

SÚČASNÝ STAV A PERSPEKTÍVY IMUNOTERAPIE LÁTKOVÝCH ZÁVISLOSTÍ

souborný článok

Eduard Višňovský¹
Michal Turček²

¹ADDICT s.r.o., Nitra, Slovenská
republika

²Psychiatrická klinika LF UK a UNB,
Bratislava, Slovenská republika

Kontaktná adresa:

MUDr. Michal Turček, PhD.
Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13
813 69 Bratislava
Slovenská republika
e-mail:
michal.turcek@fmed.uniba.sk

SÚHRN

Višňovský E, Turček M. Súčasný stav a perspektívy imunoterapie látkových závislostí

V teoretických konceptoch liečby látkových závislostí je jedným zo základných cieľov znemožniť vstup látky do centrálného nervového systému a zamedziť tak jej pôsobeniu na príslušné receptory. Praktickou perspektívou tohto prístupu je imunologická liečba. Aktívna imunizácia zahŕňa vakcíny, ktoré aktivujú imunitný systém na tvorbu protilátok špecifických proti droge; pasívna imunizácia predstavuje podávanie špecifických monoklonálnych protilátok alebo ich derivátov, ktoré účinky drogy neutralizujú. Imunoterapia jednotlivých látkových závislostí je vo vývoji a jej liečebné modalítity sú v rôznych fázach klinického výskumu, s doterajšími čiastkovými úspechmi aj neúspechmi. Pre klinickú prax by bolo prínosné úspešné ukončenie klinických skúšaní imunológik a ich schválenie príslušnými úradmi pre kontrolu liečiv. Imunoterapia by sa tak mohla stať integračnou súčasťou liečebných postupov pri špecifických látkových závislostiach.

Kľúčové slová: látková závislosť, imunologická liečba, vakcíny, monoklonálne protilátky.

SUMMARY

Višňovský E, Turček M. Current state and perspectives of immunotherapy in substance addiction

One of the primary goals in theoretical concepts of substance addiction treatment is to prevent the substance from entering into the central nervous system and thus to prevent its receptor effects. Immunological treatment presents a practical perspective of this approach. Active immunization includes vaccines that activate the immune system to produce drug-specific antibodies, while passive immunization consists of administration of specific monoclonal antibodies or their derivatives that neutralize the drug effects. Immunotherapy of substance addictions is under development and its treatment modalities are in various phases of clinical research, with both partial achievements and failures. For clinical practice, the successful completion of immunotherapy clinical trials and their approval by competent medicine agencies would be beneficial. Thus, immunotherapy could become an integral component of the treatment for specific substance addictions.

Key words: substance addiction, immunotherapy, vaccines, monoclonal antibodies.

ÚVOD

Napriek narastajúcim poznatkom o neurobiológii látkových závislostí neexistujú pre mnohé drogy žiadne oficiálne schválené (registrované) farmakologické prostriedky, ktoré by pomohli v jednotlivých fázach odvykacej liečby (vrátane redukcie konzumu drogy, udržania abstinencie a prevencie relapsov).¹ Okrem toho chýbajú aj liečebné metódy pri rôznych špecifických scenároch nadužívania mnohých látok (napríklad pri prevencii alebo liečbe predávkovania).²

Jednu z nádejných odpovedí na prirodzený dopyt po výskume v tejto oblasti ponúka imunologická liečba.³ Imunoterapia zahŕňa dve základné liečebné modalities, ktoré majú teoretický potenciál v liečbe látkových závislostí: 1) aktívnu imunizáciu (vakcinácia s cieľom naučiť vlastné telo vytvárať protilátky proti určitej droge); 2) pasívnu imunizáciu (podávanie monoklonálnych protilátok, ktoré drogu neutralizujú alebo ju ďalej prezentujú T-lymfocytom).

V prehľadovom príspevku prinášame prehľad o aktuálnych údajoch týkajúcich sa imunologickej liečby vybraných látkových závislostí (nikotín, kokaín, metamfetamín a opioidy) a ich komplikácií, pričom sa sústreďujeme najmä na klinické štúdie u ľudí. Nevenujeme sa biologickej terapii závislostí v širšom zmysle – napríklad geneticky modifikovaným enzýmom schopným katalyzovať premenu psychoaktívnych látok rýchlejšie než ich prirodzené varianty.

ZÁKLADNÉ PRINCÍPY A PREDPOKLADY IMUNOTERAPIE ZÁVISLOSTÍ

Psychoaktívne látky sú malé molekuly a samostatne nevykazujú antigénne vlastnosti, prechádzajú telom spolu so svojimi metabolitmi bez povšimnutia imunitného systému. Základnou technologickou otázkou imunoterapie preto je, ako možno voči nim senzitivovať imunitný systém (závislého) jedinca, resp. ako v umelých podmienkach vytvoriť protilátky, ktoré by sa dostatočne špecificky na drogu viazali a účinne zabránili jej ďalšiemu pôsobeniu.

Princípy a predpoklady aktívnej imunizácie

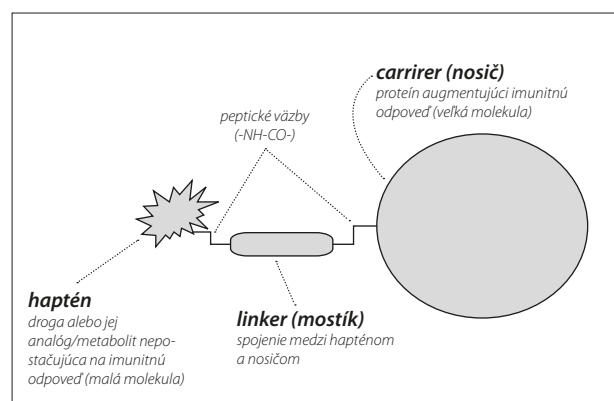
Terapeutický potenciál protidrogovej vakcinácie bol prvýkrát naznačený už v roku 1974 na kazuistike opice *Macacus rhesus*, u ktorej sa použil konjugát morfinu s albumínom hovädzieho séra (BSA) augmentovaný kompletným Freundovým adjuvans (imunologický booster tvorený emulziou antigénu s minerálnymi olejmi), čo u opice viedlo k zmierneniu samoadministrácie heroínu.⁴ Téma aktívnej imunizácie si však v tom čase nezískala dostatočnú pozornosť a na výskumnú scénu sa vrátila až o 20 rokov neskôr, a to v súvislosti s hľadaním nových možností liečby pri kokaínovej a nikotínovej závislosti.^{5,6}

Základným predpokladom aktívnej imunizácie je technologická schopnosť pripraviť vakcínu, ktorá obsahuje

vhodne upravený antigén izolovaný z pôvodnej noxy, schopný aktivovať mechanizmy imunitného systému (B- a T-lymfocyty).⁷ Podaná vakcína musí mať na jednej strane dostatočný imunogénny potenciál, na strane druhej nesmie spôsobovať zdravotné škody ako pôvodná noxa. Vakcína sa niekedy podáva s adjuvans zosilňujúcim imunitnú odpoveď. Aktivovaný imunitný systém následne získava schopnosť vytvárať protilátky (určitého množstva resp. určitou rýchlosťou) proti pôvodnej noxe, ktoré ju priamo neutralizujú alebo prezentujú efektorovým bunkám podieľajúcim sa na komplexnej imunitnej odpovedi. Je potrebné poznamenať, že tvorba protilátok súvisí s expozíciou vakcíne, a nie s (predchádzajúcou alebo následnou) expozíciou droge.

