

# Biologiczne metody leczenia uzależnienia od alkoholu i innych substancji psychoaktywnych

Kyle M. Kampman, MD

- Do leków o udowodnionej przydatności w leczeniu uzależnienia od alkoholu należą: disulfiram, naltrekson i akamprozat.
- Do leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu uzależnienia od opioidów należą: metadon, buprenorfina i naltrekson.
- Do leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu uzależnienia od nikotyny należą: preparaty lecznicze zawierające nikotynę, bupropion i wareniklina.
- Nie ma leków o udowodnionej skuteczności w leczeniu uzależnienia od kokainy, amfetaminy i marihuany.
- Do leków, które wydają się obiecujące w leczeniu uzależnienia od kokainy i amfetaminy należą: modafinil, topiramata, kwas  $\gamma$ -winylo- $\gamma$ -aminomasłowy, bupropion i szczepionka przeciwko kokainie.

## Streszczenie

*W Stanach Zjednoczonych uzależnienie od substancji psychoaktywnych, alkoholu i tytoniu pozostaje istotnym społecznym zagrożeniem zdrowotnym. Duży odsetek nawrotów po psychospołecznym leczeniu uzależnień sprzyjał poszukiwaniom leków, które wzmacniałyby terapeutyczne strategie zapobiegania nawrotom. Dostępne leki pomagają zapobiegać nawrotom przez wiele różnych mechanizmów działania, w tym powodowanie awersyjnego działania używanej substancji, zmniejszanie jej działania euforyzującego lub zmniejszanie głodu substancji. Najskuteczniejsze są leki zmniejszające głód substancji. Do leków skutecznych w terapii uzależnienia od alkoholu należą disulfiram, naltrekson i akamprozat. W leczeniu uzależnienia od opioidów wykazano skuteczność metadonu, buprenorfiny i naltreksonu. W leczeniu uzależnienia od nikotyny dostępna jest nikotynowa terapia zastępcza, a także bupropion i wareniklina. Do tej pory nie udowodniono skuteczności żadnych leków w terapii uzależnienia od substancji pobudzających, chociaż pojawiło się kilka obiecujących leków.*

## Wprowadzenie

Tradycyjną formą postępowania w zapobieganiu nawrotom w leczeniu uzależnienia od narkotyków i alkoholu była terapia indywidualna i grupowa oraz uczestnictwo w grupach samopomocy. Chociaż te strategie często są skuteczne, nie wszyscy chorzy mogą z nich skorzystać. Poszukiwano leków, które wzmacniałyby skuteczność psychospołecznych metod leczenia. Leki, których skuteczność udowodniono, wykorzystują trzy różne mechanizmy działania: mogą wywoływać awersyjne działanie stale przyjmowanej substancji w razie kontynuowania jej przyjmowania; mogą blokować euforyzujące działanie tej substancji lub zmniejszać odczuwanie jej głodu. Najskuteczniejsze okazały się leki zmniejszające głód substancji. Wynika to prawdopodobnie z tego, że leki, które nie wpływają istotnie na odczuwanie głodu substancji rzadziej są przyjmowane zgodnie z zaleceniami, a niestosowanie się do zaleceń znacznie zmniejsza ich skuteczność. Obecnie dostępne są cztery leki skuteczne w terapii uzależnienia od alkoholu: disulfiram, stosowany doustnie naltrekson,

długodziałający naltrekson w formie iniekcji (nieдоступny w Polsce – przyp. red.) i akamprozat. W leczeniu uzależnienia od opioidów można stosować metadon, buprenorfinę i naltrekson w postaci doustnej. Natomiast do leczenia uzależnienia od nikotyny dostępne są bupropion, wareniklina i kilka form nikotynowej terapii zastępczej. Nie ma leków zarejestrowanych do leczenia uzależnienia od substancji pobudzających lub marihuany. Trwają jednak badania nad kilkoma obiecującymi związkami, które będą mogły być wykorzystane w leczeniu uzależnienia od substancji pobudzających. Podejmowane są również próby opracowania skutecznych leków do stosowania w uzależnieniu od marihuany (tab. 1 i 2).

## Dlaczego potrzebujemy leków w terapii uzależnień

Ze względu na duży odsetek nawrotów obserwowany po leczeniu jedynie psychoterapią właściwie wszystkich uzależnień poszukiwano leków, które wzmacniałyby efekt terapii indywidualnej lub grupowej. W przeglądzie<sup>1</sup> doty-

Dr Kampman, associated professor, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine; medical director, University of Pennsylvania Treatment Research Center, Philadelphia.

Dr Kampman otrzymuje granty od firmy Alkermes oraz wynagrodzenie od firm Alermes, Cephalon i Reckitt Benkiser.

Artykuł omawia leki stosowane w uzależnieniach poza zarejestrowanymi wskazaniami lub będące w fazie badań.

Adres do korespondencji: Kyle M. Kampman, MD, Associate Professor, Department of Psychiatry, University of Pennsylvania School of Medicine, 3900 Chestnut St, Philadelphia, PA 19104, Stany Zjednoczone;  
e-mail: kampman\_k@mail.trc.upenn.edu

czącym psychospołecznych metod leczenia uzależnienia od alkoholu stwierdzono, że u 40-70% pacjentów dochodziło do nawrotów w ciągu roku po leczeniu. W terapii uzależnienia od opioidów i substancji pobudzających odsetki nawrotów były nawet jeszcze większe. Na przykład w badaniu, w którym uczestniczyło 116 weteranów uzależnionych od opioidów, detoksyfikowanych i skierowanych do intensywnej terapii ambulatoryjnej, stwierdzono, że tylko 22% badanych ukończyło 90-dniowe leczenie, a zaledwie 3% utrzymywało abstynencję od opioidów po upływie 90 dni. Odsetek osób wypadających z programów leczenia uzależnienia od kokainy przeważnie przekracza 50%.<sup>3</sup> Większość osób palących tytoń, które próbują zaprzestać palenia, powraca do nałogu w ciągu 6 miesięcy.<sup>4</sup> Duży odsetek rezygnacji z leczenia i częstość nawrotów w leczeniu uzależnień wskazują na potrzebę opracowania skuteczniejszych metod leczenia, a leki mogą odpowiedzieć na to zapotrzebowanie.

