

Nowe leki wykorzystywane w zaburzeniach związanych z używaniem substancji psychoaktywnych

Laurence M. Westreich, MD, Deborah Finklestein, MD

Ocena potrzeb:

Wielu lekarzy dysponuje ograniczoną wiedzą na temat nowszych leków stosowanych w leczeniu uzależnień i często ma uprzedzenia dotyczące farmakologicznego leczenia uzależnień. W tym artykule leki omówiono z uwzględnieniem kontekstu kompleksowego leczenia uzależnień i przedstawiono wytyczne dotyczące zasad wyboru leków przeciwuzależnieniowych.

Cele szkoleniowe:

- Omówienie leków z uwzględnieniem kontekstu kompleksowego leczenia uzależnień.
- Wymienienie zarejestrowanych przez FDA leków do leczenia uzależnienia od alkoholu.
- Opisanie przykładowych częstych działań niepożądanych wardenikliny.
- Zapoznanie się ze stosowanymi zwykle skutecznymi dawkami buprenorfiny.

Streszczenie

Czy nowe leki mogą być pomocne w leczeniu zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych? Krótka odpowiedź na to pytanie brzmi: tak. Mimo zwyczajowego oporu osób zajmujących się terapią uzależnień wobec stosowania leków, ostatnie postępy i bardziej zaawansowane metody włączenia farmakoterapii jako elementu standardowego programu leczenia uzależnień doprowadziły do gwałtownego zwiększenia gamy nowych leków dostępnych dla pacjentów z uzależnieniami. Wykazano, że naltrekson w postaci depot i akamprozat istotnie zmniejszają głód alkoholu, natomiast Suboxone przynosi ulgę w uzależnieniu od opioidów u osób, które wcześniej nie decydowały się na leczenie. Mimo opisanych już po wprowadzeniu leku na rynek działań niepożądanych, takich jak pobudzenie i koszmary senne, wardeniklina stanowi krok we właściwym kierunku u osób szukających wsparcia w walce z uzależnieniem od nikotyny. Trwają badania nad szczepionkami, które będą mogły być stosowane w uzależnieniu od kokainy, jakkolwiek nie są one jeszcze powszechnie dostępne. Niezależnie od tych szczepionek i leków zarejestrowanych przez FDA, w prasie zachwalane były inne leki stosowane w terapii uzależnień. Lekarze podstawowej opieki zdrowotnej powinni dysponować wiedzą na ten temat. Do tej szeroko omawianej w prasie kategorii środków o niedowodnionej skuteczności zalicza się koktajl farmakologiczny oferowany przez Prometę. Lekarze mogą zapewnić istotne korzyści uzależnionym pacjentom przez włączenie nowych leków do swojego pakietu terapeutycznego. W tym artykule omówiono zastosowania kliniczne tych nowych leków.

Wprowadzenie

W badaniu Epidemiologic Catchment Area¹ ustalono, że 7,9% populacji ogólnej w jakimś momencie życia było uzależnione od alkoholu, natomiast 4,4% – z powodu uzależnienia od narkotyków. Mimo pewnego ustabilizowania się rozpowszechnienia używania substancji psychoaktywnych przez nastolatków w ostatniej dekadzie, 9,2% wszystkich uczniów starszych klas szkoły średniej potwierdza używanie nielegalnych substancji innych niż heroina, w tym acetaminofenu z hydrokodonem.² Liczby te nie odzwierciedlają jednak rozpaczliwych uzależnionych, ich bliskich i lekarzy, konfrontujących się z zagrażającym życiu uzależnieniem. Cierpienie często rodzi nadzieję na magiczną

pigułkę, która wyleczy uzależnienie i przywróci choremu poprzedni stan zdrowia.

Nie ma takiego panaceum, mimo nadziei związanych z niektórymi starszymi lekami i lekami omówionymi poniżej. Jego brak wynika częściowo z korygowanego procesu zrozumienia biologicznego podłoża uzależnień, a częściowo z pierwotnej niemożności takiego rozwiązania. Żadna substancja biologiczna nie wyleczy uzależnienia, gdyż nie jest to stan wyłącznie biologiczny. Powodzenie psychoterapii ukierunkowanej na zapobieganie nawrotom,³ terapii sieciowej⁴ i innych metod biopsychospołecznych, jak również grup wsparcia, np. Anonimowych Alkoholików⁵ potwierdza potencjalną skuteczność innych niż biologiczne metod leczenia uzależnień.

Dr Westreich, associate professor of clinical psychiatry, dr Finklestein, instructor in clinical psychiatry, Department of Psychiatry's Division on Alcoholism and Drug Abuse, New York University School of Medicine, New York City.

W artykule omówiono następujące leki, które nie zostały zarejestrowane do leczenia uzależnień: baklofen, citalopram, flumazenil, fluoksetyna, gabapentyna, gamma-winylo-GABA, hydrałazyna, modafinil, propranolol, tiagabina i topiramata.

Adres do korespondencji: Deborah Finklestein, MD, Instructor in Clinical Psychiatry, Division on Alcoholism and Substance Abuse, Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, 550 First Ave, New York, NY 10016, Stany Zjednoczone; e-mail: debbfink@yahoo.com

Biologiczne metody leczenia, w tym leki omówione w tych artykule, mogą jednak przynieść znaczne korzyści osobom uzależnionym. Mimo pewnego oporu psychiatrii uzależnień, większość lekarzy postrzega obecnie nowe leki jako przydatne uzupełnienie, jeżeli nie podstawę, leczenia. Utrzymują się znaczne kontrowersje dotyczące substytucyjnego stosowania opioidów, np. buprenorfiny. Niewiele jest natomiast wątpliwości dotyczących potrzeby opracowania większej liczby lepszych biologicznych metod leczenia uzależnień. Opisane poniżej leki odzwierciedlają najnowsze i najlepsze z kierunków badawczych.

Alkohol

Od lat 70. XX wieku metody behawioralne⁶⁻⁸ stały się w Stanach Zjednoczonych najpowszechniejszą metodą leczenia. W ciągu ostatnich kilku lat badania farmakologiczne doprowadziły do wprowadzenia pewnych nowych leków jako alternatywnych środków sprzyjających utrzymywaniu abstynencji i zapobiegających nawrotom.

FDA zarejestrowała disulfiram, akamprozat i naltrekson (ten ostatni lek w przyjmowanej codziennie formie doustnej i w stosowanych raz w miesiącu iniekcjach) do leczenia uzależnienia od alkoholu. We wcześniejszych artykułach¹² przedstawiono w skrócie kliniczne zastosowania disulfiramu i naltreksonu w formie doustnej. W tym artykule przedstawiono najnowszą wiedzę na temat tych leków, a także opisano zastosowania naltreksonu w formie depot i akamprozatu, leków, które obecnie są stosowane w leczeniu uzależnienia od alkoholu.

Disulfiram

Od lat 70. XX wieku disulfiram był powszechnie stosowany jako substancja powstrzymująca przed piciem alkoholu ze względu na występujące po równoczesnym stosowaniu tych substancji nieprzyjemne działania niepożądane. Disulfiram był skuteczny przede wszystkim u osób, które stosowały się do zaleceń lub przyjmowały lek pod kontrolą. W badaniach kontrolowanych⁹⁻¹¹ dotyczących disulfiramu uzyskano niejednoznaczne rezultaty. Niektóre z nich wykazały zmniejszenie częstości używania alkoholu, jednak uzyskane dane nie potwierdziły jednoznacznej i trwałej poprawy pod względem odsetka osób utrzymujących ciągłą abstynencję. Mimo to wydaje się, że disulfiram jest jednym z najczęściej stosowanych spośród dostępnych na rynku leków. Stosuje się go w dawce 500 mg/24 h.

Doustne preparaty naltreksonu

W 1994 roku naltrekson został zarejestrowany przez FDA do leczenia uzależnienia od alkoholu. Uważa się, że naltrekson, będący

antagonistą opioidowym, zmniejsza przyjemne odczucia indukowane przez alkohol dzięki uruchomieniu w mózgu endogennych procesów, zmniejszając wskutek tego częstość picia alkoholu i prawdopodobieństwo nawrotów u osób z ciężkimi postaciami uzależnienia.^{12,13} Standardowo stosuje się jedną tabletkę 50 mg w ciągu doby. Czas trwania leczenia jest bardzo różny, w zależności od potrzeb pacjenta, jednak przeważnie nie przekracza roku. Występujące początkowo nudności przeważnie ustępują po kilku dniach. Inne działania niepożądane (np. zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) są rzadkie, ale wymagają monitorowania prób wątrobowych.