Psychoaktívna látka (alebo jej aktívny metabolit) predstavuje v koncepte vakcinácie haptén, tj. nekompletný antigén, ktorý sám o sebe nevyvoláva imunitnú odpoveď, a teda sám ani nie je schopný navodiť v organizme tvorbu protilátok. Kľúčom ku konštrukcii protidrogovej vakcíny (obr. 1) je spojenie (konjugovanie) hapténu s imunoreaktívnym agens (napr. proteín, glykoproteín, polysacharid), ktorý sa nazýva nosič (carrier), prostredníctvom spojovacieho mostíka (linker). Nosič je bielkovina schopná v spojení s hapténom vyvolať adekvátnu špecifickú imunitnú odpoveď; mostík je napríklad oligouhľovodíkový reťazec zakončený z oboch strán peptidickými väzbami, cez ktoré sa spája s hapténom (na jednom konci) a nosičom (na druhom konci).

Z historických skúseností v technologickom vývoji vakcín je známych niekoľko potenciálne vhodných nosičov pre protidrogové vakcíny (tab. 1), príkladom zaujímavého riešenia je hemocyanínový nosič KLH.⁸ KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin) je glykoproteín cylindrického tvaru obsahujúci meď, fungujúci ako kyslíkový transportér (analog hemoglobínu).⁹ Izoluje sa z hemolymfy prisavného mäkkýša *Megathura crenulata* (Giant Keyhole Limpet), ktorý sa vyskytuje iba v určitých oblastiach Tichého oceánu pri pobreží USA v hĺbke niekoľkých desiatok metrov.¹⁰ KLH pôsobí ako T-lymfocytový dependentný antigén; ide o veľkú molekulu (8 MDa) zloženú z mnohých podjednotiek, na svojom povrchu má množstvo epitopov (aktivácia imunity) a tiež vyčnievajúcich aminokyselín lyzínov s voľnými aminoskupinami (naviazanie hapténu). Pre svoje výnimočné charakteristiky (výrazná imunogenicita, početné



Obr. 1. Schéma konštrukcie konjugovanej protidrogovej vakcíny (upravené podľa⁹)

Tab. 1. Príklady nosičov protidrogových vakcín (upravené podľa^{3,12})

Skratka	Celý názov	Pôvod	Zloženie	Veľkosť	Príklady využitia v protidrogových vakcínach
BSA	albumín bovinného séra	živočíšny (cicavec)	proteín	66,5 × 10 ³ Da	kokaín, metamfetamín, opioidy
CTB	cholératoxín B	bakteriálny	polypeptid	11,5 × 10 ³ Da	kokaín
DT	diftériatoxín	bakteriálny	proteín	58,5 × 10 ³ Da	nikotín, opioidy
KLH	keyhole limpet hemocyanin	živočíšny (bezstavovec)	glykoproteín	8 × 10 ⁶ Da	nikotín, kokaín, metamfetamín, opioidy
TT	tetanický toxoid	bakteriálny	proteín	150 × 10 ³ Da	metamfetamín, opioidy
ETA	exotoxín A	bakteriálny	proteín	66 × 10 ³ Da	nikotín

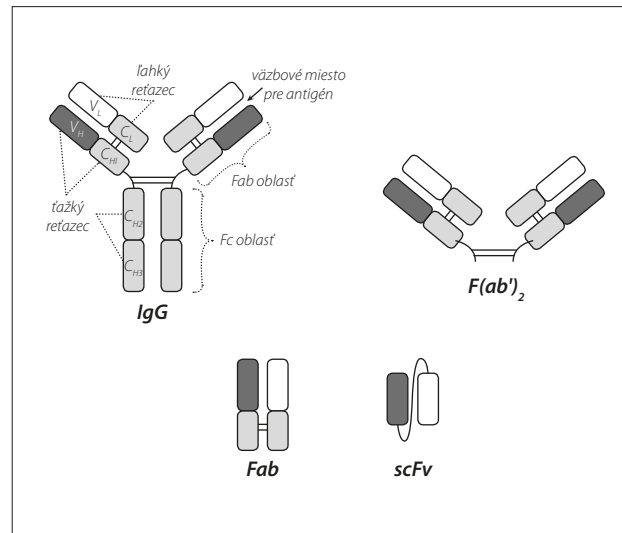
väzbové miesta, možnosť spájania s rôznymi hapténmi) je KLH skúmaný niekoľko desaťročí v klinických štúdiách ako nosič pre terapeutické vakcíny na autoimunitné, infekčné, onkologické a neurodegeneratívne ochorenia, a najnovšie aj závislosti. KLH nie je možné syntetizovať, dá sa iba izolovať – z jedného litra hemolymfy sa dá získať približne 20 gramov purifikovaného KLH, tržová cena tohto množstva prevyšuje 100 000 USD.¹¹

Princípy a predpoklady pasívnej imunizácie

Vývoj protilátok proti drogám má históriu siahajúcu do začiatku 70. rokov 20. storočia, kedy sa získavali z experimentálne imunizovaných zvierat za účelom vývoja špecifických diagnostických metód na kvalitatívnu a kvantitatívnu analýzu xenobiôtik.¹³ Prvé monoklonálne protilátky (protilátky produkované bunkami jednej genetickej línie) boli pripravené v roku 1975.¹⁴ Prvá správa o terapeutickom využití monoklonálnych protilátok pri látkových závislostiach pochádza z predklinického výskumu, kedy sa použil monoklonálny fragment imunoglobulínu G na liečbu predávkovania myší fencyklidínom.¹⁵ Prvá klinická štúdia u ľudí na liečbu závislosti monoklonálnymi protilátkami realizovaná iba relatívne nedávno, v roku 2014.¹⁶

Monoklonálne protilátky (mAb) sú imunoglobulíny získavané z klonálnej populácie jednej plazmatickej bunky.¹⁷ Vďaka tomu majú všetky zachovanú tú istú primárnu štruktúru a špecifickosť väzbových miest pripravených viazať príslušný antigén. Výroba mAb je zložitý viacstupňový proces, pri ktorom sa využívajú postupy genetického inžinierstva a klonovanie aktivovaných B-lymfocytov, resp. rekombinantnej DNA obsahujúcej informácie o štruktúre protilátky.

Súčasná technológia umožňuje okrem produkcie celých imunoglobulínov (typicky IgG) aj výrobu ich fragmentov (derivátov) s označeniami F(ab')₂, Fab a scFv (obr. 2).¹⁸ Fab (antigen-binding fragment) pozostáva z jednej konštantnej a jednej variabilnej domény na ťažkom aj ľahkom reťazci, pričom práve variabilné domény formujú paratop (špecifické miesto pre naviazanie antigénu); dva navzájom spojené Fab fragmenty tvoria F(ab')₂. Fab sa dá získať z IgG štiepením enzýmom papaín, F(ab')₂ pomocou pepsínu. scFv (single-chain variable fragment) sa získava fúziou variabilných fragmentov ľahkého aj ťažkého reťazca, so zachovanou antigénnou špecifitou pôvodného imunoglobulínu.



