

Praca oryginalna
Original paper

KARINA STEINBARTH-CHMIELEWSKA, HELENA BARAN-FURGA

Klinika i farmakoterapia uzależnień od opiatów i środków psychostymulujących*Clinic and pharmacotherapy of addiction to opioids and psychostimulants*

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień, Oddział Detoksykacyjny Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

STRESZCZENIE

Przyjmowanie substancji psychoaktywnych może powodować występowanie zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania. Opiaty oraz substancje stymulujące, np. kokaina i amfetamina mają bardzo silne właściwości uzależniające. Leczenie substytucyjne agonistami receptorów opioidowych, głównie metadonem, czy leczenie antagonistami tychże receptorów naltreksonem jest dostępne w niewielu miastach Polski. W leczeniu uzależnień od substancji stymulujących brak jest dominującego postępowania, niemniej podejmuje się próby leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, normotymicznymi, czy środkami działającymi poprzez „przerwanie koła samonagradzania”, takimi jak: flupentiksol, disulfiram czy naltrekson. Efektywność farmakoterapii w zapobieganiu nawrotom w uzależnieniu od substancji stymulujących jest znikoma. W ostatnim dwudziestoleciu wzrasta zainteresowanie pacjentami, u których współwystępują zaburzenia psychiczne i używanie substancji psychoaktywnych. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że pacjenci ci krócej pozostają w leczeniu, są częściej hospitalizowani, mają więcej zachowań agresywnych i samobójczych oraz gorsze wyniki leczenia w porównaniu z chorymi z jednym rozpoznaniem.

SUMMARY

Taking psychoactive substances can cause psychiatric symptoms as well as behavioral disturbances. Opioids and psychostimulants such as cocaine and amphetamine have strong addictive potential. Substitute treatment with agonists of opioid receptors, mainly methadone, or antagonist of opioid receptors –naltrexone, is available only in few places in Poland. There are no algorithms in the treatment of substance dependence, although trials with antidepressants, mood stabilizers or with drugs acting by “disrupting the reward circuit”, such as flupenthixol, disulfiram or naltrexone have been conducted. The efficacy of the pharmacotherapy in the treatment of the relapse in addictive disturbances is minimal. In recent two decades there has been a growing interest in the patients showing comorbidity of psychiatric disorder and various substance use. Clinical observations have shown that such patients stay shorter in treatment, have more frequent hospitalizations, exhibit more aggressive and suicidal behaviour, and the results of their treatment are worse compared to the patients with only one diagnosis.

Słowa kluczowe: opiaty, środki psychostymulujące, leczenie substytucyjne**Key words:** opioids, psychostimulants, substitute treatment

Od kilkunastu lat, dla celów klinicznych odstępiono od podziałów substancji psychoaktywnych według budowy chemicznej lub mechanizmów działania. W dobie szerokiego stosowania narkotyków, wręcz ich wszechobecności kluczem do podziałów środków psychostymulujących stały się takie kryteria jak: rozpowszechnienie, zagrożenia zdrowotne i zakaźne, generowane problemy społeczne. Oba podziały środków psychostymulujących, zarówno WHO-owskie (ICD

10) jak i amerykański (DSM IV) wyodrębniają m.in. zaburzenia zachowania i zaburzenia psychiczne spowodowane używaniem opiatów, kokainy (ICD-10, 1997; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 1994). Amfetamina w DSM IV stanowi wyodrębnioną grupę, a w ICD-10 zawarta jest w „innych niż kokaina substancjach stymulujących”. Heroina, kokaina są uznawane za podstawowe narkotyki o znacznej szkodliwości. Kokaina HCL i jej odmiany

(*crack*, wolnozasadowa) mają znacznie krótszy okres działania (gwałtowne zwiększanie i zmniejszanie stężenia we krwi) niż amfetaminy i ich działanie powoduje głębszą dysregulację psychofizyczną.

Tabela 1. Podział substancji psychoaktywnych wg ICD-10 i DSM-IV

ICD-10	DSM-IV
<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Opiaty • Kanabinole • Leki uspokajające • Kokaina • Inne sub. stymulujące • Halucynogeny • Tytoń • Lotne rozpuszczalniki • Kilka substancji lub inne 	<ul style="list-style-type: none"> • Alkohol • Amfetaminy • Kofeina • Kanabis • Kokaina • Halucynogeny • Inhalanty • Nikotyna • Opioidy • Fencyklidyna • Substancje uspokajające • Anksjolityki • Inne (np. sterydy) • Używanie wielu