W licznych badaniach kontrolowanych^{12,14-16} wykazano przewagę naltreksonu nad placebo. Pacjenci przyjmujący naltrekson rzadziej wracali do bardzo intensywnego picia alkoholu i częściej pili przez mniejszą liczbę dni. W kilku metaanalizach^{17,18} uzyskano ponadto dodatkowe potwierdzenie skuteczności naltreksonu w sprzyjaniu abstynencji. Natomiast w innych badaniach opisywano brak skuteczności lub minimalną skuteczność, przypisując to złemu stosowaniu się do zaleceń dotyczących przyjmowania leku i występowaniu działań niepożądanych, szczególnie nudności.^{19,20}

Mimo tych wyników, niektórzy pacjenci uznają naltrekson za pomocny sam w sobie lub jako uzupełnienie innych psychofarmakologicznych lub psychospołecznych metod leczenia. Lekarze powinni brać go pod uwagę jako opcję w leczeniu pacjentów uzależnionych od alkoholu.

Preparaty depot naltreksonu

Dążąc do poprawy współpracy w leczeniu i uniknięcia niektórych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem naltreksonu w formie doustnej, w kwietniu 2006 roku FDA zarejestrowała preparat przeznaczony do stosowania w postaci iniekcji wykonywanych raz w miesiącu. Podaje się go we wstrzyknięciu domięśniowym, w dawce 380 mg, a czas działania wynosi do 30 dni. Pacjentom zaleca się utrzymywanie abstynencji od alkoholu przez 3-7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki, ale w jednym z badań¹⁸ opisywano korzystne rezultaty u aktywnie pijących pacjentów, bez okresu abstynencji lub z krótką abstynencją. Chociaż zgodnie z wytycznymi FDA naltrekson w leczeniu uzależnienia od alkoholu należy stosować do trzech miesięcy, to Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA) zaleca indywidualne dostosowanie czasu leczenia naltreksonem do potrzeb każdego pacjenta. Niektórzy pacjenci mogą być odpowiednimi kandydatami do długotrwałego (np. do roku) przyjmowania naltreksonu, jeżeli współpracują w procesie le-

czenia składającym się z farmakoterapii połączonej z oddziaływaniami psychospołecznymi.

Najczęściej opisywanym do tej pory działaniem niepożądanym były reakcje w miejscu iniekcji. FDA otrzymała 196 zgłoszeń o reakcjach w miejscu iniekcji, które obejmowały zapalenie tkanki łącznej, stwardnienie, powstanie krwiaka, ropnia i martwicy. W 16 przypadkach konieczna była interwencja chirurgiczna. Wskutek tego FDA wydała ostatnio ostrzeżenie dla pracowników ochrony zdrowia stosujących naltrekson. Zawarto w nim opisane poniżej zalecenia.

Lekarze stosujący naltrekson powinni skierować na konsultację chirurgiczną pacjenta, który zgłasza ból, obrzmienie, zasinienie, świąd i zaczerwienienie w miejscu iniekcji, jeżeli objawy te nie ustępują w ciągu 2 tygodni od podania naltreksonu. Naltrekson należy stosować w formie iniekcji domięśniowej bezpośrednio w mięsień pośladkowy. Nie należy podawać tego leku dożylnie, podskórnym ani nieumyślnie do tkanki tłuszczowej. Pracownicy ochrony zdrowia powinni upewnić się, że iniekcja naltreksonu za pomocą znajdującej się w opakowaniu igły o długości około 4 cm, przeznaczonej specjalnie do podawania tego leku jest wykonywana prawidłowo. FDA posiada również dane, z których wynika, że kobiety mogą być fizjologicznie bardziej narażone na reakcje w miejscu iniekcji, ze względu na przeważnie grubszą tkankę tłuszczową pośladków.³

W kilku badaniach^{4,5} wykazano, że naltrekson w postaci długo działającej jest dobrze tolerowany. Jego stosowanie jest związane z istotnym zmniejszeniem nasilenia intensywnego picia w grupie aktywnie pijących alkohol osób. W jednym z przeprowadzonych niedawno badań²¹ częstość abstynencji była znacznie większa w grupie stosującej naltrekson w formie iniekcji domięśniowych w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo: mediana czasu do pierwszego drinka wynosiła, odpowiednio, 41 vs 12 dni, zaś częstość ciągłej abstynencji w końcowym momencie badania: 32 vs 11% ($p=0,02$). Pacjenci, którzy otrzymywali naltrekson o przedłużonym uwalnianiu (ER) charakteryzowali się ponadto znacznym wydłużeniem czasu do pierwszego poważnego użycia alkoholu (>180 vs 20 dni; $p=0,04$) i zmniejszeniem mediany liczby wszystkich dni w miesiącu, w których używali alkoholu o 90% (0,7 vs 7,2 dnia; $p=0,05$), zaś dni w miesiącu, kiedy pili bardzo dużo o 93% (0,2 vs 2,9 dnia; $p=0,07$).

Potrzeba jednak więcej danych w celu określenia, czy leczenie naltreksonem przyniesie podobne korzyści u uzależnionych od alkoholu kobiet. Wydaje się, że działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatów depot są łagodniejsze niż te związane ze stosowaniem naltreksonu w postaci do-

ustnej, nie przeprowadzono jednak dotychczas bezpośredniego porównania tych dwóch form leczenia.

Akamprozat

W 2004 roku, kiedy akamprozat w Europie był stosowany od ponad 10 lat, FDA zarejestrowała ten lek do leczenia uzależnienia od alkoholu. Akamprozat działa na układ glutaminergiczny w mózgu. W przeprowadzonych w Europie metaanalizach wykazano, że zmniejsza motywację do używania alkoholu.²² W kilku badaniach przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych^{23,24} stwierdzono jednak, że jego skuteczność jest niewielka, szczególnie w grupie osób niezmotywowanych i nieutrzymujących abstynencji. Przyczyny uzyskania tak sprzecznych rezultatów nie są jasne, jednak badacze przypuszczają, że może to odzwierciedlać różnice w grupach pacjentów objętych badaniami europejskimi i amerykańskimi, a także różnicami w schematach badań. W jednym wczesnym badaniu obserwacyjnym²⁵ sugerowano, że akamprozat jest przydatny u osób intensywnie używających alkoholu i można go stosować bezpiecznie, nawet na wczesnym etapie detoksykacji alkoholowej. Trwają badania i wielu badaczy w Stanach Zjednoczonych i innych krajach nadal szuka dowodów potwierdzających skuteczność akamprozatu w utrzymywaniu abstynencji i zmniejszaniu używania alkoholu.^{26,27}

Akamprozat stosuje się w postaci tabletek po 333 mg przyjmowanych trzy razy na dobę, zaś czas trwania leczenia może wynosić od 3 do 12 miesięcy. Lek przeważnie jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane są mało nasilone i przemijające. Najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego i mają postać biegunek i dyskomfortu w jamie brzusznej – w tej postaci występują u 10% leczonych. Akamprozatu nie należy stosować u osób z chorobami nerek i uczulonych na lek.²⁸

Opioidy

Mimo ogólnego plateau w stosowaniu nielegalnych środków psychoaktywnych w Stanach Zjednoczonych, uzależnienie od opioidów pozostaje coraz częstszym, potencjalnie śmiertelnym problemem. W USA liczba osób przyjmujących heroinę zwiększyła się z 136 000 w 2005 do 338 000 w 2006 roku,²⁹ natomiast liczba przyjęć na oddziały leczące uzależnienie od heroiny w tym samym okresie uległa zmniejszeniu.³⁰ Co 20 ucień starszych klas szkoły średniej relacjonował eksperymentowanie z oksykodonem w ciągu ostatniego roku.³¹ Wiele, jeżeli nie większość zgonów związanych ze stosowaniem opioidów była spowodowana niewłaściwym zastosowaniem lub nadużywaniem preparatów dostępnych na receptę.³²

W ciągu 50 lat od wprowadzenia metadonu, klinicyści dysponowali niewieloma innymi skutecznymi lekami w terapii uzależnienia od opioidów, aż do czasu zarejestrowania w październiku 2002 roku przez FDA preparatu Suboxone. We wcześniejszych artykułach krótko omówiono kliniczne zastosowania metadonu w detoksykacji i leczeniu uzależnienia od opioidów,³³ naltreksonu blokującego receptory opioidowe³⁴ oraz klonidyny, również stosowanej w trakcie detoksykacji.³⁵ L- α -acetylmefetadol, dostępny wcześniej agonista opioidowy, został wycofany z rynku na początku 2004 roku, z powodu niekorzystnego wpływu na serce.³⁶ W tym artykule omówiono kliniczne zastosowania nowszych leków, buprenorfiny i naltreksonu depot, oraz przytoczono argumenty przeciwko stosowaniu Promety w leczeniu uzależnienia od opioidów.

