

I TRATTAMENTI SPERIMENTALI PER I DISTURBI CORRELATI ALL'USO DI COCAINA

Marco Faccio*, Francesco Bricolo*, Mario Cruciani**,
Giovanni Serpelloni***

* Dipartimento delle Dipendenze ULSS 20, Verona

** Centro di Medicina Preventiva ULSS 20, Verona

*** Osservatorio Regionale sulle Dipendenze, Regione Veneto

La Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov/>), al momento attuale, non riconosce trattamenti farmacologici specifici per i disturbi correlati a cocaina.

Nonostante gli sforzi della ricerca non sarebbe ancora identificato un trattamento farmacologico di provata efficacia per la cura dei disturbi correlati alla cocaina. Allo stato attuale gli interventi che presentano risultati significativi in termini di efficacia sono quelli che si basano sull'integrazione di strategie di trattamento farmacologico e psicologico (nella maggior parte degli studi sull'uomo la valutazione dell'efficacia dei trattamenti farmacologici è testata in associazione ad intervento psicologico di terapia cognitivo comportamentale standardizzata).

I vari farmaci precedentemente utilizzati hanno evidenziato livelli modesti di efficacia negli studi clinici controllati (De Lima – 2002).

Mentre non è emerso ancora un trattamento di provata efficacia, i progressi nella comprensione della neurobiologia della dipendenza da cocaina hanno portato alla scoperta di molte promettenti terapie che hanno mostrato risultati incoraggianti in alcuni studi clinici controllati (Kampman – 2005).

Sebbene non ci siano farmacoterapie approvate per la dipendenza da cocaina, un certo numero di farmaci sono stati testati e sono in corso di studio avendo evidenziato dei risultati promettenti. Tra questi ci sono sostanze ad attività dopaminergica e GABA-ergica, antagonisti degli adreno-recettori, vasodilatatori e terapie immunologiche (Sofuoglu and Kosten – 2005).

I principali obiettivi nella ricerca sui trattamenti per i disturbi correlati alla cocaina e alle altre sostanze sono a) la ricerca di strategie farmacologiche e psicologiche che mirano a interrompere i comportamenti assuntivi; b) la ricerca di strategie farmacologiche che aiutino il paziente a tollerare e gestire l'astinenza; c) la ricerca di strategie farmacologiche e psicologiche per il mantenimento dello stato di astensione dal consumo; d) la prevenzione e la gestione delle ricadute. In queste quattro dimensioni un bersaglio comune è il trattamento e la gestione del craving, in quanto fenomeno chiave che spiega il mantenimento della dipendenza e che condiziona i fenomeni di ricaduta.

Gli studi preclinici suggeriscono che gli effetti di rinforzo della cocaina che promuovono il suo abuso sono mediati dal blocco del trasportatore della dopamina a livello presinaptico. Questo

produce un incremento della attività della dopamina nei sistemi cerebrali della ricompensa a livello mesolimbico e del nucleo accumbens. Lo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento della dipendenza da cocaina si è quindi focalizzato sulla manipolazione di questo sistema, attraverso una azione diretta meccanismi della dopamina (transporter o recettori), indirettamente interessando altri sistemi di neurotrasmettitori che modulano il sistema della dopamina (Gorelick and Gardner – 2004) o agendo sulla farmacocinetica della cocaina (vaccino).

La sperimentazione farmacologica quindi si concentra in teoria su quattro principi di intervento: 1) sostanze che funzionano come sostituti della cocaina attraverso la produzione di effetti mediati dalla dopamina (agonisti); 2) sostanze che funzionano con meccanismi ad effetto antidopaminergico sui recettori o bloccando il legame della cocaina al trasportatore della dopamina (antagonisti); 3) sostanze ad attività modulatrice degli effetti della cocaina attraverso una azione su altri siti diversi da quelli di legame della cocaina 4) terapia che agiscono modificando la farmacocinetica della cocaina.

Ci sono svariati studi in corso per valutare l'efficacia di singole molecole, di associazioni farmacologiche e di strategie di trattamento combinate nella cura dei disturbi correlati a cocaina e nelle condizioni in cui i disturbi da cocaina si presentano in comorbilità con altri disturbi.

Lo sviluppo di terapie efficaci per il trattamento della dipendenza da cocaina rimane una priorità per il National Institute on Drug Abuse (NIDA) al National Institute of Health. Il modello del Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST) è stato sviluppato dalla Division of Treatment Research and Development (DT&D) al NIDA con lo scopo di migliorare la qualità degli studi clinici pilota finalizzati a valutare i vari tipi di medicinali e di classi di farmaci che abbiano una potenziale utilità nella terapia della dipendenza da cocaina. Il CREST utilizza una metodologia di studio randomizzato, controllato con gruppi paralleli ed in cieco per confrontare una o più terapie versus placebo (Leiderman et Al. – 2005).

Vengono qui presi in considerazione alcuni orientamenti della ricerca che, soprattutto a livello pre-clinico, sta testando sempre nuove molecole attive sui sistemi bersaglio o su sistemi modulatori dell'attività delle sostanze d'abuso. L'argomento è vasto e in continua evoluzione, quindi il presente capitolo non si propone di essere esaustivo ma di fare una disamina di alcune delle esperienze di ricerca in corso con attenzione principalmente a quelle più prossime a dare delle risposte sul piano dell'interesse per la clinica.

Una grossa mole di ricerche si concentra su molecole che agiscono sui sistemi di regolazione dalla dopamina a livello dei circuiti cerebrali deputati ai sistemi di ricompensa a livello del sistema mesolimbico, del nucleo accumbens e di altre aree cerebrali correlate a questi sistemi. Questa attività può essere di tipo inibitorio, eccitatorio o di modulazione ed avvenire in forma diretta o, indiretta, attraverso l'azione su altri sistemi di neurotrasmettitori che modulano l'attività della dopamina.

In generale e sulla base di presupposti teorici è possibile ipotizzare che molecole che incrementano l'attività della dopamina possano essere considerate interessanti come terapie sostitutive della cocaina (Cfr.: Li et Al. – 2006) e quindi aiutare a interromperne i comportamenti assuntivi agendo anche sul controllo dei sintomi dell'astinenza e possono contribuire alla prevenzione delle ricadute controllando il craving. Sostanze che riducono o ostacolano l'attività della cocaina impedendo l'aumento dell'attività dopaminergica potrebbero avere invece effetti di disincentivazione del consumo attenuando gli effetti soggettivi percepiti in seguito al consumo di cocaina. Analogamente sostanze ad azione modulatrice dovrebbero contribuire a mantenere i si-

stemi in condizioni di equilibrio fisiologico aiutando a disincentivare il consumo di cocaina ed a controllare i sintomi di astinenza e il craving in seguito alla sospensione del consumo. È possibile che nel trattamento siano da prevedere più bersagli di intervento.