Zarówno opiaty jak i substancje stymulujące (w tym artykule omówione będą amfetaminy i kokaina, pominięto natomiast nikotynę i kofeinę) mają bardzo silne właściwości uzależniające, w niewielkim stopniu zależne od drogi przyjmowania. Zespół uzależnienia może rozwinąć się w krótkim czasie, nawet liczącym w tygodniach. Uzależnienie jest ciężką, przewlekłą chorobą, która przebiega pod postacią remisji i nawrotów i często doprowadza do inwalidztwa. Definicja uzależnienia wydaje się być z pozoru bardzo prosta: zaburzone są zjawiska fizjologiczne, poznawcze, behawioralne, ale w rzeczywistości jest bardzo trudna – obejmuje zaburzenia podstawowych sfer funkcjonowania człowieka. Zespół uzależnienia (wg ICD-10) jest to kompleks zjawisk fizjologicznych, poznawczych, behawioralnych, wśród których przyjmowanie substancji psychoaktywnych dominuje nad innymi zachowaniami, które miały poprzednio dla pacjenta większą wartość. Rozpoznanie uzależnienia nie stanowi zazwyczaj problemów – koniecznym jest stwierdzenie występujących co najmniej 3 objawów uzależnienia przez pewien okres czasu w ciągu ostatniego roku.

Pragnienie przyjmowania narkotyku (głód psychiczny) i „nawrót” wydają się być głównymi objawami uzależnienia odpowiedzialnymi za przebieg choroby oraz za niepowodzenia w terapii. Głód psychiczny narkotyku jest określonym stanem psychicznym, w którym dominują myśli przymusowe o przyjęciu danej substancji, uczucie dyskomfortu, niekiedy napięcia wewnętrznego, zaburzenia koncentracji uwagi. Jest to stan bezpośredniego zagrożenia przyjęcia

substancji psychoaktywnej, niezależnie od tego, czy dana osoba jest w okresie utrzymywania abstynencji od narkotyku (zagrożenie nawrotem), czy w okresie czynnego uzależnienia. „Nawrót” występuje po pewnym okresie utrzymywania abstynencji i charakteryzuje się ponownym wystąpieniem objawów uzależnienia. Objawy „nawrotu” mogą być sprowokowane „złamaniem abstynencji”, ale często występują też bez przyjęcia substancji psychoaktywnej. Patogeneza występowania „nawrotów” nie jest do końca poznana.

Wystąpienie zaburzeń psychicznych i zachowania może być konsekwencją przyjmowania środków psychostymulujących. Do najgroźniejszych powikłań zalicza się: uzależnienie, zespół abstynencyjny, zaburzenia psychotyczne, rezydualne i późnoujawiające się oraz ostre zatrucia. Stany te często wymagają leczenia farmakologicznego w połączeniu z oddziaływaniami psychologicznymi.

Tabela 2. Objawy zespołu uzależnienia

Co najmniej występowanie 3. objawów z poniższych
<ul style="list-style-type: none"> • Pragnienie, przymus, myśli natrętne • Utrata kontroli nad przyjmowaniem (ilość, częstość) • Fizjologiczne objawy zespołu abstynencyjnego • Tolerancja • Zmiana stylu życia (ubóstwo wzorów przyjmowania substancji psychoaktywnych, zaniechanie zachowań nie związanych z narkotykiem) • Ewidentnie szkodliwe następstwa i skutki

W Polsce najczęściej stosowanymi opiatami są: brązowa heroina (*brown sugar*) oraz „kompot”, który jest otrzymywany ze słomy makowej w warunkach domowych. Mimo zakazu siania maku zawierającego duże ilości morfiny, słoma jest łatwo dostępna. Inne, rzadziej używane opiaty to: „makiwara” (również otrzymywana ze słomy makowej), kodeina, biała heroina oraz petydyna, morfina, metadon i opium. Poza makiwarą i opium pozostałe opiaty/opioidy mogą być (i najczęściej są) przyjmowane dożylnie. Leki narkotyczne stosowane do substytucji zajmują szczególną pozycję na „czarnym rynku”. Dostępny nielegalnie metadon jest używany przez uzależnionych raczej do „samoleczenia” oraz w przypadku braku heroiny niż jako główny narkotyk. Amfetamina jest przyjmowana znacznie częściej niż metamfetamina i kokaina HCl. W Polsce jak dotychczas, *crack* jest stosowany rzadko. Poza *crackiem*, który jest palony, pozostałe substancje stymulujące mogą być przyjmowane różnymi drogami.

Omawiane opioidy i substancje stymulujące poprzez odmienne działanie na OUN powodują przeciwstawne w stosunku do siebie objawy, doznania,

rytuały przyjmowania. W tabeli 3. przedstawiono najważniejsze cechy różnicujące.