Buprenorfina

Buprenorfina jest częściowym agonistą opioidowym. Została zarejestrowana przez FDA i jest dostępna na rynku od stycznia 2003 roku w postaci tabletki podjęzykowej zawierającej jedną substancję czynną, a także w postaci preparatów łączonych z naloksonem, przeznaczonych do zapobiegania niezgodnemu z zaleceniami przyjmowaniu tej substancji drogą dożylną.

Zgodnie z Drug Addiction Treatment Act z 2000 roku³⁷ po raz pierwszy lekarze pracujący w gabinetach prywatnych posiadający specjalną licencję mogą przepisywać buprenorfinę i inne leki z grupy opioidów w leczeniu uzależnienia po raz pierwszy. Aby uzyskać taką licencję wymagane jest specjalne szkolenie w formie 8-godzinnej kursu. Jest ono organizowane przez profesjonalne organizacje, m.in. American Academy of Addiction Psychiatry.³⁸

Podobnie jak metadon buprenorfina może być stosowana w podtrzymującym leczeniu uzależnienia od opioidów w schemacie stopniowego zmniejszania dawki podczas detoksykacji lub w stałej dawce. Różnice między buprenorfiną a metadonem są znaczące. Buprenorfinę można przepisać w prywatnym gabinecie lekarskim. Lek powoduje efekt pułapowy, wskutek czego przedawkowanie jest mało prawdopodobne. Częściowe działanie agonistyczne zmniejsza prawdopodobieństwo uzależnienia się od tej substancji, jakkolwiek nie jest to niemożliwe. Buprenorfina dotychczas nie wiąże się z taką stygmatyzacją społeczną jak metadon. Dlatego jest akceptowana przez podgrupę osób uzależnionych od opioidów, która unikałyby poradni z programem metadonowym.

Po ustaleniu, że pacjent kwalifikuje się do detoksykacji lub leczenia podtrzymującego buprenorfiną, lekarz rozpoczyna wpro-

wadzenie leku. Przy planowaniu leczenia pomocny jest opracowany przez SAMHSA „Clinical Guide for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction.”³⁹ Zaleca on m.in., aby potencjalny kandydat do leczenia buprenorfiną – po przeanalizowaniu innych opcji terapeutycznych – był osobą w wystarczającym stopniu współpracującą z lekarzem, rozumiejącą zagrożenia i korzyści związane z tą formą leczenia i nieuzależnioną od innych środków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), jak benzodiazepiny i alkohol.

Wprowadzenie buprenorfiny może być skomplikowane, szczególnie u pacjenta nie w pełni współpracującego. Standardy zalecają w tym względzie,⁴⁰ aby u pacjenta przed podaniem próbnej dawki buprenorfiny 2-4 mg wystąpiły właściwe objawy abstynencyjne. Następnie należy ściśle monitorować objawy odstawienne, w pierwszym dniu podając maksymalnie 8, zaś w drugim – do 16 mg/24 h.

Po ustaleniu dawki buprenorfiny, pacjent odnosi jednoznaczne korzyści w postaci unikania innych opioidów. W jednym badaniu dotyczącym osób leczonych ambulatoryjnie⁴¹ porównywano buprenorfinę, buprenorfinę/nalokson i placebo w leczeniu 326 osób uzależnionych od opioidów. Duża skuteczność obu preparatów zawierających buprenorfinę stosowanych w zapobieganiu przyjmowaniu nielegalnych opioidów wymusiła wczesne zakończenie badania. Na podstawie badań toksykologicznych moczu po upływie 4 tygodni i subiektywnego głodu opioidów stwierdzono tak korzystne rezultaty, że badanie zostało przerwane, a w grupie kontrolnej zastosowano aktywny lek.

W porównaniu z metadonem buprenorfina wykazuje podobną skuteczność w większym zakresie dawek. W jednym badaniu,⁴² które dotyczyło 116 osób uzależnionych od opioidów porównywano duże i małe dawki buprenorfiny i metadonu. Stwierdzono (zgodnie z przewidywaniami), że po 24 tygodniach odsetek dodatnich wyników toksykologicznego badania moczu na obecność opioidów był największy (77 i 73%) u osób przydzielonych losowo do grupy otrzymującej małe dawki metadonu (20 mg/24 h) lub buprenorfiny (4 mg/24 h). Przeciwnie, odsetek dodatnich wyników badań na obecność opioidów był najmniejszy u osób przyjmujących duże dawki metadonu (65 mg/24 h) i buprenorfiny (12 mg/24 h); odpowiednio 45 i 58%.

Jedną z ciekawych możliwości leczenia buprenorfiną jest dostępność preparatów depot, których działanie może utrzymywać się przez 6 miesięcy. W III fazie badań klinicznych prowadzonych przez FDA,⁴³ stwierdzono, że preparat buprenorfiny działający przez 6 miesięcy wykazywał przewagę

nad placebo w zapobieganiu przyjmowaniu opioidów. Prawdopodobieństwo nadużywania tej formy leku było bardzo niewielkie. Oba wyniki charakteryzowały się dużym poziomem istotności statystycznej (odpowiednio $p=0,0117$ i $p=0,0004$).

Naltrekson depot

Naltrekson, bardzo skuteczny i długo działający antagonistą receptora opioidowego, został, jak wcześniej wspomniano, zarejestrowany przez FDA jako lek zmniejszający pragnienie używania alkoholu. W 2008 roku w *Physician's Desk Reference* odnotowano, że naltrekson „nie jest zalecany do stosowania jako antagonistą opioidów czy w leczeniu uzależnienia od opioidów...”, ze względu na możliwość podejmowania przez pacjentów prób przełamania antagonistycznego działania wobec receptorów opioidowych, co doprowadzi do wystąpienia niewydolności oddechowej. Mimo raczej wyolbrzymionego ostrzeżenia (również osoby przyjmujące naltrekson w formie doustnej mogą dążyć do przełamania antagonistycznego działania), klinicyści podejmowali próby obejścia tego ograniczenia i stosowali naltrekson u pacjentów uzależnionych od opioidów. W jednym z wstępnych badań⁴⁵ dotyczących stosowania naltreksonu w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu podawanych domięśniowo u 27 dorosłych używających opioidów stwierdzono, że zablokowanie działania hydromorfonu oceniane na podstawie wielkości źrenic i w skali analogów wizualnych do oceny subiektywnego działania leku kończyło się po upływie 28 dni przy stosowaniu dawek naltreksonu ER wysokości 150 mg i 300 mg (naltrekson jest sprzedawany we fiolkach po 380 mg).

W innym randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślełą próbą⁴⁶ stwierdzono, że leczenie stosowanym doustnie naltreksonem charakteryzowało się „dużym odsetkiem rezygnacji z leczenia i złą współpracą w zakresie przyjmowania leku”. Po 8 tygodniach badacze stwierdzili, że odsetek utrzymywania się w terapii wynosił 39% w grupie przyjmującej placebo, zaś w grupie leczącej naltreksonem podawanym w formie preparatów domięśniowych – 60% przy dawce 192 mg i 68% przy dawce 384 mg. Autorzy artykułów doszli do wniosku, że uzyskano „nowe dowody na możliwość, skuteczność i dobrą tolerancję stosowania długo działających antagonistów w leczeniu uzależnienia od opioidów.”⁴⁶

Nikotyna

Chociaż częstość palenia tytoniu w krajach rozwiniętych ustabilizowała się lub zmniejszyła, stosowanie wyrobów tytoniowych w krajach rozwijających się ciągle się zwiększa, z szybkością mniej więcej 3,4%

rocznie.⁴⁷ Amerykańskie Centres for Disease Control and Prevention⁶ opisują, że stosowanie wyrobów tytoniowych jest „najważniejszym, pojedynczym, odwracalnym zagrożeniem dla zdrowia człowieka w krajach rozwiniętych i ważną przyczyną przedwczesnych zgonów na całym świecie.”

