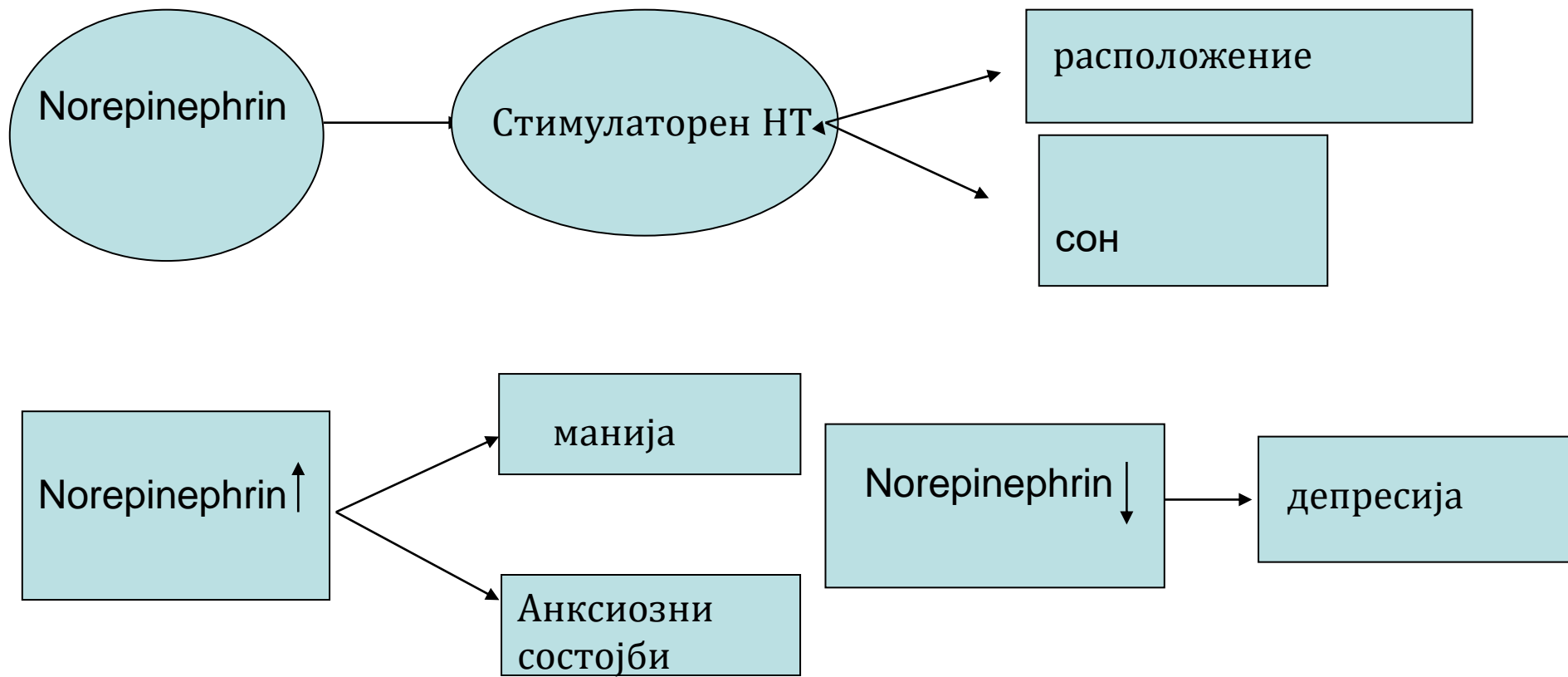
Drugs of abuse that affect
neurotransmitter action

Central location

Norepinephrine
Modulates mood
Maintains sleeping state

Amphetamines
Cocaine
Opiates
Phencyclidine





На периферијата делува као васоконстриктор.
Се синтетизира и депонира во нуклеус локус
церилеус.