Tabela 3. Substancje stymulujące i opioidy: wybrane przeciwstawne objawy i działanie

Stymulanty	Opioidy
<ul style="list-style-type: none"> • Krótki czas działania • Krótkie „ciągi” • Psychozotwórcze • Pobudzające • Z. abstynencyjny – dominują objawy psychopatologiczne • Ostre zatrucie – psychoza 	<ul style="list-style-type: none"> • Znacznie dłuższy • Długie „ciągi” • Przeciwpyschotyczne • Uspokajające • Z. abstynencyjny – dominują objawy somatyczne • Ostre zatrucie – śpiączka

Cechy typowe dla poszczególnych grup środków psychostymulujących są wykorzystywane przez użytkowników do uzyskania optymalnego stanu samopoczucia. Do kokainy lub amfetaminy w celu uzyskania „wyciszenia psychicznego” lub umożliwienia snu dołączane są najczęściej (w kolejności): alkohol, leki uspokajające i nasenne (BZD), opiaty. Wraz z opiatami często przyjmowany jest w małych dawkach alkohol oraz amfetamina, kokaina jako podstawowe substancje energetyzujące. Łączenie opiatów i BZD jest stosowane w celu „wzmocnienia” i przedłużenia działania opiatów. Od lat obserwuje się narastanie tendencji używania dwóch lub kilku środków psychostymulujących. Przyjmowanie co najmniej dwóch środków zwiększa ryzyko wystąpienia uzależnienia, modyfikuje jego przebieg oraz pogarsza rokowanie.

Kokaina w grupie substancji stymulujących zajmuje „pierwsze miejsce” w liczbie generowanych problemów zarówno zdrowotnych jak i społecznych; w opiniach obiegowych jest mniej akceptowana niż amfetamina. Dominują trzy podstawowe wzorce przyjmowania, z powodu których kokaina i amfetamina są używane:

- jako używka rekreacyjno/subkulturowa,
- instrumentalnie (np. zmniejszenie wagi ciała, konieczność odrobienia zaległości w pracy, poprawa nastroju itp.),
- uzależnienia.

Kliniczne działanie kokainy i amfetamin jest podobne (zaangażowane są te same neuroprzekaźniki i struktury OUN). W początkowym okresie przyjmowania tych substancji działanie stymulujące OUN jest dla wielu ludzi bardzo atrakcyjne (Campbell i Stark, 1990; Martin i wsp., 1970). Kokaina, nazywana również „białą damą”, powoduje „euforię, której nie można zaspokoić”; stąd często użytkownicy zużywając w krótkim czasie cały zapas kokainy osiągają niebezpieczny stan psychofizyczny, będący

na granicy przedawkowania i psychozy. Granica pomiędzy działaniem stymulującym a psychozomimetycznym jest płynna (Wyatt i Ziedonis, 1998). Do efektów pożądanых zalicza się: zniesienie uczucia zmęczenia; dobre samopoczucie ze wzmoczoną samooceną, pewnością siebie; przyspieszenie toku myślenia przy zachowanej dobrej koncentracji uwagi i kojarzenia, inicjatywy, poczucie wydolności fizycznej i psychicznej (tylko do określonej granicy); potrzebę kontaktów emocjonalnych; podniecenie seksualne; zmniejszenie łaknienia i potrzeby snu oraz lęku społecznego (King i Ellinwood, 1992). Zazwyczaj do efektów niepożądanych włączane są zachowania stereotypowe – ruchy przymusowe, wyostrenie spostrzegania (gotowość do iluzji), działanie psychozo- i depresjogenne oraz zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego (zwiększenie ciśnienia krwi, tachykardia, tachypnoe) i mięśniowego (wytrzeszcz gałek ocznych z powodu skurczu mięśni poruszających gałki) (Fischman i wsp., 1985). W trakcie rekreacyjnego przyjmowania kokainy, amfetamin, po przeminięciu ich działania stymulującego zazwyczaj obserwuje się stan (często określany przez użytkowników „zejściem”) wielogodzinnego osłabienia, przygnębienia, niepokoju i bezsenności (Watson i wsp., 1972). Objawy te na ogół są słabo nasilone i nie zniechęcają przed kolejnym eksperymentowaniem z narkotykiem.

Amfetamina i jej pochodne znajdują częstsze zastosowanie w medycynie (ADHD, narkolepsja) niż kokaina (znieczulenie miejscowe w okulistyce i laryngologii). Kokaina jest w Polsce bardzo rzadko używana przez dzieci, częściej przez młodzież i to w połączeniu z alkoholem; popularniejsze jest przyjmowanie amfetaminy i metamfetaminy, ponieważ mają one „pozycję substancji ułatwiających naukę”.

Rycina 1.



Przewlekłe przyjmowanie omawianych substancji stymulujących powoduje występowanie zaburzeń:

- objawy psychotyczne: urojenia prześladowcze, omamy wzrokowe i słuchowe, niekiedy czuciowe, np. uczucie poruszających się robaków pod skórą (rycina 1.),
- zaburzenia nastroju (autoagresja i agresja), drażliwość, zespół depresyjny (Weddington i wsp., 1990),
- zaburzenia snu,
- wyniszczenie,
- stereotypie ruchowe.