Od wczesnych lat 90. XX wieku lekarze są w stanie pomóc pacjentom w zaprzestaniu palenia tytoniu lub utrzymaniu czasowej abstynencji przez wykorzystanie różnych zawierających nikotynę substytutów papierosów lub nikotynową terapię zastępczą (nicotine-replacement therapy, NRT). Większość produktów zawierających nikotynę jest dostępna bez recepty. Stanowią one podstawowe wyposażenie lekarzy pomagających pacjentom w stopniowym odstawieniu nikotyny. Do najbardziej popularnych należą zawierające nikotynę plastry, gumy i inhalatory. Plaster, który przykleja się w górnej części ciała (najczęściej w górnej części ramienia, nad mięśniami naramiennymi), dostarcza nikotynę przez skórę do krwi w przybliżeniu przez 24 godziny. Czas trwania leczenia może wynosić ≥ 8 tygodni. Nikotynowa guma do żucia jest przypominającą gumę żywicą, która dostarcza nikotynę do krwi. Jest dostępna w dawce 2 mg dla osób palących systematycznie i 4 mg dla osób wypalających bardzo dużo papierosów. Maksymalnie można przyjąć 20 sztuk w ciągu doby. Zaleca się kontynuowanie leczenia przez 1-3 miesiące, maksymalnie przez 6 miesięcy. Pastyłka nikotynowa rozpuszcza się w jamie ustnej i jest dostępna w dawce 2 i 4 mg. Zaleca się przyjmowanie jednej pastylki co 2-3 godziny przez 6 tygodni i stopniowe wydłużanie przerwy między pastylkami przez kolejne 6 tygodni. Niektóre osoby preferują stosowanie dostarczających nikotynę inhalatorów, które trzyma się podobnie jak papierosa. Wdychane za ich pomocą opary nikotyny są pomocne w zwalczaniu objawów abstynencyjnych. Donosowy spray zawierający nikotynę, dostępny na receptę, jest wyposażony w system szybszego dostarczania nikotyny w porównaniu z większością innych środków stosowanych w ramach NRT. Przeważnie zaleca się jego stosowanie przez 3 miesiące, maksymalnie przez 6 miesięcy.

U wielu osób tego rodzaju substytuty zmniejszają okresowo somatyczne objawy abstynencyjne, występujące po przerwaniu palenia. Stosuje się je jednocześnie z zapewnieniem wsparcia, często w formie grup lub infolinii telefonicznych. Jednak u wielu osób środki te przestają być skuteczne tuż przed złagodzeniem objawów i wsparciem osiągnięcia lub utrzymania abstynencji. W artykule omówiono kliniczne zastosowania dwóch nowych leków, które obecnie są stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny, bupropionu i warenikliny.

Bupropion

Bupropion jest atypowym lekiem przeciwdepresyjnym, który działa jako inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy oraz antagonistą receptora nikotynowego. Początkowo był badany i sprzedawany jako lek przeciwdepresyjny, następnie stwierdzono, że jest skuteczny w leczeniu uzależnienia od nikotyny. W 1997 roku został zarejestrowany przez FDA jako środek pomocniczy w zaprzestaniu palenia tytoniu.⁴⁸

Powszechnie opisuje się, że bupropion zmniejsza nasilenie głodu nikotynowego i objawów abstynencyjnych po zaprzestaniu palenia. Po siedmiotygodniowym leczeniu,⁴⁹ 27% osób przyjmujących bupropion relacjonowało, że pragnienie zapalenia stanowiło problem, co dotyczyło 56% osób otrzymujących placebo. W tym samym badaniu⁴⁹ pacjenci przyjmujący bupropion relacjonowali mniejsze nasilenie wahań nastroju w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 21 vs 32%).

Bupropion u osób zaprzestających palenia tytoniu początkowo był zalecany do stosowania przez 7-12 tygodni, przy czym pacjent miał przerwać palenie po upływie 10 dni leczenia. Wielu z nich stwierdziło jednak, że dłuższy czas leczenia (np. przez kilka miesięcy) okazywał się korzystny. Lekarze mogą dostosować leczenie do potrzeb pacjenta, pod warunkiem że będą monitorować działania niepożądane. Leczenie należy zaczynać od dawki 150 mg/24 h, codziennie przez pierwsze 3 dni, następnie u większości pacjentów dawkę należy zwiększyć do zalecanej dawki standardowej wysokości 300 mg/24 h. W porównaniu z nikotynową terapią zastępczą bupropion wykazuje podobną skuteczność. Bupropion mniej więcej podwaja szanse skutecznego zaprzestania palenia po upływie 3 miesięcy. W jednym badaniu⁵⁰ wykazano, że po upływie roku po leczeniu szanse na trwałe zerwanie z nałogiem były 1,5 raza większe w grupie leczonej bupropionem w porównaniu z grupą kontrolną.

Wareniklina

Wareniklina jest niedawno wprowadzonym lekiem, zalecanym w zaprzestaniu palenia tytoniu. Jest częściowym agonistą podjednostek $\alpha 4\beta 2$ cholinergicznego receptora nikotynowego, który został zarejestrowany jako lek sprzyjający zaprzestaniu palenia w maju 2006 roku po tym, jak wykazano jego przewagę nad NRT i bupropionem, przy minimalnym nasileniu działań niepożądanych.

FDA zaleca stosowanie warenikliny na próbę przez 12 tygodni,⁵¹ a jeżeli w tym okresie lek okaże się skuteczny – terapię można kontynuować przez kolejne 12 tygodni. Jeżeli jednak pacjentowi nie uda się całkowicie zaprze-

stać palenia w ciągu pierwszych 12 tygodni, nie zaleca się dalszego stosowania leku.

We wczesnych badaniach porównawczych^{50,52} wareniklina przewyższała skutecznością inne strategie uznawane za pomocne w zmniejszaniu głodu nikotyny i utrzymywaniu abstynencji. W jednej z metaanaliz⁵⁰ wykazano, że wareniklina była skuteczniejsza w zmniejszaniu głodu niż placebo i bupropion, a – w pośrednich porównaniach – także NRT. W innym badaniu⁵² stwierdzono, że po roku odsetek osób utrzymujących ciągłą abstynencję wynosił 10% w grupie przyjmującej placebo, 15% w grupie leczonej bupropionem i 23% w grupie leczonej warenikliną. Nie badano stosowania warenikliny u dzieci, osób poniżej 18 r.z., ciężarnych lub karmiących, dlatego nie zaleca się stosowania leku w tych grupach pacjentów.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały nudności, bóle głowy, bezsenność i dziwne sny. Pod koniec 2007 roku, już po wprowadzeniu leku na rynek, FDA otrzymała kilka zgłoszeń o występowaniu poważniejszych działań niepożądanych, jak pojawienie się myśli samobójczych, nieobliczalnych lub samobójczych zachowań i bardzo nasilonej senności.

Na początku 2008 roku FDA wydała ostrzeżenie⁷ mające na celu wyjaśnienie tych obserwacji, zauważając, że „wydaje się coraz bardziej prawdopodobne, że występuje zależność między stosowaniem warenikliny a występowaniem poważnych objawów neuropsychicznych.” Mimo to, wielu pacjentów relacjonowało korzystne działanie leku i mogło w porozumieniu z lekarzem podejmować decyzję, że krótko- i długoterminowe zagrożenia zdrowotne związane z paleniem tytoniu przewyższają potencjalne ryzyko towarzyszące próbie zastosowania tej formy leczenia uzależnienia od palenia tytoniu.⁵³ Podobnie, jak w przypadku wszystkich nowych leków, klinicyści zalecają zachowanie ostrożności przy stosowaniu warenikliny i rozważenie alternatywnych metod wspomagających zaprzestanie palenia, zanim nie zostanie przeprowadzonych więcej badań w celu lepszego zrozumienia krótko- i długotrwałych zagrożeń związanych ze stosowaniem tego leku.

Substancje stymulujące/kokaina

Uzależnienie od substancji pobudzających i kokainy nadal stanowi poważne zagrożenie zdrowotne i społeczne, mimo rosnącej świadomości społecznej dotyczącej zagrożeń związanych ze stosowaniem nielegalnych substancji. Według raportu SAMHSA⁵⁴ z 2006 roku „potrzeba leczenia uzależnienia od kokainy utrzymywała się mniej więcej na tym samym poziomie w okresie 1992-2005, podczas gdy zapotrzebowanie na leczenie uzależ-

nienia od amfetaminy zwiększyło się w przybliżeniu ośmiokrotnie.” Wskutek tego National Institute on Drug Abuse wywarł na środowisko naukowo-badawcze presję w celu opracowania metod leczenia zwalczania głodu, leczenia uzależnienia i przedawkowania amfetaminy. Do tej pory jednak żadna z metod leczenia nie została zarejestrowana przez FDA.

Terapia poznawczo-behawioralna, terapia motywacyjna, zwalczanie przypadkowości i terapia grupowa (w tym Programy 12 kroków) to behawioralne metody leczenia o empirycznie udowodnionej skuteczności w leczeniu uzależnienia od kokainy.⁵⁵⁻⁵⁷ Metody te można jednak znacznie wzmocnić dzięki zastosowaniu substancji farmakologicznych pomagających pacjentom w uzyskaniu abstynencji i zapobieganiu nawrotom. Obecnie lekarze dysponują środkami łagodzącymi objawy odstawienia kokainy (często przybierające postać lęku, depresji i zmęczenia), jednak nadal są daleko od leczenia poważniejszego problemu.