Negli ultimi anni vari studi hanno considerato gli effetti di molecole attive sul **trasportatore della dopamina (DAT)** con effetto inibitore o con effetto attivante come potenziali terapie per il trattamento dell'abuso di cocaina (Sakamuri et Al. – 2003). È stato rilevato che il trasportatore della dopamina (Dopamine Transporter - DAT) è un bersaglio biologico primario della cocaina e che la maggior parte delle sostanze che hanno affinità con il trasportatore della dopamina hanno effetti simili a quelli della cocaina. Il legame della cocaina con il DAT comporta l'inattivazione del DAT con conseguente aumento della quantità di dopamina a livello sinaptico. Allo stesso modo la cocaina esplica attività inibitrice sui trasportatori della norepinefrina e della serotonina. D'altra parte, analoghi della bztropina hanno alta affinità con il DAT ed effetti comportamentali con vari gradi di somiglianza con la cocaina. Desai et Al. riportano che un analogo della bztropina, il JHW007, che presenta alta affinità con il DAT, non ha effetti comportamentali come quelli della cocaina e antagonizza gli effetti della cocaina stessa. L'antagonismo verso la cocaina suggerisce che le sostanze che si legano al DAT con attività che riduce gli effetti cocaino simili possano funzionare come antagonisti della cocaina e questo suggerisce che JHW007 può essere una traccia da percorrere per ulteriori scoperte di farmaci per l'abuso di cocaina (Desai et Al. 2005).

È stato rilevato in studi sperimentali che **Rimcazolo**, una molecola antagonista dei recettori sigma (sigma-1 e sigma-2), e composti simili che condividono questo meccanismo di azione, possiede anche affinità per il trasportatore della dopamina (DAT). Inoltre Rimcazolo manca di effetti come quelli prodotti da altri inibitori dell'uptake della dopamina, come la cocaina e GBR12909. A causa di questo profilo, le interazioni fra rimcazolo, e altri nuovi composti analoghi, con la cocaina, sono oggetto di studi. Katz et Al. hanno studiato vari composti analoghi al rimcazolo (SH1-73; SH1-76; SH3-24; SH3-28). Queste molecole hanno prodotto riduzione dose-correlata dell'attività locomotoria e decremento dell'attività stimolata dalla cocaina in laboratorio negli studi sui topi (Katz et Al. – 2003; Zickler – 2004).

Destroamfetamina solfato è uno stereoisomero dell'amfetamina che presenta un potente effetto stimolante a livello del sistema nervoso centrale attraverso l'induzione del rilascio di dopamina e norepinefrina nelle sinapsi nervose di alcune aree del cervello con il risultato di un potenziamento della trasmissione nervosa. Gli effetti clinici di questa attività si traducono in una attività psicostimolante con aumento della vigilanza e riduzione del senso di fatica.

La destroamfetamina era stata approvata negli Stati Uniti per il trattamento della narcolessia, dei disturbi dell'attenzione, della depressione e dell'obesità. Come tutte le altre forme di amfetamina la destroamfetamina come farmaco è soggetta a particolari restrizioni per la sua classificazione come sostanza ad alto potenziale di abuso. Attualmente è indicata come farmaco di seconda scelta nel trattamento dell'ADHD e della narcolessia quando altre misure si siano dimostrate inefficaci.

Uno studio è in corso a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) per testare la destroamfetamina a vari dosaggi come trattamento per la dipendenza da cocaina per valutarne l'efficacia e la tollerabilità (Cfr.: [ClinicalTrials.gov/NCT00218348](https://clinicaltrials.gov/NCT00218348)).

LevoDopa e CarbiDopa sono farmaci utilizzati nel trattamento del Morbo di Parkinson. LevoDopa e CarbiDopa sono usate per rimpiazzare la dopamina nei pazienti affetti da malattia di

Parkinson in quanto questi precursori della dopamina possono oltrepassare la barriera ematoencefalica. Successivamente questi precursori sono convertiti in dopamina dall'enzima aromatico-L-aminoacido-decarbossilasi.

È stato proposto che queste molecole possano avere effetti nel trattamento di pazienti con disturbi da uso di cocaina.

Uno studio è in corso a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) e dalla Università del Texas per determinare se le due molecole siano efficaci nel trattamento di soggetti dipendenti da cocaina. Lo studio ha lo scopo di identificare interventi comportamentali che possono potenzialmente intergere in modo efficace con i trattamenti, in tal modo aumentando i loro effetti. Nel primo studio verranno confrontate tre condizioni terapeutiche di varia intensità: 1) management clinico da solo, 2) management clinico e terapia di prevenzione delle ricadute e 3) management clinico e terapia di prevenzione delle ricadute e procedure di contingency management. L'efficacia incrementale di queste condizioni terapeutiche sarà esaminata per medicinali attivi e per il placebo. Il farmaco sperimentale è CarbiDopa e Levo Dopa a prolungato rilascio. (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00218075).

Cabergolina è un derivato delle ergoline. Si tratta di un farmaco con potente attività agonista sui recettori D2 della dopamina, attualmente usato nella terapia del morbo di Parkinson, che ha mostrato di potersi candidare per ulteriori studi dopo i risultati preliminari di una sperimentazione su farmaci ad attività dopaminergica, che comprendeva anche idergina e levodopa/carbidopa, per la valutazione di trattamenti di possibile efficacia nel trattamento della dipendenza da cocaina. La molecola potrebbe essere candidata per studi più allargati di valutazione della tollerabilità e dell'efficacia (Shoptaw et Al. – 2005).

Reserpina ha mostrato di essere degna di candidarsi per ulteriori studi di efficacia e tollerabilità nel trattamento della dipendenza da cocaina in alcune valutazioni preliminari in cui è stata testata insieme ad altre molecole (Leiderman et Al. – 2005; Berger et Al. – 2005).

La reserpina è un alcaloide indolico ad azione antipsicotica e antiipertensiva noto per l'azione di legame irreversibile alle vescicole di deposito dei neurotrasmettitori come la dopamina, la norepinefrina e la serotonina.

Uno studio è in corso per valutare l'efficacia di **amantadina** e propranololo nella dipendenza da cocaina in soggetti con grave sindrome da astinenza e craving per la cocaina a cura dell'Università della Pennsylvania e del National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00128349).

Era stato riscontrato che l'amantadina può essere di aiuto nella cura di pazienti con dipendenza da cocaina che presentano gravi sintomi di astinenza alla sospensione del consumo di cocaina (Kampman et Al. – 2000).

L'amantadina è un antivirale approvato per il trattamento delle infezioni da virus influenzale A negli adulti. Il farmaco ha anche mostrato di avere effetti nel ridurre i sintomi del morbo di Parkinson e delle sindromi extrapiramidali indotte da farmaci. Il meccanismo degli effetti anti-parkinson non è completamente chiaro, ma sembra connesso al rilascio di dopamina dai terminali nervosi delle cellule cerebrali, insieme allo stimolo di una risposta della norepinefrina. Il meccanismo antivirale sarebbe dovuto all'interferenza con una proteina virale con funzione di canale ionico (proteina M2).