ДОПАМИН

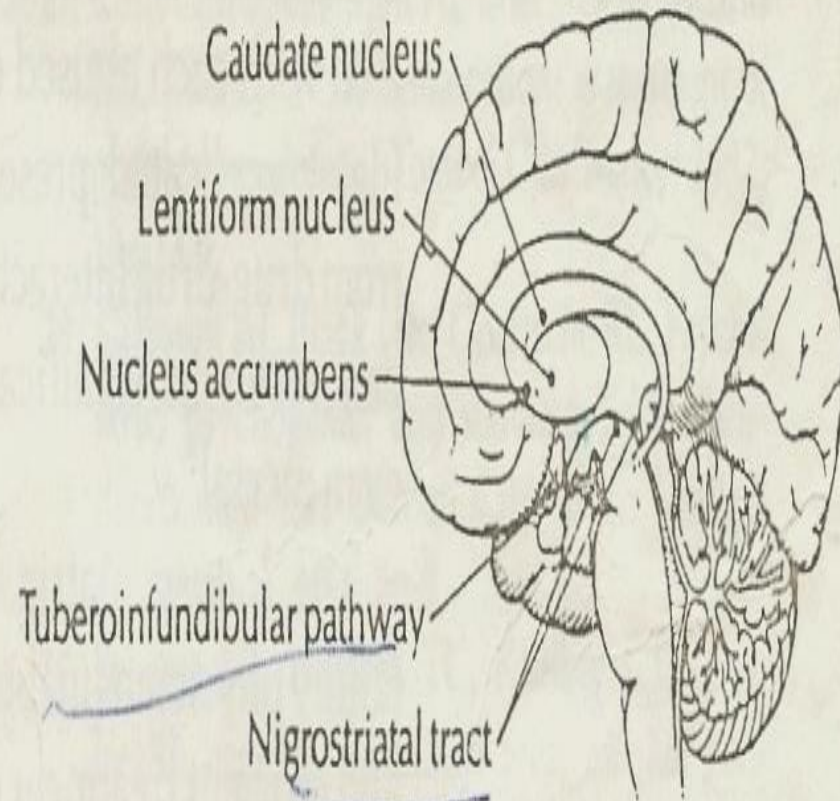
Neurotransmitter/
central action

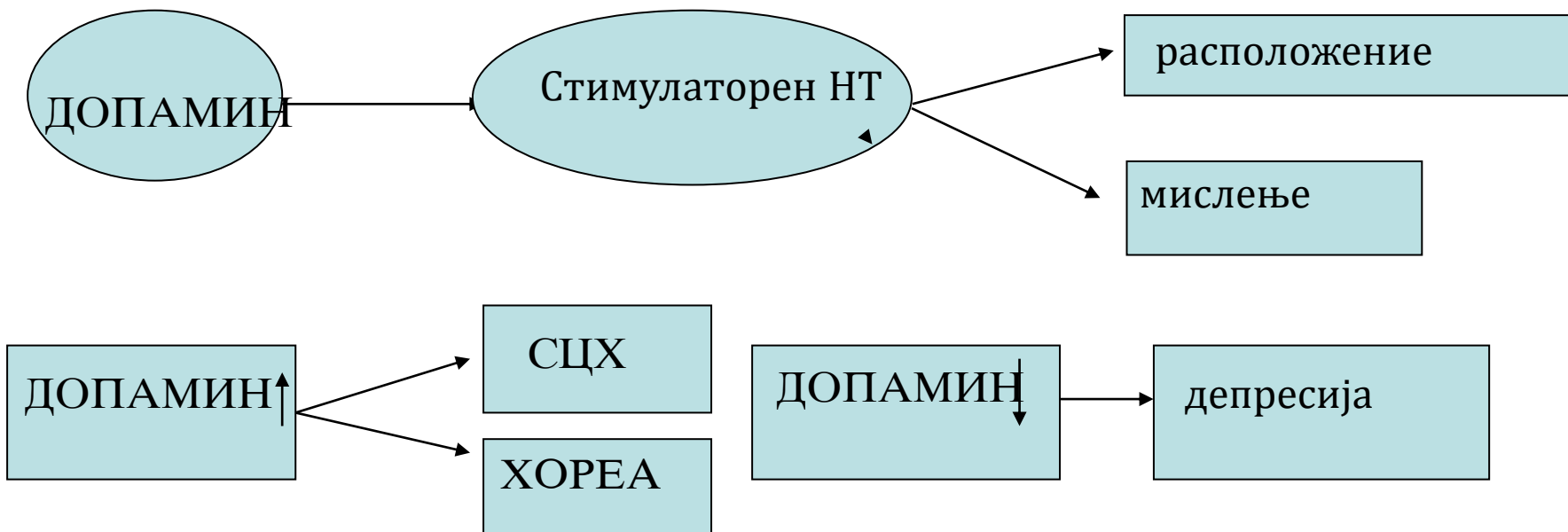
Drugs of abuse that affect
neurotransmitter action

Central location

Dopamine
Counterbalances acetylcholine
Stimulates pleasure center
Modulates mood
Affects intellectual processes
Inhibits prolactin release

Amphetamines
Cocaine
Phencyclidine





Допаминот е исто значаен и во примарниот пат за награда.