We wcześniejszych artykułach^{58,59} omówiono kliniczne zastosowania leku przeciwdepresyjnego, desipraminy, i leku przeciwpadaczkowego, karbamazepiny, w minimalizowaniu głodu kokainowego. Jednak środki te, podobnie jak kilka innych leków przeciwdepresyjnych, w tym citalopram,⁶⁰ bupropion^{61,62} i fluoksetyna,⁶³ charakteryzowały się niewystarczającą skutecznością w leczeniu osób uzależnionych od kokainy.

Ostatnio w kontrolowanych placebo randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą dla wielu leków potwierdzono ich działanie istotnie zmniejszające nasilenie uzależnienia od kokainy (B.H. Herman, PhD, A. Elkashef, MD i F. Vocci, PhD, relacja ustna, 29 czerwca 2008 r.). Koncentrowano się przede wszystkim na substytucji substancji pobudzających w celu zmniejszenia przyjmowania kokainy dzięki hamowaniu głodu, redukowaniu objawów odstawiennych i wytworzeniu tolerancji na doraźne wzmacniające efekty stosowania kokainy.

Wykazano możliwość uzyskiwania abstynencji przy stosowaniu modafinilu i propranololu, dzięki minimalizowaniu objawów odstawiennych i zmniejszaniu powodowanego przez kokainę wzmocnienia.⁶⁴⁻⁶⁷ Inne potencjalne leki zmniejszały częstość nawrotów poprzez łagodzenie indukowanej kokainą euforii i zmniejszaniu głodu indukowanego bodźcami zewnętrznymi. Zalicza się do nich disulfiram⁶⁸ oraz kilka leków GABA-ergicznym, w tym baklofen,⁶⁹ tiagabinę,⁷⁰ γ -winylo-GABA⁷¹ i topiramet.⁷²

Obecnie trwają badania nad stosowaniem szczepionki kokainowej w zapobieganiu nawrotom uzależnienia od kokainy. Wykazano, że powoduje ona wytwarzanie swoistych dla kokainy przeciwciał, które

wiążą się z lekiem i zapobiegają jego przedostawaniu się przez barierę krew-mózg.⁷³ Inną badaną obecnie alternatywną metodą leczenia uzależnienia od kokainy jest immunofarmakoterapia OUN. Proponuje się donosowe podawanie uzyskanego metodą inżynierii genetycznej bakteriofaga, na którego powierzchni znajdują się przeciwciała tnące kokainę. Wiązą się one z kokainą w OUN i blokują jej następstwa behawioralne.⁷⁴

Dopiero niedawno pojawiły się dążenia do opracowania leków, które mogłyby być stosowane w terapii uzależnienia od amfetaminy i metamfetaminy. Dlatego mniej leków było badanych i żaden nie został zarejestrowany. Podobieństwa między działaniem amfetaminy i kokainy w mózgu sugerują, że te same leki mogą być pomocne w obydwu uzależnieniach.⁷⁵ Dlatego trwają badania nad proponowanymi wyżej lekami, stosowanymi tym razem w leczeniu uzależnienia od amfetaminy i metamfetaminy.

Prometa

Prometa jest intensywnie reklamowanym,^{75,76} chronionym prawami patentowymi programem leczenia uzależnienia od alkoholu i substancji stymulujących, który, według materiałów promocyjnych „...integruje fizjologiczne, odżywcze i psychospołeczne metody terapii i jest ukierunkowany na pomoc pacjentom w realizacji indywidualnych celów w procesie zdrowienia...”⁷⁷ Chociaż stosowane w ramach tego programu leki nie są wymienione w materiałach promocyjnych, w jednym artykule⁷⁸ opisywano stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami flumazenilu, hydralazyny i gabapentyny w badaniu otwartym, które dotyczyło 50 osób uzależnionych od amfetaminy. Podczas trwającego 12 tygodni, otwartego badania z pojedynczą grupą badani otrzymywali przez 3 kolejne dni hydroksyzynę w dawce 50 mg, następnie flumazenil 1-3 mg, następnie gabapentynę w dawce od 300 do 1500 mg/24 h, w zależności od tolerancji. W 21 i 22 dniu badania uczestnicy otrzymywali wzmacniającą efekt iniekcję flumazenilu. U pacjentów leczonych w tym badaniu w ciągu 84 dni leczenia obserwowano zmniejszenie stosowania substancji uzależniających o 47% na podstawie samooceny, a także istotne zmniejszenie dodatnich wyników toksykologicznego badania moczu i subiektywnie odczuwanego głodu. Ze względu na to, że nie opublikowano wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań w piśmiennictwie, nie ma możliwości do akceptacji dowodów, że zagrożenia i koszty programu Prometa są uzasadnione przyniesionymi korzyściami.

Podsumowanie

Wiele nowych leków stanowi skuteczny i wydajny wybór terapeutyczny dla lekarza ogólnego. Następną generacją substancji terapeutycznych (w tym szczepionki i koktajle), będących w trakcie opracowywania, również charakteryzuje się obiecującym potencjałem jeszcze skuteczniejszego łagodzenia objawów tych złożonych schorzeń. Samo leczenie farmakologiczne nadal ma jednak swoje ograniczenia. Skuteczność leczenia zaburzeń związanych ze stosowaniem substancji psychoaktywnych można poprawić poprzez plan oddziaływań biopsychosocjalnych, bardziej tradycyjną psychoterapię czy grupy wsparcia, które jednocześnie poprawiają współpracę w leczeniu farmakologicznym.

