

Konsekwencje neurologiczne nadużywania substancji psychoaktywnych

Harold W. Goforth, MD,^{a,b,c} Reed Murtaugh, MD,^d Francisco Ferande, MD^d

^a Duke University Medical Center,
Durham, NC 27705,
Stany Zjednoczone

^b Consultation-Liaison
Psychiatry Service,
Durham Veterans Affairs
Medical Center,
Durham, NC 27705,
Stany Zjednoczone

^c GRECC, Durham Veterans
Affairs Medical Center,
Durham, NC 27705, USA

^d University of South Florida,
Tampa, FL 33612,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Harold W. Goforth, MD
Duke University Medical Center,
Durham, NC 27705
e-mail: harold.goforth
@duke.edu

Neurol Clin 28 (2010) 199-215

Neurologia po Dyplomie
2011; 6 (5): 57-67

SŁOWA KLUCZOWE: uzależnienie, neurobiologia, neurotoksykologia, epidemiologia

Konsekwencje neurologiczne nadużywania substancji psychoaktywnych są różne. Artykuł wyjaśnia ogólne aspekty dotyczące nadużywania substancji psychoaktywnych, charakteryzuje skutki fizjologiczne stosowania poszczególnych substancji oraz krótko omawia neurobiologię uzależnień. Przedstawiono także dostępne metody leczenia osób uzależnionych oraz wyjaśniono różnice między często mylonymi pojęciami, takimi jak: tolerancja, nadużywanie i uzależnienie.

Epidemiologia

Epidemiologia nadużywania substancji psychoaktywnych jest bardzo zróżnicowana w zależności od omawianej substancji.

ALKOHOL

Nadużywanie i uzależnienie od alkoholu wiążą się z różnymi zagrożeniami dla zdrowia, w tym z teratogennością, zaburzeniami poznawczymi i urazami. Do dobrze udokumentowanych wad wrodzonych będących konsekwencją nadużywania alkoholu należą: anomalie twarzy, opóźnienie wzrostu w okresie płodowym i po narodzeniu oraz czynnościowe lub strukturalne nieprawidłowości ośrodkowego układu nerwowego. Wyraźne zaburzenia zachowania i trudności w nauce trwają całe życie i wydają się nieproporcjonalnie duże w zestawieniu z deficytem neuropoznawczym. Spektrum płodowych zaburzeń alkoholowych dotyczy około 1% populacji Stanów Zjednoczonych i jest silnie związane z dużym spożyciem alkoholu.^{1,2} Mimo że zaburzeniom tym można zapobiegać przez abstynencję w czasie ciąży, dane sugerują, że około 10% kobiet między 18 a 44 rokiem życia używa alkoholu podczas ciąży, a 2% upija się (tj. wypija co najmniej pięć drinków przy jednej okazji).³

Przewlekłe nadużywanie alkoholu, poza wpływem na płód, może prowadzić do zatrucia i rozwoju zespołu abstynencyjnego, a także powodować zaburzenia poznawcze, ataksję, zanik mózdzku i neuropatię obwodową. Ataksja i zaburzenia gąłkoruchowe są stosunkowo częste. Ataksja zwykle nie obejmuje kończyn górnych i jest związana z utratą komórek Purkiniego w przedniej i górnej części robaka oraz przylegających okolicach półkul mózdzku. Te charakterystyczne zmiany można obserwować w badaniach neuroobrazowych (ryc. 1). Zespół Wernickego-Korsakowa związany jest z niedoborem tiaminy, której często brakuje w diecie alkoholików. Zmiany w neuroobrazowaniu są zgodne ze zmianami neuropatologicznymi (ryc. 2). Częstość występowania tego zespołu jest niewielka (0,4-2,8% w opisywanych badaniach autopsyjnych), jednak jest on zdecydowanie zbyt rzadko rozpoznawany i opisywany.⁴ Dostępne dane sugerują,

Konsekwencje neurologiczne nadużywania substancji psychoaktywnych

TABELA 4. ZATRUCIE I ZESPÓŁ ABSTYNYCENYJNY

Rozpoznanie kliniczne	Obraz kliniczny
Zatrucie alkoholem	Zaburzenia koordynacji ruchowej Obniżony poziom lęku Zaburzenia poznawcze Ataksja Nudności i wymioty Stupor
Odstawienie alkoholu	Drżenie Niepokój Nadmierna potliwość Tachykardia Tachypnoe Napady padaczkowe Majaczenie (<i>delirium tremens</i>), zgon
Zespół Wernickego-Korsakowa	Dezorientacja Oftalmoplegia Ataksja Zaburzenia pamięci świeżej Konfabulacje Omamy
Zatrucie marihuaną	Podwyższony nastrój Rozluźnienie Zaburzenia poczucia czasu Zaraźliwy śmiech, nadmierna rozmowność Wzmoczone popędy (głód, seks) Niepokój Fobia Spowolnienie psychomotoryczne Reakcje psychotyczne (paranoja)
Odstawienie marihuany	Niecierpliwość Jadłowstręt Nadmierna pobudliwość Bezsensowność
Zatrucie psychostymulantami (amfetamina, metamfetamina, kokaina)	Wzmoczony stan czuwania, odporność na zmęczenie Podwyższony nastrój Wzmoczony popęd seksualny Dyskinezy Pobudzenie psychoruchowe, drażliwość Psychoza, paranoja Parestezje Ból w klatce piersiowej, kołatanie serca Rozszerzenie źrenic Podwyższona temperatura ciała Nadciśnienie tętnicze Tachykardia
Odstawienie psychostymulantów	Nadmierna senność Zmniejszenie apetytu Depresja Niepokój

(ciąg dalszy na str. 59)

że tylko 20-25% przypadków jest prawidłowo rozpoznawanych za życia w porównaniu z wynikami badań autopsyjnych. Około 25% przypadków zostaje przeoczonych, gdy pominięte jest badanie mikroskopowe mózgu. W innym badaniu, gdy zweryfikowano autopsyjnie rozpoznania zespołu Wernickego-Korsakowa postawione za życia, stwierdzono, że jedynie 20% klinicznych rozpoznań była postawiona poprawnie.⁵ Wynika z tego, że należy częściej podejrzewać ten zespół i ostrożnie stawiać diagnozę.