Obr. 2. Schéma konštrukcie monoklonálnych protilátok a ich derivátov (upravené podľa^{19,20})

Pozn.: VH – variabilný ťažký reťazec, VL – variabilný ľahký reťazec, CH(1-3) – konštantný ťažký reťazec, CL – konštantný ľahký reťazec.

Konštrukčné rozdiely protilátky a z nej derivovaných fragmentov je potrebné vnímať vo vzťahu k dynamike a kinetike pasívnej imunizácie.²¹ Na efektívne vyviazanie antigénu (drogy) je potrebný ekvivalentný molárny pomer medzi väzbovou kapacitou protilátky a dávkou drogy. Pred pasívnou imunizáciou vykazuje koncentrácia drogy v plazme určitú rovnováhu medzi voľnou frakciou a frakciou viazanou na bielkoviny. Po podaní molekvalentnej dávky špecifických protilátok (resp. ich derivátov) sa koncentrácia (naviazanej) drogy v sére zvýši, pričom toto zvýšenie nepriamo koreluje s rozsahom biodistribúcie podávanej protilátky (resp. jej derivátu). Keďže biodistribúcia protilátky (resp. jej derivátu) súvisí s jej veľkosťou, s ohľadom na veľkosť derivátov protilátky je rozsah biodistribúcie v nasledujúcom poradí: scFv > Fab > F(ab')₂ > IgG. Vybrané charakteristiky monoklonálnych protilátok a ich derivátov súvisiace s uvedenými javmi uvádzame v tab. 2. V súvislosti s prienikom do tkanív, plazmatickým klírensom a biologickým polčasom sa ukazuje, že pri závislostiach bude celá protilátka (IgG) vhodná najmä na dlhodobjšiu profylaxiu a prevenciu relapsu, zatiaľ čo jej menšie deriváty (fragmenty) by mohli byť užitočné na riešenie predávkovania alebo zrýchlenú detoxifikáciu.³

Tab. 2. Porovnanie vybraných charakteristík monoklonálnych protilátok a ich derivátov (upravené podľa^{17,21,22})

Protilátka/derivát	IgG	F(ab') ₂	Fab	scFv
Veľkosť (kDa)	150	110	50	25
Afnita k antigénu	vysoká	vysoká	stredná	nízka
Stabilita	stredná	vysoká	vysoká	variabilná
Úroveň prieniku do tkanív	kapiláry	kapiláry	interstícium	bunky
Klírens plazmy (rýchlosť)	pomalý	pomalý	rýchly	okamžitý
Biologický polčas	~ 20 dní	~ 1 deň	1–6 hodín	< 1 hodina
Potenciálne využitie pri závislostiach	prevencia relapsu	detoxifikácia/detoxikácia	detoxifikácia/detoxikácia	detoxikácia/detoxifikácia

Výhodami mAb oproti vakcínam sú najmä možnosť presného dávkovania (s ohľadom na predpokladané množstvo užitej drogy), možnosť aplikovať ich aj u imunokompromitovaných jedincov a schopnosť dosiahnuť predikovateľné sérové koncentrácie identických protilátok so známou špecifitou a afinitou voči droge. Na druhej strane nevýhodami sú limitovaná kapacita účinnosti, kratší čas účinnej profylaxie a vyššia cena liečby oproti aktívnej imunizácii.³

Napokon, na rozhraní medzi imunologickou a enzymatickou liečbou je potrebné ešte spomenúť katalytické protilátky (CAB). Ide o špecifické protilátky schopné po naviazaní na drogu katalyzovať jej enzymatický rozklad na neaktívne metabolity, čím sa eliminuje psychoaktívny účinok aj toxicita.²³ Myšlienka CAB je atraktívna v tom, že relatívne malý počet protilátok by mohol byť schopný zničiť molekuly drogy a následne proces opakovať. Ich (predpokladané) využitie je podobné ako iné mAb vyvíjané na liečbu látkových závislostí.

IMUNOTERAPIA NIKOTÍNOVEJ ZÁVISLOSTI

Aktívna imunizácia na liečbu nikotínovej závislosti

Prvé vakcíny vstupujúce do výskumu na liečbu nikotínovej závislosti sa objavili koncom 90. rokov 20. storočia, kedy sa derivát nikotínu konjugoval s KLH a vzniknuté protilátky dokázali v plazme potkana vyviazať významnú frakciu podávaného nikotínu.⁶ V následnom „prvogenračnom“ vývoji antinikotínovej vakcíny sa ako haptény použili nikotín a niektoré jeho chemické deriváty, a ako nosiče KLH a DT.⁸

Predklinické výskumy priniesli sľubné výsledky s viacerými vakcínami, ktoré následne vstúpili do klinického skúšania, ich zoznam je uvedený v tab. 3.

Najďalej sa v klinickom výskume dostala vakcína NicVax, ktorej podstatou je 3'-aminometylnikotín konjugovaný s exotoxínom A (ETA).

Tab. 3. Prehľad antinikotínových vakcín prvej generácie použitých v klinickom výskume (upravené podľa^{3,8})

Vakcína	Spoločnosť	Dosiahnutá fáza	Stav
Niccine	Independent Pharmaceutical	Fáza II	zastavené
TA-NIC	Celtic	Fáza II	zastavené
Nic-Qβ	Cytos Biotechnology & Novartis	Fáza IIb	zastavené
NicVAX	Nabi Biopharmaceuticals & GlaxoSmithKline	Fáza III	zastavené

Fázy I a IIa klinického skúšania NicVax zahrnujú fajčiarov aj nefajčiarov tabaku, pričom sa potvrdila bezpečnosť a znášanlivosť vakcíny. Zároveň sa stanovilo, že na produkciu dostatočného titra protilátok je potrebných 4 až 5 aplikácií po 200 až 400 µg očkovacej látky.²⁴

Fáza IIb zahrnujú 301 závislých fajčiarov tabaku, ktorým sa podávalo 5 injekcií NicVax po 400 µg oproti placebo, resp. polovičnej dávke vakcíny, pričom probandi v skupine s plnou vakcináciou dosiahli signifikantne častejšie abstinenciu (trvajúcu aspoň 8 týždňov) počas 6 mesiacov v porovnaní s placebo, pričom miera abstinencie korelovala so sérovými hladinami vzniknutých IgG protilátok.²⁵

Nasledovali dve multicentrické randomizované dvojito zaslepené štúdie fázy III.²⁶ Zúčastnilo sa ich takmer 1000 nikotínovo závislých jedincov, vakcína sa podávala v podobnom režime ako v predchádzajúcej fáze výskumu. Po 12-mesačnom sledovaní však spomedzi očkovaných jedincov zostalo iba 11 % abstinujúcich (aspoň 16 týždňov), čo predstavovalo prakticky rovnaký výsledok ako placebo a vakcína NicVax tak „zlyhala“ v klinickom teste účinnosti. Aspoň parciálnym úspechom oboch štúdií bolo potvrdenie, že miera dosahovania abstinencie korelovala so sérovými hladinami antinikotínových protilátok.