### Leki stosowane w terapii uzależnienia od alkoholu

Obecnie dostępne są cztery leki do leczenia uzależnienia od alkoholu o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności. Disulfiram

i stosowany doustnie naltrekson były wykorzystywane od wielu lat. Dwa stosunkowo nowsze leki to akamprozat i długodziałający naltrekson w formie iniekcji.

Pierwszym lekiem w farmakoterapii uzależnienia od alkoholu był disulfiram zarejestrowany przez FDA w 1951 roku. Charakteryzuje go prosty mechanizm działania – powoduje efekt awersyjny po spożyciu alkoholu. Disulfiram hamuje dehydrogenazę aldehydową, enzym który metabolizuje aldehyd octowy w octan w procesie metabolizowania alkoholu. Nagromadzenie aldehydu octowego powoduje nieprzyjemne doznania jak: zaczerwienienie twarzy, bóle głowy, kołatania serca, nudności i wymioty. Taka awersyjna reakcja zniechęca do dalszego picia. Przydatność disulfiramu ogranicza złą współpracę pacjentów. W dużym, kontrolowanym placebo, wieloosrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą<sup>5</sup> przeprowadzonym w licznych szpitalach podlegających Department of Veterans Affairs tylko 20% pacjentów przyjmowało stosowany w badaniu lek zgodnie z zaleceniami. W badaniu nie stwierdzono istotnej różnicy między disulfiramiem a placebo pod względem odsetka zachowywania abstynencji od alkoholu. Natomiast przy kontrolowanym stosowaniu u pacjentów mocno zmo-

tywowanych do zaprzestania używania alkoholu disulfiram może być skuteczny w zapobieganiu nawrotom.<sup>6-8</sup>

Stosowany doustnie naltrekson został zarejestrowany do leczenia uzależnienia od alkoholu w 1994 roku. Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego  $\mu$  (mikro). Uważa się, że skuteczność doustnego naltreksonu powodowana jest zmniejszaniem u niektórych osób uzależnionych euforycznego działania alkoholu wywołwanego przez stymulowane alkoholem uwalnianie endogennego opioidu,  $\beta$ -endorfiny.<sup>9</sup> W badaniach klinicznych i laboratoryjnych u ludzi wykazano, że naltrekson zmniejsza „haj” związany w używaniem alkoholu.<sup>10,11</sup> W badaniach klinicznych wykazano, że naltrekson był skuteczny przede wszystkim w zmniejszaniu częstości nawrotów intensywnego picia u osób uzależnionych od alkoholu.<sup>12,13</sup> W badaniach farmakogenetycznych stwierdzono ostatnio, że swoista mutacja genu kodującego receptor opioidowy  $\mu$  pozwala przewidzieć dobrą reakcję na leczenie naltreksonem.<sup>14</sup>

Ponieważ skuteczność doustnego naltreksonu jest w dużym stopniu uzależniona od stosowania leku zgodnie z zaleceniami, opracowano naltrekson o przedłużonym uwalnianiu. W niektórych badaniach klinicznych<sup>15-17</sup> stwierdzono, że naltrekson wykazywał przewagę nad placebo tylko u tych badanych, którzy przyjmowali 70-90% zalecanych dawek leku. Naltrekson o długim (4-tygodniowym) czasie działania w formie iniekcji może wyeliminować konieczność codziennego stosowania leku i zapewnić jego stałe stężenie we krwi. Naltrekson o przedłużonym uwalnianiu ma postać preparatu o długim czasie działania stosowanego we wstrzyknięciach. Naltrekson jest zatopiony w mikrokulkach z polimeru mleczanu i glikolipidu i wstrzykiwany domięśniowo. Przylegający do powierzchni mikrokulek naltrekson jest uwalniany, a w miarę ich rozpuszczania się uwalniane są coraz większe ilości naltreksonu. Domięśniowe podanie 380 mg naltreksonu o przedłużonym uwalnianiu zapewnia stałą dawkę terapeutyczną leku przez 28-30 dni.

W badaniach klinicznych wykazano, że długodziałający naltrekson w formie iniekcji jest bezpieczny, dobrze tolerowany i skuteczny w leczeniu uzależnienia od alkoholu. W dużym, wieloosrodkowym badaniu klinicznym,<sup>18</sup> które obejmowało 624 osoby uzależnione od alkoholu, naltrekson o przedłużonym uwalnianiu stosowany w dawkach 380 i 190 mg podawanych raz na cztery tygodnie były porównywane z iniekcją placebo. W tym badaniu długodziałający naltrekson w dawce 380 mg wykazywał istotną przewagę nad placebo w zmniejszaniu liczby dni intensywnego picia w okresie 6 miesięcy.

**TABELA 1**  
Leki zarejestrowane do leczenia uzależnienia od alkoholu i substancji psychoaktywnych

Uzależnienie	Zarejestrowane leki
Uzależnienie od alkoholu	Disulfiram Doustny naltrekson Długodziałający naltrekson w iniekcji Akamprozat
Uzależnienie od opioidów	Metadon Buprenorfina Naltrekson
Uzależnienie od nikotyny	Nikotynowa terapia zastępcza Bupropion Wareniklina

Kampman K. M., *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 8, 2009.

**TABELA 2**  
Obiecujące leki w fazie badań klinicznych

Uzależnienie	Proponowane leczenie
Uzależnienie od kokainy i amfetaminy	Modafinil Topiramata $\gamma$ -winylo-GABA Bupropion Szczepionka kokainowa
Uzależnienie od opioidów	Długodziałający naltrekson w iniekcji Implanty z naltreksonu

GABA – kwas  $\gamma$ -aminomasłowy

Kampman K. M., *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 8, 2009.

Stwierdzono, że naltrekson o przedłużonym uwalnianiu był dobrze tolerowany. Odsetek rezygnacji z leczenia nie był istotnie wyższy w grupie stosującej aktywny lek w porównaniu z grupą kontrolną. Wydaje się, że większe korzyści z leczenia naltreksonem o przedłużonym uwalnianiu osiągnęli pacjenci, którzy przez 7 dni przed rozpoczęciem terapii utrzymywali abstynencję.