L'amantadina è un agonista indiretto della dopamina che si pensa mitighi la condizione di carenza di dopamina associata all'astinenza. L'amantadina sembra non dimostrare effetti impor-

tanti nei dipendenti da cocaina con basso grado di astinenza da cocaina alla sospensione della droga, mentre mostrerebbe di avere una qualche efficacia nei soggetti che sviluppano astinenza con un profilo sintomatologico grave (Kampman - 2005). Questi dati necessitano di ulteriori studi e approfondimenti.

Disulfiram e selegilina producono un aumento delle concentrazioni di dopamina a livello cerebrale attraverso una inibizione degli enzimi che catabolizzano la dopamina, rispettivamente la dopamina-beta-idrossilasi e la monoamino-ossidasi-B.

La selegilina è stata studiata come farmaco con evidenze di funzionamento nel trattamento della dipendenza da cocaina ma in fase III di uno studio clinico controllato non ha mostrato conferme della sua efficacia (Gorelik and Gardner – 2004).

Disulfiram è un farmaco usato nel trattamento dell'alcoldipendenza con effetto avversativo dovuto ad una attività di blocco dell'enzima acetaldide-deidrogenasi a livello epatico. Gli studi sugli animali suggeriscono che il disulfiram, come la cocaina, aumenta l'attività del neurotrasmettitore dopamina. A livello centrale il disulfiram provoca un aumento dell'attività della dopamina attraverso un incremento dei tassi di dopamina dovuto all'inibizione dell'enzima che la catabolizza (dopamina-beta-idrossilasi). Il disulfiram ha mostrato di avere effetti nel ridurre il consumo di cocaina in osservazioni cliniche e in preliminari studi clinici.

In uno studio per confrontare l'efficacia del disulfiram con quella del placebo nel ridurre il consumo di cocaina e per confrontare l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale (CBT) e della psicoterapia interpersonale (IPT) nel ridurre il consumo di cocaina, disulfiram e placebo sono stati confrontati associati ai due approcci psicoterapici risultando la terapia con disulfiram e CBT efficace nel trattamento dei soggetti cocaino-dipendenti. Disulfiram è risultato avere un effetto diretto sull'uso di cocaina non mediato dalla azione sui comportamenti di consumo alcolico. È stata anche rilevata una differente risposta rispetto al sesso negli individui che hanno partecipato allo studio risultando una maggiore risposta al trattamento nei maschi rispetto alle femmine (Carroll et Al. – 2004; Whitten – 2005).

È stato proposto che individui con differenti geni per la sintesi dell'enzima che idrolizza la dopamina (dopamina-beta-idrossilasi - DBH) possano rispondere in modi diversi al trattamento ed è in corso uno studio a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) per valutare le differenti risposte al trattamento in soggetti che presentano differenze geniche per il DBH (Cfr.: [ClinicalTrials.gov/NCT00149630](https://clinicaltrials.gov/NCT00149630)). Il National Institute on Drug Abuse (NIDA) in collaborazione con la Yale University e l'Università dell'Arkansas sta promuovendo anche un altro studio di valutazione dell'efficacia del disulfiram in soggetti con dipendenza da oppiacei e cocaina (Cfr.: [ClinicalTrials.gov/NCT00218608](https://clinicaltrials.gov/NCT00218608)).

Molti studi stanno valutando gli effetti di **sostanze ad attività GABA-ergica** nel trattamento dei disturbi correlati alla cocaina. L'Acido Gamma-Aminobutirrico (GABA) è un neurotrasmettitore ad attività inibitoria a livello delle sinapsi del Sistema Nervoso Centrale. Le sostanze che agiscono come agonisti dei GABA-recettori o che incrementano la quantità disponibile di acido gamma-aminobutirrico a livello recettoriale producono effetti di rilassamento, ansiolisi e anticonvulsivanti.

Le sostanze che agiscono sui recettori del GABA appartengono a svariate classi di molecole: alcol, benzodiazepine e barbiturici, baclofen, carbamazepina, fenitoina, valproato, gabapentin, gabazina (SR-95531), acido gamma-idrossi-butirrico (GBH), propofol, zolpidem, zopiclone, progabide, tiagabina e vigabatrin.

È stato dimostrato che il Vigabatrin, un inibitore irreversibile della GABA-transaminasi,

producendo un incremento della attività GABA-ergica, riduce l'incremento extracellulare di dopamina a livello del nucleo accumbens indotto da cocaina, nicotina, eroina, alcol e amfetamine così come i comportamenti associati a questi cambiamenti biochimici (Gerasimov et Al. – 2000).

Negli animali da laboratorio, il potenziamento della attività del GABA porta ad una inibizione dell'autosomministrazione di cocaina e ad una inibizione dei comportamenti di ricerca della cocaina. Allo stesso modo negli umani si è osservato che la terapia GABA-ergica può essere efficace sia nell'induzione dell'astensione, sia nella fase di prevenzione delle ricadute nel trattamento della dipendenza da cocaina. Ma queste supposizioni necessitano di ulteriori studi in quanto l'utilizzo di alcuni farmaci di questa categoria ha dato risultati dubbi e uno studio che valutava l'efficacia di gabapentin associato a terapia individuale settimanale di prevenzione delle ricadute non ha dato riscontro di efficacia superiore al placebo (Bisaga et Al. – 2006).

In uno studio in corso sponsorizzato dal National Institute on Drug Abuse (NIDA) ed iniziato nel settembre 2004 – *The Effects of GABA Enhancing Medications on Individuals Addicted to Cocaine – 3* – sono in fase di raccolta informazioni sulle interazioni fra cocaina e farmaci GABA stimolanti in soggetti con dipendenza da cocaina con lo scopo di orientare in futuro studi sull'uso di farmaci attivi sul GABA per il trattamento della dipendenza da cocaina. In questo studio sono valutate cinque molecole attive sul GABA: tiagabina, topiramato, acido valproico, baclofen e progesterone (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00142883).

Baclofen è un derivato dell'acido gamma-ammino-butirrico e funziona come GABA-B agonista. È utilizzato come miorilassante. Come GABA-agonista il baclofen può ridurre la quantità di dopamina rilasciata a livello del nucleo accumbens come risultato della stimolazione della cocaina o del craving per la cocaina. Negli esperimenti il baclofen ha mostrato di ridurre il craving provocato dall'esposizione a ricordi condizionati di precedenti esperienze di consumo di cocaina (Kampman – 2005). Il baclofen quindi potrebbe essere un utile farmaco per il trattamento dell'astinenza da cocaina e come supporto per la prevenzione delle ricadute.

Topiramato è una molecola appartenente alla classe degli anticonvulsivanti utilizzato insieme ad altri farmaci per il trattamento di alcuni tipi di crisi in pazienti affetti da epilessia o sindrome di Lennox-Gastaud. Il topiramato è anche usato talvolta per il trattamento della cefalea a grappolo e di spasmi nei bambini. Il farmaco è stato usato in psichiatria per il trattamento del disturbo bipolare anche se non è ad oggi approvato per tale uso. Questo farmaco è stato testato anche nel trattamento dell'obesità specialmente per ridurre gli episodi di abbuffate ed è stato proposto come un possibile trattamento per l'alcolismo (en.wikipedia.org – 2006).