β –endorphin

Neurotransmitter/
central action

Drugs of abuse that affect
neurotransmitter action

Central location

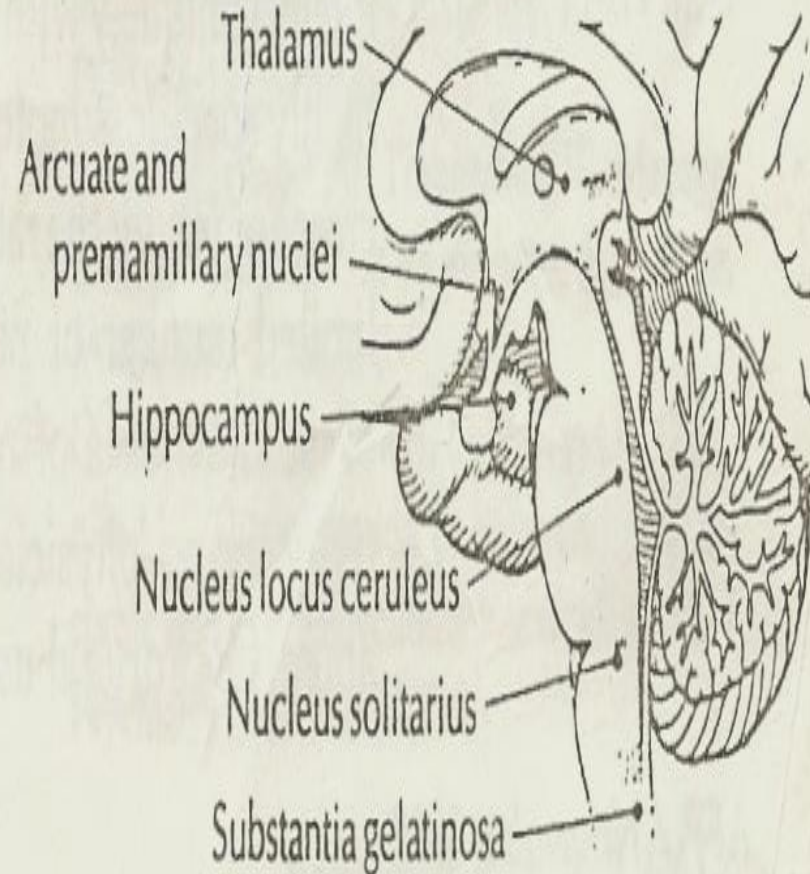
β -Endorphin

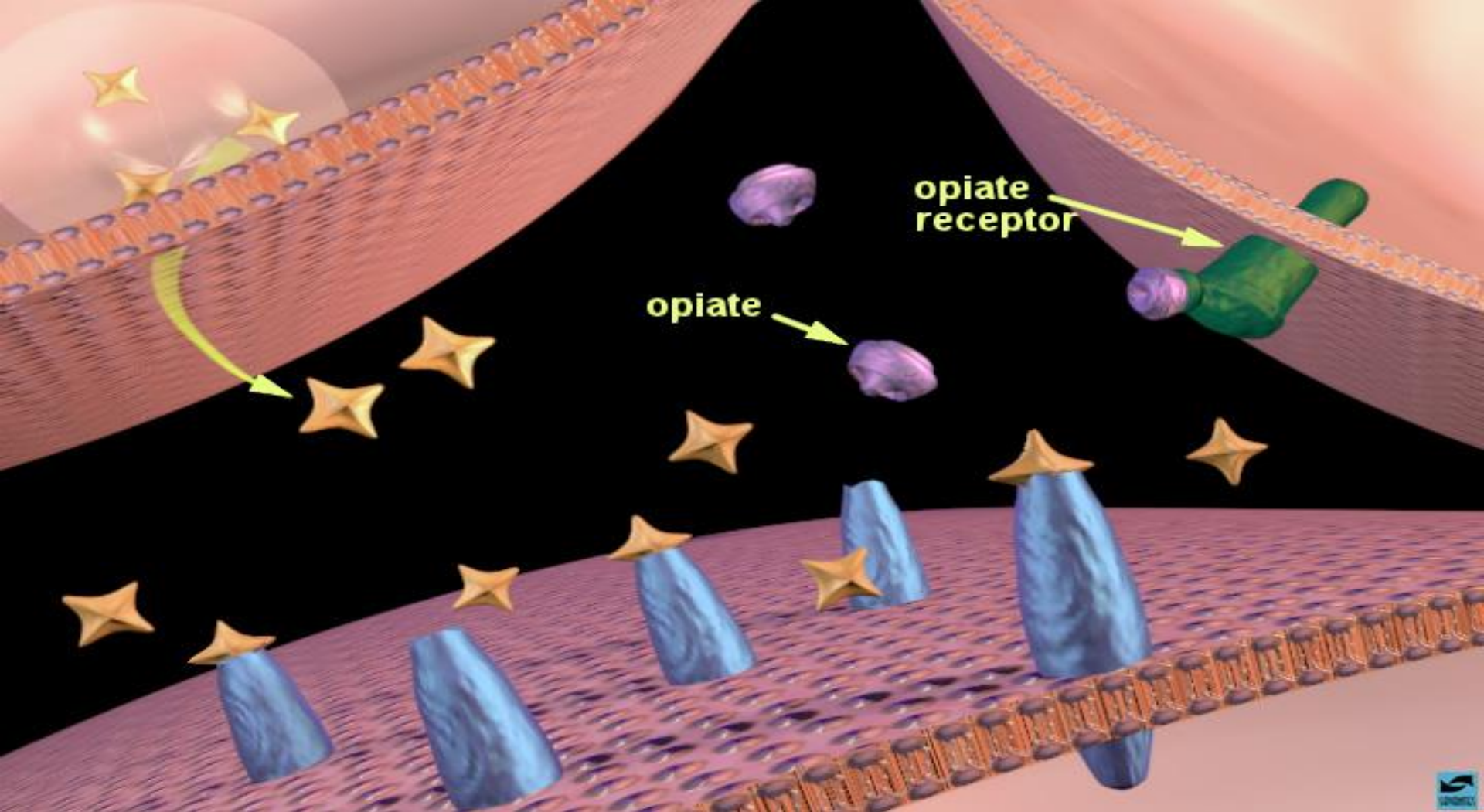
Modulates mood

Modulates pain perception

Inhibits norepinephrine release

Opiates
Phencyclidine





Заради индиректниот ефект врз допаминот, преку μ -опиоидните рецептори, задоволството се разликува по квантитет, така што опијатите ја надминуваат гладта за секс и храна, но не и за вода.

Знаците на апстиненцијалната криза при опиоидна зависност се јавуваат заради ослободување на големи количини на НА од нуклеус локус церилеус, што предизвикува тахикардија, хипертензија, забрзана перисталтика, дијареа, повраќање, пилоерекција.

Знаци на интоксикација од опијати: вазодилатација, респираторен и кардиоваскуларен колапс и опстипација.

Третман

1. При интоксикација (за детоксикација)

Naloxone(Narcan)-**антагонист со краток T/2**

2. При апстиненцијална криза и за одржување на апстиненција и превенција на рецидив:

Агонист Опиоиден Третман- АОТ

(Buprenorfin, Metadon, комбинација на Buprenorfin/ Naloxone)

3. За одржување на апиненција без АОТ после детоксификација и превенција на рецидив

Naltrexon- **антагонист со долг T/2** само кај силно мотивирани пациенти

Опиоидни антагонисти

- Naloxone – Narcan®
- Naltrexone – ReVia®, Trexan®



Опиоидни антагонисти- T/2

- Naloxone – 15-30 минути
- Naltrexone – 24-72 часа

Опиоиден Парцијален Агонист- полуживот

- Buprenorphin – 4-6 часа (времетраење на дејството многу долго заради високиот афинитет за рецепторот)

Неоправдано е опијатната зависност да се третира со:

Невролептици-блокатори на допамин

(освен ако не станува збор за коморбидно психичко
растројство, **дури и тогаш !!!!! користиго
антипсихотичниот ефект особено на метадонот!!!!**)

Бензодијазепини- недозволиво замена на опијати со
бензодијазепини(опијатна зависност да предизвика и
бензодијазепинска зависност- **јатрогена**, освен ако не
станува збор за зависност и од бензодијазепини).