Ostatnim z leków zarejestrowanych do terapii uzależnienia od alkoholu, który zostanie omówiony, jest akamprozat. Dokładny mechanizm jego działania nie jest znany. Jednym z proponowanych mechanizmów jest zmniejszanie aktywności glutaminianergicznej u osób uzależnionych od alkoholu w fazie abstynencji. Przypuszcza się, że w wyniku przewlekłego picia alkoholu dochodzi do zwiększenia aktywności glutaminianergicznej w mózgu.<sup>19</sup> Uważa się, że to zmniejszenie aktywności glutaminianergicznej przyczynia się do wystąpienia objawów odstawiennych we wczesnej fazie abstynencji.<sup>19</sup> Akamprozat przez zmniejszanie aktywności glutaminianergicznej może przyczyniać się do zmniejszenia alkoholowych objawów odstawiennych po przeminięciu ostrej fazy i wpływać na zmniejszenie liczby nawrotów picia powodowanych negatywnymi wzmocnieniami.<sup>20</sup>

W Stanach Zjednoczonych akamprozat został zarejestrowany na podstawie wyników trzech badań kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonych w Europie.<sup>21-23</sup> Wykazano w nich przewagę akamprozatu nad placebo w promowaniu abstynencji od alkoholu przez okres od 3 do 12 miesięcy. Choć jedyne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych przyniosło negatywne wyniki, to metaanaliza<sup>24</sup> wszystkich kontrolowanych badań nad akamprozatem potwierdziła jego przydatność w pomaganiu pacjentom detoksyfikowanym od alkoholu w utrzymaniu abstynencji.

## Leki stosowane w terapii uzależnienia od opioidów

Najstarszym lekiem zarejestrowanym do leczenia uzależnienia od opioidów jest metadon. Jest to długodziałający, pełny agonista receptora opioidowego, który łączy się z receptorem opioidowym i go aktywuje. Metadon jest skuteczny w leczeniu uzależnienia od opioidów, ponieważ będąc agonistą receptorów opioidowych, może zmniejszyć objawy odstawiennych i głód tych substancji. Jeżeli dawka metadonu jest odpowiednia, lek spowoduje wystarczającą tolerancję, aby istotnie zmniejszyć euforyczne działanie opioidów ulicznych, w tym heroiny, i opioidowych środków przeciwbólowych. Dlatego jest szczególnie przydatny w leczeniu podtrzymującym. Stosowanie metadonu w leczeniu uza-

ależnienia od opioidów jest ściśle regulowane przez prawo i może być prowadzone tylko przez ośrodki z odpowiednią licencją. Dawki metadonu stosowanej w leczeniu uzależnienia od opioidów nie ustala się na podstawie tabeli dawek równoważnych dla morfiny.

Skuteczność metadonu w bardzo dużym stopniu zależy od sposobu jego stosowania. Metadon jest najskuteczniejszy, gdy jest stosowany w ramach dobrze kontrolowanych programów, w których stan pacjentów jest ściśle monitorowany i dostępne są inne formy opieki, np. psychoterapia uzależnień.<sup>25</sup> W wielu badaniach potwierdzono skuteczność metadonu. Wykazano, że zmniejsza on używanie innych opioidów i pomaga zapobiegać innym problemom związanym z ich używaniem, np. przestępczość.<sup>26</sup> Roczna śmiertelność u nieleczonych osób uzależnionych od heroiny wynosi około 5%, natomiast wśród osób przyjmujących metadon – 1,4%.<sup>27</sup> Metadon jest lekiem ratującym życie.

Z substytucyjną terapią metadonem wiąże się wiele problemów. Nie najmniejszym z nich jest mała dostępność tej formy leczenia. Metadon jako pełny agonista opioidowy charakteryzuje się stosunkowo dużym potencjałem nadużywania i ryzykiem przedawkowania. Dlatego jego stosowanie jest ściśle regulowane przepisami i dostępne tylko w wyspecjalizowanych placówkach. Niewielka dostępność metadonu doprowadziła do opracowania innych agonistów stosowanych jako leki, które mogą być osiągalne dla uzależnionych od opioidów pacjentów leczonych ambulatoryjnie. Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora mu, który po raz pierwszy został zarejestrowany przez FDA do stosowania we wstrzyknięciach w leczeniu bólu. Obecnie jest dostępna w postaci podjęzykowej do leczenia uzależnienia od opioidów. W przeciwieństwie do pełnych agonistów, takich jak morfina i metadon, stosowana w większych dawkach buprenorfina nie wywiera coraz silniejszego działania na receptor opioidowy. Dlatego buprenorfina ma mniejszy potencjał uzależniający i mniejsze ryzyko przedawkowania.

Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych buprenorfina wydaje się przydatna w leczeniu uzależnienia od opioidów. Ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa i mniejszy potencjał uzależniający ze stosowaniem buprenorfiny wiąże się znacznie mniej ograniczeń w porównaniu z metadonem. Dzięki jej stosowaniu zwiększa się dostępność skutecznego leczenia dla osób uzależnionych od opioidów. W przeciwieństwie do metadonu buprenorfina może być stosowana w gabinetach prywatnych przez wykwalifikowanych lekarzy (m.in. w USA, w Polsce jest to na razie niemożliwe – przyp. red.) Ze względu na korzyści wynikające z dostępności buprenorfiny poza programami metadonowy-

mi ważne, aby ograniczyć ryzyko nadużywania tego leku. Dlatego proponuje się, aby w gabinetach prywatnych lekarze stosowali połączenie buprenorfiny z naloksonem. Dołączenie naloksonu blokuje działanie buprenorfiny podanej w iniekcji. Ze względu na niewielką dostępność naloksonu po podaniu doustnym nie wpływa on na działanie buprenorfiny podanej podjęzykowo. W dużym, wielośrodkowym badaniu klinicznym<sup>28</sup> wykazano, że połączenie buprenorfiny z naloksonem charakteryzowało się znacznie przewyższającą placebo skutecznością w zmniejszaniu głodu heroiny i jej przyjmowania przez osoby uzależnione od opioidów. Połączenie buprenorfiny z naloksonem zostało zarejestrowane do stosowania w leczeniu podtrzymującym i jako uzupełnienie detoksyfikacji od opioidów. Lekarze pragnący stosować buprenorfina w leczeniu uzależnienia od opioidów muszą odbyć szkolenie dotyczące jej stosowania i uzyskać odpowiednią licencję od Drug Enforcement Administration.