Sklamanie z prvogenračných vakcín vystriedala snaha o vyvinutie nových očkovacích látok s imunologicky potentnejším profilom. Druhogenračné vakcíny (označenia NIC-7 a SEL-068) majú viaceré optimalizované charakteristiky a prvé výsledky naznačujú masívnejšiu a efektívnejšiu tvorbu protilátok,²⁷ očakáva sa ich vstup do intervenčnej fázy klinického výskumu.

Pasívna imunizácia na liečbu nikotínovej závislosti

Prvá generácia mAb proti nikotínu (a jeho metabolitu kotinínu) bola syntetizovaná pred vyše 30 rokmi a určená bola na diagnostické účely *in vitro*.²⁸

S odstupom času boli vyvíjané terapeutické protilátky, ktoré v animálnych modeloch priniesli čiastočné výsledky – murínne mAb u laboratórnych zvierat úspešne vyviazali nikotín a došlo k zmierneniu prejavov intoxikácie, avšak nie k navodeniu očakávaného odvykacieho stavu.²⁹ Nápad spojiť aktívnu a pasívnu imunizáciu nepriniesol v animálnom modeli očakávané zlepšenie účinnosti imunoterapie,³⁰ a hoci boli navrhnuté rôzne stratégie na zlepšenie dizajnu protilátok (vrátane použitia humánnych variantov a fragmentov imunoglobulínov),³¹ ohnisko výskumu sa v ostatných rokoch prenieslo

na aktívnu imunizáciu. Tento znížený záujem je možné vysvetliť aj v kontexte ceny protilátok a možno nižšieho rizika akútnych život ohrozujúcich intoxikácií pri fajčení tabaku (oproti napríklad kokaínu, metamfetamínu či opioidom); keď však zoberieme do úvahy dostupnosť nikotínu v náplniach pre elektronické cigarety a s tým súvisiace riziká fatálnych intoxikácií,^{32,33} možno by bolo vhodné znova nasmerovať pozornosť aj k antinikotínovým mAb.

Doposiaľ však nie sú publikované štúdie s monoklonálnymi protilátkami alebo ich derivátmi proti nikotínu u ľudí a aktuálne v tejto oblasti u ľudí ani neprebíha registrovaný klinický výskum.³⁴

IMUNOTERAPIA KOKAÍNOVEJ ZÁVISLOSTI

Aktívna imunizácia na liečbu kokaínovej závislosti

História vakcinácie voči kokaínu siaha do začiatkov 90. rokov 20. storočia, kedy sa v animálnom modeli použil konjugát kokaínu s KLH.⁵ Nasledovali ďalšie animálne štúdie s rôznymi nosičmi, testované na hlodavcoch a neskôr aj na ľuďoch, pričom ako haptény boli použité kokaín, benzoyl-ekgonín a sukcinyl-norkokaín (metabolity kokaínu) a ako nosiče KLH, BSA, CTB.³⁵ Zo všetkých skúmaných kombinácií sa najďalej vo výskume dostala vakcína zložená zo sukcinyl-norkokaínu naviazaného na CTB (choleratoxín B), ktorá dostala označenie TA-CD.³⁶

Fáza I klinického skúšania TA-CD zahrnuje kokaínovo závislých v štádiu abstinencie bez možnosti prístupu ku kokaínu, pričom sa potvrdila humánna bezpečnosť vakcíny a zistilo sa, že na aspoň prechodnú produkciu dostatočného titra protilátok je potrebná (opakovaná) aplikácia približne 400 µg vakcíny TA-CD.^{37,38}

Fáza IIa preukázala, že na dosiahnutie takej imunitnej odpovede, aby pre kokaín špecifické protilátky perzistovali v tele v dostatočnej koncentrácii aspoň 6 mesiacov, je potrebných 5 aplikácií TA-CD počas troch mesiacov.³⁹

Fáza IIb zahrnuje 115 kokaínovo závislých v udržiavanom metadónovom programe, ktorým sa podávalo 5 injekcií TA-CD po 360 µg oproti placebo.⁴⁰ Imunizovaní probandi boli stratifikovaní na vysoko a nízko protilátky produkujúcich („cut-off“ 43 µg/ml – hodnota vypočítaná ako postačujúca na blokovanie účinku 3 až 4 očakávaných dávok kokaínu). Takýto titer protilátok dosiahla asi tretina vakcinovanej vzorky, a práve v tejto skupine bolo najviac negatívnych toxikologických vyšetrení na kokaín počas 9. až 16. týždňa, čo predstavovalo signifikantnú redukciu konzumu kokaínu oproti ostatným probandom.

Nasledovala (celonárodná) multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia fázy III zahrňujúca 300 kokaínovo závislých probandov, ktorým sa podávala vakcína TA-CD oproti placebo (v podobnom režime ako pri predchádzajúcej štúdii).⁴¹ Terapeutické rozhranie protilátok nad 42 µg/ml IgG bolo dosiahnutých u 67 % vakcinovaných a v tejto skupine bol trojnásobne vyšší podiel kompletérov oproti jedincom s nižšími hladinami protilátok. Zásadným

negatívnym výsledkom štúdie však bolo, že po 16 týždňoch boli štatisticky nevýznamné rozdiely v podieloch negatívnych toxikologických vyšetrení na kokaín medzi výskumnými skupinami (placebo, vysoké IgG a nízke IgG).

Rozdiely v zisteniach medzi štúdiou fázy III⁴¹ a IIb⁴⁰ mohli vyplývať aj z istých nefarmakologických rozdielov a rozdielov v dizajne a štruktúre. Po prvé, štúdia z fázy IIb zahŕňala klientov s monitoringom až 6-krát počas týždňa oproti trom monitoringom v týždni v celonárodnej štúdii. Po druhé, kognitívne-behaviorálna psychoterapia bola v prvej štúdii povinnosťou, ale v celonárodnej iba možnosťou. Po tretie, pacienti z metadónového udržiavacieho programu tvorili homogénnejšiu skupinu než užívatelia kokaínu stiahnutí zo 6 centier rôznych regiónov USA. Po štvrté, v celonárodnej štúdii boli jedinci odmeňovaní vo výške 55 USD týždenne plus 65 USD za každú z 5 vakcinácií, čo bolo asi 3-krát viac ako v predchádzajúcej štúdii, a tieto zvýšené kompenzácie mohli byť teoreticky zneužívané na zaobstaranie si kokaínu.³

Pasívna imunizácia na liečbu kokaínovej závislosti

Prvá generácia antikokaínových mAb bola murínneho pôvodu.⁴² Neskôr boli vyvíjané humanizované a humánne mAb a ich fragmentárne deriváty (najmä Fab) s priaznivejším imunologickým profilom.^{43,44} V animálnych modeloch protilátky alebo ich deriváty preukázali účinnosť na znižovanie behaviorálnych prejavov kokaínovej intoxikácie, odolnosť voči akútnej kokaínovej toxicite, na prevenciu letálneho predávkovania kokaínom, ako aj na prevenciu plného relapsu po jednorazovom užití kokaínu.⁴⁵ Doposiaľ nie sú publikované štúdie s monoklonálnymi protilátkami alebo ich derivátmi proti kokaínu u ľudí a aktuálne v tejto oblasti u ľudí ani neprebíha registrovaný klinický výskum.³⁴