W zespołach depresjach poamfetaminowych czy pokokainowych zaburzenia neuroprzeżywalności są zbliżone do spotykanych w innych zespołach depresyjnych (Dackis i Gold, 1985). Nasilenie depresji jest zależne od wielkości przyjmowanych dawek amfetaminy czy kokainy i czasu ich przyjmowania (Little i wsp. 1996).

Do powikłań somatycznych u uzależnionych zazwyczaj dochodzi po kilkumiesięcznym okresie regularnego przyjmowania substancji stymulujących. Zaburzenia ze strony układu krążenia, głównie rytmu serca i nadciśnienie, przewlekły skurcz naczyń krwionośnych i uszkodzenie płytek krwi przyspieszają rozwój miażdżycy tętnic wieńcowych i mogą prowokować powstawanie zawałów mięśnia sercowego oraz niedokrwienne i krwotoczne udary mózgowych. Przy stosowaniu dużych dawek kokainy lub metamfetaminy mogą wystąpić napady drgawkowe (uogólnione bez zaznaczonego początku), drżenia mięśniowe, stereotypie ruchowe, ataksja oraz bóle głowy. U palaczy kokainy i *cracku*, przyjmujących donosowo, zaburzenia ze strony układu oddechowego rozwijają się już po kilkutygodniowych ciągach: dominuje kaszel, bóle w klatce piersiowej, duszność. Powikłania odną samostną lub aseptyczną martwicą przegrody nosowej nie należą do rzadkości. Przyjmowanie kokainy/amfetaminy w okresie ciąży jest obciążone zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad rozwojowych płodu oraz poronieniem lub porodem przedwczesnym. Działanie kokainy i amfetamin na płód jest podobne jak u matki. Powodują one zwiększenie ciśnienia krwi oraz przyspieszenie tętna. U ciężarnej powodują skurcze macicy matki. Płód metabolizuje kokainę do norkokainy, która ma również właściwości stymulujące. Powoduje to wydłużenie czasu działania narkotyku. Występowanie krwawień wewnątrzmożgowych u noworodków jest dość częste.

Zagrożenie powyższymi powikłaniami, zarówno psychicznymi jak i somatycznymi praktycznie utrzymuje się przez okres czynnego używania substancji stymulujących. Rozwój tolerancji na stymulanty jest

nierównomierny: szybko zwiększa się tolerancja na działanie euforyczne, anorektyczne i zaburzenia snu, ale znacznie wolniej na działanie na układ krążeniowo-naczyniowy. Nie rozwija się tolerancja w zakresie psychotycznego i drgawkotwórczego działania amfetamin i kokainy.

Opiaty/opioidy zaliczane są do substancji o dużym potencjale uzależniającego, powodują szybkie narastanie tolerancji i uzależnienie. Zazwyczaj pierwszorazowe przyjęcie opiatów nie jest związane z iniekcjami, preferowane jest palenie (np. heroina) lub droga doustna (np. makiwara, tramal). Używanie opiatów w europejskiej kulturze nie jest akceptowane, nawet przez zwolenników legalizacji konopi. Do podstawowych objawów spowodowanych przyjęciem opiatów/opioidów należą: euforia, błogostan, uspokojenie i spowolnienie psychoruchowe, zmniejszenie uczucia głodu, potrzeb seksualnych, subiektywne odczuwanie ciepła. Z objawów somatycznych stwierdza się zmniejszenie: odczuwania bólu, reaktywności ośrodka kaszlu, wydzielania soków żołądkowych, perystaltyki jelit, obniżenie ciśnienia tętniczego, bradykardię, bradypnoe, zwężenie źrenic i osłabienie ich reakcji na światło (Baran-Furga i Chmielewska, 1997).

Inicjacja przyjmowania heroiny dotyczy zazwyczaj okresu późnego dzieciństwa i adolescencji. Jest to bardzo trudny okres w życiu człowieka, szczególnie narażony na wszelkiego typu niebezpieczeństwa. Przyjmowanie w tym okresie środków psychostymulujących powoduje nie tylko somatyczne szkody zdrowotne, ale także prowadzi do zaburzeń w zakresie rozwoju osobowości, tworzeniu wzorców zachowań oraz zakłóca procesy edukacyjne. W czasie rozwoju uzależnienia odczuwanie euforii zmniejsza się, ale utrzymuje się poczucie spokoju oraz zubożenie na przykre odczucia i problemy. Rozwój tolerancji wymusza coraz większe dawki dobowe narkotyku. Zdobywanie narkotyku i bycie pod jego wpływem determinuje styl życia uzależnionych i ich zdrowie. Załamanie linii życiowej następuje prawie u wszystkich uzależnionych. Mitem jest, że można przyjmować narkotyki w sposób kontrolowany.