W przypadku pacjentów, którzy nie reagują na leczenie agonistami lub wolą nie być leżeni w ten sposób, alternatywnym wyjściem jest leczenie naltreksonem. Naltrekson jest antagonistą opioidowym. Wiąże się z receptorami opioidowymi, ale ich nie aktywuje. Jest względnie czystym antagonistą, co oznacza, że stosowany w zwykłych dawkach wywiera nieznaczne działanie agonistyczne lub w ogóle go nie powoduje. Czyści antagoniści receptora opioidowego nie tylko nie wywierają działania charakterystycznego dla opioidów, ale zajmowanie przez nich receptora sprawia również, że agoniści receptora opioidowego nie mogą się z nim wiązać i spowodować odpowiedniego efektu. Ponieważ antagonistą współzawodniczy o miejsce wiązania na receptorze z agonistą, stopień blokady zależy od względnego stężenia każdego z nich i ich względnego powinowactwa do miejsca wiązania na receptorze. Naltrekson charakteryzuje się dużym powinowactwem do receptora i dlatego blokuje właściwie wszystkie działania stosowanych w zwykłych dawkach opioidów. W obecności naltreksonu nie dochodzi do wystąpienia indukowanej opioidami euforii, depresji oddechowej, zwężenia źrenic ani innych efektów opioidowych.

Naltrekson został zarejestrowany przez FDA w 1984 roku na podstawie swojej aktywności farmakologicznej w charakterze czystego antagonisty opioidowego. Stosowany jako jedyna forma leczenia u osób uzależnionych od heroiny, przy braku ustrukturyzowanych programów rehabilitacyjnych, naltrekson nie jest skuteczny. Wydaje się, że stosowany w ramach ustrukturyzowanych programów jest skuteczny, szczególnie u osób zmotywowanych do leczenia. Stosowanie naltreksonu przynosi dobre wyniki u osób, które niedawno znalazły pracę i ma-

ją dobre wykształcenie. Lekarze przeważnie są beneficjentami programów leczenia naltreksonem.<sup>29</sup> Obecnie trwają starania zmierzające do opracowania naltreksonu w formie długodziałającej w postaci wstrzyknięć lub implantów, co pozwoliłoby przezwyciężyć problemy wynikające z niestosowania się do zaleceń, które ograniczają skuteczność dostępnego naltreksonu w terapii uzależnienia od opioidów.

Naltrekson ze względu na działanie antagonistyczne wobec receptora opioidowego może komplikować leczenie bólu. U chorych z przewlekłym bólem, którzy wymagają stosowania opioidowych leków przeciwbólowych, nie należy stosować naltreksonu. W przypadku ostrego bólu należy spróbować zastosować nienarkotyczne leki przeciwbólowe. W sytuacjach wymagających znieczulenia opioidami ilość potrzebnych opioidów może być większa niż zazwyczaj. Znieczulenie opioidami u pacjentów leczonych naltreksonem można przedsięwziąć pod warunkiem ścisłego monitorowania przez odpowiednio przeszkolony personel w ośrodku, w którym można zastosować resuscytację krążeniowo-oddechową.<sup>30</sup>

## Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny

Lekarze mają kilka możliwości farmakologicznego leczenia uzależnienia od nikotyny. Po pierwsze, dostępnych jest kilka form nikotynowej terapii zastępczej, w tym plastry, gumy, inhalatory, pastylki lub aerozole donosowe. Postacie nikotynowej terapii zastępczej różnią się farmakokinetyką, a zarazem przydatnością w różnych aspektach leczenia. Na przykład plastry z nikotyną charakteryzują się powolnym początkiem działania, ale największymi stałymi stężeniami nikotyny, dlatego mogą być najskuteczniejsze w zmniejszaniu objawów odstawiennych i zapobieganiu tolerancji. Natomiast niektóre inne postacie nikotynowej terapii zastępczej charakteryzują się o wiele szybszym początkiem działania, naśladując gwałtowny początek działania nikotyny przy paleniu tytoniu. Okazuje się, że leki w tych postaciach wydają się skuteczniej pomagać pacjentom w walce z głodem nikotyny indukowanym bodźcami zewnętrznymi lub objawami odstawiennymi. W wielu badaniach kontrolowanych placebo wykazano, że nikotynowa terapia zastępcza jest skuteczna w terapii uzależnienia od nikotyny.<sup>31</sup>

Pierwszym nienikotynowym lekiem zarejestrowanym do terapii uzależnienia od nikotyny jest bupropion o przedłużonym uwalnianiu. W wielu badaniach kontrolowanych potwierdzono jego skuteczność i bezpieczeństwo terapii.<sup>32</sup> Bupropion jest inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenali-

ny i antagonistą receptorów nikotynowych. Uważa się, że działa przez zmniejszanie objawów odstawiennych i powodowanego przez nikotynę efektu nagrody.

Najnowszym lekiem zarejestrowanym do zaprzestania palenia tytoniu jest wareniklina. Została zarejestrowana w 2006 roku. Jest ona częściowym agonistą podtypu  $\alpha_3\beta_2$  receptora nikotynowego. Wareniklina ze względu na częściowe działanie agonistyczne jest skuteczna w zmniejszaniu objawów odstawiennych i głodu tej substancji. Z drugiej strony wykazuje również pewne działania antagonistyczne, w tym zdolność blokowania nagradzającego działania nikotyny przy ciągłym jej stosowaniu. W dwóch oddzielnych badaniach wykazano przewagę warenikliny nad bupropionem.<sup>33</sup> Wydaje się, że częściowi agoniści są szczególnie skutecznymi lekami w terapii uzależnień, czego przykładem jest skuteczność warenikliny w leczeniu palaczy i skuteczność częściowego agonisty opioidowego receptora mu, buprenorfiny, w leczeniu uzależnienia od opioidów.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania warenikliny u osób chcących rzucić palenie najważniejszymi działaniami niepożądanymi tego leku były nudności, które w większości przypadków miały łagodne nasilenie i rzadko prowadziły do zaprzestania leczenia. Do innych działań niepożądanych należały bóle głowy i żywe sny. W badaniach klinicznych poważne działania niepożądane występowały rzadko; nie stwierdzono żadnych zgonów. Jednak prowadzone już po wprowadzeniu leku na rynek obserwacje doprowadziły FDA do wydania ostrzeżenia dotyczącego zmian behawioralnych związanych ze stosowaniem warenikliny. Mogą wystąpić: pobudzenie, obniżenie nastroju i myśli samobójcze. Nie wiadomo, jak wiele z tych objawów miało związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem warenikliny. Dlatego pacjentów stosujących wareniklinę w celu zaprzestania palenia i ich rodziny należy ostrzec przed możliwością wystąpienia tych niekorzystnych objawów neuropsychicznych.<sup>34</sup>

## Leki stosowane w leczeniu uzależnienia od substancji pobudzających i marihuany

Obecnie nie są dostępne leki, które byłyby zarejestrowane do leczenia uzależnienia od substancji pobudzających i marihuany. Jednak postępy w zrozumieniu neurobiologicznego podłoża uzależnień od narkotyków doprowadziły do odkrycia kilku obiecujących leków, których zachęcające rezultaty w leczeniu uzależnienia od kokainy i metamfetaminy już wykazano w kontrolowanych badaniach klinicznych.