Il topiramato è una molecola con attività sia sui sistemi di neurotrasmissione del GABA che su quelli del Glutammato. Il topiramato incrementa i livelli cerebrali di Acido Gamma-Amino-Butirrico e facilita la neurotrasmissione del GABA. Il topiramato inoltre inibisce il sistema di neurotrasmissione del Glutammato attraverso il blocco dei recettori del AMPA/kainato (Kampman – 2005). Nei modelli animali il blocco dei recettori AMPA/KA nel nucleo accumbens previene la ricerca e la ripresa dell'autosomministrazione di cocaina (Cfr.: Ghasemzadeh et Al. 2003; Vanderschuren et Al. – 2005).

In uno studio in doppio cieco condotto da Kampman e Coll. per valutare l'efficacia del topiramato è emerso che il gruppo di studio trattato con il farmaco fu significativamente più in grado di rimanere astinente durante le ultime cinque settimane dello studio rispetto al gruppo trattato con placebo (Kampman et Al. – 2004).

Il topiramato per il trattamento della dipendenza da cocaina è in corso di valutazione in alcuni studi sostenuti dal National Institute on Drug Abuse (NIDA) in collaborazione con l'Università della Pennsylvania (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00167245) e con l'Università della Vir-

ginia (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00249691 – [NCT00223626](https://ClinicalTrials.gov/NCT00223626)).

Tiagabina è un farmaco anticonvulsivante usato in combinazione con altri farmaci per il trattamento delle crisi parziali in adulti affetti da epilessia. È usato anche nel disturbo da attacchi di panico. Non è chiaro come la tiagabina eserciti i suoi effetti nell'uomo ma sembra che funzioni come un inibitore selettivo del reuptake del GABA.

La tiagabina è stata testata nel trattamento della dipendenza da cocaina in studi preclinici (Winhusen et Al. – 2005) ed è attualmente in corso uno studio a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) per valutare l'efficacia di tiagabina nel controllo della dipendenza da cocaina in pazienti in trattamento di mantenimento con metadone (Tiagabine for the treatment of Cocaine Dependence in Metadone-Maintained Individuals) (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00129298).

L'utilizzo sperimentale dell'**Acido Valproico** e di altri farmaci che hanno effetti stabilizzanti sull'umore è motivato dal fatto che i disturbi bipolari presentano tassi di comorbidità con l'abuso di cocaina e altre sostanze maggiori di qualsiasi altro disturbo psichiatrico maggiore. Questa condizione di comorbidità presenta una delle maggiori sfide del trattamento ed è associata a grave disabilità, morbilità e aumentato rischio di suicidio.

Uno studio è in corso a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) in collaborazione con la University of Pittsburgh per valutare l'efficacia del valproato associato ad altri interventi nel ridurre l'uso di cocaina e nello stabilizzare i sintomi dell'umore in pazienti con comorbidità per dipendenza da cocaina e disturbo bipolare (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00240110).

Lamotrigina è un farmaco anticonvulsivante usato nel trattamento dell'epilessia e nel disturbo bipolare; in questo caso si comporta come stabilizzatore dell'umore.

La lamotrigina ha mostrato di migliorare i sintomi dell'umore, il craving e di ridurre i comportamenti di consumo di cocaina in pazienti affetti da disturbo bipolare in comorbidità con abuso di cocaina (Brown et Al. – 2006) ma i dati di questa esperienza necessitano di ulteriori approfondimenti attraverso studi clinici controllati.

Uno studio è in corso a cura della University of Texas Southwestern Medical Center per testare se lamotrigina aggiunta in terapia si associ a riduzione del craving per la cocaina e a miglioramento della gravità di sintomi depressivi rispetto al placebo in pazienti affetti da disturbo bipolare e dipendenza da cocaina (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00280293).

In alcuni studi è emerso che gli effetti soggettivi della cocaina nelle donne erano più intensi durante la fase follicolare rispetto alla fase luteinica del ciclo mestruale. È stato quindi valutato se **progesterone** somministrato dall'esterno durante la fase follicolare nelle donne attenuasse la risposta alla cocaina in rapporto alla normale fase follicolare, rendendo la risposta alla cocaina simile a quella della fase luteinica. È emerso che il progesterone è attivo nel modulare la risposta alla cocaina nelle donne (Sofuoglu et Al. – 2004; Evans and Foltin – 2006).

Il progesterone, come il pregnenolone e il deidroepiandrosterone, appartiene ad un gruppo di neurosteroidi presenti in alte concentrazioni in determinate aree cerebrali. I neurosteroidi a livello cerebrale hanno attività sulle funzioni sinaptiche ed interagiscono con i canali ionici della neurotrasmissione. Attraverso la loro attività i neurosteroidi si comporterebbero come modulatori allosterici dei recettori dei neurotrasmettitori a livello dei sistemi di recettori GABA(A), NMDA e sigma.

Il National Institute on Drug Abuse (NIDA) sta portando avanti uno studio iniziato nel 2002 per testare l'efficacia del progesterone nel ridurre le risposte soggettive e fisiologiche alla cocaina in soggetti con dipendenza da cocaina (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00218257).

Vigabatrin (Gamma-vinil-GABA) è un inibitore irreversibile della gamma-aminobutirrico-acido-transaminasi (GABA-T), enzima responsabile del catabolismo del GABA. Attraverso que-

sta attività Vigabatrin aumenta i livelli di GABA nelle sinapsi. L'attività dell'enzima GABA-T si ripristina dopo sei giorni dall'interruzione dell'assunzione di Vigabatrin in seguito a nuova sintesi dell'enzima. Vigabatrin è approvato in alcuni stati per il trattamento di alcune forme di epilessia.

Vigabatri, come altre molecole attive sui sistemi dell'acido gamma-amino-butyrico, ha mostrato negli studi preclinici di contribuire a ridurre a livello cerebrale l'incremento di dopamina generato dall'assunzione di droghe attraverso lo stimolo dell'attività inibitrice del GABA. Alcuni studi sull'uomo hanno mostrato che Vigabatrin può contribuire al trattamento della dipendenza da cocaina (Brodie et Al. – 2005; Swan – 2004).

I farmaci che agiscono sulle funzioni regolate dal **Glutamato** sono oggetto di studi per il coinvolgimento dei circuiti del glutamato nelle regioni del cervello collegate ai fenomeni della ricompensa e per l'evidenza dell'induzione di una disregolazione glutaminergica indotta dalla cocaina. Inoltre è sempre più chiaro che le funzioni glutamatergiche sono alla base di numerosi aspetti clinici della dipendenza da cocaina inclusa l'euforia, l'astinenza, il craving e le disfunzioni delle esperienze di piacere (Dackis and O'Brien – 2003). Ricerche supportate dal National Institute on Drug Abuse (NIDA) hanno prodotto evidenze che sostanze che ricostituiscono le concentrazioni di glutamato nel cervello in modelli animali con dipendenza compulsiva per la cocaina possono contribuire a ridurre la vulnerabilità alle ricadute (Hollon – 2004; Baker et Al. – 2003).