Katalytické protilátky proti kokaínu majú za cieľ imitovať prirodzené esterázy degradujúce kokaín a začali sa vyvíjať paralelne s antikokaínovými vakcínami, pričom boli vyvinuté polyklonálne aj monoklonálne CAB úspešne testované na animálnych modeloch.^{46,47} Je v tomto kontexte ťažké ohraničiť aktívnu a pasívnu imunizáciu pri vývoji a aplikácii antikokaínových CAB, nakoľko prvé katalytické protilátky boli v podstate vyvíjané aktívnou imunizáciou hlodavcov. Napriek počiatočným sľubným výsledkom sa vývoj v tejto otázke sa dostal do slepej uličky a aktuálne sa zdá, že lepšie vyhliadky na úspech budú mať modifikované kokaínesterázy (tj. enzymatická terapia) s oveľa vyššou aktivitou ako doposiaľ vyvíjané katalytické protilátky.⁴⁸

IMUNOTERAPIA METAMFETAMÍNOVEJ ZÁVISLOSTI

Aktívna imunizácia na liečbu metamfetamínovej závislosti

Pri vývoji vakcíny proti metamfetamínu boli ako haptény použité metamfetamín a sukcinyl-metamfetamín a ako nosiče BSA, KLH, TT.^{8,49} Výskum sa do významnej miery

sústredil na optimalizáciu štruktúry hapténu a jeho naviazania na nosič, nakoľko sa ukázalo, že v prípade metamfetamínu to veľmi súvisí s následnou imunologickou odpoveďou a titrom špecifických protilátok.⁵⁰ V animálnych modeloch vakcinácia preukázala účinnosť na zníženie behaviorálnej odpovede pri užití metamfetamínu, a navodzovali dokonca averzívnu reakciu (vyhýbavé správanie voči užitiu metamfetamínu).^{51,52} V súčasnosti je asi najviac testovaná (zatiaľ iba na zvieratách) vakcína obsahujúca tetanický toxoid konjugovaný so sukcinyl-metamfetamínom (TT-SMA) a ako adjuvans je pridaná látka E6020 – agonista Toll-like receptora-4 (TLR-4).⁵³ Doposiaľ však nie sú publikované štúdie s vakcináciou proti kokaínu u ľudí a aktuálne v tejto oblasti u ľudí ešte neprebieha registrovaný klinický výskum.³⁴

Pasívna imunizácia na liečbu metamfetamínovej závislosti

V porovnaní s vakcináciou pokročilejší výskum imunoterapie metamfetamínovej závislosti sa týka monoklonálnych protilátok. Prvé mAb proti metamfetamínu boli pripravené v roku 1989,⁵⁴ do predklinického výskumu liečby sa dostali o 14 rokov neskôr.⁵⁵ V animálnych modeloch protilátky alebo ich deriváty preukázali účinnosť voči toxicite užitého metamfetamínu a ich aplikovanie viedlo k následnému zníženiu samoadministrácie metamfetamínu.^{56,57}

Na základe skúseností z predklinického výskumu sa do výskumu na ľuďoch dostala chimérická mAb7F9 (s vysokou afinitou k metamfetamínu aj k (+)MDMA, ale bez skříženej reaktivity s inými látkami), kde sa v klinickej štúdií fázy Ia potvrdila bezpečnosť a znášanlivosť tejto protilátky u zdravých jedincov.¹⁶ V tejto štúdií sa tiež ukázalo, že u ľudí podávanie dávky 20 mg/kg ch-mAb7F9 zabezpečí dostatočné naviazanie sérového metamfetamínu a že optimálna frekvencia podávania na kontinuálne udržanie dostatočnej sérovej hladiny protilátok je raz za tri týždne. V súčasnosti s touto protilátkou (pod novým kódovým označením IXT-m200) prebieha fáza Ib a II klinického skúšania.⁵⁸

IMUNOTERAPIA OPIOIDNEJ ZÁVISLOSTI

Aktívna imunizácia na liečbu opioidnej závislosti

Pri dizajnovaní a testovaní antiopioidných vakcín je potrebné vziať do úvahy niekoľko špecifických okolností.⁵⁹ Vo svete sa nadužívajú rôzne opioidy a závislí zvyknú meniť látku v rámci opioidného spektra, ak nemajú dostupnú práve nimi preferovanú drogu. Okrem toho väčšina opioidov má viac ako jeden aktívny metabolit. Tieto skutočnosti favorizujú výskum smerom k polyvalentným vakcínam, no táto by na druhej strane teoreticky mohla u pacienta neskôr aktivovať imunitnú odpoveď aj u *lege artis* podaného liekového opioidu, čím by sa mohlo výrazne limitovať medicínske

použitie opioidov u očkovaných jedincov. Situáciu navyše komplikuje aj fakt, že opioidy samotné pôsobia imunosupresívne,⁶⁰ a nedá sa preto vylúčiť, že by mohli významne potláčať imunitnú odpoveď na samotnú vakcínu.

Pri vývoji vakcíny proti opioidom boli zatiaľ ako haptény použité morfín, 6-monoacetylmorfín (aktívny metabolit heroínu), heroín, fentanyl, oxykodón, hydrokodón a ako nosiče BSA, CRM-197 (rekombinantný netoxický variant DT), KLH a TT.^{8,61} Niektoré kombinácie v animálnych modeloch úspešne viedli k zníženiu klinických prejavov intoxikácie heroínom (napr. monovalentná vakcína morfín-KLH), k zníženiu samoadministrácie heroínu (napr. bivalentná vakcína morfín/heroín-TT), či k oslabeniu odmeny za heroín a s ním spojeného vyhľadávacieho a kompulzívneho správania u závislých potkanov (napr. dynamicky multivalentná vakcína heroín-KLH).^{62–64}

V Iráne bola vyvinutá vôbec prvá antiopioidná vakcína, ktorá vstúpila klinického skúšania na ľuďoch.⁶⁵ Išlo o konjugát morfínu s BSA, ktorý bol vo fáze I podávaný v troch dávkach 347 dobrovoľníkom (závislým od morfínu), pričom podľa autorov vakcína bola dobre tolerovaná a neboli referované prakticky žiadne vedľajšie účinky.