Jednym z najbardziej obiecujących leków do terapii uzależnienia od kokainy jest modafinil. Lek ten jest zarejestrowany do leczenia narkolepsji. Może być przydatny u pacjentów uzależnionych od substancji pobudzających, działając przez wzmacnianie neuroprzekaznictwa glutaminianergicznego.<sup>35</sup> Modafinil może łagodzić niedobór glutamianu obserwowany u osób przewlekle przyjmujących kokainę.<sup>36</sup> W trzech niezależnych badaniach laboratoryjnych u ludzi stwierdzono, że modafinil blokuje euforyzujące działanie kokainy.<sup>37-39</sup> W pilotażowym badaniu klinicznym<sup>40</sup> modafinil zmniejszał używanie tej substancji przez pacjentów uzależnionych. Modafinil oceniano następnie w dużym badaniu wieloośrodkowym,<sup>41</sup> które obejmowało 210 osób uzależnionych od kokainy. W tym 16-tygodniowym badaniu osoby uzależnione od kokainy otrzymywały modafinil w dawce 200, 400 mg/24 h lub placebo. W przeciwieństwie do badań pilotażowych, w których żaden badany nie był jednocześnie uzależniony od kokainy i alkoholu, w tym badaniu 41% uczestników było uzależnionych od obydwu tych substancji. W całej badanej grupie modafinil nie wykazywał przewagi nad placebo w promowaniu abstynencji od kokainy. U pacjentów, którzy nie byli jednocześnie uzależnieni od alkoholu, obydwie dawki modafinilu okazały się skuteczniejsze niż placebo w promowaniu abstynencji od kokainy.

W nagradzającym działaniu kokainy główną rolę odgrywa mezokortyczny układ dopaminergiczny. Mezokortyczne neurony dopaminergiczne otrzymują modulatory sygnały od neuronów GABA-ergicznych i glutaminergicznych. GABA (kwas  $\gamma$ -aminomasłowy) jest przede wszystkim neuroprzekaznikiem hamującym w ośrodkowym układzie nerwowym, a aktywacja neuronów GABA-ergicznnych prowadzi przeważnie do zmniejszenia poziomu aktywacji w dopaminergicznym układzie nagrody. Z badań przedklinicznych<sup>42,43</sup> dotyczących leków wzmagających neuroprzekaznictwo GABA-ergiczne wynikało, że powodują one zmniejszenie reakcji dopaminowej po podaniu kokainy lub zadziałaniu bodźców warunkowych związanych z wcześniejszym stosowaniem narkotyku. Wśród leków GABA-ergicznnych, które okazały się obiecujące w leczeniu uzależnienia od substancji pobudzających, są  $\gamma$ -winylo-GABA (GVG) i topiramate.

GVG jest lekiem przeciwpadaczkowym, który był stosowany w wielu państwach na całym świecie od wielu lat i może niedługo zostać zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych do leczenia niektórych postaci padaczki u dzieci. Jest nieodwracalnym inhibitorem transaminazy GABA, dlatego zwiększa stężenie GABA w mózgu.

Przeprowadzono dwa badania kliniczne<sup>44,45</sup> dotyczące stosowania GVG w leczeniu

uzależnienia od substancji pobudzających. Były to niewielkie badania otwarte obejmujące odpowiednio 20 i 30 osób uzależnionych od kokainy lub amfetaminy. U osób, które ukończyły leczenie, wykazano istotne zmniejszenie stosowania narkotyku. W Stanach Zjednoczonych GVG nie został zarejestrowany ze względu na związek jego stosowania z zaburzeniami pola widzenia.

Topiramant może być bardzo dobrym lekiem do zapobiegania nawrotom ze względu na jego wpływ na neuroprzebieżność GABA-ergiczną. Topiramant zwiększa stężenie GABA w mózgu i ułatwia neuroprzebieżność GABA-ergiczną.<sup>46</sup> W jednym niewielkim badaniu klinicznym<sup>47</sup> stwierdzono przewagę topiramantu nad placebo w promowaniu abstynencji od kokainy.

U niektórych pacjentów w leczeniu uzależnienia od metamfetaminy skuteczny może być bupropion. Lek był oceniany w badaniu, w którym uczestniczyło 151 pacjentów uzależnionych od metamfetaminy. W całej grupie stwierdzono nieistotną statystycznie tendencję do utrzymywania abstynencji od metamfetaminy przez więcej tygodni w grupie leczonej bupropionem w porównaniu z grupą kontrolną. W podgrupie pacjentów, którzy wyjściowo stosowali mniejsze dawki metamfetaminy,<sup>48</sup> leczenie bupropionem było związane z istotnie dłuższym okresem utrzymywania abstynencji (w tygodniach) w porównaniu z placebo.

Ostatnim obiecującym sposobem leczenia uzależnienia od stymulantów, który zostanie tutaj omówiony, jest stosowanie szczepionki pobudzającej wytwarzanie przeciwciał przeciw kokainie. Ta szczepionka (TA-CD) pobudza wytwarzanie swoistych przeciwciał, które wiążą się z cząsteczkami kokainy i nie dopuszczają do ich przedostawania się przez barierę krew-mózg. W wyniku hamowania przechodzenia kokainy do mózgu następuje zmniejszenie jej działania euforyzującego i nagradzającego.

Wczesne badania nad stosowaniem TA-CD u ludzi dały obiecujące wyniki. W jednym z nich<sup>49</sup> oceniano dwie dawki TA-CD u pacjentów uzależnionych od kokainy uczestniczących w 12-tygodniowym programie leczenia ambulatoryjnego. Z wstępnych wyników tego badania można wnioskować, że szczepionka zmniejszała euforyzujące działanie kokainy, a jej stosowanie w większej dawce wiązało się z dłuższym czasem abstynencji w porównaniu z dawką mniejszą.