Неоправдано супституција и одржување со тродон

(краток T/2, брза толеранција, Епи напади при високи
доза.)

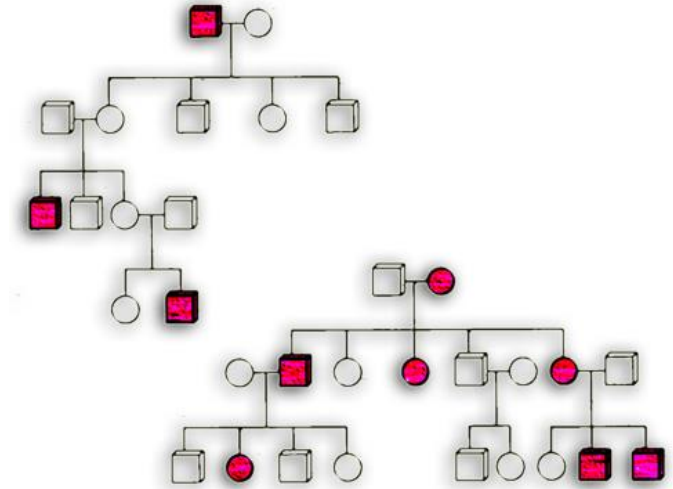
Генетика и зависност од дроги



Семејство- базирани студии

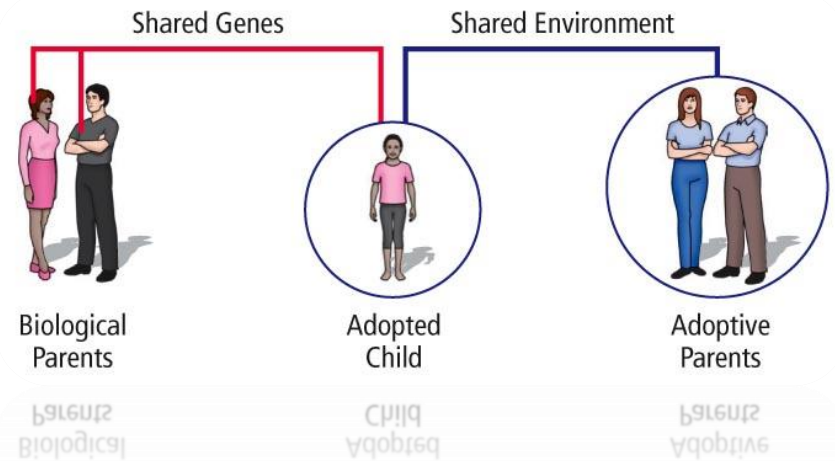
Факти:

40-60% децата на зависници
употребуваат ПАС



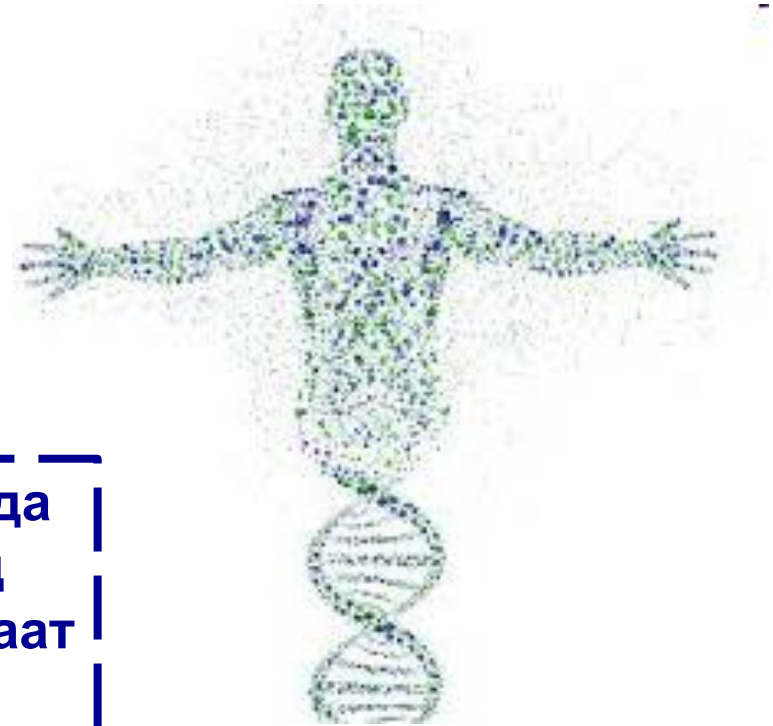
Недостатоци:

Гени или надворешни-
средински фактори?



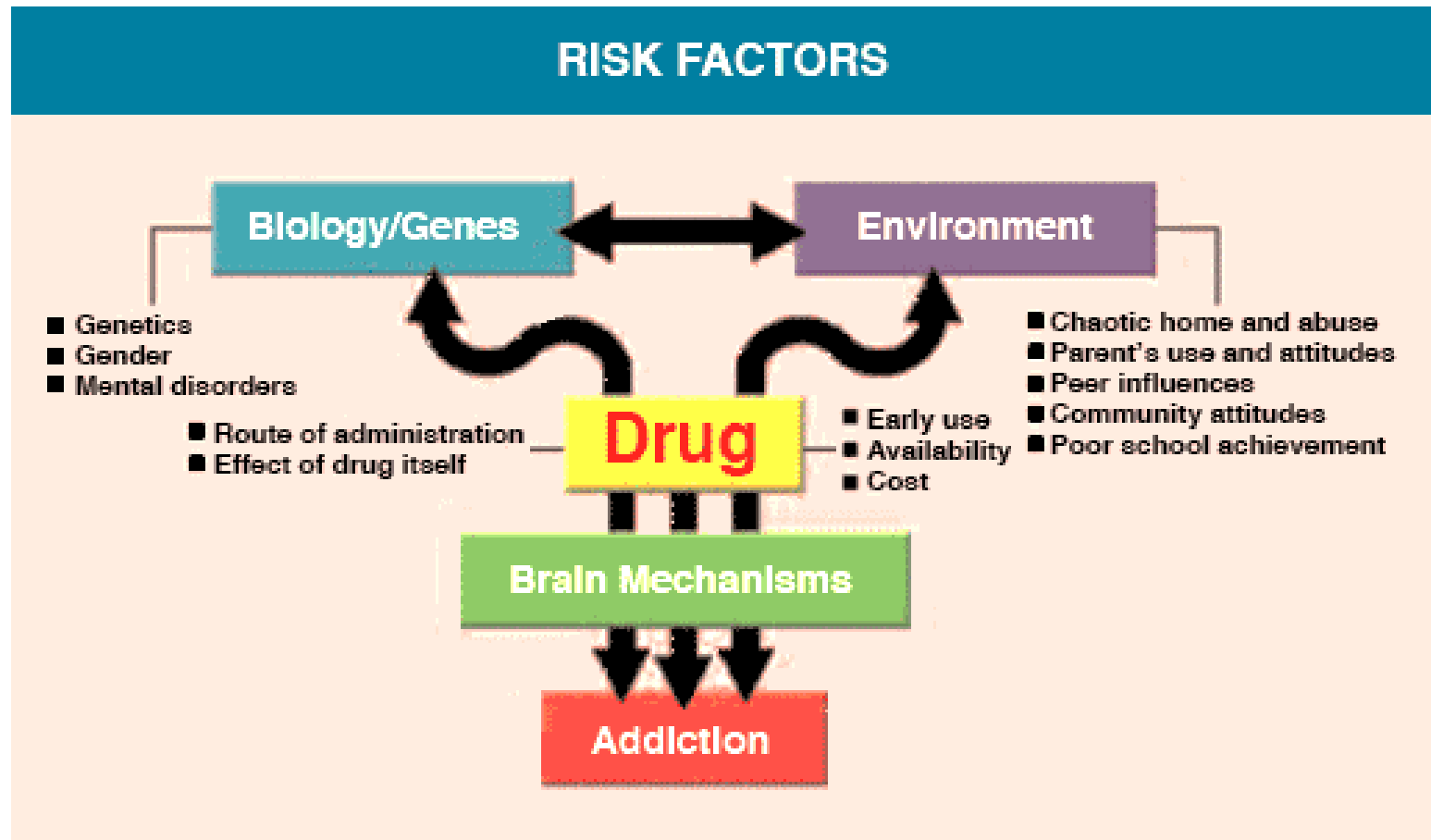
Идентификација на гените кои ја контролираат зависноста

Е да беше така едноставно!