Urazy są także ściśle związane ze spożywaniem alkoholu, zwłaszcza u młodych dorosłych. Z ostatnich doniesień wynika, że między 1999 a 2005 rokiem odsetek studentów między 18 a 24 rokiem życia, którzy spożyli w ostatnim miesiącu co najmniej pięć drinków przy jednej okazji, wzrósł z 41,7 do 44,7%. Z 26,5 do 28,9% wzrósł także odsetek studentów, którzy przyznają się do prowadzenia samochodu pod wpływem alkoholu w poprzedzającym roku. To sugeruje narodową epidemię powyższych wzorców nadużywania alkoholu w tej grupie wiekowej. Z danych tych wynika także, że w 2001 roku 599 000 (10,5%) studentów czteroletnich pełnowymiarowych studiów doznało urazu z powodu spożycia alkoholu, 696 000 (12%) było uderzonych lub zaatakowanych przez innego pijanego studenta, a 97 000 (2%) stało się ofiarą nadużyć seksualnych lub gwałtu na randce w związku ze spożyciem alkoholu.⁶

MARIHUANA

Zatrucie i zespół abstynencyjny związany z marihuaną są powszechne (tab. 1). Według najnowszych danych w laboratoriach medycyny sądowej najczęściej wykrywa się marihuane i kokainę (wykrywano je w 16 z 19 objętych badaniem ośrodków).⁷ W 6 z 15 ośrodków nadużywanie kokainy lub jej postaci przeznaczonej do palenia (crack) było także najczęstszą przyczyną hospitalizacji, wyłączając hospitalizacje związane z nadużyciem alkoholu.⁷ Należy także wspomnieć, że u hospitalizowanych kokaina jest często narkotykiem towarzyszącym, ponieważ jest często stosowana w połączeniu z innymi substancjami, np. marihuaną lub opiatami. Crack jest postacią kokainy najczęściej stosowaną przez osoby hospitalizowane.⁷

SUBSTANCJE STYMULUJĄCE

Zatrucia i zespoły abstynencyjne (tab. 1) są częste u pacjentów na oddziałach ratunkowych, zwłaszcza w pododdziałach zawałowych i udarowych. Wzrastająca popularność kokainy ma poważne konsekwencje medyczne pod postacią przedwczesnego rozwoju chorób i teratogenności.

Nadużywanie kokainy najczęściej powoduje napady padaczkowe, udary niedokrwienne i krwotoczne mózgu oraz zapalenia naczyń. Do powikłań neuropsychologicznych należą zaburzenia uwagi i pamięci krótkotrwałej. Nie zdefiniowano jednoznacznie zmian neuropatologicznych, jednak częste uszkodzenia istoty białej sugerują waskulopatię (ryc. 3).

Stosowanie kokainy przez kobiety w ciąży wiąże się z wcześniejszym porodem i mniejszym wzrostem dziecka

w chwili urodzenia.^{8,9} Regularne stosowanie kokainy zwiększa ryzyko zawału serca u młodych osób i wydaje się odpowiadać za co czwarty niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego u osób między 18 a 45 rokiem życia.¹⁰ W dużym badaniu epidemiologicznym prowadzonym w teksańskich szpitalach wykazano wzrost ryzyka udaru u pacjentów nadużywających amfetaminy lub kokainy. Nadużywanie amfetaminy było związane z ryzykiem udaru krwotocznego, ale nie niedokrwiennego, natomiast nadużywanie kokainy zwiększało ryzyko zarówno udaru krwotocznego, jak i niedokrwiennego.¹¹ Wykazano także, że nadużywanie kokainy jest powiązane z cięższym przebiegiem udaru (większe ryzyko zgonu i ciężkiej niesprawności po udarze).¹²

OPIATY

Nadużywanie heroiny pozostaje popularną przyczyną hospitalizacji w północno-wschodniej części Stanów Zjednoczonych. Najczęstszą drogą podawania narkotyku wśród trafiających do szpitala pozostaje iniekcja dożylna.⁷ Zarówno przedawkowanie, jak i zespoły abstynencyjne są częste (tab. 1). Podawanie narkotyku dożylnie wzbudza obawy, ponieważ zwiększa ryzyko transmisji infekcji przez wspólne igły lub uszkodzoną skórę. Zarówno HIV, jak i wirusowe zapalenie wątroby typu C przenoszą się łatwiej podczas używania wspólnych igieł. Obie choroby są nieuleczalne i najczęściej prowadzą do śmierci, choć opisywano też wyleczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C w przypadku niektórych szczepów wirusa. Inne powikłania infekcyjne nadużywania narkotyków drogą dożylną to zapalenie wsierdza, posocznica i zaplenia stawów.

Obserwowany wzrost częstości nadużywania innych opioidów związany jest ze stosowaniem preparatów farmaceutycznych jako narkotyki i ich kradzieżami.⁷ Wzrasta częstość nadużywania opioidów dostępnych na receptę: oksykodonu, hydrokodonu, metodonu i fentanylu, przy niezmiennym poziomie stosowania heroiny. Donoszono o nielegalnym sprzedawaniu buprenorfiny na ulicach Chicago, Cincinnati i Maine, gdzie jest ona popularna jako środek łagodzący objawy heroinowego zespołu abstynencyjnego.

Terminologia

Terminy nadużywanie i uzależnienie zostały początkowo rozdzielone, by rozróżnić wzorce szkodliwego używania w klasyfikacji zaburzeń psychicznych DSM III, a następnie kategoria uzależnienia została poszerzona w wersji poprawionej DSM III-R. Nadużywanie pozostało kategorią opisującą osoby niespełniające kryteriów uzależnienia, jednak stosujące substancje mimo fizycznych, społecznych, psychologicznych i zawodowych konsekwencji lub pijące bez uwzględniania ryzyka związanego ze stanem upojenia.

Terminy tolerancja, sensytyzacja i zespół abstynencyjny zostały włączone do DSM jako składowe uzależnienia i są

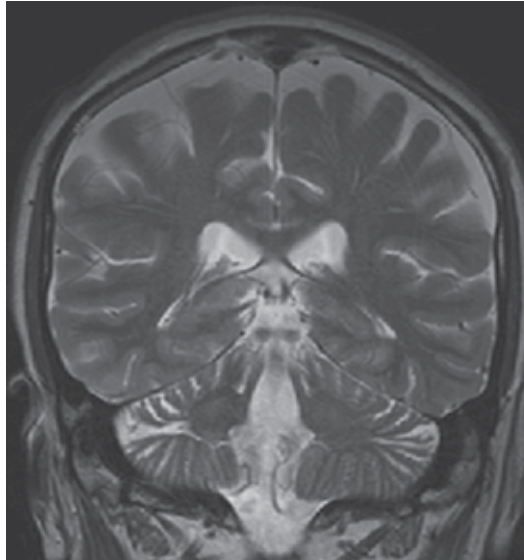
TABELA 4. (ciąg dalszy ze str. 58)

Zatrucie opiatami	Senność, stupor, śpiączka Przekrwienie spojówek Podwyższony nastrój Ostre zaburzenia psychiczne, majaczenie Napady padaczkowe Spowolnienie i spłylenie oddechu Świąd
Odstawienie opiatów	Pobudzenie, niepokój Bezsenność Łzawienie Nadmierna potliwość Gęsia skórka Ziewanie Biegunka Zwężenie źrenic Nudności i wymioty
Zatrucie lekami uspakajającymi (benzodiazepiny, barbiturany)	Obniżony poziom lęku Senność, stupor, śpiączka Oczopląs Ataksja Depresja oddechowa Zgon
Odstawienie leków uspakajających (benzodiazepiny, barbiturany)	Niepokój Bezsenność Pobudzenie psychoruchowe Nadmierna potliwość Tachykardia Tachypnoe Napady padaczkowe Majaczenie (<i>delirium tremens</i>), zgon

Na podstawie: Saddock BJ, Saddock VA, Ruiz P (red.). Kaplan's and Saddock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Wydanie 9, Tom I, część 11 „Substance-Related Disorders”, rozdziały 11.1-11.13, str. 1237-431. Lippincott Williams & Wilkins 2009, Philadelphia, PA 19106, Stany Zjednoczone.