Podobnie jak w przypadku kokainy i metamfetaminy nie ma leków zarejestrowanych do leczenia uzależnienia od marihuany. Oceniano kilka leków, szczególnie w badaniach laboratoryjnych na ludziach, ale nie wykazano skuteczności żadnego z nich.<sup>50</sup> Podejmowane są jednak nowe próby zmierzające do przeprowadzenia dal-

szych badań nad lekami, które będą mogły być stosowane w leczeniu uzależnienia od kanabinoli.

## Podsumowanie

Aktualnie dostępne są liczne leki zarejestrowane do leczenia uzależnień. Żaden z nich nie jest uważany za skuteczny w monoterapii, ale raczej jako uzupełnienie psychoterapii. Skuteczne leki powodują awersyjne działanie danej substancji, zmniejszają jej działanie euforyzujące, blokują odczuwanie głodu są przeważnie w największym stopniu stosowane zgodnie z zaleceniami lekarza i charakteryzują się większą skutecznością. Postępy w zrozumieniu działania układu nagrody w mózgu prowadzą do odkrywania nowych leków, które przypuszczalnie będą mogły być stosowane również w leczeniu uzależnienia od substancji pobudzających i marihuany.

## Piśmiennictwo

1. Finney JW, Hahn AC, Moos RH. The effectiveness of inpatient and outpatient treatment for alcohol abuse: the need to focus on mediators and moderators of setting effects. *Addiction*. 1996;91(12):1773-1796; 1803-1820.
2. Davison JW, Sweeney ML, Bush KR, et al. Outpatient treatment engagement and abstinence rates following inpatient opioid detoxification. *J Addict Dis*. 2006; 25(4):27-35.
3. Kampman KM. The search for medications to treat stimulant dependence. *Addict Sci Clin Pract*. 2008; 4(2):28-35.
4. Yulkin P, Hey K, Roberts S, Welch S, Murphy M, Walton R. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ*. 2003;327(7405):28-29.
5. Fuller RK, Branchey L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration cooperative study. *JAMA*. 1986; 256(11):1449-1455.
6. Banys P. The clinical use of disulfiram (Antabuse): a review. *J Psychoactive Drugs*. 1988;20(3):243-261.
7. Keane TM, Foy DW, Nunn B, Rychtarik RG. Spouse contracting to increase antabuse compliance in alcoholic veterans. *J Clin Psychol*. 1984;40(1):340-344.
8. O'Farrell TJ, Bayog RD. Antabuse contracts for married alcoholics and their spouses: a method to maintain antabuse ingestion and decrease conflict about drinking. *J Subst Abuse Treat*. 1986;3(1):1-8.
9. O'Brien CP, Volpicelli LA, Volpicelli JR. Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. *Alcohol*. 1996;13(1):35-39.
10. Volpicelli JR, Watson NT, King AC, Sherman CE, O'Brien CP. Effect of naltrexone on alcohol „high” in alcoholics. *Am J Psychiatry*. 1995;152(4):613-615.
11. King AC, Volpicelli JR, Frazer A, O'Brien CP. Effect of naltrexone on subjective alcohol response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;129(1):15-22.
12. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):876-880.
13. Pettinati HM, O'Brien CP, Rabinowitz AR, et al. The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: specific effects on heavy drinking. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):610-625.
14. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-

- dependent patients. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28(8):1546-1552.
15. Pettinati HM, Volpicelli JR, Pierce JD Jr, O'Brien CP. Improving naltrexone response: an intervention for medical practitioners to enhance medication compliance in alcohol dependent patients. *J Addict Dis*. 2000;19(1):71-83.
  16. Monti P, Rohsenow D, Swift R, et al. Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(11):1634-1647.
  17. Chick J, Anton R, Chęcinski K, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(6):587-593.
  18. 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. Erratum in: *JAMA*. 2005;293(16):1978. *JAMA*. 2005;293(23):2864.
  19. Dahchour A, De Witte P. Ethanol and amino acids in the central nervous system: assessment of the pharmacological actions of acamprostate. *Prog Neurobiol*. 2000;60(4):343-362.
  20. Littleton J. Acamprostate in alcohol dependence: implications of a unique mechanism of action. *J Addict Med*. 2007;1(3):115-124.
  21. Paille FM, Gueffi JD, Perkins AC, Royer RJ, Steru L, Parot P. Double-blind randomized multicentre trial of acamprostate in maintaining abstinence from alcohol. *Alcohol Alcohol*. 1995;30(2):239-247.
  22. Pelc I, Verbanck P, Le Bon O, Gavrilovic M, Lion K, Leher P. Efficacy and safety of acamprostate in the treatment of detoxified alcohol-dependent patients. A 90-day placebo-controlled dose-finding study. *Br J Psychiatry*. 1997;171:73-77.
  23. Sass H, Soyka M, Mann K, Zieglschaber W. Relapse prevention by acamprostate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(8):673-680. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 1996;53(12):1097.
  24. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004;99(7):811-828. Erratum in: *Addiction*. 2005;100(4):573.
  25. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA*. 1993;269(15): 1953-1959.
  26. Ball J, Ross A. *The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment*. New York, NY: Springer-Verlag; 1991.
  27. Zanis DA, Woody GE. One-year mortality rates following methadone treatment discharge. *Drug Alcohol Depend*. 1998;52(3):257-260.
  28. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*. 2003;349(10):949-958.
  29. Roth A, Hogan I, Farren C. Naltrexone plus group therapy for the treatment of opiate-abusing health-care professionals. *J Subst Abuse Treat*. 1997;14(1): 19-22.
  30. Vivitrol. [package insert]. Cambridge, MA: Alkermes, Inc.; 2007.
  31. Nides M. Update on pharmacologic options for smoking cessation treatment. *Am J Med*. 2008; 121(4 suppl 1):S20-S31.
  32. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2008; 179 (2): 135-44. Erratum in: *CMAJ*. 2008;179(8):802.
  33. Nides M, Glover ED, Reus VI, et al. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav*. 2008;32(6): 664-675.
  34. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf*. 2009;32(2):119-135.
  35. Touret M, Sallanon-Moulin M, Fages C, et al. Effects of modafinil-induced wakefulness on glutamine synthetase regulation in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994;26(1-2):123-128.