Do podstawowych skutków uzależnienia m.in. od opiatów zalicza się:

- przedawkowania, zatrucia,
- powikłania związane z przyjmowaniem dożylnym (zakażenia wirusowe HIV1, HIV2, HBV, HCV, HDV, posocznica, zapalenie i ropnie płuc, zapalenie wsierdza, ropnie skóry, zapalenie szpiku kostnego, zakrzepowe zapalenie żył),
- deficyty w zakresie kształtowania się osobowości, zmiany osobowości,
- zachowania sprzeczne z dobrymi obyczajami (prostytycja),

- zwiększenie zachorowalności wśród noworodków (zespoły abstynencyjne, zakażenia przenoszone drogą wszczepienną) oraz sieroctwo,
- powodowanie konfliktów z prawem.

Wyjątkową sytuacją jest fakt przyjmowania środków psychostymulujących przez ciężarne. Używaniu nielegalnych substancji towarzyszą niedożywienie, nieregularny tryb życia, choroby wszczepienne. Wszystkie te czynniki niekorzystnie wpływają na rozwój płodu, zwiększają ryzyko poronienia, niewczesnego, przedwczesnego porodu. Nie potwierdzono teratogennego działania opiatów, jednak w niektórych badaniach wykazano cechy niedojrzałości i małą wagę urodzeniową noworodków matek czynnie przyjmujących opiaty, również u leczonych substytucyjnie metadonem.

Tabela 4. Objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego

Objawy obiektywne	Objawy subiektywne
<ul style="list-style-type: none"> • rozszerzenie źrenic • wzrost RR, tętna, temp. • piloerekcja • wysięk z nosa • łzawienie, poty • kichanie • biegunka, wymioty • zaburzenia snu 	<ul style="list-style-type: none"> • pragnienie narkotyku • bóle stawowo-mięśniowe • dreszcze • nudności • bóle, skurcze żołądka • drażliwość • osłabienie

Uzależnieniu towarzyszy występowanie zespołu abstynencyjnego (odstawienego). Zespół abstynencyjny jest to grupa objawów somatycznych i psychopatologicznych występujących po całkowitym lub częściowym odstawieniu środków psychostymulujących przyjmowanych systematycznie, zwykle przewlekłe (np. przy codziennym przyjmowaniu opiatów przez miesiąc mogą już wystąpić objawy zespołu abstynencyjnego) (ICD-10). Objawy zespołu są charakterystyczne dla danej substancji psychostymulującej, a jego przebieg jest ograniczony w czasie. Nasilenie objawów zespołu abstynencyjnego zależy od częstości przyjmowania i wielkości dobowej dawki narkotyku w okresie ostatnich 3–4 tygodni. Z klinicznego punktu widzenia jest istotne, że nasilenie zespołu abstynencyjnego jest w małym stopniu związane z czasem trwania poprzedzającego go ciągu przyjmowania substancji psychoaktywnej. Przebieg zespołu cechuje się swoistą dynamiką: rozwija się w określonym czasie zależnym od: okresu półtrwania danej substancji psychoaktywnej, stanu somatycznego i psychicznego osoby uzależnionej oraz celu dla którego był przyjmowany narkotyk (Jaffe, 1990). Szczyt nasilenia objawów abstynencyjnych dla opiatów występuje w 2.–5. dobie, dla substancji stymulujących w 3.–7. Do

10 dni utrzymują się objawy ostrej fazy opioidowego zespołu abstynencyjnego, do 3–4 tygodni dla kokainy czy amfetaminy. Opioidowy zespół abstynencyjny może wystąpić również po lekach działających antagonistycznie lub ago-antagonistycznie w stosunku do receptorów opioidowych, np. po naloksonie, który stosuje się w ostrym zatruciu narkotykami lub w celach diagnostycznych; po podaniu naltreksonu lub buprenorfiny przy zbyt wczesnym rozpoczęciu leczenia uzależnienia (Walsch i wsp., 1995).

Uważa się, że w zdecydowanej większości przypadków niepowikłany opioidowy zespół abstynencyjny nie stanowi zagrożenia dla życia (Farrell, 1994; Jasinski i wsp., 1985) Objawy opioidowego zespołu abstynencyjnego najczęściej opisywane są jako grypopodobne o nasileniu umiarkowanym, rzadko ciężkim. Wg Gosso i wsp. (1987) objawy tego zespołu są zazwyczaj „obiektywnie średnio nasilone, natomiast subiektywnie przebiegają ciężko”. Osoby o dłuższym trwającym uzależnieniu, zazwyczaj lepiej znoszą stan abstynencyjny niż osoby uzależnione od niedawna.