Генетската предиспозиција може да објасни зошто само околу 1/3 од лицата кои пробале опијати рзвиваат зависност.

Зависноста е предизвикана од многу фактори



Генетските фактори на ризик предиспонираат:

**Интернализирачки
нарушувања**

анксиозност

тага

страв

**Екстернализирачки
нарушувања**

нарушување во однесувањето

антисоцијално однесување

импулсивност

Злоупотреба на супстанции

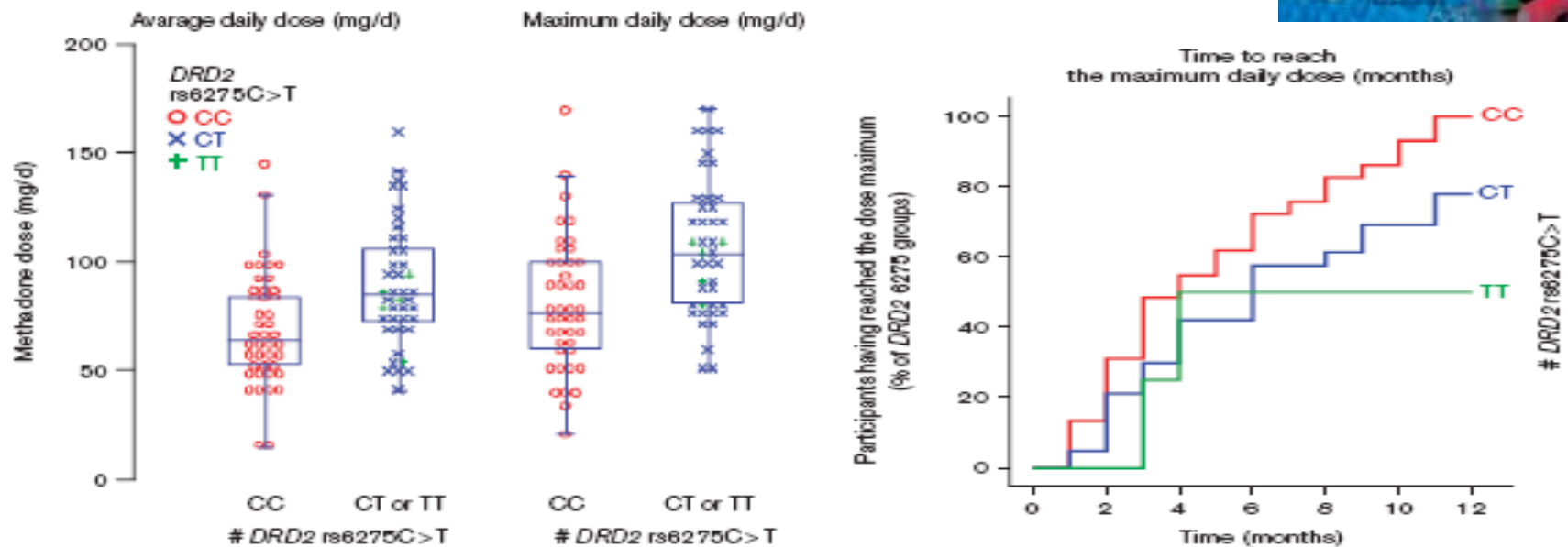


Варијанти на гени
Влијаат на
темпераментот
и особините на
личноста.



Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution

Alexandra Doehring^a, Nils von Hentig^a, Jochen Graff^a, Syavash Salamat^a, Michael Schmidt^b, Gerd Geisslinger^a, Sebastian Harder^a and Jörn Lötsch^a



- Carriers of the variant **rs6275T** allele needed **higher MTD doses** than non carriers.
- This variant was associated with a longer time to reach the maximum MTD dose.