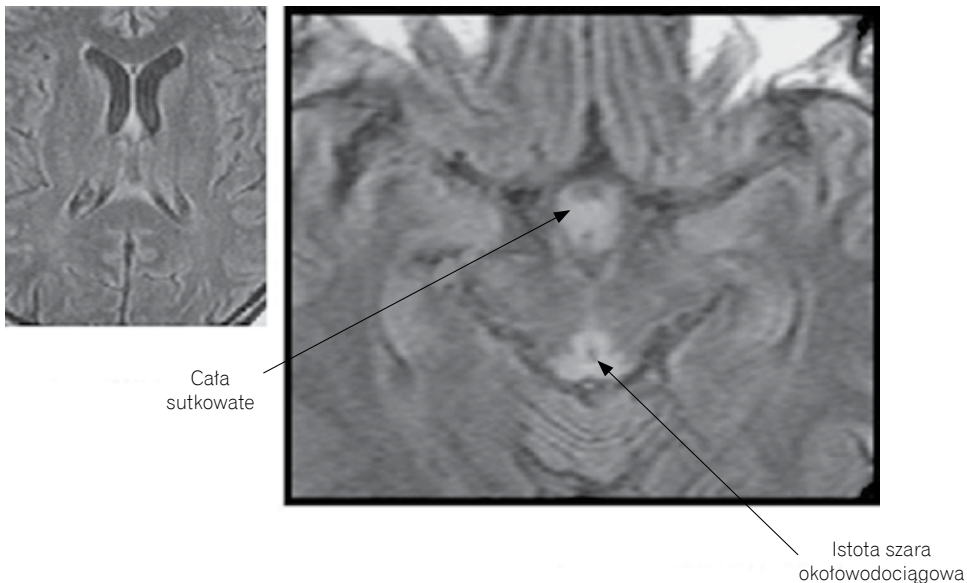
ważne dla zrozumienia uzależnienia jako jednostki chorobowej. Tolerancja oznacza, że wraz z regularnym użyciem danej substancji rośnie dawka substancji konieczna, by spowodować oczekiwane działanie, a stosowanie stałej dawki ma coraz mniejsze działanie. Sensytyzacja ma znaczenie przeciwstawne do tolerancji i oznacza eskalację efektu wraz z powtarzaniem stałej dawki. Zespół abstynencyjny jest charakterystycznym dla danej substancji stanem klinicznym, obejmującym składowe fizjologiczne i psychologiczne, który pojawia się po nagłym odstawieniu substancji. Zatrucie jest skutkiem fizjologicznym użycia trucizny lub substancji toksycznej.

Obecnie obowiązujące kryteria nadużywania DSM IV są następujące: szkodliwy wzorec używania substancji prowadzący do klinicznie istotnej niesprawności lub stresu, pod postacią co najmniej jednego z poniższych objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy:

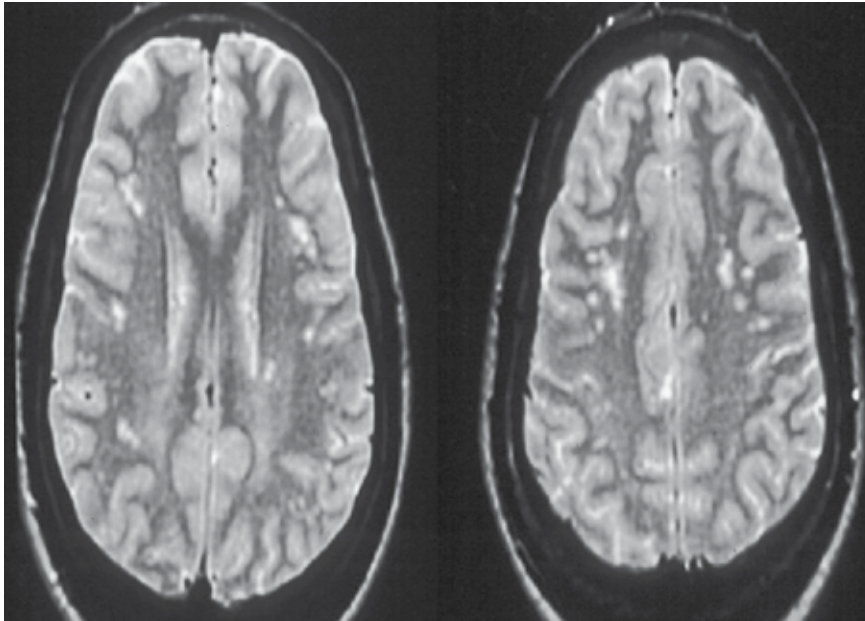


RYCINA 1. MR mózgu w płaszczyźnie czołowej w sekwencji IR (inversion recovery) przedstawiający zaznaczone zakręty mózdzku w przebiegu jego zaniku.

1. Regularne używanie substancji powodujące problemy z wypełnianiem obowiązków w pracy, szkole i domu (np. powtarzająca się absencja lub słabe wyniki w pracy związane z użyciem substancji, absencja, zawieszenie lub wydalenie ze szkoły związane z używaniem substancji, zaniedbanie dzieci lub obowiązków domowych).
2. Powtarzające się używanie substancji w sytuacjach ryzykownych (np. prowadzenie samochodu lub kierowanie maszynami pod wpływem substancji).
3. Powtarzające się problemy prawne związane z użyciem substancji (np. aresztowanie za zaburzenie porządku pod wpływem substancji).



RYCINA 2. Zespół Wernickego-Korsakowa. MR mózgu w płaszczyźnie poprzecznej w sekwencji FLAIR obrazujący niewielki podwyściółkowy obrzęk cytotoksyczny obejmujący struktury podwzgórza, zwłaszcza okolicę komory trzeciej i wodociągu Sylwiusza oraz ciała sutkowate. Są to typowe objawy niedoboru tiaminy.



RYCINA 3. Zapalenie naczyń w przebiegu nadużywania stymulantów i kokainy. Obwodowo położone ogniska obrzęku cytotoksycznego odpowiadają tzw. mikroudarom ostatniej fąki.

4. Kontynuowanie używania substancji mimo ciągłych lub powtarzających się problemów społecznych lub interpersonalnych powodowanych lub nasilanych przez użycie substancji (np. kłótnie z małżonkiem dotyczące zatrucia, agresja fizyczna).