V súčasnosti sa pripravuje klinická štúdia fázy Ia/Ib pre multivalentné antiopioidné vakcíny viazané na KLH a zamerané proti morfínu, heroínu a oxykodónu.⁶⁶

Pasívna imunizácia na liečbu opioidnej závislosti

Vývoj terapeutických protilátok proti opioidom siaha do čias prvej aktívnej imunizácie, kedy sa z krvi (donorskej) opice podarilo získať antimorfínové imunoglobulíny a tieto podať ďalšiemu (recipientnému) experimentálnemu zvieratú, ktoré sa vyblokovaný efekt predtým užitého heroínu snažilo vykompenzovať jeho následnou zvýšenou samoadministráciou.⁶⁷

Prvá generácia antiopioidných mAb bola murínneho pôvodu a išlo o protilátky proti morfínu.⁶⁸ Väčšina výskumu dodnes smeruje k tvorbe protilátok proti morfínu a 6-monoacetylmorfínu. V animálnych modeloch sa následne ukázalo, že podanie antiopioidných mAb vedie k zníženiu prejavov intoxikácie opioidmi, a teda aj toxicity opioidov, ale na druhej strane ich opakované podávanie zároveň prispieva k rozvoju tolerancie na opioidy.^{69,70}

Doposiaľ nie sú publikované štúdie s monoklonálnymi protilátkami alebo ich derivátmi proti opioidom u ľudí a aktuálne v tejto oblasti u ľudí ani neprebiehajú registrované klinické štúdie.³⁴ Hoci teda na prvý pohľad výskum v tejto oblasti nenapreduje, na druhej strane sa v súčasnosti vývoj v predklinických podmienkach rozšíril na tvorbu vysokoafinitných mAb proti rôznym opioidom, vrátane fentanylu a nových syntetických opioidov, ktoré by v budúcnosti mohli byť použité najmä na liečbu intoxikácie opioidmi.⁷¹

ZÁVER

Imunologická liečba je nový koncept, ktorý je potrebné správne uchopiť, náležite dopracovať a vhodne preniesť do komplexného manažmentu látkových závislostí. Už

samotný fakt, že sa o tejto forme liečby dá uvažovať, je zdôraznením nesporného a neoddeliteľného biologického podkladu závislostí. Priznaný biologický aspekt spätne zvyšuje vážnosť medicínskej diagnózy závislosti, po čom adiktológovia volajú už desaťročia.

Aktívna imunizácia predstavuje vakcináciu, ktorá aktivuje imunitný systém na tvorbu protilátok špecifických proti droge. Z dostupných údajov v predklinických a klinických štúdiách sa domnievame, že tento typ imunoterapie bude vhodný najmä pre motivovaných a spolupracujúcich pacientov. Indukcia tvorby vlastných protilátok by mala pomôcť znížiť drogou sprostredkovanú odmenu a tak prispieť k oslabeniu cravingu, prípadne aj vyhľadávacieho a kompulzívneho správania.

Pasívna imunizácia predstavuje podávanie špecifických monoklonálnych protilátok alebo ich derivátov, ktoré účinky drogy neutralizujú. Tento typ imunoterapie v budúcnosti pravdepodobne presiahne rámec adiktológie. Medicínsky užitočný môže byť pri detoxikácii (náhodného) predávkovania, pri neutralizácii účinkov po (jednorazovom) porušení abstinencie, prípadne ako krátkodobá profylaxia pri pobyte abstínujúceho pacienta v rizikovom prostredí (z hľadiska možného relapsu), alebo napokon ako doplnková imunoterapia u vakcinovaných pacientov (zatiaľ) neproduktívnych dostatočné množstvo protilátok.

Osobitne by sme v tomto kontexte chceli podčiarknuť rysujúci sa význam možnosti použiť monoklonálne protilátky v akútnej medicíne ako antidotá.

Imunoterapia látkových závislostí je stále vo vývoji a jej liečebné modalita sú pri rôznych látkach v rôznych fázach klinického výskumu, s doterajšími čiastkovými úspechmi aj neúspechmi. Vývoj vhodných vakcín či monoklonálnych protilátok je extrémne zložitý proces a existujú v ňom nedoriešené otázky. Viaceré klinické štúdie po úspešných testoch bezpečnosti vakcinácie nepreukázali u ľudí účinnosť, pričom v niektorých prípadoch s ňou titre protilátok korelovali a v iných nie. Ďalej, existuje významná interindividuálna variabilita v miere a trvácnosti tvorby protilátok pri aktívnej imunizácii. Napokon, imunizácia funguje na kompetitívnom princípe a na prekonanie účinku vakcíny resp. podanej monoklonálnej protilátky v zásade stačí užiť väčšiu dávku drogy.

Napriek týmto otvoreným problémom sa domnievame, že imunoterapia nie je slepou uličkou v adiktológii. Pre klinickú prax by bolo prínosné rozšírenie a úspešné realizovanie klinických skúšaní imunológik a ich následné schválenie príslušnými úradmi pre kontrolu liečiv pre jasne definované indikácie. Imunoterapia by sa tak mohla stať integrálnou súčasťou liečebných postupov v špecifických situáciách pri konkrétnych látkových závislostiach.

LITERATÚRA

- Turček M, Višňovský E. Liečivá používané v liečbe závislostí (antiadiktíva). In: Pečeňák J, Kořínková V et al. Psychofarmakológia. Bratislava: Wolters Kluwer 2016: 418–466.
- Okolie C, Evans BA, John A et al. Community-based interventions to prevent fatal overdose from illegal drugs: a systematic review protocol. *BMJ Open* 2015; 5 (11): e008981.
- Montoya ID. Biologics to Treat Substance Use Disorders Vaccines, Monoclonal Antibodies, and Enzymes. Cham: Springer International Publishing 2016: 453.
- Bonese KF, Wainer BH, Fitch FW, Rothberg RM, Schuster CR. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunisation. *Nature* 1974; 252 (5485): 708–710.
- Bagasra O, Forman LJ, Howedy A, Whittle P. A potential vaccine for cocaine abuse prophylaxis. *Immunopharmacology* 1992; 23 (3): 173–179.
- Hieda Y, Keyler DE, Vandevort JT et al. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (3): 1076–1081.
- Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011; 12 (6): 509–517.
- Bremer PT, Janda KD. Conjugate Vaccine Immunotherapy for Substance Use Disorder. *Pharmacol Rev* 2017; 69 (3): 298–315.
- Swaminathan A, Lucas RM, Dear K, McMichael AJ. Keyhole limpet haemocyanin – a model antigen for human immunotoxicological studies. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78 (5): 1135–1142.
- Lieb B, Gebauer W, Gatsogiannis C et al. Molluscan mega-hemocyanin: an ancient oxygen carrier tuned by a ~550 kDa polypeptide. *Front Zool* 2010; 7: 14.
- BioVision Inc. Hemocyanin-Keyhole Limpet (KLH) Native (Catalog # 6288) [online]. [cit. 2019-07-31]. Dostupné z: <https://www.biovision.com/hemocyanin-keyhole-limpet-klh-native.html>
- Alouf JE, Ladant D, Popoff MR. The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. 4. edition. Amsterdam: Elsevier 2015: 1200.
- Spector S, Berkowitz B, Flynn EJ, Peskar B. Antibodies to morphine, barbiturates, and serotonin. *Pharmacol Rev* 1973; 25 (2): 281–291.
- Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256 (5517): 495–497.
- Valentine JL, Owens SM. Antiphencyclidine monoclonal antibody therapy significantly changes phencyclidine concentrations in brain and other tissues in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278 (2): 717–724.
- Stevens MW, Henry RL, Owens SM, Schutz R, Gentry WB. First human study of a chimeric anti-methamphetamine monoclonal antibody in healthy volunteers. *MABs* 2014; 6 (6): 1649–1656.
- Steinitz M. Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols. New Jersey: Humana Press 2014: 362.
- Andrew SM, Titus JA. Fragmentation of immunoglobulin G. *Curr Protoc Cell Biol* 2003; 16 (1): 16.4.1–16.4.10.
- Carter PJ, Lazar GA. Next generation antibody drugs: pursuit of the “high-hanging fruit”. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17 (3): 197–223.
- Lerner RA. Combinatorial antibody libraries: new advances, new immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2016; 16 (8): 498–508.
- Janda KD, Treweek JB. Vaccines targeting drugs of abuse: is the glass half-empty or half-full? *Nat Rev Immunol* 2012; 12 (1): 67–72.
- Strohl WR, Strohl LM. Antibody fragments as therapeutics. In: Strohl WR, Strohl LM. Therapeutic Antibody Engineering. Philadelphia: Woodhead Publishing 2012: 265–595.
- Hanson CV, Nishiyama Y, Paul S. Catalytic antibodies and their applications. *Curr Opin Biotechnol* 2005; 16 (6): 631–636.
- Hoogsteder PH, Kotz D, van Spiegel PI et al. The efficacy and safety of a nicotine conjugate vaccine (NicVAX®)