Modafinil, è un farmaco prescritto per il trattamento della narcolessia e testato in alcuni studi ha mostrato di avere una attività nel ridurre la dipendenza da cocaina. Non si tratta di un tipico stimolante ed è commercializzato come "agente che favorisce la vigilanza". Non sono chiari i meccanismi di funzionamento del farmaco ma in vitro ha mostrato la capacità di inibire il reuptake della dopamina. Il modafinil attiva i circuiti del glutamato inibendo il GABA. Si ritiene che il modafinil presenti meno potenziale di abuso rispetto agli altri stimolanti dovuto alla assenza di significativi effetti euforizzanti e piacevoli.

Alcuni studi limitati hanno evidenziato che il modafinil può avere effetti nel contribuire a migliorare gli esiti clinici quando combinato a trattamenti psicosociali per la cura della dipendenza da cocaina (Dackis et Al. – 2005; Zickler - 2005).

Il modafinil è in corso di studio nel trattamento della dipendenza da cocaina in vari studi promossi dal National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Cfr.: ClinicalTrials.gov).

In uno studio iniziato nel febbraio 2006 ed attualmente in corso, a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) e della Università della Pennsylvania, l'obiettivo è quello di valutare l'efficacia di Modafinil e Naltrexone, da soli o in combinazione, nel ridurre il consumo di alcol e cocaina in soggetti con dipendenza alcolica e da cocaina (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00142818).

Altri due studi iniziati rispettivamente in luglio e nell'ottobre 2004 a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) si propongono di testare l'efficacia e la sicurezza di Modafinil nel ridurre il consumo di cocaina in soggetti con dipendenza da cocaina. Nel secondo di questi studi saranno anche valutati gli effetti di modafinil sul craving, l'astinenza, la ritenzione in trattamento e gli effetti indesiderati (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00100100 - [NCT00129285](http://ClinicalTrials.gov/NCT00129285)).

Due studi iniziati rispettivamente nell'aprile 2004 e nel dicembre 2005, il primo a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA), il secondo a cura della University of New South Wales, del Australian Government Department of Health and Ageing, del Kirkeaton Road Centre Hospital e del St Vincent's Hospital di Sidney, si propongono di valutare l'efficacia di Modafinil combinato a intervento Cognitivo-Comportamentale (CBT) per prevenire le ricadute nei pa-

zienti affetti da dipendenza da cocaina in fase di astensione dal consumo. (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00218387 –NCT00123383).

Altri studi sono in corso per testare l'efficacia e la tollerabilità di Modafinil da solo o combinato ad altri interventi o trattamenti (Cfr.: ClinicalTrial.gov/NCT00218062 – NCT00218036).

Memantina è un farmaco antagonista dei recettori NMDA. Gli antagonisti dei recettori NMDA hanno mostrato di ridurre il rilascio di dopamina indotto dalla cocaina nei modelli animali.

La memantina è approvata per il trattamento dei sintomi della malattia di Alzheimer. In questo disturbo è riconosciuto il coinvolgimento di una disfunzione del sistema glutamatergico. La memantina agisce anche come un antagonista non competitivo a livello del recettore 5HT₃ con potenza simile a quella sul recettore NMDA, ma questa attività serotoninergica nella demenza ha un significato non chiaro (<http://en.wikipedia.org/wiki/Memantine>).

È in corso uno studio per valutare l'efficacia della memantina nella prevenzione delle ricadute in soggetti dipendenti da cocaina a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) e della Research Foundation for Mental Hygiene (A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Effectiveness of Memantine in Treating Cocaine Dependence). Questo studio inoltre si propone di valutare se il farmaco produce migliori risultati del placebo nel ridurre il craving da cocaina, i sintomi psichici, il deterioramento funzionale e le discontinuità del trattamento negli individui dipendenti (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00134901).

Sulla base di osservazioni che indicano che l'uso prolungato di cocaina altera i normali livelli di glutamato a livello del nucleo accumbens e che l'interruzione della assunzione cronica fa cadere i livelli di glutamato e questo spingerebbe il tossicodipendente a cercare nuovamente la sostanza, la ricerca si sta concentrando su molecole che normalizzino i livelli di acido glutammico. Un farmaco che può contribuire a questo effetto è la **N-acetil-cisteina (NAC)**, già in uso nel trattamento della fibrosi cistica e in altre patologie organiche. Le ricerche di laboratorio e le teorie sulla relazione fra glutammato e cisteina fanno ritenere questa sostanza un candidato per studi sulla sua efficacia nell'uomo per il trattamento della dipendenza da cocaina e altre sostanze.

La N-acetil cisteina è un derivato di sintesi della cisteina, un amminoacido non essenziale in quanto prodotto fisiologicamente da un altro aminoacido, la metionina, a partire da alcuni alimenti. La cisteina partecipa a numerose funzioni metaboliche importanti come la sintesi di ormoni, di acidi grassi, processi di rigenerazione della pelle, dei capelli, ecc. Essa è anche fondamentale alla produzione di glutazione, un importante antiossidante endogeno, e al suo mantenimento funzionale.

La ricerca in questo senso è sostenuta da evidenze riportate da ricercatori del laboratorio di Peter W. Kalivas della Medical University del Sud Carolina che hanno individuato un nuovo bersaglio di azione della cocaina: un particolare complesso proteico, chiamato cysteine-glutamate antiporter (controtrasportatore), che pompa il glutammato fuori dai neuroni in uno spazio fra di essi. Questi ricercatori hanno evidenziato che più del 60% del glutammato extracellulare è determinato dagli antiporter che sono localizzati lungo i lati dei neuroni fuori dalla regione sinaptica (Baker et Al. – 2003; Kalivas et Al. - 2003). Risulta che i trattamenti per la cocaina riducono i livelli di glutammato attraverso una attività di soppressione dell'anti-porter (controtrasportatore) e il trattamento con N-acetil-cisteina non solo riporta il glutammato ai normali livelli ma anche protegge i livelli di glutammato rendendo inutili ulteriori successive iniezioni di cocaina (Cfr.: Moran et Al. – 2005).

Inoltre risulta che l'N-acetil-cisteina riduce il rischio di epatotossicità dovuta all'effetto tos-

sico della cocaina quando agisce in associazione a endotossina (lipopolisaccaride, LPS) (Labib, Abdel-Raman and Turkall – 2003).

In uno studio preliminare condotto in doppio ceco con N-acetil-cisteina e placebo per valutare la sicurezza e tollerabilità di NAC nel trattamento di soggetti affetti da dipendenza da cocaina è risultato che la molecola è ben tollerata e può ridurre i sintomi di astinenza da cocaina e il craving (LaRowe et Al. – 2006).