Neonatalny opioidowy zespół abstynencyjny (ziewanie, osłabienie apetytu, niepokój, drżenia mięśniowe, drgawki, wymioty, biegunka, płacz) pojawia się w ciągu pierwszych 4 dni po porodzie. Faza ostra zespołu utrzymuje się do około tygodnia, po czym objawy stopniowo wycofują się w ciągu 6 tygodni, rzadko w ciągu kilku miesięcy. U ciężarnych leczonych substytucyjnie metadonem, przy dawkach poniżej 20 mg na dobę praktycznie nie występują objawy odstawienne, przy dawkach większych występują u 50%-60% noworodków (Finnegan i wsp., 1991).

Zespół abstynencyjny spowodowany przyjmowaniem kokainy i amfetaminy ma bardzo podobny przebieg (Schuckit, 1994). Uważa się, że nasilenie objawów w ostrej fazie zespołu po kokainie jest cięższe niż po amfetaminie (Watson i wsp., 1972). Do podstawowych objawów odstawienych zalicza się:

- w pierwszych dniach nadmierną senność, w kolejnych – skrócenie czasu snu,
- znaczne obniżenie nastroju, uczucie smutku, niekiedy myśli samobójcze,
- spowolnienie psychoruchowe,
- uczucie krańcowego zmęczenia, apatii
- anhedonię,
- małomówność,
- zwiększenie apetytu – w początkowym okresie zespołu.

Tak jak każdy zespół abstynencyjny, również odstawienie omawianych substancji stymulujących przebiega według określonego schematu. Pierwsze objawy pojawiają się zazwyczaj po istotnym (indywidualnym osobniczo) obniżeniu poziomu narkotyku we krwi.

Kolejno następują:

- faza nadmiernej senności ze zwiększeniem łaknienia, silnym głodem psychicznym narkotyku, apatią, krańcowym wyczerpaniem. Faza ta trwa do kilku (kilkunastu) dni,
- następnie w obrazie klinicznym zaczynają dominować objawy depresyjne.

Często objawy depresyjne układają się w triadę: obniżenie nastroju, anhedonia, skrócenie czasu snu i zazwyczaj mijają w ciągu miesiąca (rzadziej w ciągu kilku miesięcy). Nasilenie obniżenia nastroju jest porównywalne do nastroju w dużej depresji: myśli samobójcze i ich realizacja nie należą do rzadkości. Cechą charakterystyczną jest częsta, nawet np. obserwowana w ciągu godzin zmiana ujemnego nastroju; rozpacz, drażliwość, smutek, gniewliwość (Gawin, 1991).

U noworodków urodzonych z matek przyjmujących w ostatnim okresie ciąży kokainę występują objawy: drżenia mięśniowe, zwiększenie napięcia mięśniowego, kichanie, przyspieszenie oddechu, biegunka. Dolegliwości te pojawiają się półtorej doby po porodzie, osiągają szczyt w trzeciej dobie, całkowicie ustępują w ciągu tygodnia. Do tej pory nie jest rozstrzygnięte, czy opisywane u noworodków objawy są objawami zespołu abstynencyjnego, zatrucia lub innego zespołu chorobowego.

W Polsce nie ma standardów leczenia detoksykacyjnego. Znaczenie terminu „detoksykacja” jest znacznie szersze niż w toksykologii, ponieważ obejmuje nie tylko usunięcie substancji toksycznych z organizmu, ale przede wszystkim łagodzenie objawów abstynencyjnych, leczenie chorób spowodowanych przyjmowaniem substancji psychostymulujących, motywowanie do kontynuowania leczenia, edukację w zakresie problemów zdrowotnych związanych z uzależnieniem (Kleber, 1994). Detoksykacja bywa „fazą wstępną” do rozpoczęcia terapii uzależnienia. Wbrew rozpowszechnionym opiniom nie ma danych, aby sądzić, że przebycie detoksykacji zmniejsza ryzyko nawrotu uzależnienia (Mattick i Hall, 1996). Do leczenia objawów opioidowego zespołu abstynencyjnego rekomendowane są cztery rodzaje postępowania farmakologicznego:

1. leczenie agonistami receptora α_2 -adrenergicznego (klonidyna, lofeksydyna),
2. leczenie agonistą receptorów opioidowych (metadon),
3. leczenie ago-antagonistą receptorów opioidowych (buprenorfina),
4. leczenie objawowe polegające na stosowaniu leków łagodzących poszczególne objawy psychopatologiczne (np. benzodiazepinowe leki anksjolityczne o średnim lub długim okresie półtrwania, niekiedy leki przeciwdepresyjne o profilu przeciwłękowym

i uspokajającym, rzadziej neuroleptyki) oraz objawy somatyczne (nienarkotyczne leki przeciwbólowe, przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe i, w razie potrzeby, nawadnianie paranteralne).