Piśmiennictwo

- Helzer JE, Burnam A, McEvoy T. Alcohol abuse and dependence. In: Robin LN, Regier A, eds. *Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY: Free Press; 1991:81-115.
- Monitoring the Future Study. Available at: www.monitoringthefuture.org, Accessed November 4, 2008.
- Marlatt GA, Gordon JR. *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behavior*. New York, NY: Guilford Press; 1985.
- Galanter M. *Network Therapy for Alcohol and Drug Abuse: A New Approach in Practice*. New York, NY: Basic Books; 1993.
- Nace EP. Alcoholics Anonymous. In: Lowinson JH, Ruiz, P, Millman RB, Langrod JC. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. 3rd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1997.
- Carroll KM, Schottenfeld R. Nonpharmacologic approaches to substance abuse treatment. *Med Clin North Am*. 1997;81(4):927-944.
- Miller WR, Wilbourne PL. Mesa grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction*. 2002; 97:265-277.
- Finney JW, Monahan SC. The cost-effectiveness of treatment for alcoholism. *J Stud Alcohol*. 1996;57(3):229-243.
- Fuller RK, Roth HP. Disulfiram for the treatment of alcoholism. *Ann Intern Med*. 1979;90(6):901-904.
- Fuller R, Roth H, Long S. Compliance with disulfiram treatment of alcoholism. *J Chronic Dis*. 1983; 36(2):161-170.
- Schuckit MA. A one-year follow-up of men alcoholics given disulfiram. *J Stud Alcohol*. 1985;46(3):191-195.
- O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):881-887.
- Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(11):876-880.
- Anton RF, Moak DH, Waid LR, Latham P, Malcolm R, Dias JK. Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1999;156(11):1758-1764.
- Chick J, Anton R, Checinski 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.
- Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2001;96(11):1565-1573.
- Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med*. 2001;345(24):1734-1739.
- Kranzler HR, Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprostate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(9):1335-1341.
- Streton C, Whelan G. Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol*. 2001;36(6):544-552.
- Kuehn BM. New therapies for alcohol dependence open options for office-based treatment. *JAMA*. 2007;298(21):2467-2468.
- O'Malley SS, Garbutt JC, Gastfriend DR, Dong Q, Kranzler HR. Efficacy of extended-release naltrexone in alcohol-dependent patients who are abstinent before treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(5):507-512.
- Wilde MI, Wagstaff AJ. Acamprostate: a review of its pharmacology and clinical potential in the management of alcohol dependence after detoxification. *Drugs*. 1997;53(6):1038-1053.
- 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):2003-2017.
- Mason BJ. Acamprostate. *Recent Dev Alcohol*. 2003; 16:203-215.
- Brasser SM, McCaul, ME, Houtsmiller EJ. Alcohol effects during acamprostate treatment: A dose-response study in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(7): 1074-1083.
- Chick J, Leher P, Landron F.; Plinius Maior Society. Does acamprostate improve reduction of drinking as well as aiding abstinence? *J Psychopharmacol*. 2003;17(4):397-402.
- Mason BJ. Acamprostate for alcohol dependence: an update for the clinician. *Focus*. 2006;4:505-511.
- Acamprostate Oral. WebMD.com. Available at: www.webmd.com/drugs/drug-91488-Acamprostate+Oral.aspx?drugid=91488&drugname=Acamprostate+Oral. Accessed November 11, 2008.
- Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Trends. SAMHSA. Available at: www.oas.samhsa.gov/2k6nsduh/2k6results.pdf. Accessed November 4, 2008.
- NIDA InfoFacts: Heroin. Available at: www.nida.nih.gov/infofacts/heroin.html#Anchor-11481. Accessed November 11, 2008.
- Johnston L. Monitoring the Future. Ann Arbor, MI: University of Michigan. December 11, 2007. Press Release.
- Paulozzi LJ. Testimony to U.S. House of Representatives by Leonard J. Paulozzi, MD. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2007.
- Margolin A, Kosten TR. Opioid detoxification and maintenance with blocking agents. In: Miller NS, ed. *Comprehensive Handbook of Drug and Alcohol Addiction*. New York, NY: Marcel Dekker; 1991: 1127-1141.
- Institute of Medicine (IOM). Development of Medications for the Treatment of Opiate and Cocaine Addictions: Issues for the Government and Private Sector. Washington, DC: National Academy of Sciences; 1995.
- Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B, et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry*. 1985; 42(4):391-394.
- Food and Drug Administration. FDA Announces Labeling Changes Following Cardiac Adverse Events With Addiction Drug. Rockville, MD: National Press Office. April 20, 2001. Talk Paper T01-15.
- Buprenorphine. Available at: www.buprenorphine.samhsa.gov/fulllaw.html. Accessed November 4, 2008.
- American Academy of Addiction Psychiatry. Available at: www.aap.org. Accessed November 4, 2008.
- U.S. Department of Health and Human Services. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, A Treatment Improvement Protocol, TIP 40. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Substance Abuse Treatment; 2004.
- Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, A Treatment Improvement Protocol, TIP 40. Laura McNicholas, Chair. *DHHS Publication No. (SMA) 04-3939*; 2004.
- 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.
- Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs. methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psych*. 1997;54(8):713-720.
- Titan Pharmaceuticals Announces Positive Results From Phase III Clinical Trial Of Probuphine For The Treatment Of Opioid Addiction. Available at: www.medicalnewstoday.com/articles/116538.php, Accessed November 4, 2008.
- Physician's Desk Reference*. 62nd ed. Montvale, NJ: Thomson Healthcare Inc; 2008:972.
- Preston GE, Kenzie L, Schmittner J, et al. A randomized, single dose, opioid challenge study of extended release naltrexone in opioid-using adults. Poster presented at: the 45th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology; December 3-7, 2006; Hollywood, FL.
- Comer SD, Sullivan MA, Yu E, et al. Injectable, sustained-release naltrexone for the treatment of opioid dependence: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(2):210-218.
- World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. Smoking Statistics. Available at: www.wpro.who.int/media_centre/fact_sheets/fs_2002_0528.html. Accessed November 4, 2008.
- Whiten L. Bupropion Helps People With Schizophrenia Quit Smoking. National Institute on Drug Abuse. *Research Findings*. 2006;20(5):1.
- Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med*. 2003;254(2):184-192.
- Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2006;6:300.
- Food and Drug Administration. FDA Approves Novel Medication for Smoking Cessation. Rockville, Md: National Press Office. May 11, 2006. Press Release P06-67.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(1): 56-63. Erratum in: *JAMA*. 2006;296(11):1355.
- Centers for Disease Control and Prevention. Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses—United States, 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005; 54(25):625-628.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Office of Applied Studies. Treatment Episode Data Set (TEDS): 1994-2004. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services, DASIS Series: S-33, DHHS Publication No. (SMA) 06-4180. Rockville, Md: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2006.
- Hoffman JA, Caudill BD, Koman JJ 3rd, Luckey JW, Flynn PM, Hubbard RL. Comparative cocaine abuse treatment strategies: enhancing client retention and treatment exposure. *J Addict Dis*. 1994;13(4):115-128.
- Higgins ST, Budney AJ, Bickel WK, Foerg FE, Donham R, Badger CJ. Incentives improve outcome in outpatient behavioral treatment of cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51(7):568-576.
- Kosten T, Poling J, Oliveto A. Effects of reducing contingency management values on heroin and cocaine use for buprenorphine- and desipramine treated patients. *Addiction*. 2003;98(5):665-671.
- Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. *Am J Addict*. 2003;12(2): 122-136.

59. McDowell D, Nunes EV, Seracini AM, et al. Desipramine treatment of cocaine-dependent patients with depression: a placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend.* 2005;80(2):209-221.
60. Moeller FG, Schmitz JM, Steinberg JL, et al. Citalopram combined with behavioral treatment reduces cocaine use: A double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2007;33(3):367-378.
61. Poling J, Oliveto A, Petry N, et al. Six-month trial of bupropion with contingency management for cocaine dependence in a methadone-maintained population. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(2):219-228.
62. Shoptaw S, Heinzerling KG, Rotheram-Fuller E, et al. Bupropion hydrochloride versus placebo, in combination with cognitive behavioral therapy, for the treatment of cocaine abuse/dependence. *J Addict Dis.* 2008;27(1):13-23.
63. Grabowski J, Rhoades H, Elk R, et al. Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled, double blind trials. *J Clin Psychopharmacol.* 1995; 15:163-174.
64. Dackis CA, Lynch KG, Yu E, et al. Modafinil and cocaine: A double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(1):29-37.
65. Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, O'Brien CP. A double-blind, placebo-
- controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(1):205-211.
66. Kampman KM, Dackis C, Lynch KG, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of amantadine, propranolol, and their combination for the treatment of cocaine dependence in patients with severe cocaine withdrawal symptoms. *Drug Alcohol Depend.* 2006 85(2):129-137.
67. Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, et al. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(1):69-78.
68. 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):264-272.
69. Shoptaw S, Yang X, Rotheram-Fuller EJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of baclofen for cocaine dependence: preliminary effects for individuals with chronic patterns of cocaine use. *J Clin Psychiatry.* 003;64(12):1440-1448.
70. Gonzalez G, Sevarino K, Sofuoglu M, et al. Tiagabine increases cocaine-free urines in cocaine-dependent methadone-treated patients: results of a randomized pilot study. *Addiction.* 2003;98(11):1625-1632.
71. Brodie JD, Figueroa 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.
72. Kampman KM, Pettinati H, Lynch KG, et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2004; 75(3):233-240.
73. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JS, Shields J, Jack L, Fox B. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine.* 2002;20(7-8):1196-204.
74. Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry.* 2005;58(2):158-164.
75. Dickerson TJ, Janda KD. Recent advances for the treatment of cocaine abuse: central nervous system immunopharmacotherapy. *AAPS J.* 2005;7(3): E579-E586.
76. Boston.com. Thursday, March 30, 2006. Chris Farley drug ads. Available at: www.boston.com/business/blog/filter/2006/03/chris_farley_dr.html. Accessed November 4, 2008.
77. Weinstein LM, Jack T, Wesson DR, Sabnani S. Scientific Basis of the Prometa© Program. Los Angeles, CA: Mythiam Medical Affairs; 2007.
78. Urschel HC, Hanselka LL, Gromov I, et al. Open-Label study of a proprietary treatment program targeting type A γ -aminobutyric acid receptor dysregulation in methamphetamine dependence. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(10):1170-1178

Komentarz



**Dr n. med.
Bogusław Habrat**

Systemy leczenia uzależnień w Polsce są odmienne od analogicznych w Stanach Zjednoczonych. Wspólna jest wzmiankowana sytuacja, polegająca na niechęci terapeutów o orientacji niebiologicznej do stosowania leków. Natomiast inaczej niż w USA, polscy lekarze niechętnie zajmują się leczeniem osób uzależnionych. Natomiast ci, którzy podejmują takie próby, często robią to niewłaściwie, ograniczając postępowanie wobec osób uzależnionych wyłącznie do przepisywania (czasem implantacji) leków i ewentualnie pewnych elementów edukacji i werbalnego wsparcia. Rzutuje to negatywnie na wprowadzenie kompleksowych metod terapii, które oprócz oddziaływań psychospołecznych zawierają również składową farmakologiczną. W Polsce dysponujemy dość dużą liczbą dobrze wykształconych psychoterapeutów uzależnień, którzy realizują terapię osób uzależnionych w ramach akredytowanych programów. O ile ich oddziaływanie pozabiologiczne wydają się mieć nowoczesny charakter, niepokój

budzi niechęć do wspomagania tych oddziaływań metodami farmakologicznymi.