- or placebo co-administered with varenicline (Champix®) for smoking cessation: study protocol of a phase IIb, double blind, randomized, placebo controlled trial. *BMC Public Health* 2012; 12: 1052.
25. Hatsukami DK, Jorenby DE, Gonzales D et al. Immunogenicity and smoking-cessation outcomes for a novel nicotine immunotherapeutic. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89 (3): 392–399.
 26. Fahim REF, Kessler PD, Fuller SA, Kalnik MW. Nicotine vaccines. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2011; 10 (8): 905–915.
 27. Fraser CC, Altreuter DH, Ilyinskii P et al. Generation of a universal CD4 memory T cell recall peptide effective in humans, mice and non-human primates. *Vaccine* 2014; 32 (24): 2896–2903.
 28. Bjercke RJ, Cook G, Rychlik N et al. Stereospecific monoclonal antibodies to nicotine and cotinine and their use in enzyme-linked immunosorbent assays. *J Immunol Methods* 1986; 90 (2): 203–213.
 29. Roiko SA, Harris AC, LeSage MG, Keyler DE, Pentel PR. Passive immunization with a nicotine-specific monoclonal antibody decreases brain nicotine levels but does not precipitate withdrawal in nicotine-dependent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 93 (2): 105–111.
 30. Cornish KE, Harris AC, LeSage MG et al. Combined active and passive immunization against nicotine: minimizing monoclonal antibody requirements using a target antibody concentration strategy. *Int Immunopharmacol* 2011; 11 (11): 1809–1815.
 31. Tars K, Kotelovica S, Lipowsky G et al. Different binding modes of free and carrier-protein-coupled nicotine in a human monoclonal antibody. *J Mol Biol* 2012; 415 (1): 118–127.
 32. Seo AD, Kim DC, Yu HJ, Kang MJ. Accidental ingestion of E-cigarette liquid nicotine in a 15-month-old child: an infant mortality case of nicotine intoxication. *Korean J Pediatr* 2016; 59 (12): 490–493.
 33. van der Meer DH, Pranger AD, Jansen I et al. Fatale intoxicatie met nicotine voor e-sigaret. *Ned Tijdschr Geneesk* 2017; 161: D1591.
 34. National Library of Medicine, National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov* [online]. 2000. [cit. 2019-07-31]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov>
 35. Kinsey BM, Kosten TR, Orson FM. Anti-cocaine vaccine development. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9 (9): 1109–1114.
 36. Kantak KM, Collins SL, Lipman EG et al. Evaluation of anti-cocaine antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 148 (3): 251–262.
 37. Haney M, Gunderson EW, Jiang H, Collins ED, Foltin RW. Cocaine-specific antibodies blunt the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Biol Psychiatry* 2010; 67 (1): 59–65.
 38. Kosten TR, Biegel D. Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1 (3): 363–371.
 39. Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry* 2005; 58 (2): 158–164.
 40. Martell BA, Orson FM, Poling J et al. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66 (10): 1116–1123.
 41. Kosten TR, Domingo CB, Shorter D et al. Vaccine for cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug Alcohol Depend* 2014; 140: 42–47.
 42. Fox BS, Kantak KM, Edwards MA et al. Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. *Nat Med* 1996; 2 (10): 1129–1132.
 43. Kirley TL, Norman AB. Characterization of a recombinant humanized anti-cocaine monoclonal antibody and its Fab fragment. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11 (2): 458–467.
 44. Treweek JB, Janda KD. An antidote for acute cocaine toxicity. *Mol Pharm* 2012; 9 (4): 969–978.
 45. Eubanks LM, Ellis BA, Cai X, Schlosburg JE, Janda KD. A human recombinant monoclonal antibody to cocaine: Preparation, characterization and behavioral studies. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24 (19): 4664–4666.
 46. Basmadjian GP, Singh S, Sastrodjojo B et al. Generation of polyclonal catalytic antibodies against cocaine using transition state analogs of cocaine conjugated to diphtheria toxoid. *Chem Pharm Bull* 1995; 43 (11): 1902–1911.
 47. Landry DW, Zhao K, Yang GX, Glickman M, Georgiadis TM. Antibody-catalyzed degradation of cocaine. *Science* 1993; 259 (5103): 1899–1901.
 48. Howell LL, Nye JA, Stehouwer JS et al. A thermostable bacterial cocaine esterase rapidly eliminates cocaine from brain in nonhuman primates. *Transl Psychiatry* 2014; 4 (7): e407.
 49. Kinsey B. Vaccines against drugs of abuse: where are we now? *Ther Adv Vaccines* 2014; 2 (4): 106–117.
 50. Collins KC, Schlosburg JE, Bremer PT, Janda KD. Methamphetamine Vaccines: Improvement through Hapten Design. *J Med Chem* 2016; 59 (8): 3878–3885.
 51. Haile CN, Kosten TA, Shen XY et al. Altered methamphetamine place conditioning in mice vaccinated with a succinyl-methamphetamine-tetanus-toxoid vaccine. *Am J Addict* 2015; 24 (8): 748–755.
 52. Shen XY, Kosten TA, Lopez AY et al. A vaccine against methamphetamine attenuates its behavioral effects in mice. *Drug Alcohol Depend* 2013; 129 (1–2): 41–48.
 53. Arora R, Haile CN, Kosten TA et al. Preclinical efficacy of an anti-methamphetamine vaccine using E6020 adjuvant. *Am J Addict* 2019; 28 (2): 119–126.
 54. Usagawa T, Nishimura M, Uda T, Nakahara Y. Preparation of monoclonal antibodies against methamphetamine. *J Immunol Methods* 1989; 119 (1): 111–115.
 55. Byrnes-Blake KA, Laurenzana EM, Carroll FI et al. Pharmacodynamic mechanisms of monoclonal antibody-based antagonism of (+)-methamphetamine in rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 461 (2–3): 119–128.
 56. Byrnes-Blake KA, Laurenzana EM, Landes RD, Gentry WB, Owens SM. Monoclonal IgG affinity and treatment time alters antagonism of (+)-methamphetamine effects in rats. *Eur J Pharmacol* 2005; 521 (1–3): 86–94.
 57. McMillan DE, Hardwick WC, Li M et al. Effects of murine-derived anti-methamphetamine monoclonal antibodies on (+)-methamphetamine self-administration in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309 (3): 1248–1255.
 58. InterveXion Therapeutics. Study of Antibody for Methamphetamine Outpatient Therapy (NCT03336866) [online]. [cit. 2019-07-31]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03336866>
 59. Pravetoni M, Comer SD. Development of vaccines to treat opioid use disorders and reduce incidence of overdose. *Neuropharmacology* 2019; doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.06.001.
 60. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008; 2 (1): 14–18.
 61. Hwang CS, Janda KD. A Vision for Vaccines: Combating the Opioid Epidemic. *Biochemistry* 2017; 56 (42): 5625–5627.
 62. Anton B, Leff P. A novel bivalent morphine/heroin vaccine that prevents relapse to heroin addiction in rodents. *Vaccine* 2006; 24 (16): 3232–3240.
 63. Li Q-Q, Luo Y-X, Sun C-Y et al. A morphine/heroin vaccine with new hapten design attenuates behavioral effects in rats. *J Neurochem* 2011; 119 (6): 1271–1281.
 64. Schlosburg JE, Vendruscolo LF, Bremer PT et al. Dynamic vaccine blocks