Definicja uzależnienia jest bardziej biologiczna i obejmuje tolerancję, zespół abstynencyjny oraz nieudane próby zaprzestania użycia substancji. Kryteria uzależnienia według DSM IV definiują uzależnienie jako szkodliwy wzorzec używania substancji prowadzący do klinicznie istotnej niesprawności lub stresu pod postacią co najmniej trzech z poniższych objawów w ciągu ostatnich 12 miesięcy:

1. Tolerancja definiowana jako jedno z poniższych:
 - potrzeba wyraźnie większych dawek substancji w celu uzyskania uczucia intoksykacji lub oczekiwanego efektu,
 - wyraźnie zmniejszony efekt przy podawaniu tej samej dawki substancji.
2. Zespół abstynencyjny objawiającym się jednym z poniższych:
 - zespół objawów charakterystycznych dla danej substancji,
 - stosowanie tej samej substancji (lub podobnej) w celu złagodzenia objawów odstawienia.
3. Stosowanie substancji w większych ilościach lub przez dłuższy czas niż było to planowane.
4. Ciągła potrzeba przyjmowania substancji lub czynienie nieskutecznych wysiłków w celu odstawienia lub kontrolowania przyjmowania substancji.
5. Poświęcanie dużo czasu na pozyskiwanie substancji, ich używanie lub dochodzenie do sprawności po ich użyciu.

6. Zrzucenie lub ograniczenie ważnych aktywności społecznych, zawodowych lub rekreacyjnych z powodu stosowania substancji.

7. Kontynuowanie stosowania substancji mimo świadomości, że jest ona przyczyną stałych lub powtarzających się problemów fizycznych lub psychicznych, które są spowodowane lub zaostrzone przez substancję (np. kontynuacja picia mimo świadomości, że choroba wrzodowa uległa zaostrzeniu na skutek spożywania alkoholu).¹³

Ostre następstwa nadużywania narkotyków

AMFETAMINA

W dawkach stosowanych przez nadużywających amfetamina zwiększa stężenie dopaminy w szczelinie synaptycznej w czterech mechanizmach: 1) wiąże się z błoną presynaptyczną neuronów dopaminergicznych i stymuluje uwolnienie dopaminy z zakończeń nerwowych, 2) wchodzi w reakcję z pęcherzykami zawierającymi dopaminę, co skutkuje uwolnieniem wolnej dopaminy do zakończeń nerwowych, 3) skutecznie wiąże oksydazę monoamin w neuronach dopaminergicznych zapobiegając rozkładowi dopaminy, 4) wiąże się z transporterem wychwytu zwrotnego dopaminy i odwraca jego działanie, czyli transport dopaminy na zewnątrz zakończeń nerwowych. Duże dawki amfetaminy podobnie wpływają na neurony noradrenergiczne, mogą indukować

uwalnianie noradrenaliny do szczeliny synaptycznej i blokować transporter wychwytu zwrotnego noradrenaliny.¹⁴⁻¹⁶ Metylfenidat ma podobne działanie farmakologiczne do amfetaminy, jednak prawdopodobnie nieco mniejszy potencjał do nadużywania.¹⁷ Obie substancje są zakwalifikowane przez Drug Enforcement Administration (amerykańska agencja rządowa zajmująca się walką z narkotykami – przyp. tłum.) do substancji typu II. Przewlekłe stosowanie może prowadzić do dyskinez, a także zwiększać ryzyko incydentów naczyniowo-mózgowych.

MARIHUANA

Większość badań dotyczących marihuany skupia się na Δ^9 -9 tetrahydrokanabinolu (THC), który jest cząsteczką chemiczną odpowiedzialną za działanie farmakologiczne marihuany.^{18,19} THC powoduje unikalne działanie na psychikę podczas ostrej intoksykacji, na który składa się: euforia, sedacja, zmienione doznania zmysłowe, zaburzenia poczucia czasu i funkcji poznawczych. Poza tym powoduje rozszerzenie pęcherzyków płucnych, tachykardię, rozkurcz naczyń i zaburzenia układu immunologicznego.²⁰

KOKAINA

Kokaina jest cząsteczką chemiczną o bardzo silnym wpływie na neurochemię mózgu, a jej działanie mocno uzależniona. Kokaina blokuje wychwyty zwrotne noradrenaliny i dopaminy, które powodują zmiany w układzie współczulnym, takie jak: skurcz naczyń, tachykardia i nadciśnienie tętnicze. Działanie kokainy zależy od takich czynników jak czystość narkotyku, droga podania, przewlekłość stosowania oraz równoległe stosowanie innych substancji, które zwykle stanowią rozcieńczenie dostępnej na rynku kokainy. Do powszechnie stosowanych dodatków, których zadaniem jest wywieranie dodatkowego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy należą: kofeina, lidokaina, amfetamina, fencyklidyna (PCP) i heroina. Kokaina silnie wpływa na szlaki układu nagrody w mózgu oraz reakcję „walki lub ucieczki” na zagrożenie. Krew napływa z trzewi do mięśni szkieletowych, a w przypadku przewlekłego stosowania neurotransmitery i hormony układu nerwowego ulegają zużyciu. Kokaina wzmacnia doznania seksualne, a nawet może powodować spontaniczny orgazm. Może także wywoływać napady padaczkowe z następowymi powikłaniami, włącznie z aneksyjnym uszkodzeniem mózgu. Powoduje neurochemiczną blokadę ośrodka głodu w podwzgórzu bocznym, co prowadzi do utraty apetytu i masy ciała. Przewlekły niedobór dopaminy u osób przewlekłe stosujących kokainę może prowadzić do hipoprolaktynemii z zatrzymaniem miesiączki, zaburzeniami funkcji seksualnych, ginekomastią i mlekotokiem. Kokaina może także powodować przerost kory nadnerczy z rozregulowaniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza. U osób przewlekłe stosujących kokainę często występuje depresja, brak napędu, bezsenność, paranoja i bardzo nasilona drażliwość.²¹

ALKOHOL

Do skutków spożycia alkoholu (etanolu) należą zaburzenia koordynacji, obniżenie poziomu lęku, zaburzenia funkcji poznawczych i modyfikacja aktywności ruchowej. Wykazano jednoznacznie, że za skutki spożycia alkoholu odpowiada kwas γ -aminomasłowy, dotyczy to zwłaszcza obniżenia poziomu lęku, zmiany aktywności ruchowej, zaburzeń pamięci i senności w przebiegu ostrej intoksykacji. Niemniej jednak czysty antagonist receptoru benzodiazepinowego (flumazenil) nie odwraca skutków spożycia alkoholu. Inne potencjalnie zaangażowane systemy przekazników to serotoninerdyczny, NMDA w przebiegu przewlekłego nadużywania i dopaminergiczny odpowiedzialny z uczucie przyjemności związane ze spożyciem alkoholu.²² Przewlekłe spożywanie alkoholu w dużych ilościach wiąże się z licznymi zaburzeniami poznawczymi, w tym z zespołem Wernickego-Korsakowa i otępieniem, a także z polineuropatią i zwiększonym ryzykiem udarów krwotocznych i niedokrwiennych.