Polski system prawny dopuszcza leczenie osób uzależnionych od substancji psychoaktywnych przez lekarzy rodzinnych. W praktyce jednak dzieje się tak stosunkowo rzadko, a tam, gdzie lekarze rodzinni podejmują się tego zadania, często robią to w sposób odbiegający od standardów postępowania. Dzieje się tak mimo rozpoczęcia przed kilkunastu laty przez National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, Uniwersytet Wisconsin, PARPA oraz IPiN, a potem kontynuowanych w niedostatecznym zakresie, szkoleń kaskadowych dla lekarzy rodzinnych. Powoduje to konfuzję u osób promujących politykę jak największej dostępności do leczenia uzależnień: z jednej strony istnieją dobre nowoczesne programy psychoterapeutyczne, ale z drugiej: dostępność do nich jest ograniczona (niewystarczająca liczba), a same programy raczej niechętnie stosują postępowanie kompleksowe, uwzględniające farmakoterapię, natomiast lekarze rodzinni nie mają warunków (głównie: czasochłonność), albo nie są odpowiednio przeszkoleni, albo nie chcą w sposób nowoczesny leczyć osób uzależnionych. W tej sytuacji polski system leczenia uzależnień oczekuje od lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej głównie wyczulenia na możliwość używania substancji psychoaktywnych przez pacjentów, umiejętności stosowania metod przesiewowych

do rozpoznawania zaburzeń spowodowanych używaniem substancji, a w przypadku pozytywnego skriningu – klinicznej weryfikacji rozpoznania, zmotywowania do podjęcia leczenia i skierowania do właściwego ośrodka.¹ Mimo szkoleń okazuje się to niezwykle trudne do wyegzekwowania, co budzi znaczne obawy dotyczące możliwości dalszych, znacznie bardziej skomplikowanych etapów postępowania, czyli właściwego leczenia uzależnień (wydłużenia abstynencji lub zmniejszenia liczby używanych substancji).

Niezależnie od tego, że współczesny polski model leczenia uzależnień oferuje dobre jakościowo programy oddziaływań psychospołecznych, dostęp do takiej terapii jest ograniczony lub oferowane są programy o wymaganiach, które przekraczają chęci lub możliwości pacjentów. Być może omawiany przeze mnie artykuł będzie przyczynkiem do dyskusji, czy nie warto wspierać programów farmakoterapeutycznych stosowanych przez lekarzy POZ, które bez profesjonalnej psychoterapii będą prawdopodobnie mniej skuteczne, ale bardziej akceptowane przez pacjentów i lepiej dostępne.

Podobnie jak w USA, w Polsce dostępne są trzy leki przeciwalkoholowe: disulfiram, akamprozat i naltrekson (ten ostatni tylko w formie doustnej; nie jest zarejestrowany do leczenia uzależnienia od alkoholu). Poza tym u osób ze współwystępującymi

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

alkoholizmem i zaburzeniami depresyjno-lękowymi powszechnie stosowane są leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI oraz tiapenty, które nie tylko działają przeciwdepresyjnie i sedatywnie, ale prawdopodobnie wydłużają abstynencję lub zmniejszają ilość wypijanego alkoholu.

W Polsce disulfiram jest w praktyce utożsamiany z preparatami do implantacji, tymczasem wykazano, że w większości przypadków nie zapewniają one dostatecznego stężenia, potrzebnego do wywołania zahamowania działania dehydrogenazy aldehydowej. Między innymi z tego powodu lek ten w formie przeznaczonej do implantacji został wycofany z produkcji praktycznie na całym świecie. O ile implanty disulfiramu wydają się przeszłością, to lek ten w postaci doustnej budzi nadal kontrowersje. Poprawnych metodologicznie (randomizacja, zaślepione badania z grupą kontrolną) badań nad skutecznością disulfiramu jest mało, a nowe nie były podejmowane m.in. w związku z oczekiwaniami, że disulfiram zostanie w sposób naturalny wyparty przez nowocześniejsze (m.in. znacznie mniej toksyczne) leki o udowodnionej skuteczności: akamprozat i naltrekson. Poważną konfuzję spowodował fakt, że w kilku badaniach wykazano, iż disulfiram okazał się skuteczniejszy niż oba leki przyjęte za referencyjne.^{2,3}

Pierwsze badania nad akamprozatem i naltreksonem ze względów etycznych (niepozbawianie pacjentów dostępu do psychoterapii, która ma udowodnioną skuteczność) polegały na ocenie wspomaganego przez te leki różnych oddziaływań psychofarmakologicznych. W klasycznych badaniach Volpicellogo i wsp.⁴ wykazano zdumiewający fenomen: naltrekson był skuteczny tylko w terapiach łączonych wyłącznie z niektórymi rodzajami psychofarmakologii, w połączeniu z innymi, a szczególnie bez psychofarmakologii, miał skuteczność nie większą niż placebo. Mimo tych intrygujących wyników wydaje się, że w późniejszych badaniach oddziaływanie psychofarmakologiczne były zminimalizowane do takiego stopnia, aby można było sprawdzić, czy naltrekson może być użyteczny przy powszechnym stosowaniu przez lekarzy rodzinnych, którzy zazwyczaj mogą stosować jedynie proste techniki behawioralne. Interesujące, że mimo iż naltrekson uważa się za lek o udowodnionym działaniu antyalkoholowym, generalnie wyniki badań w USA są lepsze niż w Europie. Co bardziej interesujące:

akamprozat w badaniach europejskich wypada znacznie lepiej niż w amerykańskich.

Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu farmakologicznym osób uzależnionych od alkoholu warto:

- ściśle współpracować z lokalnymi ośrodkami leczenia alkoholizmu metodami psychoterapeutycznymi
- przy doborze leków „przeciwalkoholowych” kierować się rekomendacjami dużych organizacji międzynarodowych (World Federation of Biological Psychiatry)⁵ lub uznanych instytucji narodowych (American Psychiatric Association)⁶. W obu publikacjach można uzyskać dość szczegółowe zalecenia na temat miejsca farmakoterapii w leczeniu uzależnienia od alkoholu oraz naukowo udowodnionej pozycji poszczególnych leków.

Z farmakologicznego punktu widzenia naltrekson – szczególnie w przypadku uzależnienia od opiatów, choć i w alkoholizmie – wydaje się lekiem idealnym, a mimo to jest źle akceptowany przez pacjentów, którzy mimo iż „są nim zabezpieczeni” odczuwają znaczny dyskomfort, nie mogąc przeżywać euforyzującego i stymulującego działania alkoholu lub opiatów. Jest to jedną z głównych przyczyn samowolnego odstawiania leku, a co za tym idzie nawrotu. Zapobieganie temu bardzo niekorzystnemu zjawisku może odbywać się na drodze farmakologicznej (m.in. leczenie współwystępujących zaburzeń) lub farmaceutycznej (preparaty o przedłużonym działaniu). Autorzy skupiają się na leku zarejestrowanym w USA (Vivitrol), preparacie do głębokich wstrzyknięć domięśniowych. Na świecie opracowano kilka preparatów naltreksonu w postaci tabletek do implantacji, jednak znaczącym problemem są m.in. relatywnie częste (częstsze niż w przypadku Vivitrolu) powikłania w postaci miejscowych reakcji, do martwicy włącznie. Wszystkie preparaty naltreksonu depot łączy znaczna cena, przynajmniej w najbliższych latach utrudniająca powszechny do nich dostęp. Żaden z preparatów nie jest zarejestrowany w Polsce.

Preparaty naltreksonu, zarówno doustne, jak i przeznaczone do implantacji, mają zastosowanie w leczeniu uzależnienia od alkoholu i od opiatów. W przypadku tych ostatnich preparaty doustne mają skuteczność nieprzekraczającą 5-15% utrzymywania abstynencji po roku. Jest to powodem marginalnego stosowania naltreksonu u uzależnionych od opiatów, gdyż tak du-

ży odsetek niepowodzeń jest związany ze znacznym ryzykiem tzw. przedawkowania i infekcji przenoszonych drogą krwionośną. Naltrekson bywa więc stosowany głównie u osób młodych, zmotywowanych do leczenia, z krótkim stażem narkomańskim, stabilną sytuacją zawodową i rodzinną oraz wspierającym otoczeniem, a także u osób, które z różnych względów nie chcą lub nie mogą korzystać z innych form leczenia. Często dotyczy to pracowników ochrony zdrowia.

Duże nadzieje na zwiększenie skuteczności terapii naltreksonem wiąże się z preparatami o przedłużonym działaniu, ale oczekiwania te wymagają potwierdzenia w badaniach. Wydaje się, że autorzy artykułu mają rację, że obawy związane z ewentualnością powikłań spowodowanych przełamaniem blokady receptorów opioidowych są przesadne. Obaw takich i nie formułuje się i nie potwierdza się w praktyce klinicznej wobec leczenia preparatami depot uzależnionych od alkoholu, w której to populacji praktyki przełamania implantowanego disulfiramu (skądinąd absurdalne), przynajmniej w Polsce, były powszechne.