Due studi a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA), di cui uno in collaborazione con la Medical University del Sud Carolina, sono in corso per testare l'efficacia e la tollerabilità della N-acetil-cisteina in soggetti con dipendenza da cocaina (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00136825 – [NCT00218491](http://ClinicalTrials.gov/NCT00218491)).

Atomoxetina è un farmaco approvato per il trattamento del Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD). È classificato come inibitore del reuptake della norepinefrina agendo a livello presinaptico sul trasportatore della norepinefrina e sembra presentare il vantaggio, rispetto ad altri stimolanti, che invece agiscono sulla regolazione della dopamina a livello cerebrale (Metilfenidato, Amfetamina), di non avere un significativo potenziale di abuso (Stein – 2004). Qualcuno ha sostenuto che avesse effetti antidepressivi coerentemente con i presupposti del suo sviluppo come antidepressivo, ma gli studi pubblicati non hanno dimostrato benefici evidenti nel trattamento della depressione.

I dati provenienti dagli studi indicano che i pazienti affetti da Disturbo da Deficit dell'Attenzione con Iperattività (ADHD) sono ad alto rischio di sviluppare disturbi da uso di sostanze rispetto alla popolazione non affetta. Inoltre gli adulti affetti da ADHD presentano alti tassi di comorbilità con l'abuso di cocaina. Sulla base di queste evidenze, alcuni clinici hanno suggerito che questi pazienti ricercassero la cocaina come automedicazione per i sintomi dell'ADHD. Per questa ragione alcune linee di studio si sono orientate a testare farmaci proposti per il trattamento dell'ADHD per valutare se questi inducono anche effetti sulla dipendenza e l'abuso di cocaina nei pazienti affetti da questi disturbi.

È in corso uno studio a cura del National Institute on Drug Abuse (NIDA) in collaborazione con il New York State Psychiatric Institute per testare l'efficacia di Atomoxetina nel ridurre il consumo di cocaina nei pazienti affetti da ADHD che abusano di cocaina. Un altro studio a cura del NIDA è in corso per valutare le potenziali interazioni fra assunzione intravenosa di cocaina e assunzione di Atomoxetina (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00218543 – [NCT0025265](http://ClinicalTrials.gov/NCT0025265)).

I **neurolettici atipici** hanno mostrato di poter essere efficaci nel controllare il craving e nel ridurre le ricadute in soggetti con diagnosi di schizofrenia e dipendenza da cocaina e in soggetti affetti da disturbo bipolare associato a dipendenza da cocaina, ma questi risultati, ottenuti in studi pilota, necessitano di essere confermati da studi clinici controllati (Smelson et Al.- 2002; Brown et Al. - 2002). In un piccolo ma rigoroso studio di valutazione dell'attività di olanzapina comparata ad aloperidolo nel controllare i sintomi psicotici e i comportamenti di consumo in pazienti affetti da psicosi e dipendenza da cocaina è emerso che il neurolettico atipico ha contribuito a migliorare i sintomi nel gruppo di pazienti trattati (Smelson et Al. – 2006) ma queste osservazioni non sono confermate da altri studi (Reid et Al. – 2005) e richiedono ulteriori approfondimenti.

Lo studio dei neurolettici atipici nel trattamento di forme di comorbilità fra disturbi psichiatrici maggiori e dipendenza da cocaina è sostenuto da evidenze che in soggetti con disturbo bipolare in trattamento con neurolettici tradizionali si riscontrava un aumento del craving per sostanze stimolanti in questi soggetti mentre al contrario era stata notata una diminuzione di

comportamenti assuntivi di sostanze stimolanti nei pazienti trattati con neurolettici atipici. Questo è verosimilmente dovuto al fatto che i neurolettici tradizionali presentano una attività predominante dopamino-antagonista mentre alcuni neurolettici atipici presentano una attività dopamino e serotonino-antagonista con moderato grado di attività sui recettori della dopamina.

Quetiapina, risperidone e aripiprazolo sono in corso di studio in tre trials a cura della University of Texas Southwestern Medical Center, dello stanley Medical Research Institute e del National Institute on Drug Abuse (NIDA) (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00223210 – [NCT00227123](http://ClinicalTrials.gov/NCT00227123) - [NCT00276874](http://ClinicalTrials.gov/NCT00276874)).

Gli approcci farmacocinetici al trattamento della dipendenza da cocaina mirano ad impedire che la cocaina raggiunga i siti cerebrali bersaglio attraverso un blocco dell'ingresso della sostanza nel cervello o attraverso un aumento del suo catabolismo per far sì che minori quantità di cocaina raggiungano i siti di azione.

Studi sull'aumento del catabolismo della cocaina per ridurre gli effetti sono stati condotti finora sugli animali utilizzando un naturale enzima che metabolizza la cocaina: la butirilcolinesterasi (Pan et Al. – 2005; Zhan and Gao – 2005).

L'**immunoterapia** nella ricerca di strategie per la cura ed il controllo delle dipendenze basa i suoi presupposti sull'assunto che il modello della tossicodipendenza possa essere assimilato a quello di una malattia infettiva in cui la sostanza d'abuso rappresenta l'agente infettante. Se sono create artificialmente condizioni particolari, le sostanze, nonostante il loro basso peso molecolare, possono indurre una risposta anticorpale. Un esempio di ciò è dato dal test immunoenzimatico utilizzato per l'identificazione delle sostanze d'abuso nelle urine o in altri liquidi organici.

È in corso di studio uno specifico vaccino (TA-CD). Il vaccino indurrebbe una risposta anticorpale con la creazione di complessi di dimensioni tali da non passare la barriera ematoencefalica e quindi in grado di impedire alla cocaina il raggiungimento dei siti cerebrali bersaglio. Lo studio iniziato nel settembre 2003 è attualmente in corso (Cfr.: ClinicalTrials.gov/NCT00218088).

Un altro approccio sperimentale è rappresentato dall'impiego di batteriofagi. I batteriofagi sono virus che infettano i batteri, e si distinguono dai virus animali e delle piante in quanto mancano del tropismo per le cellule eucariotiche. La produzione di batteriofagi filamentosi in coltura è semplice ed economica, inoltre i batteriofagi sono estremamente stabili in una grande varietà di condizioni e, soprattutto, geneticamente flessibili. Alcuni batteriofagi possono infettare cellule batteriche senza produrre lisi delle stesse, ma mettendole nelle condizioni di produrre un'ampia varietà di proteine, anticorpi e peptidi (Dickerson & Janda, 2005, Meijler et al, 2004). Molte compagnie nel campo delle biotecnologie stanno sviluppando le applicazioni terapeutiche dei batteriofagi, al punto che la Food and Drug Administration in USA sta mettendo a punto linee guida regolatorie per la terapia fagica.