ŚRODKI HALUCYNOGENNE

Do środków halucynogennych zaliczamy substancje powodujące zmiany świadomości bez towarzyszącego majaczenia, sedacji, nadmiernego pobudzenia i zaburzeń poznawczych. Prototypowym środkiem w tej grupie jest dietyloamid kwasu lizergowego (LSD). Prawdziwe omamy po LSD są opisywane rzadko. Częściej występują zniekształcenia obecnych bodźców, czyli de facto powodują iluzje. Substancje z tej klasy to zwykle indole (LSD, psylocybina) lub pochodne fenyloetyloaminy (meskalina, metylenodiosymetamfetamina [MDMA]). Struktura indoli przypomina serotoninę i mogą one zaburzać transmisję serotoninerdyczną. Pochodne fenyloetyloaminy są bardziej zbliżone do katecholamin (np. noradrenaliny), a MDMA strukturalnie przypomina amfetaminę. Wchłanianie LSD z przewodu pokarmowego jest szybkie, pierwsze zmiany zachowania pojawiają się około 60 minut po spożyciu, a ich największe nasilenie obserwowane jest około 2-4 godziny po spożyciu. Często występują zawroty głowy, parestezje, zaburzenia wzroku i słuchu, zmiany nastroju, wzrost intensywności emocji i zjawiska dysocjacyjne. Początkowo zwykle występują objawy somatyczne i następnie iluzje. Często opisuje się synestezję. Po zastosowaniu środków halucynogennych obserwowane są także zaburzenia autonomiczne: poszerzenie źrenic, wygórowanie odruchów głębokich, wzrost ciśnienia tętniczego, tzw. gęsia skórka, tachykardia i wzrost temperatury ciała.²³

NIKOTYNA

Nikotyna wzmacnia uwalnianie acetylocholin (ACh) w korze płata ciemieniowego. Może także stymulować uwalnianie noradrenaliny w obwodowych neuronach adrenergicznych. Powtarzane dawki nikotyny powodują

rozwój tolerancji.²⁴ Do jej skutków autonomicznych należy tachykardia. Ponadto długotrwałe palenie tytoniu zwiększa ryzyko udaru, zawału serca i miażdżycy zarostowej tętnic obwodowych oraz oczywiście nowotworów.

OPIOIDY

Receptory opioidowe zlokalizowane są głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, przewodzie pokarmowym i tkankach obwodowych. Wyróżniamy trzy klasy receptorów opioidowych: mu, delta i kappa, przy czym za ponadrdzeniową analgezję odpowiedzialne są głównie receptory mu. Opioidy częściej powodują dysfориę niż euforię, dlatego przypadki jatrogennego uzależnienia u osób bez wcześniejszej historii uzależnienia są rzadkie. Fizjologiczne skutki stosowania opiatów obejmują dysfориę, senność, hamowanie automatyzmu oddechowego, a w przypadku przedawkowania śmierć.²⁵ Dożylne stosowanie heroiny związane jest z infekcjami i poprzecznym zapaleniem rdzenia kręgowego.

FENCYKLIDYNA

Fencyklidyna (PCP) wywołuje cały wachlarz skutków w ośrodkowym układzie nerwowym przez wiązanie się z receptorem dla PCP o silnym powinowactwie, który wiąże także opiaty sigma i dioksolany. PCP jest substancją o niespotykanym wśród narkotyków potencjale. Reakcje psychotyczne obserwowano nawet w przypadku stężeń poniżej progu wykrywalności. Małe dawki zwykle wywołują zmiany dotyczące uwagi i postrzegania podobne do obserwowanych w schizofrenii, a zatrucie objawia się śpiączką, napadami padaczkowymi, zatrzymaniem oddechu i śmiercią. Inne objawy to wzrost temperatury ciała, nadciśnienie, oczopląs i rądomioliza. Badania naczelników wykazały, że PCP jest lekiem o bardzo dużym potencjale uzależniającym.²⁶

ROZPUSZCZALNIKI

Nadużywanie rozpuszczalników jest coraz częstsze wśród młodzieży. W Wielkiej Brytanii do 10% młodych dorosłych eksperymentowały z rozpuszczalnikami. Spektrum nadużywanych substancji lotnych jest szerokie i obejmuje np. czterochlorek węgla, chloroform, dwuchlorometan, n-heksan, trychloroetylen, a nawet halotan. Ostre następstwa inhalacji substancji lotnych to szybkie działanie i równie szybkie ustąpienie skutków intoksykacji. Do objawów odurzenia należą: euforia, rozhamowanie, omamy, nudności i wymioty. Nawet pierwszy kontakt z tymi substancjami może skutkować zgonem w przebiegu zaburzeń rytmu serca. Przewlekła ekspozycja na n-heksany i tlenek azotu jest związana z neuropatią obwodową, a długotrwałe nadużywanie toluenu i rozpuszczalników chlorowanych może prowadzić do trwałego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (uszkodzenie mózdzku), serca, wątroby, nerek i płuc.²⁷

System wtórnych przekźników a nadużywanie narkotyków

Wiedza na temat przekźników wtórnych jest nieodzowna do zrozumienia biologii uzależnień i badań nad terapią uzależnień. Ostatnio opublikowano bardzo ciekawy przegląd poświęcony tym zagadnieniom, w którym zasugerowano trzy pętle neurobiologiczne biorące udział w rozwoju i podtrzymaniu uzależnienia.²⁸ Zainteresowanego czytelnika odsyłamy do pracy oryginalnej.

W początkowe stadia zachowania związanego z nałogiem, czyli zainteresowanie i głód, zaangażowane są szlaki glutaminergiczne z kory przedczołowej i podstawno-bocznej części ciała migdałowatego do ciała migdałowatego i jądra półleżącego.^{28,29} Początkowe stadia zachowania związanego z nałogiem, które obejmują kompulsyjne poszukiwanie narkotyków, jest powiązane z aktywacją pętli: część brzuszna prądkowia – część brzuszna gałki bladej – wzgórze – kora, która z kolei aktywuje pętlę: część grzbietowa prądkowia – grzbietowa część gałki bladej – kora, których aktywność jest wtedy wzmacniana przez zmniejszoną aktywność układu nagrody. Z kolei mezokortykolimbiczny układ dopaminowy odgrywa istotną rolę w pozytywnym wzmocnieniu związanym ze stanem odurzenia.²⁸ Co więcej, nadużywanie narkotyków prowadzi do trwałych zmian na poziomie wewnątrzkomórkowej transdukcji sygnału i zmian w jądrze komórkowym, które ostatecznie przekładają się na zmiany w transkrypcji. Stwierdzono, że prowadzi to do zmiany aktywności neuronów i tworzonych przez nie pętli funkcjonalnych.