36. Dackis C, O'Brien CP. Glutamatergic agents for cocaine dependence. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 1003:328-345.
37. Dackis CA, Lynch KG, Y E, et al. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70: 29-37.
38. Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33(4):761-768.
39. Malcolm R, Swayngim K, Donovan JL, et al. Modafinil and cocaine interactions. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2006;32(4):577-587.
40. Dackis C, Kampman K, Lynch K, Pettinati H, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:205-211.
41. Dackis C. Modafinil for cocaine dependence. Paper presented at: the 38th Annual American Society of Addiction Medicine Medical-Scientific Conference. April 26-29, 2007; Miami Florida.
42. Dewey SL, Chaurasia CS, Chen CE, et al. GABAergic attenuation of cocaine-induced dopamine release and locomotor activity. *Synapse.* 1997;25(4):393-398.
43. Gerasimov MR, Schiffer WK, Gardner EL, et al. GABAergic blockade of cocaine-associated cue-induced increases in nucleus accumbens dopamine. *Eur J Pharmacol.* 2001;414(2-3):205-209.
44. Brodie JD, Figuero E, Dewey SL. Treating cocaine addiction: from preclinical to clinical trial experience with gamma-vinyl GABA. *Synapse.* 2003;50(3): 261-265.
45. Brodie JD, Figuero E, Laska EM, Dewey SL. Safety and efficacy of gamma-vinyl GABA (GVG) for the treatment of methamphetamine and/or cocaine addiction. *Synapse.* 2005;55(2):122-125.
46. Kuzniecky R, Hetherington H, Ho S, et al. Topiramate increases cerebral GABA in healthy humans. *Neurology.* 1998;51(2):627-629.
47. Kampman KM, Pettinati H, Lynch K, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75(3):233-240.
48. Elkashef AM, Rawson RA, Anderson AL, et al. Bupropion for the treatment of methamphetamine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2007;33(5): 1162-1170.
49. Martell B, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten T. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry.* 2005;58(2):158-164.
50. Hart CL. Increasing treatment options for cannabis dependence: a review of potential pharmacotherapies. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(2):147-159.

## Komentarz



**Dr n. med.  
Bogusław Habrat**

Wydaje się, że bliższym prawdy byłoby zatytułowanie artykułu jako: Farmakologiczne wspomaganie zapobiegania nawrotom lub zmniejszenia ilości używanych substancji. Opisane postępowanie farmakologiczne na dobra sprawę niczego nie leczy w rozumieniu naprawy patomechanizmów, a szczególnie czynników etiologicznych uzależnienia.

Uwaga ta w niczym nie zmienia tego, że obecnie dysponujemy dość potężnymi narzędziami, które – przynajmniej u części osób uzależnionych – powodują znaczącą poprawę parametrów uzależnienia.

W odniesieniu to leków stosowanych w uzależnieniu od alkoholu, dyskusyjne jest zaliczenie disulfiramu do leków o udowodnionej skuteczności. Bliższa prawdy wydaje się klasyfikacja Garbutta<sup>1</sup> oraz Soyki i wsp.,<sup>2</sup> którzy zaliczyli disulfiram do grupy leków o prawdopodobnej skuteczności, ale niedostatecznie udowodnionej naukowo. Na ten temat nie przeprowadzono bowiem badań poprawnych metodologicznie według współczesnych standardów (losowy dobór pacjentów, badania kontrolowane z podwójnie ślełą próbą itp.). Uwaga ta nie deprecjonuje jednak disulfiramu, tym bardziej, że w ostatnich latach opublikowano wyniki kilku badań wykazujących nieoczekiwaną większą skuteczność tego leku w po-

równaniu z nowoczesnymi, bezpieczniejszymi lekami o udowodnionej skuteczności przeciwalkoholowej: akamprozatem i naltreksonem.<sup>3,4</sup>

Przy okazji warto zaznaczyć, że chodzi o preparaty doustne disulfiramu, a nie popularne do niedawna w Polsce jego implanty. W stosunku do tych ostatnich w pojedynczych badaniach wykazano, że obecne na rynku preparaty w większości przypadków nie uwalniają do krwi dostatecznej ilości disulfiramu, aby zahamować w sposób znaczący dehydrogenazę aldehydową i spowodować kumulację aldehydu octowego do stężenia gwarantującego awersyjnie działające objawy zatrucia. Nie wykazano również klinicznej skuteczności implantów disulfiramu.

Sprostowania wymaga użycie obiegowego terminu, będącego dużym skrótem myślowym: „reakcja disulfiram – alkohol”. Obie te substancje nie wchodzi z sobą w reakcję w sensie chemicznym a blokowanie przez disulfiram dehydrogenazy aldehydowej prowadzi jedynie do nieprzyjemnego, mającego działać awersyjnie zatrucia aldehydem octowym.

Artykuł pisany jest z perspektywy amerykańskiej: akamprozat był lekiem zarejestrowanym w Europie wcześniej (1992 r.) niż naltrekson w Stanach Zjednoczonych (1994 r.).

W odniesieniu do uzależnienia od alkoholu autorzy skupili się głównie na lekach zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych, podczas gdy w odniesieniu do innych uzależnień opisali również leki będące w fazie eksperymentów. Warto byłoby przynajmniej wymienić leki niejako drugiego rzutu w zapobieganiu nawrotom uzależnienia od alkoholu lub zmniejszania jego spożycia. W szczególności dotyczy to przynajmniej niektórych inhibitorów wychwytu

zwrotnego serotoniny, które wydają się mieć pewien wpływ na podgrupę uzależnionych od alkoholu ze współwystępującą depresją; a także ondansetronu, tiaprydu, buspironu i.in.