I Batteriofagi sono in grado di penetrare in molti tessuti di vertebrati senza arrecare danni all'ospite (Dabrowska et al, 2005). In particolare si è visto che batteriofagi filamentosi sono in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale, dove possono pertanto fungere da vettori di anticorpi (Frenkel & Solomon, 2002). Carrera e collaboratori hanno dimostrato che anticorpi anti-cocaina sono in grado di sequestrare la sostanza e di sopprimere gli effetti psicomotori e di rinforzo della droga (Carrera et al, 1995; Carrera et al, 2000). Sulla base di queste ed altre osser-

vazioni, è stato ipotizzato che anticorpi od enzimi specifici per la cocaina espressi da batteriofagi potessero raggiungere il SNC, e tale ipotesi è stata verificata nel ratto (Carrera et al, 2004). L'impiego di batteriofagi, a differenza dell'immunizzazione passiva ed attiva, permette di utilizzare la via di somministrazione intranasale, attraverso la quale è possibile raggiungere direttamente il SNC, dove i batteriofagi sono in grado di liberare anticorpi in grado di legare ed inattivare la cocaina direttamente nell'encefalo, il sito primario di azione della cocaina.

Tale approccio immunofarmacologico mediato da fagi filamentosi appare promettente, anche se il cammino da percorrere è lungo. In particolare, anche per la terapia con batteriofagi, così per il vaccino, esiste sempre la possibilità che l'utilizzatore di cocaina contrasti gli effetti neutralizzanti del fago impiegando dosi maggiori di farmaco, con conseguenze potenzialmente letali. Inoltre anche tale approccio terapeutico annulla gli effetti della cocaina, ma non annulla il desiderio di assumere la droga.

Anche nel caso delle applicazioni dei batteriofagi per via intranasale nelle dipendenze da cocaina, le applicazioni non si limitano agli anticorpi neutralizzanti, ma anche a quelli catalitici

BIBLIOGRAFIA

1. Baker D.A., McFarland K., Lake R.W., Shen H., Tang X.C., Toda S., Kalivas P.W. – Neuroadaptations in cysteine-glutamate exchange underlie cocaine relapse – *Nature Neuroscience*. 2003; 6: 743-749.
2. Berger S.P., Winhusen T.M., Somoza E.C., Harrer J.M., Mezinskis J.P., Leiderman D.B., Montgomery M.A., Goldsmith R.J., Bloch D.A., Singal B.M., Elkashef A. - A medication screening trial evaluation of reserpine, gabapentin and lamotrigine pharmacotherapy of cocaine dependence. - *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:58-67.
3. Bisaga A., Aharonovich E., Garawi F., Levin F.R., Rubin E., Raby W.N. and Nunes E.V. – A Randomized placebo-controlled trial of gabapentin for cocaine dependence – *Drug and Alcohol Dependence*. Feb. 2006; 81(3): 267-74
4. Brodie J.D., Figueroa E., Laska E.M., Dewey S.L. - Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. - *Synapse*. 2005 Feb;55(2):122-5.
5. Brown E.S., Nejtek V.A., Perantie D.C., Bobadilla L. - Quetiapine in bipolar disorder and cocaine dependence. - *Bipolar Disorders*. 2002 Dec;4(6):406-11.
6. Brown E.S., Perantie D.C., Dhanani N., Beard L., Orsulak P., Rush A.J. - Lamotrigine for bipolar disorder and comorbid cocaine dependence: A replication and extension study. *Journal of Affective Disorders*. 2006 Mar 4;
7. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, Rounsaville BJ. - Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. - *Archives of General Psychiatry*. 2004 Mar;61(3):264-72.
8. ClinicalTrials.gov – A service of the U.S. National Institutes of Health – Developed by the National Library of Medicine - <http://www.clinicaltrials.gov/>
9. Desai R.I., Kopajtic T.A., Koffarnus M., Newman A.H. and Katz J.L. – Identification of a dopamine transporter ligand that blocks the stimulant effects of cocaine – *The Journal of Neuroscience*. – Feb. 2005; 25(8): 1889 – 93.
10. Dackis C.A., Kampman K.M., Lynnch K.G., Pettinati H.M. and O'Brien C.P. – A Double-

- Blind, Placebo-Controlled Trial of Modafinil for Cocaine Dependence – *Neuropsychopharmacology*. 30 (1): 205-211 – 2005.
11. De Lima MS, de Oliveira Soares BG, Reisser AA, Farrell M - Pharmacological treatment of cocaine dependence: a systematic review - *Addiction*. 2002 Aug; 97 (8):931-49.
 12. Dickerson T.J., Janda K.D. - Recent advances for the treatment of cocaine abuse: central nervous system immunopharmacotherapy. – *The AAPS Journal* 2005 Oct 19;7(3):E579-86.
 13. Evans S.M., Foltin R.W. - Exogenous progesterone attenuates the subjective effects of smoked cocaine in women, but not in men. - *Neuropsychopharmacology*. 2006 Mar;31(3):659-74.
 14. Ghasemzadeh M.B., Permenter L.K., Lake R., Worley P.F., Kalivas P.W. -Homer1 proteins and AMPA receptors modulate cocaine-induced behavioural plasticity. - *European Journal of Neuroscience*. 2003 Sep;18(6):1645-51.
 15. Gerasimov M.R., Schiffer W.K., Brodie J.D., Lennon I.C., Taylor S.J. and Dewey S.L. – Gamma-Aminobutyric Acid Mimetic Drugs Differentially Inhibit the Dopaminergic Response to Cocaine – *European Journal of Pharmacology*. Apr. 2000, 395(2): 129-135
 16. Gorelick D.A., Gardner E.L., Xi Z.X. - Agents in development for the management of cocaine abuse. - *Drugs*. 2004;64(14):1547-73. Review.
 17. Hollon T. – Brain Glutamate Concentration Affect Cocaine Seeking – *National Institute on Drug Abuse – NIDA NOTES*. Vol. 19(3). September 2004.
 18. Kalivas P.W., McFarland K., Bowers S., Szumlinski K., Xi Z.X., Baker D.A. – Glutamate transmission and addiction to cocaine – *Annals of the New York Academy of Sciences* – Nov. 2003; 1003: 169-175.
 19. Kampman K. M., MD – Medications for cocaine abuse – *Psychiatric Times* – February 2005 – Vol. XXII – Issue 2.
 20. Kampman K.M., Pettinati H., Lynch K.G., Dackis C., Sparkman T., Weigley C., O'Brien C.P. - A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. - *Drug and Alcohol Dependence*. 2004 Sep 6;75(3):233-40.
 21. Kampman K.M., Volpicelli J.R., Alterman A.I., Cornish J., O'Brien C.P. – Amantadine in the Treatment of Cocaine-Dependent Patients with Severe Withdrawal Symptoms – *American Journal of Psychiatry* – Dec. 2000; 157(12): 2052-2054.
 22. Katz J.L., Libby T.A., Kopajtic T., Husbands S.M., Newman A.H. - Behavioral effects of rimcazole analogues alone and in combination with cocaine. - *European Journal of Pharmacology*. 2003 May 9;468(2):109-19.
 23. Labib R., Abdel-Rahman M.S. and Turkall R. – N-Acetylcisteyne pretreatment decreases cocaine and endotoxin-induced hepatotoxicity – *J. Toxicol. Environ. Health A*. – 2003, Feb.; 66(3): 223-239.
 24. LaRowe S.D., Mardikian P., Malcolm R., Myrick H., Kalivas P., McFarland K., Saladin M., McRae A., Brady K. – Safety an Tolerability of N-Acetylcysteine in Cocaine-Dependent Individuals – *American Journal on Addiction* – 2006 – Vol. 15 (1): 105 – 110.
 25. Leiderman D.B., Shoptaw S., Montgomery A., Bloch D.A., Elkashef A., LoCastro J., Vocci F. - Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST): a paradigm for the controlled evaluation of candidate medications for cocaine dependence. - *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:1-11.
 26. Li S.M., Campbell B.L., Katz J.L. - Interactions of Cocaine with Dopamine Uptake Inhibitors or Dopamine Releasers in Rats Discriminating Cocaine. – *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006 Feb 14;
 27. Meijler M.M., Matsushita M., Wirsching P., Janda K.D.- Development of immunophar-