Uważa się, że układ glutaminergiczny odgrywa istotną rolę w patofizjologii uzależnień. Dowiedziono, że za część działania nagradzającego alkoholu odpowiada jego antagonistyczny wpływ na receptory NMDA. Zarówno w ostrej, jak i przewlekłej fazie abstynencji alkoholowej dochodzi do nadaktywności układu glutaminergicznego, co może tłumaczyć skuteczność akamprozatu w leczeniu choroby alkoholowej.³¹ Powtarzane, samodzielne przyjmowanie stymulantów zmniejsza podstawowe uwalnianie glutaminianu, co może stymulować zachowania polegające na poszukiwaniu narkotyku. Glutaminian może także odpowiadać za sensytyzację behawioralną w nadużywaniu narkotyków. Koob²⁸ zauważa, że w poprzednich badaniach wykazano blokadę długoterminowej potencjacji i depresji związanej z powtarzaniem podawaniem leków stymulujących po zastosowaniu antagonisty receptora NMDA. Także zmniejszające spożycie alkoholu działanie topiramatu jest związane jego działaniem antagonistycznym na receptor NMDA.²⁸ Może to mieć kluczowe znaczenie dla terapii uzależnienia od psychostymulantów (kokaina, amfetamina) ze względu na niedostatek skutecznych interwencji farmakologicznych w tej szczególnej formie uzależnienia. Zrozumienie tych różnych szlaków jest ważne dla rozwoju przyszłej farmakoterapii uzależnień. Należy podkreślić, że szlaki odpowiedzialne za poszukiwanie narkotyku

są inne od odpowiedzialnych za odurzenie. Koob i wsp.²⁸ słusznie zauważają, że optymalne leczenie powinno obejmować oba te szlaki.

Leczenie farmakologiczne uzależnienia od alkoholu i narkotyków

ZASADY OGÓLNE

Osoby uzależnione od alkoholu i narkotyków różnią się. Bez wątplenia celem każdej terapii jest abstynencja. Model terapii należy dostosować do danego przypadku.³² Zgodnie z zasadami zmniejszania szkodliwości, przeciwdziałania remisjom i abstynencji cele terapii powinny obejmować zmniejszenie częstości i liczby przyjmowanych substancji, a także ograniczenie ciężkości i liczby nawrotów. Leczenie powinno również sprzyjać optymalnemu funkcjonowaniu pod względem psychicznym i poprawie jakości życia uzależnionych. W tej części artykułu autorzy nie będą omawiać bieżących strategii detoksykacji i leczenia zespołu abstynencyjnego, skoncentrują się natomiast na neurofarmakologicznych strategiach leczenia nadużywania i uzależnienia.

ALKOHOLIZM

Zasadniczo farmakoterapia ogranicza się do detoksykacji za pomocą benzodiazepin. Do 1994 roku zarejestrowany był w Stanach Zjednoczonych tylko jeden lek – disulfiram (Esperal).³³ Disulfiram blokuje dehydrogenazę aldehydową, co zaburza metabolizm alkoholu i prowadzi do kumulacji aldehydu octowego. Zwiększone stężenie aldehydu octowego może dawać wiele objawów, od ogólnie złego samopoczucia do śmierci. Niestety disulfiram jest skuteczny u niewielu pacjentów. W większości przypadków złe samopoczucie po nadużyciu alkoholu podczas stosowania disulfiramu powoduje odrzucenie leku. Niektórzy pacjenci uczą się znosić nieprzyjemne skutki disulfiramu i piją dalej.

W 1994 roku FDA zatwierdziło naltrekson do leczenia uzależnienia od alkoholu. Naltrekson blokuje ośrodkowe receptory opioidowe mu, co zmniejsza efekt poszukiwania i przyjemności związanej z odurzeniem.³⁴ Podawanie naltreksonu w ciągu pierwszych 12 tygodni abstynencji ma kluczowe znaczenia dla ograniczenia głodu alkoholowego i zapobiegania nawrotom. Naltrekson nie łagodzi objawów zespołu abstynencyjnego, nie jest przydatny do detoksykacji alkoholowej, nie ułatwia także zaprzestania picia. Naltrekson jest skuteczny jedynie u osób, które zaprzestały picia, ponieważ pomaga im utrzymać abstynencję. Nie wszyscy pacjenci odnoszą korzyści ze stosowania naltreksonu. Częściowo może być to kwestia stosowania się do zaleceń lekarskich. Aby lek przyniósł korzyści, pacjent musi przyjąć co najmniej 80% zalecanej dawki dobowej. Problem współpracy został wyeliminowany w 2006 roku, kiedy wprowadzono

naltrekson o przedłużonym działaniu stosowany w iniekcjach raz na miesiąc.³⁵ Picie podczas leczenia naltreksonem nie powoduje złego samopoczucia. Początkowa dawka doustnego naltreksonu to 25-50 mg na dobę. Przyczyną przerwania terapii doustnej są zwykle nudności i dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Wolne wprowadzanie leku od 25 do 50 mg przez 5-7 dni poprawia tolerancję i współpracę. Dawka leku o przedłużonym działaniu podawana raz na miesiąc w iniekcji domięśniowej to 380 mg.

Podstawą efektu poszukiwania i zespołu abstynencyjnego we wczesnych fazach abstynencji mogą być zaburzenia układu glutaminergicznego. Niektórzy eksperci sądzą, że antagoniści NMDA są pomocni w stabilizowaniu zaburzonej funkcji glutaminergicznej we wczesnej fazie abstynencji. W 2004 roku FDA zatwierdziła trzeci lek w leczeniu uzależnienia od alkoholu – akamprozat.³⁶ Zwykle stosowana dawka 666 mg 3 razy na dobę jest dobrze tolerowana i wydłuża czas abstynencji. Wyniki kontrolowanych badań z akamprozatem nie są jednoznaczne. Możliwe, że największe korzyści ze stosowania akamprozatu można uzyskać, gdy stosuje się go w skojarzeniu z innymi lekami.^{37,38}

Od dawna interesowano się znaczeniem serotoniny dla popędów apetytywnych, w tym popędów obserwowanych w uzależnieniu od alkoholu. Opisowaną w piśmiennictwie opcją terapeutyczną w uzależnieniu od alkoholu było stosowanie agonistów serotoniny i inhibitorów jej wychwytu zwrotnego. Wyniki są niejednoznaczne, dlatego zastosowanie tych leków lepiej ograniczyć do przypadków współwystępowania zaburzenia lękowego lub depresyjnego.^{37,39,40}

Z drugiej strony, antagoniści serotoniny, a zwłaszcza ondansetron w monoterapii lub w połączeniu z naltreksonem, mogą zmniejszać ochotę do picia.^{41,42} Obserwowane korzyści mogą odnosić się jedynie do choroby alkoholowej o wczesnym początku.