Wydaje się, że efektywność leczenia detoksykacyjnego (jeżeli za miarę efektywności przyjmie się odsetek kończących dany typ leczenia, nasilenie objawów abstynencyjnych) przy stosowaniu metadonu jest porównywalna ze stosowaniem klonidyny, mniejsza przy leczeniu buprenorfiną i najmniejsza w leczeniu objawowym.

W latach 90. nastąpił okres ponownego zainteresowania naltreksonem w związku z rozwojem technik detoksykacyjnych (*rapid opioid detoxification* – ROD, *ultrarapid opioid detoxification* – UROD) mających na celu skrócenie czasu trwania opioidowego zespołu abstynencyjnego (prowokacja zespołu abstynencyjnego antagonistami opioidowymi oraz jego agresywne leczenie bardzo dużymi dawkami m.in. klonidyny i benzodiazepin) oraz profilaktykę nawrotów za pomocą „ustawienia” na naltreksonie (Brewer i wsp., 1998; O'Connor i Kosten, 1998; Vin-ing, 1988).

Kolejne badania wykazały, że po okresie 1 miesiąca podtrzymującego stosowania naltreksonu liczba nawrotów była zbliżona do liczby nawrotów u osób detoksykowanych tradycyjnie. Aktualnie ROD i UROD nie należą do leczenia standardowego.

Wiele osób uzależnionych od kokainy samoistnie przerywa kilkudniowe „ciągi” i stan ich nie wymaga interwencji farmakologicznej. W zespołach abstynencyjnych po odstawieniu dużych dobowych dawek kokainy interwencja farmakologiczna zazwyczaj jest potrzebna (Schuster i Kuhar, 1996). Nie ma opracowanych standardów postępowania detoksykacyjnego. W tabeli 5. przedstawiono leki stosowane w leczeniu zespołu odstawienia kokainy.

Tabela 5. Farmakoterapia zespołu po odstawieniu stymulantów

Brak standardów, zazwyczaj stosuje się:

- Benzodiazepiny
- Leki przeciwdepresyjne: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), obecnie częściej selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SSRR)
- Leki przeciwłękowe
- Leki normotymiczne (bez soli litu)
- Neuroleptyki o działaniu przeciwdepresyjnym
- Bromokryptyna, amantadyna

Tak jak leczenie zespołów abstynencyjnych nie stwarza obecnie większych problemów, to zapobieganie nawrotom uzależnienia nadal pozostawia wiele

do zyczenia. Oferta farmakoterapii w uzależnieniu od opiatów jest bogatsza niż w przypadku uzależnienia od kokainy, amfetaminy. Leczenie uzależnienia od opiatów oparte jest o stosowanie:

1. ago-, ago-antagonistów receptorów opioidowych (metadon, lewo- α -acetylmefetadon, kodeina, morfina SR, buprenorfina, eksperymentalnie heroina),

2. antagonistów receptorów opioidowych (naltrekson, znacznie rzadziej nalmafen).

Leczenie substytucyjne metadonem jest najpowszechniej stosowane i ma już 50-letnią tradycję (Kreek, 2000). Bazą tego leczenia jest wykorzystanie pozytywnych właściwości farmakodynamicznych metadonu (np. długi okres biologicznego półtrwania do 36 godz.), krzyżowa tolerancja z innymi opioidami i blokowanie ich euforyzującego działania, minimalny rozwój tolerancji) i „podstawienie” go w miejsce przyjmowanych innych narkotyków. Niezbędnymi kryteriami do leczenia metadonem jest: udokumentowane uzależnienie opioidowe oraz świadoma zgoda na leczenie. Z zasady poszczególne kraje określają pozostałe kryteria w zależności od polityki zdrowotnej państwa. Jednym z warunków prawidłowego leczenia substytucyjnego jest określenie indywidualnej dobowej dawki podtrzymującej (Kreek, 1990). Dawka lecznicza powinna chronić pacjenta przez 24 godziny przed objawami zespołu abstynencyjnego, w tym przed głodem psychicznym. Rekomendowana dawka dobowe metadonu waha się pomiędzy 80 a 100 mg metadonu. Efektywność leczenia metadonem jest dość dobrze udokumentowana: przez rok pozostaje w leczeniu średnio 25%–80% leczonych, przez 10 lat 5%–20%. Zwiększenie efektywności następuje w programach z poradnictwem psychiatrycznym, ogólnomedycznym oraz oddziaływaniami psychologicznymi (Ball i Ross, 1991). W latach 80. wraz z rosnącym zagrożeniem rozprzestrzeniania się zakażeń wszczepiennych (HIV, HCV) i rozwojem polityki „minimalizacji szkód zdrowotnych i społecznych związanych z narkomanią”, leczenie substytucyjne w wielu krajach stało się podstawą oddziaływań w uzależnieniu od opiatów: w Europie Zachodniej leczonych przewlekłe metadonem jest około 300.000 osób, w USA ponad 200.000, w Australii ponad 30.000 (Kreek, 1999). W Polsce programy metadonowe są trudno dostępne (ok. 700 pacjentów w 2005 r.). Bezpośrednimi korzyściami dla pacjentów, u których zastosowano substytucję metadonem są: zmniejszenie umieralności (głównie z powodu tzw. „przedawkowań”), poprawa stanu psychicznego (m.in. stabilizacja nastroju) i somatycznego, zmniejszenie ryzyka infekcji chorobami wszczepiennymi, uzyskanie niezależności od handlarzy narkotyków i zagwarantowanie zgodnego z prawem dostępu do narkotyku, uzależnienie od jednego leku, poprawa