- macotherapy against drugs of abuse. - *Current Drug Discovery Technology*. 2004 Jan;1(1):77-89.
28. Moran M.M., McFarland K., Melendez R., Kalivas P.W., Seamans J.K. – Cysteine/Glutamate Exchange Regulates Metabotropic Glutamate Receptor Presynaptic Inhibition of Excitatory Transmission and Vulnerability to Cocaine Seeking – *The Journal of Neuroscience*. July 2005; 25(27): 6389-6393.
 29. Pan Y., Gao D., Yang W., Cho H., Yang G., Tai H.H., Zhan C.G. - Computational redesign of human butyrylcholinesterase for anticocaine medication. – *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005 Nov 15;102(46):16656-61. Epub 2005 Nov 7.
 30. Reid M.S., Casadonte P., Baker S., Sanfilippo M., Braunstein D., Hitzemann R., Montgomery A., Majewska D., Robinson J., Rotrosen J. - A placebo-controlled screening trial of olanzapine, valproate, and coenzyme Q10/L-carnitine for the treatment of cocaine dependence. - *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:43-57.
 31. Sakamuri S., Enyedy I.J., Zaman W.A., Tella S.R., Kozikowski A.P., Filippen-Anderson J.L., Farkas T., Johnson K.M. and Wang S. – 2,3 Disubstituted quinuclidines as a novel class of dopamine transporter inhibitors – *Bioorg Med. Chem*. 2003 Mar; 11(6):1123-1136.
 32. Shoptaw S., Watson D.W., Reiber C., Rawson R.A., Montgomery M.A., Majewska M.D., Ling W. - Randomized controlled pilot trial of cabergoline, hydergine and levodopa/carbidopa: Los Angeles Cocaine Rapid Efficacy Screening Trial (CREST). - *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:78-90.
 33. Smelson D.A., Ziedonis D., Williams J., Losonczy M.F., Williams J., Steinberg M.L., Kaune M. - The efficacy of olanzapine for decreasing cue-elicited craving in individuals with schizophrenia and cocaine dependence: a preliminary report. – *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006 Feb;26(1):9-12.
 34. Smelson D.A., Losonczy M.F., Davis C.W., Kaune M., Williams J., Ziedonis D. - Risperidone decreases craving and relapses in individuals with schizophrenia and cocaine dependence. - *Canadian Journal of Psychiatry*. 2002 Sep;47(7):671-5.
 35. Sofuoglu M. and Kosten T.R. – Novel Approches to the Treatment of Cocaine Addiction – *CNS Drugs*. 2005; 19(1): 13-25.
 36. Sofuoglu M., Mitchell E., Kosten T.R. - Effects of progesterone treatment on cocaine responses in male and female cocaine users. – *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2004 Aug;78(4):699-705.
 37. Stein M.T. – Atomoxetine – *Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine*. January, 2004.
 38. Swan N. – The Long Road to Medication Development: Cocaine Treatment Moves to Clinical Trials – *NIDA NOTES – National Institute on Drug Abuse*. Vol. 18, (6). Feb. 2004.
 39. Vanderschuren L.J., Di Ciano P., Everitt B.J. - Involvement of the dorsal striatum in cue-controlled cocaine seeking. – *The Journal of Neuroscience*. 2005 Sep 21;25(38):8665-70.
 40. Wikipedia, the free encyclopedia - <http://en.wikipedia.org/wiki/Wikipedia>
 41. Winhusen T.M., Somoza E.C., Harrer J.M., Mezinskis J.P., Montgomery M.A., Goldsmith R.J., Coleman F.S., Bloch D.A., Leiderman D.B., Singal B.M., Berger P., Elkashef A. - A placebo-controlled screening trial of tiagabine, sertraline and donepezil as cocaine dependence treatments. - *Addiction*. 2005 Mar;100 Suppl 1:68-77.
 42. Whitten L. – Disulfiram reduces Cocaine Abuse - *National Institute on Drug Abuse – NIDA Notes – Volume 20, Number 2 – august 2005*
 43. Zhan C.G., Gao D. - Catalytic mechanism and energy barriers for butyrylcholinesterase-catalyzed hydrolysis of cocaine. - *Biophys J*. 2005 Dec;89(6):3863-72.

44. Zickler P. – Modafinil Improves Behavioral Therapy Results in Cocaine Addiction - National Institute on Drug Abuse – NIDA Notes – Volume 20, Number 3 – october 2005
45. Zickler P. – Sigma Antagonists: Potential Cocaine Medications with Novel Activity – National Institute on Drug Abuse - NIDA Notes – Volume 19, Number 4 – Dec. 2004
46. Dickerson TJ, Janda KD. Recent advances for the treatment of cocaine abuse: central nervous system immunopharmacotherapy. *AAPS J.* 2005;7 :E579-86.
47. Dabrowska K, Switala-Jelen K, Opolski A, Weber-Dabrowska B, Gorski A. Bacteriophage penetration in vertebrates. *J Appl Microbiol.* 2005;98:7-13.
48. Frenkel D, Solomon B. Filamentous phage as vector-mediated antibody delivery to the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 ; 99:5675-9.
49. Carrera MR, Kaufmann GF, Mee JM, Meijler MM, Koob GF, Janda KD. Treating cocaine addiction with viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 ;101:10416-21
50. Carrera MRA, Ashley JA, Parson LH, Wirsching P, Koob GF, Janda KD Suppression of psychactive effects of cocaina by active immunization *Nature* (1995) 378:727-30
51. Carrera A, Ashley J, Zhou B, Wirsching P, et al 2000 Cocaina vaccines: Antibody protection against relapse in a rat model. *Proc Natl Sci USA* 97:6202