Jednym z kluczowych problemów w leczeniu choroby alkoholowej jest osiągnięcie abstynencji. Wiele leków służy utrzymaniu abstynencji, jednak żaden nie pomaga ograniczyć picia. Johnson i wsp.⁴³ użyli topiramatu w pionierskim wskazaniu. Podawali lek w dawce 300 mg na dobę w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą. W badaniu udział wzięło 150 alkoholików, w tym wielu aktywnie pijących. Wyniki są bardzo obiecujące. Istotnie zmniejszyły się zarówno zachowania związane z poszukiwaniem, jak i spożycie alkoholu.⁴³

OPIOIDY

Leczenie substytucyjne pełnym agonistą (metadonem) było pierwszym sposobem postępowania w uzależnieniu od opioidów.⁴⁴ Pierwotnym celem terapii jest zapobieganie wystąpieniu objawów zespołu abstynencyjnego, zmniejszenie głodu narkotykowego i hamowanie stanu euforii towarzyszącemu nielegalnemu użyciu opioidów. Wyróżnia się dwie fazy terapii metadonowej. W pierwszej dochodzi się stopniowo do dawki stabilizującej. Gdy zostanie ona osiągnięta,

TABELA 2. DOSTĘPNE PREPARATY BUPRENORFINY

Skład	Wskazania	Opis	Dawka
Buprenorfina w tabletkach	Terapia podtrzymująca w uzależnieniu od opiatów, detoksykacja	Białe owalne tabletki	2 lub 8 mg pod język
Preparat złożony z buprenorfiny i naloksonu w stosunku 4:1	Terapia podtrzymująca w uzależnieniu od opiatów, detoksykacja	Pomarańczowe sześciokątne tabletki	2 x 0,5 i 8 x 2 mg pod język

rozpoczyna się druga faza. Jest to niekiedy długotrwała faza podtrzymująca, która kończy się, gdy pacjent zostaje uznany za gotowego do detoksykacji. Leczenie metadonem jest ograniczone do wyspecjalizowanych klinik, które są w stanie zapewnić opiekę psychospołeczną pacjentom z programu.

Od 2002 roku możliwe jest także leczenie uzależnienia od opioidów za pomocą buprenorfiny lub jej połączenia z naltreksonem (tab. 2).¹⁴

Badania kliniczne wykazały, że buprenorfina (w dawce <40 mg) jest równie skuteczna jak małe dawki metadonu.⁴⁵ Z drugiej strony na podstawie metaanalizy obejmującej pięć badań stwierdzono, że 8-12 mg buprenorfiny nie jest tak skuteczne jak 50-80 mg metadonu.⁴⁶ Przegląd bazy Cochrane⁴⁷ z 2004 roku potwierdził te wyniki. Dlatego pacjenci wymagających dużych dawek metadonu nie są najlepszymi kandydatami do leczenia buprenorfiną.

Podobnie jak metadon, buprenorfina skutecznie zapobiega wystąpieniu objawów zespołu abstynencyjnego oraz skutkom użycia innych opioidów. Innym dostępnym lekiem pozwalającym zwalczać objawy zespołu abstynencyjnego, jednak bez wykorzystania opioidów, jest klonidyna.⁴⁸ Działanie klonidyny niwelujące objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego zostało po raz pierwszy opisane przez Golda i wsp.⁴⁹ Jest to jedyny środek nieopiodowy, którego działanie w zespole abstynencyjnym jest porównywalne do metadonu i buprenorfiny.⁵⁰ Mimo to klonidyna nie została jeszcze zarejestrowana przez FDA w tym wskazaniu.

KOKAINA

Farmakologiczne leczenie głodu kokainowego i uzależnienia nie jest tak skuteczne, jak w przypadku alkoholu. Wykazywano skuteczność agonistów dopaminy, leków przeciwdepresyjnych, przeciwpsychotycznych i innych, z disulfiramem włącznie.⁵¹ W innych badaniach nie wykazano krótkoterminowej poprawy przewyższającej efekt placebo dla tych środków. W jeszcze innych wpływ był krótkoterminowy. Grabowski i wsp.^{52,53} zastosowali metylfenidat i d-amfetaminę jako terapię substytucyjną. Ich wyniki są obiecujące. Ostatnio uzyskano również obiecujące wyniki dla modafinilu.⁵⁴ Wszystkie te wyniki wymagają potwierdzenia i oceny długoterminowej.

Innym kierunkiem w leczeniu nadużywania i uzależnienia jest próba blokowania działania wywołwanego przez

kokainę. Dobrym przykładem jest tu disulfiram, który zarówno osłabia subiektywne odczucia związane z użyciem kokainy, jak i zmniejsza częstość użycia narkotyku.⁵⁵ Stworzenie szczepionki przeciwko kokainie przez Kostena,⁵¹ pozwala sądzić, że przeciwciała mogą niwelować głód kokainowy.

PSYCHOSTYMULANTY

Podobnie jak w przypadku innych narkotyków, także w przypadku psychostymulantów proponowano dopaminowy, serotoninowy, noradrenergiczny, GABA, endokannabinoidowy, glutaminergiczny i opioidowy mechanizm uzależnienia.⁵⁶ Dotychczas w badaniach z udziałem ludzi nie opracowano skutecznej metody leczenia uzależnienia od psychostymulantów. Leczenie podtrzymujące i zapobieganie nawrotom jest bardzo trudne, zwłaszcza w przypadku metamfetaminy. Głównym celem podawania leków przeciwdepresyjnych jest kontrola reakcji depresyjnej w przebiegu zespołu abstynencyjnego. Stwierdzono pewną skuteczność bupropionu u pacjentów o małym stopniu uzależnienia.^{56,57} Podobnie mirtazapina niwelowała metamfetaminowe objawy abstynencyjne niezależnie od swojego wpływu na depresję.⁵⁸ Aripiprazol, częściowy agonista D2, łagodził metamfetaminowe objawy abstynencyjne oraz zmniejszał jej działanie odurzające.^{59,60} Choć pojawiło się kilka obiecujących leków do zastosowania w detoksykacji u stosujących psychostymulanty, zwłaszcza w przypadku metamfetaminy, to konieczne są dalsze badania w tym kierunku.

Podsumowanie

Tendencje dotyczące używania, nadużywania, percepcji społecznej i polityki uzależnień, a także wiedza na temat neurobiologii uzależnień cały czas się zmieniają. Uzależnienie od substancji to zaburzenie psychiczne z powikłaniami neurologicznymi, które dotyka wiele osób w populacji ogólnej. Omówiono różne teorie dotyczące neurobiologii uzależnień, ze szczególnym uwzględnieniem deregulacji w układzie nagrody i układzie kontrolującym hamowanie w układzie jądra korowo-podstawne – szlaki wzgórzowo-korowe. Neuroanatomia i neurochemia behawioralna tych szlaków bezpośrednio przekładają się na leczenie. Zaprezentowano także różne mechanizmy działania leków we współczesnej terapii uzależnień od najczęściej stosowanych substancji.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Issue 1, February 2010, Pages 199-215, Harold W. Goforth, MD, Reed Murtaugh, MD, Francisco Fernandez, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie *Medical Tribune Polska*. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, *Medical Tribune Polska*, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENICTWO

- Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 1997;56(5):317-26.
- Stratton KR, Howe CJ, Battaglia FC. Fetal alcohol syndrome: diagnosis, epidemiology, prevention, and treatment. Washington, DC: National Academy Press; 1996.
- Sokol RJ, Delaney-Black V, Nordstrom B. Fetal alcohol spectrum disorder. *JAMA* 2003;290(22):2996-9.
- Carlen PL, McAndrews MP, Weiss RT, et al. Alcohol-related dementia in the institutionalized elderly. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18(6):1330-4.
- Torvik A. Wernicke's encephalopathy—prevalence and clinical spectrum. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991;1:381-4.
- Hingson RW, Zha W, Weitzman ER. Magnitude of and trends in alcohol-related mortality and morbidity among U.S. college students ages 18-24, 1998-2005. *J Stud Alcohol Drugs Suppl* 2009;(16):12-20.
- Nida. Nida epidemiologic trends in drug abuse. In: proceedings of the Community Epidemiology Work Group: highlights and executive summary, U.S.D.o.-H.a.H. Service, editor. 2008. National Institutes of Health.
- Kliegman RM, Madurra D, Kiwi R, et al. Relation of maternal cocaine use to the risks of prematurity and low birth weight. *J Pediatr* 1994;124(5 Pt 1):751-6.
- Singer L, Arendt R, Song LY, et al. Direct and indirect interactions of cocaine with childbirth outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148(9):959-64.
- Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, et al. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001;103(4):502-6.
- Westover AN, McBride S, Haley RW. Stroke in young adults who abuse amphetamines or cocaine: a population-based study of hospitalized patients. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(4):495-502.
- Nanda A, Vannemreddy P, Willis B, et al. Stroke in the young: relationship of active cocaine use with stroke mechanism and outcome. *Acta Neurochir Suppl* 2006;96:91-6.
- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- Angrist B, Sathananthan G, Wilk S, et al. Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J Psychiatr Res* 1974;11:13-23.
- Fitzgerald JL, Reid JJ. Effects of methylenedioxymethamphetamine on the release of monoamines from rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 1990;191(2): 217-20.
- Snyder SH. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor. *Am J Psychiatry* 1976;133(2):197-202.
- Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;68(3):611-27.
- Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 2002;86(8):1646-7.
- Martin BR, Wiley JL. Mechanism of action of cannabinoids: how it may lead to treatment of cachexia, emesis, and pain. *J Support Oncol* 2004;2(4):305-14 [discussion: 314-6].
- Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996;91(11):1585-614.
- Gold MS, Miller NS, Jonas JM. Cocaine (and crack): neurobiology. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, editors. Substance abuse: a comprehensive textbook. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
- Tabakoff B, Hoffman PL. Alcohol: neurobiology. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, editors. Substance abuse: a comprehensive textbook. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
- Ungerleider TJ, Pechnick RN. Hallucinogens. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, editors. Substance abuse: a comprehensive textbook. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
- Balfour DJ. The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. *Pharmacol Ther* 1982;16(2):269-82.
- Lipman AJ, Jackson KC. Opioid pharmacotherapy. In: Warfield C, Bajwa Z, editors. Principles and practice of pain medicine. New York: McGraw Hill Publishers; 2004. p. 583-600.
- Zukin SR, Zukin RS. Phencyclidine. In: Lowinson LH, Ruiz P, Millman RB, editors. Substance abuse: a comprehensive textbook. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1992.
- Flanagan RJ, Ruprah M, Meredith TJ, et al. An introduction to the clinical toxicology of volatile substances. *Drug Saf* 1990;5(5):359-83.
- Koob GF, Kenneth Lloyd G, Mason BJ. Development of pharmacotherapies for drug addiction: a Rosetta stone approach. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(6):500-15.
- Kalivas PW, McFarland K. Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berl)* 2003;168(1-2):44-56.
- Nestler EJ. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict* 2001;10(3): 201-17.
- De Witte P, Littleton J, Parot P, et al. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprostate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005; 19(6):517-37.
- Swift R. Emerging approaches to managing alcohol dependence. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64(5 Suppl 3):S12-22.
- Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA* 1986;256(11):1449-55.
- Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2008;359(7):715-21.
- Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, et al. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(13):1617-25.
- Mason BJ. Acamprostate for alcohol dependence: an update for the clinician. *Focus* 2006;4(4):505-11.
- Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(17):2003-17.
- Besson J, Aeby F, Kasas A, et al. Combined efficacy of acamprostate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(3):573-9. *Neurologic Aspects of Drug Abuse* 213
- George DT, Rawlings R, Eckardt MJ, et al. Buspirone treatment of alcoholism: age of onset, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid concentrations, but not medication treatment, predict return to drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(2):272-8.
- Lejoyeux M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl* 1996;1:69-75.
- Johnson BA, Ait-Daoud N, Prihoda TJ. Combining ondansetron and naltrexone effectively treats biologically predisposed alcoholics: from hypotheses to preliminary clinical evidence. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(5):737-42.
- Sellers EM, Toneatto T, Romach MK, et al. Clinical efficacy of the 5-HT3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18(4):879-85.
- Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168(11):1188-99.
- Heroin Abuse and Addiction. National Institute on Drug Abuse, U.S. Department of Health and Human Services. Rockville (MD): National Institutes of Health; 2000.
- Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(6):358-64.
- Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96(5):683-90.
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, et al. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002207.
- Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42(4):391-4.
- Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet* 1978;1(8070):929-30.
- O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, et al. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1997;127(7):526-30.

51. Kosten T. Pathophysiology and treatment of cocaine dependence, the fifth generation of progress. In: Davis KL, Charney DS, Coyle JT, et al, editors. *Neuropsychopharmacology*. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2002. p. 1461–75.
52. Grabowski J, Rhoades H, Schmitz J, et al. Dextroamphetamine for cocaine dependence treatment: a double-blind randomized clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(5):522–6.
53. Grabowski J, Roache JD, Schmitz JM, et al. Replacement medication for cocaine dependence: methylphenidate. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(6):485–8.
54. Anderson AL, Reid MS, Li SH, et al. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009;104(1–2):133–9.
55. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, et al. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(3):264–72.
56. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(5): 1162–70.
57. Reichel CM, Murray JE, Grant KM, et al. Bupropion attenuates methamphetamine self-administration in adult male rats. *Drug Alcohol Depend* 2009;100(1–2): 54–62.
58. Kongsakon R, Papadopoulos KI, Saguansiritham R. Mirtazapine in amphetamine detoxification: a placebo-controlled pilot study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20(5):253–6.
59. Newton TF, Reid MS, De La Garza R, et al. Evaluation of subjective effects of aripiprazole and methamphetamine in methamphetamine-dependent volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(8):1037–45.
60. Bergman J. Medications for stimulant abuse: agonist-based strategies and preclinical evaluation of the mixed-action D-sub-2 partial agonist aripiprazole (Abilify). *Exp Clin Psychopharmacol* 2008;16(6):475–83.