- relapse to compulsive intake of heroin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (22): 9036–9041.
65. Akbarzadeh A, Norouzi D, Farhang A et al. Immunotherapy of 347 Volunteer Outpatient Morphine Addicts by Human Therapeutic Morphine Vaccine in Kermanshah Province of Iran. *J Pharmacol Toxicol* 2009; 4 (1): 30–35.
66. Comer S, Pravetoni M. Phase 1a/1b Clinical Trials of Multivalent Opioid Vaccine Components [online]. [cit. 2019-07-31]. Dostupné z: <http://grantome.com/grant/NIH/UG3-DA047711-01>
67. Killian A, Bonese K, Rothberg RM, Wainer BH, Schuster CR. Effects of passive immunization against morphine on heroin self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 9 (3): 347–352.
68. Glasel JA, Bradbury WM, Venn RF. Properties of murine anti-morphine antibodies. *Mol Immunol* 1983; 20 (12): 1419–1422.
69. Bogen IL, Boix F, Nerem E, Mørland J, Andersen JM. A monoclonal antibody specific for 6-monoacetylmorphine reduces acute heroin effects in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2014; 349 (3): 568–576.
70. Kim H, Oh S, Sung B et al. Anti-morphine antibody contributes to the development of morphine tolerance in rats. *Neurosci Lett* 2010; 480 (3): 196–200.
71. Smith LC, Bremer PT, Hwang CS et al. Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication. *J Am Chem Soc* 2019; 141 (26): 10489–10503.

referáty z literatury

Berg SK, Rasmussen TB, Thysoe L et al. Mental health is a risk factor for poor outcomes in cardiac patients: Findings from the national DenHeart survey

(Duševní zdraví je rizikovým faktorem pro špatnou prognózu kardiaků: nálezy z dánského národního přehledu DenHeart)

J Psychosom Res 2018; vol. 112: 66–72.

Cílem studie dánských autorů z univerzitních nemocničních pracovišť (Kodaň, Hellerup, Odense, Aalborg, Aarhus) bylo prozkoumat: 1) vliv rizikových faktorů na srdce (obezita, kouření, nadměrná konzumace alkoholu a nedodržování léčby) mezi kardiaky s depresí a úzkostí, 2) spojitost mezi depresí a úzkostí a rizikovými faktory pro srdce a 3) spojitost deprese a úzkostí a rizikových faktorů pro srdce se skórem úmrtnosti a jejich riziko, které lze přisuzovat populaci.

Jednalo se o národní zkříženou průřezovou studii, která použila výsledky nahlášené pacienty při propuštění a údaje z národního registru. Do studie byli zahrnuti všichni propuštění pacienti a přeložení pacienti z 5 dánských kardiologických center za jeden rok (2013–2014). Celkem 14 239 pacientů odpovědělo na speciální nemocniční dotazník zaměřený na depresi a úzkost (návrstnost 51 %).

Průměrný věk byl 64,8 roku a z 69 % byli zastoupeni muži. Pacienti s depresí a úzkostí měli o 30 %, resp. 45 % vyšší pravděpodobnost být současnými kuřáky, o 19 %, resp. 37 % vyšší šanci obezity a o 31 %, resp. 24 % vyšší pravděpodobnost nadměrné spotřeby alkoholu. Depresivní pacienti měli o 34 % vyšší pravděpodobnost nedodržování své léčby. Při jednoročním katamnestickém sledování měli pacienti s depresí nejvyšší příznatelné riziko spojené s mortalitou následované kouřením, ischemickou chorobou srdeční, úzkostí, diabetem, hypertenzí, chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální a nadměrnou konzumací alkoholu.

Ze závěrů studie plyne, že deprese a úzkost u kardiaků jsou spojeny s rizikovým chováním pro srdce, jako jsou

kouření, obezita, nadměrná konzumace alkoholu a nedodržování léčby. Deprese a úzkost mají příznatelné riziko spojené s úmrtností, které je srovnatelné s jinými dobře známými rizikovými faktory, jako je např. kouření.

Cosh S, Carrière I, Daien V et al. Sensory loss and suicide ideation in older adults: findings from the Three-City cohort study

(Senzorická ztráta a sebevražedné myšlenky u seniorů: nálezy z kohortové studie tří měst)

International Psychogeriatrics 2019; 31 (1): 139–145.

Cílem studie autorů z výzkumných, nemocničních a univerzitních pracovišť ve Francii (Bordeaux, Montpellier) a Austrálii (Armidale, NSW) bylo zkoumat riziko pro výskyt sebevražedných myšlenek u francouzských seniorů se ztrátou zraku (ZZ) nebo ztrátou sluchu (ZS). Studie se zúčastnilo 5 438 dospělých osob ve věku 73 a více let. Studie podle plánu zkoumala údaje ze 3 vln sledovacích období (2006–2008, 2008–2010 a 2010–2012).

Sebevražednost byla posouzena pomocí Mini-International Neuropsychiatric Interview, Major Depressive Disorder Module. Mírná ZZ byla definována jako Perinaud 3 nebo 4 a závažná ZZ jako Perinaud > 4. Mírná ZS byla referována pacienty jako obtíž porozumět rozhovoru a závažná ZS jako neschopnost porozumět konverzaci.

Závažná ZZ byla spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek na začátku studie (OR = 1,59) a po 5 letech (OR = 1,65). Mírná a závažná ZS byly spojeny se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek jak na začátku (OR = 1,29, resp. 1,76), tak po 5 letech (OR = 1,47, resp. 1,97).

Autoři uzavírají, že po senzorických ztrátách v pozdějším věku vyvstává riziko sebevražedných myšlenek. Sebevražednost u této populace vyžaduje lepší hodnocení a intervenci.

MUDr. Jaroslav Veselý