Leczeniem z wyboru uzależnionych od opiatów jest terapia substytucyjna. Polega ona na podawaniu leków o identycznym (metadon) lub podobnym (buprenorfina) działaniu farmakologicznym, ale o korzystniejszych parametrach farmaceutycznych (forma doustna, długi okres działania, niepowodowanie zjawiska tolerancji, czystość farmaceutyczna, mniejsza możliwość depresji ośrodka oddechowego w przypadku przedawkowania). W praktyce dominują dwa leki: metadon (agonista receptorów opioidowych) i buprenorfina (częściowy agonista, ale w przypadku przedawkowania obserwuje się jej działanie antagonistyczne). Ta ostatnia coraz częściej produkowana jest w postaci preparatu łączonego (Suboxone), zawierającego oprócz buprenorfiny nalokson, który zabezpiecza przed powikłaniami w przypadku niezgodnego z zaleceniami użycia preparatu drogą dożylną. Większe bezpieczeństwo buprenorfiny jest w wielu krajach podstawą do zezwolenia stosowania buprenorfiny lub Suboxone przez – zazwyczaj specjalnie przeszkolonych i licencjonowanych – lekarzy rodzinnych, a nie w ramach specjalnych akredytowanych programów. W Polsce regulacje prawne na razie uniemożliwiają zwiększenie dostępu do lecze-

nia substytucyjnego poprzez możliwość leczenia przez lekarzy rodzinnych. Ale warto, by wiedzieli oni o takich możliwościach i motywowali pacjentów do takiej formy leczenia uzależnienia od opiatów. Warto też, by wiedzieli, że dostępność do takiego leczenia w Polsce należy do najmniejszych w Europie i wynosi ok. 4%, podczas gdy w większości krajów zachodnich (choć nie tylko) sięga 40-70%. Warto na poziomie lokalnym lobbować za tą formą leczenia i brać pod uwagę, że być może w niedługim czasie dojdzie do liberalizacji w zakresie uprawnień do leczenia preparatami buprenorfiny.

Zupełnie odmienna sytuacja dotyczy leczenia uzależnienia od tytoniu. Tytoniu, a nie nikotyny, bo w dymie tytoniowym znajdują się i inne substancje, które po zaprzestaniu palenia mogą mieć wpływ na stan psychiczny i zwiększać możliwość nawrotu. Leczenie uzależnienia od tytoniu jest jednym z bardziej istotnych działań lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zapobieganiu odytoniowym chorobom układu oddechowego, krążenia, nowotworom oraz pogorszeniu stanu zdrowia płodu, noworodka i osób współmieszkających i współpracujących z palaczem.

Jedną z skutecznych terapii dostępnych bez recepty to różnego rodzaju preparaty (głównie gumy do żucia i plastry) zawierające nikotynę. Terapia ta umożliwia zaprzestanie palenia „na raty”: najpierw odstawia się papierosy i zawarte w niej substancje toksyczne, a nikotynowa terapia zastępcza przez pewien czas dostarcza nikotyny zabezpieczając przed prowadzącymi do nawrotu objawami abstynencyjnymi. W tym czasie powinny też wygasać nawyki i rytuały związane z paleniem. Potem następuje stopniowe zmniejszanie dawkowania nikotyny i jej odstawienie. Nieznane są wyniki samoleczenia za pomocą nikotynowej terapii zastępczej: nauce znane są głównie wyniki bardzo wielu programów o bardzo zróżnicowanej zawartości towarzyszących składowych oddziaływań psychospołecznych. Minimum to rzetelna informacja o zasadach i technice leczenia, a wbrew obiegowym poglądom, nie są to rzeczy bardzo proste. Przed wyborem i przepisaniem którejś z form nikotynowej terapii zastępczej war-

to zdobyć minimum dostępnej wiedzy na ten temat.^{7,8}

Rekomendując terapię bupropionem autorzy pominieli bardzo istotną informację dotyczącą przeciwwskazań do terapii tym lekiem. U części osób z uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, napadami drgawkowymi różnej etiologii oraz uzależnieniem lub nadużywaniem substancji psychoaktywnych może dochodzić do zwiększonej gotowości drgawkowej. Z tego też powodu przed rozpoczęciem kuracji bezwzględnie należy zbierać wywiad dotyczący powyższych grup zaburzeń. Należy również pamiętać, że do leczenia uzależnienia od tytoniu stosuje się inne preparaty (mniejsza dawka, przedłużone uwalnianie leku) bupropionu (Zyban) niż do leczenia depresji.

Wareniklina jest najnowszym osiągnięciem w leczeniu uzależnienia od tytoniu, a jej skuteczność przewyższa inne formy leczenia. Z tym większą przykrością przyjęto doniesienia o przypadkach różnych zaburzeń neuropsychiatrycznych,⁹ z których najbardziej istotne do wywołania myśli samobójczych. Co prawda, doniesienia te są dość nieliczne, a związek przyczynowy między leczeniem warenikliną a ich powstaniem nie jest jasny, niemniej FDA zobowiązała firmy do umieszczenia informacji o potencjalnych działaniach niepożądanych na ulotkach towarzyszących lekowi.¹⁰

W Polsce większość leków stosowanych do zapobiegania nawrotom w uzależnieniach nie jest refundowana (z wyjątkiem metadonu i Suboxone), a ich dość wysoka cena stanowi często istotną przeszkodę w farmakoterapii. Obecnie trwa procedura, której celem jest ewentualnie refundowanie warenikliny przepisanej osobom z chorobami układu oddechowego.

Na obecnym etapie nie ma farmakoterapii uzależnienia od substancji stymulujących: kokainy i amfetaminy, o naukowo dobrze udowodnionej skuteczności. W zapobieganiu nawrotom stosowano eksperymentalnie wyjątkowo dużo różnych leków, głównie „substytuujących” działanie stymulujące, ale mniej toksycznych oraz leków GABA-ergicznym w różny sposób „modulujących”, „stabilizujących” inne układy neuroprzekaznikowe. Bez powtarzalnego efektu. Podobnie przedłużają się próby

ze szczepionkami przeciwkokainowymi (także przeciwnikotynowymi). Farmakoterapia odgrywa istotną rolę w leczeniu obniżonego nastroju i napędu po odstawieniu substancji stymulujących. Ze względu na ryzyko samobójstwa warto, by lekarze rodzinni byli wyczuleni na możliwość używania stymulantów przez osoby z obniżonym nastrojem i motywowali je, a następnie kierowali do leczenia psychiatrycznego.

Omawiany artykuł może być przyczynkiem do ponownego przedyskutowania roli lekarzy rodzinnych w leczeniu, w tym farmakoterapii, osób uzależnionych.

Piśmiennictwo:

1. Habrat B: Propozycja niezbędnego minimum wiedzy o postępowaniu lekarzy niepsychiatrów w przypadkach używania substancji psychoaktywnych. *Nowa Medycyna* 2002;9:803-809.
2. De Sousa A, De Sousa A: A one year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 2004;39:528-531
3. Laaksonen E, Koski-Jännes A, Salaspuro M, et al.: A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol & Alcoholism*, 2008; 43: 53-61
4. Volpicelli J, Alterman A, Hayashida M, O'Brien C: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatr* 1992; 49: 876-880.
5. Soyka M, Kranzler HR, Berglund M, et al. and the WFSBP Task Force for Treatment Guidelines on Substance Use Disorders (Lindford-Hughes A, Belfort E, Choi IG, Frey R, Gastpar M, Heinze GM, Johnson, BA, Kosten T, Krystal J, Leher P, Lejoyeux M, Ling W, Menoza C, Musalek M, Saito T, Srisurapanont M, Ujike H, Wittchen U) Zaburzenia związane z używaniem substancji psychoaktywnych – leczenie biologiczne. Cz. 1: alkoholizm. Wytyczne World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *Medycyna Praktyczna. Psychiatria*. 2009; 2: 26-31
6. Committee on Practice Guidelines, Area and Component Liaisons: American Psychiatric Association Practice Guidelines: Treatment of patients with substance use disorders, second edition. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 4, suppl. 1.
7. Habrat B: Farmakologiczne leczenie uzależnienia od nikotyny. *Alkoholizm i Narkomania*. 1999;3 (36),349-363.
8. Habrat B: Uzależnienie od tytoniu. Postępowanie lekarskie. *Kardiologia Pol.* 2001;55:37-42.
9. Bethany A, DiPaula A, Thomas MD: Worsening psychosis induced by varenicline in a hospitalized psychiatric patient. *Pharmacotherapy*. 2009;29: 852-857.
10. Osterwell N: Chantix and Zyban to receive boxed warnings for serious neuropsychiatric symptoms. *Medscape*. *Medical News* 01.07.2009 www.medscape.com/viewarticle/705163