

兴奋剂依赖的药物治疗

寻找有效的兴奋剂依赖治疗方法是医学领域的研究热点之一。研究者通过对兴奋剂神经生物学及其药理学效应的大量研究已发现一些有效的药物治疗方法。

脱毒治疗

可卡因急性戒断后会给成瘾者带来巨大的痛苦,包括心情烦躁不安、疲倦、睡眠障碍、食欲改变和易激惹等,这是许多成瘾者难以戒毒的主要原因。研究者针对这些现象,开发出了一系列的治疗药物。

莫达非尼

莫达非尼可以增加中枢谷氨酸神经递质的水平,是目前疗效较好的脱毒药物。动物实验发现,莫达非尼通过提高伏核中谷氨酸的基线水平,可以有效地抑制大鼠的自身给药行为;临床试验发现,莫达非尼可以阻断可卡因成瘾者的欣快感,进而减少其自身给药的频率。

莫达非尼的副作用主要是失眠,加重躁狂症状及其他精神疾病。此外,莫达非尼对伴有左心室肥厚和二尖瓣脱垂的患者有潜在的副作用,因此,有上述症状的患者不宜使用。

普萘洛尔

对肾上腺素及去甲肾上腺素高度敏感可能是引起可卡因依赖者在急性戒断期处于焦虑、痛苦的主要原因,普萘洛尔作为一种 β 受体拮抗剂,可以有效地缓解可卡因依赖者的急性戒断症状。普萘洛尔还可以降低可卡因使用后的欣快感,从而减少成瘾者的自身给药行为。

普萘洛尔主要的副作用是镇静。有心肌缺血病史的可卡因依赖患者,最好避免使用。

预防复吸

防复吸是治疗可卡因成瘾的关键点和难点。防

复吸主要是阻断成瘾者对可卡因的心理渴求。研究者根据可卡因对大脑奖赏系统的影响,设计并筛选出了有效的治疗药物。

可卡因引起的过度兴奋和强化效应是通过提高皮层奖赏系统的多巴胺水平实现的。因此,降低奖赏系统多巴胺水平可有效地抑制可卡因的效应,起到治疗作用。 γ 氨基丁酸(GABA)可以抑制多巴胺神经元活性,降低多巴胺水平。临床试验发现 GABA 能化合物(促进 GABA 释放的化合物)可以降低可卡因的效应及成瘾者自身给药行为。以下分别介绍几种 GABA 能药物,包括 γ -乙烷基 γ -氨基丁酸、噻加宾、托吡酯。

γ -乙烷基 γ -氨基丁酸(GVG)

GVG 是一种抗癫痫药,它可以抑制 GABA 转运酶,提高大脑中 GABA 的浓度。临床前试验研究发现 GVG 可以显著降低啮齿类动物对可卡因、苯丙胺类物质的自身给药行为。

GVG 的副作用主要是导致视野缺损。但是,该副作用仅发生在长期使用中,短期治疗是安全的。

托吡酯

托吡酯通过阻断 AMPA 受体来抑制谷氨酸盐神经递质,进而降低 GABA 活性,可以有效地降低可卡因的自身给药行为。

托吡酯可能会引起镇静和记忆障碍等副作用,尤其是在快速增加剂量时。由于托吡酯是由肾脏排出的,所以有肾功能损伤的患者慎用。此外,使用托吡酯可能引起的严重并发症包括代谢性酸中毒、急性青光眼及汗液减少。

噻加宾

噻加宾是最近才允许用于治疗癫痫发作的药物,它通过选择性地阻断突触前再摄取 γ -氨基丁酸转运型 I,提高大脑中的 GABA 水平。研究发现,

该药物可以有效地缓解成瘾者的急性戒断症状。

或冠状动脉闭塞、严重的精神病、正在或近期使用甲硝唑、副醛、酒精或含有酒精的产品。

双硫仑

双硫仑(戒酒硫)是临床用于治疗酒精依赖的常用药。它阻断可卡因复吸的机制很特别,是通过阻断多巴胺的分解,使多巴胺水平急剧增加。当使用可卡因时,由于存在超高水平的多巴胺,成瘾者不仅没有愉快的体验,反而会非常焦虑,痛苦。

双硫仑引起的副作用主要包括镇静、头痛、口中金属味。双硫仑的禁忌症包括:严重的心肌病

TA-CD 疫苗

TA-CD 可以刺激机体产生特异性的可卡因抗体,该抗体可以结合可卡因分子,从而阻止它们穿过血脑屏障,减弱药物的欣快感和强化效应。临床前研究表明 TA-CD 可以有效地降低啮齿类动物的可卡因自身给药行为。同时,TA-CD 疫苗在临床试验中也显示出较好的疗效。

表 1 治疗兴奋剂依赖的候选药物

药物	疗效/作用机理
戒断开始药物	改善撤药症状,降低可卡因强化作用
莫达非尼	是一个温和的兴奋剂,降低撤药过程中的能量消耗;阻止可卡因诱导的过度兴奋/增强谷氨酸盐转运
普萘洛尔	减少戒断过程中的焦虑;降低可卡因诱导的过度兴奋和渴求/降低对肾上腺素敏感性
安非他酮	减轻撤药后的消极情绪/抑制多巴胺重摄取
预防复吸药	降低可卡因强化作用或增加其不愉快体验
GABA 增强剂	通过提高 GABA 水平来抑制可卡因强化作用, GABA 是一种神经递质,它可以抑制可卡因诱导的多巴胺升高,而多巴胺升高是奖赏机制的基础
GVG	通过抑制 GABA 转氨酶来抑制 GABA 分解
噻加宾	通过抑制突触前 GABA 转运体 1 阻止 GABA 再摄取
托吡酯	直接易化 GABA 神经传递;抑制谷氨酸盐,降低 GABA 作用
双硫仑	增加可卡因诱导的焦虑/抑制分解多巴胺和可卡因
TA-CD 疫苗	抑制可卡因诱导的精神性效应/刺激机体产生可卡因特异性抗体,能阻止可卡因通过血脑屏障

缩写词: GVG, γ -乙炔基 γ -氨基丁酸; GABA, γ -氨基丁酸

苯丙胺依赖的治疗

对于苯丙胺及甲基苯丙胺依赖的药物治疗研究才刚刚开始,因此,有效的治疗药物还很少。由于苯丙胺、甲基苯丙胺及可卡因有相似的作用机制,所以一些治疗可卡因成瘾的药物可以用来治疗双重依赖的患者,例如托吡酯和莫达非尼。

安非他酮是一种抗抑郁药,同时对戒酒也有效。它通过抑制多巴胺再摄取,使患者获得积极的情绪,这可能有助于缓解甲基苯丙胺戒断导致的负面情绪。但是,安非他酮对可卡因依赖的治疗效果尚不确定。

安非他酮有很好的耐受性。常见的副作用包括

失眠、焦虑、口干和恶心。它的禁忌症是:癫痫发作、现在或先前被诊断为食欲亢进或神经性厌食、正在(或停药 14 天内)使用单胺氧化酶类药物、酒精或镇静剂成瘾的患者。

总结

目前,尚未有任何治疗兴奋剂依赖的药物获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准。但是,在大量的临床前及临床研究中,研究者已找到一些可能有效的药物(见表 2)。此外,行为和社会心理治疗作为重要的辅助治疗方法,可能增加药物的疗效。