Leczenie substytucyjne osób z uzależnieniem od opioidów zajmuje swoistą pozycję wśród innych metod leczenia uzależnień. W pewnym sensie jest ono wyrazem bezsilności wobec mało skutecznych innych form oddziaływań zarówno biologicznych, jak i psychospołecznych, oraz związanego z tym z tym dużego ryzyka zgonów, tzw. przedawkowań, dużej współwystępującej chorobowości somatycznej i psychiatrycznej, infekcji przenoszonych drogą krwionośną, zachowań kryminalnych i nieobyczajnych, dysfunkcji w różnych dziedzinach życia społecznego. Leczenie substytucyjne polega na – niezbyt fortunnie używanym i wykorzystywanym przez przeciwników tej formy leczenia – podtrzymywaniu (maintenance) mechanizmów uzależnienia podawaniem leków działających podobnie jak nielegalny narkotyk – heroina, ale o lepszych właściwościach farmaceutycznych (czystość biologiczna i chemiczna, kontrolowana dawka, forma doustna) oraz farmakologicznych (długi okres działania, mniejsze właściwości euforyzujące, brak zjawiska tolerancji). Mimo pewnej kontrowersyjności tej metody, trzeba jednak stwierdzić, że w odniesieniu do większości uzależnionych od opioidów jest to terapia najskuteczniejsza pod względem zmniejszania liczby zgonów, zmniejszanie używania substancji psychoaktywnych, zmniejszanie liczby zachowań ryzykownych pod względem możliwości infekcji przenoszonych drogą krwionośną, poprawę funkcjonowania w rolach społecznych, poprawę jakości życia, zmniejszenie liczby zachowań kryminalnych i nieobyczajnych. Z tego też względu

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień  
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

leczenie substytucyjne – przynajmniej do czasu opracowania innych, bardziej skutecznych metod, jest zalecane nie tylko przez polityków zdrowotnych na szczeblach krajowych, ale również wielkie organizacje ponadnarodowe (WHO, UN AIDS).

Przy okazji warto wspomnieć, że obok najpowszechniej stosowanych leków substytucyjnych: metadonu i preparatów buprenorfiny, w niektórych krajach używa się morfiny o przedłużonym uwalnianiu, kodeiny i iniekcyjnych form metadonu, a także heroiny.

Również w Polsce stosuje się leczenie substytucyjne, które – podobnie jak w innych krajach – jest obwarowane ścisłymi przepisami. W przeciwieństwie do opisywanej w artykule sytuacji w Stanach Zjednoczonych oraz większości krajów Unii Europejskiej, w Polsce dystrybucja zarówno metadonu, jak i buprenorfiny oraz programy rehabilitacyjne z tym związane, są możliwe wyłącznie w ramach akredytowanych programów. Opisywana w artykule możliwość dystrybucji buprenorfiny przez lekarzy rodzinnych, w Polsce – w myśl obowiązującego prawa – jest aktualnie niemożliwa.

Opis leczenia wolno uwalniającym się naltreksonem nie uwzględnia innych niż amerykański Vivitrol preparatów (głównie w postaci tabletek do implantacji), które

– co prawda – nie są tak dobrze przebadane, ale są dość powszechnie stosowane w niektórych krajach.

Jeśli idzie o uzależnienie od substancji stymulujących, to rzeczywiście – i to mimo bardzo wielu podejmowanych prób – brakuje leków u udowodnionej skuteczności. Generalnie można powiedzieć, że w poszukiwaniach skutecznej farmakoterapii uzależnienia od tej grupy leków stosuje się dwie główne strategie: 1. zamiast substancji „podstawianie” nieuzależniających leków o działaniu stymulującym (leków przeciwdepresyjnych – dezypramina, bupropion; nieamfetaminowych leków stosowanych w leczeniu ADHD, a nawet piracetamu); 2. leków „tonizujących” „rozchwianymi” przyjmowaniem substancji stymulujących układów neuroprzekaznikowych (głównie dopaminy i noradrenaliny), działających głównie poprzez układ gabaergiczny.

W ostatnich tygodniach przedmiotem ożywionych dyskusji jest rola farmakoterapii w zaprzestawaniu palenia. W przeciwieństwie do innych uzależnień od substancji, gdzie spontaniczne remisje oraz udane próby zaprzestania ich używania jedynie „siłą woli” są raczej rzadkością, w odniesieniu do palenia tytoniu w wielu krajach liczba byłych palaczy jest większa niż aktualnych palaczy, przy czym ok. 75-95% byłych pa-

laczy zaprzestało palenia bez jakiegokolwiek interwencji farmakologicznej lub psychoterapeutycznej. Większości z nich osiągnęła sukces po wielu nieudanych próbach.<sup>5</sup>

## Piśmiennictwo

1. Garbutt J. C. The state of pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 2009, 36, supl. 1: S15-S23
2. Soyka M., Kranzler H. R., Berglund M., Gorelick D., Hesselbrock V., Johnson B. A., Möller H. J. and the WFSBP Task Force for the Treatment Guidelines on Substance Use Disorders (Lindford-Hughes A., Belfort E., Choi I. G., Frey R., Gastpar M., Heinze G. M., Johnson B. A., Kosten T., Krystal J., Leher P., Lejoyeux M., Ling W., Menoza C., Musalek M., Saito T., Srisurapanont M., Ujike H., Wittchen U.): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: alcoholism. *World Journal of Biological Psychiatry*, 2008;9,6-23
3. De Sousa A. De Sousa A. A one year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence *Alcohol & Alcoholism*, 2004,39:528-534
4. Laaksonen E., Koski-Jännes A., Salaspuro M., Ahtinen H., Alho H.: A randomized multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 2008,43:53-61
5. Chapman S., MacKenzie R.: The global research neglect of unassisted smoking cessation: causes and consequences. *PLoS Medicine*. 2010,7:2:1000216

piśmiennictwo ze str. 46

## Piśmiennictwo

1. The Medical Society of the State of New York. Impaired Drivers: The physicians dilemma. Available at: [Mssny.org/mssnyip.cfm?c=f&nm=Impaired\\_Drivers](http://Mssny.org/mssnyip.cfm?c=f&nm=Impaired_Drivers). Accessed July 13, 2009.
2. Persson D. The Elderly Driver: Deciding when to Stop. *Gerontologist* 1993;33(1):88-91.

3. Dawson JD, Anderson SW, Uc EY, Dastrup E, Rizzo M. Predictors of driving safety in early Alzheimer disease *Neurology*. 2009;72;521-527.
4. Kennedy GJ, Smyth CA. Screening older adults for executive dysfunction: An essential refinement in the assessment of cognitive impairment. *American Journal of Nursing*. 2008;108(12):60-69.

Demonstration interview available at <http://links.lww.com/A326>.

5. AMA Physician's Guide to Assessing and Counseling Older Drivers. Available at: [www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/public-health/promoting-healthy-life-styles/geriatric-health/older-driver-safety/assessing-counseling-older-drivers.shtml](http://www.ama-assn.org/ama/pub/physician-resources/public-health/promoting-healthy-life-styles/geriatric-health/older-driver-safety/assessing-counseling-older-drivers.shtml). Accessed July 13, 2009.