An Intronic Variant in *OPRD1* Predicts Treatment Outcome for Opioid Dependence in African-Americans



Neuropsychopharmacology (2013) 38, 2003–2010

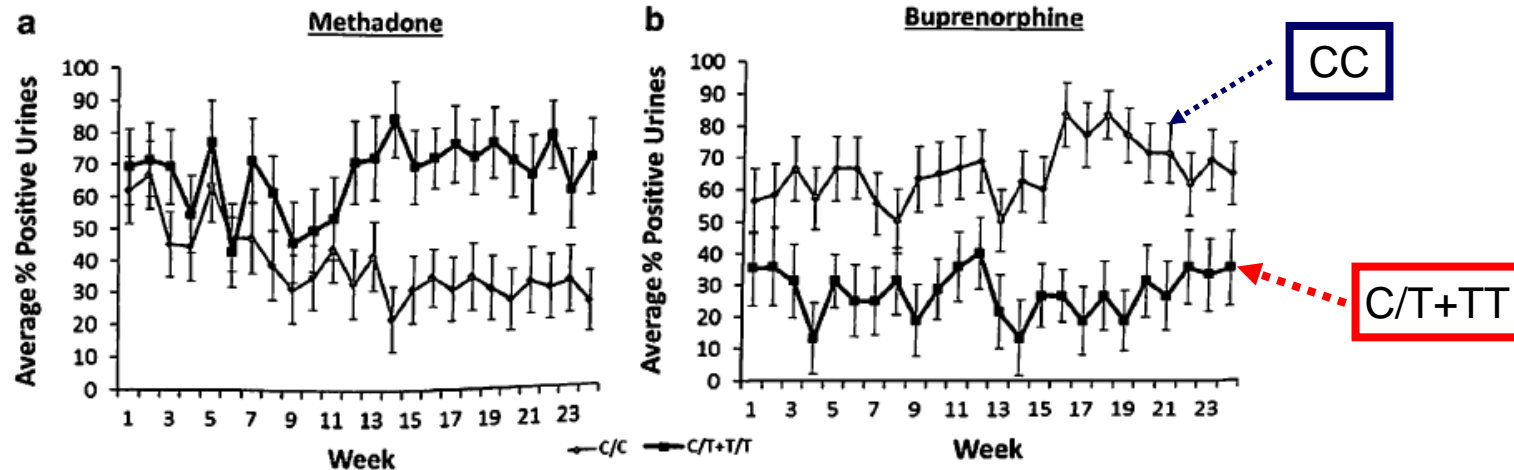
© 2013 American College of Neuropsychopharmacology. All rights reserved 0893-133X/13



www.neuropsychopharmacology.org

Wade H Berrettini¹

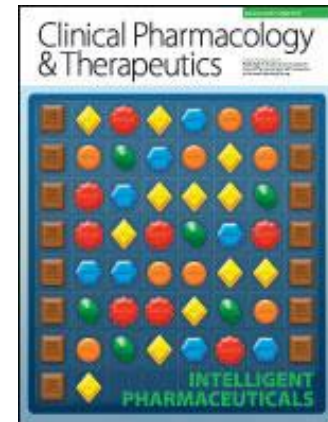
Weekly urinalysis data for AA based on rs 678849 genotype



MTD patients with CC genotype were **LESS** likely to have positive urine drug screen vs C/T and TT.

BPN patients with CC genotype were **MORE** likely to have positive drug screens vs C/T and TT.

OPRM1 and CYP2B6 Gene Variants as Risk Factors in Methadone-Related Deaths



- OPRM1 A118G was also associated with higher postmortem methadone concentrations in blood but not to a level of statistical significance. In these methadone-related deaths, OPRM1 118GA was associated with higher postmortem benzodiazepine concentrations, a finding not associated with morphine-related deaths.
- CYP2B6 *4, *9, and *6 alleles were found to be associated with higher postmortem methadone concentrations in blood.

The risk of a methadone-related fatality during treatment may be evaluated in part by screening for CYP2B6*6 and A118G.

Идни насоки за третман на опиоидна зависност

- ✓ одредување на клиничка релевантност на гените
- ✓ Терапија за опиоидна зависност базирана на генетски варијанти
- ✓ Рутински генетски тестирања пред одлучување за третманот
- ✓ Алгоритми за третман базирани на фармакогенетски резултати



Благодарам !