jakości życia, poprawa w funkcjonowaniu w różnych rolach społecznych, zmniejszenie liczby zachowań sprzecznych z prawem. Sytuacja ta otwiera drogę do prowadzenia oddziaływań psychologicznych, edukacyjnych, socjalnych. Zazwyczaj leczenie tego typu odbywa się przez wiele miesięcy i lat, bez wyznaczania barier czasowych (*maintenance treatment*). Mimo wieloletniej tradycji i ewidentnych korzyści leczenia substytucyjnego metoda ta ciągle budzi kontrowersje. Stawiane zarzuty pod adresem programów substytucyjnych to: nieetyczność podtrzymywania w uzależnieniu, kupowanie spokoju społecznego za narkotyki, konkurencyjność wobec programów *drug free*.

Buprenorfina jest drugim najczęściej stosowanym lekiem w programach substytucyjnych. Podkreśla się, że jest to lek bezpieczniejszy niż metadon, ponieważ ma słabszy potencjał uzależniający, powoduje mniejsze niebezpieczeństwo ostrego zatrucia (w większych dawkach buprenorfina działa antagonistycznie (Bickel i Amass, 1995) i powoduje mniej objawów niepożądanych (Lange i wsp., 1990). W ostatnich latach duże nadzieje wiąże się z opracowaną formą buprenorfiny połączonej w naloksonem w stosunku 4:1, w celu uniemożliwienia stosowania jej dożylnie (Stoller i wsp., 2001).

Przeciwnym leczeniem do substytucji metadonem jest stosowanie antagonistów receptorów opioidowych. Naltrekson jest lekiem „niekontrowersyjnym” z punktu widzenia opinii publicznej: nie jest narkotykiem i blokuje działanie opioidów (Kleber i Kosten, 1984). Dla pacjentów uzależnionych od opiatów naltrekson jest formą zabezpieczenia, ochroną przed konsekwencjami ich przyjęcia. Bardziej pomaga umotywowanym pacjentom utrzymać abstynencję niż redukuje głód psychiczny narkotyku. Antagoniści opioidowi są użyteczni w zapobieganiu nawrotom, ale nie zwiększają motywacji do utrzymania abstynencji (Carroll i wsp., 2001). I dlatego tak ważnym jest stosowanie naltreksonu i nalmafenu wraz z oddziaływaniami psychologicznymi.

Przeciwwskazania do leczenia naltreksonem zostały wymienione w tabeli 6.

Tabela 6. Przeciwwskazania do przewlekłego leczenia naltreksonem

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Aktualne przyjmowanie opioidów • Zespół abstynencyjny • Ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby • Niewydolność nerek • Współwystępowanie depresji lub innych chorób psychicznych • Ciąża, karmienie piersią • U adolescentów? (niejednoznaczne dane) |
|---|

Dawka dobową 50 mg naltreksonu powoduje zablokowanie 80% receptorów opioidowych na 72 godz. (Judspn i wsp., 1981). Rozpoczęcie leczenia antagonistą powinno nastąpić nie wcześniej niż 5 dni po ostatniej dawce heroiny, 10 dni po ostatniej dawce metadonu. Jest to bardzo istotne, ponieważ powodowanie wystąpienia objawów abstynencyjnych naraża go na dyskomfort oraz może zniechęcić do leczenia. Dobowe dawkowanie 25–50 mg jest zalecane dla osób uzależnionych od opiatów i pijących alkohol; dla utrzymujących całkowitą abstynencję zazwyczaj stosowany jest w dawkach jednorazowych 3 razy w tygodniu (100 mg – 100 mg – 150 mg). Skuteczność naltreksonu jest ograniczona. Niewielu chorych akceptuje to leczenie, a wśród podejmujących tę formę leczenia odnotowuje się duże odsetki jego przerywania (Resnick i wsp., 1979). Lepsze wyniki osiągają wybrane grupy chorych:

- urzędnicy biznesu: 64% abstynentów po 12–18 miesiącach leczenia,
- lekarze: 74% abstynentów po 12 miesiącach (Washton i wsp., 1984).

W USA zapobieganie nawrotom u uzależnionych od opiatów przy zastosowaniu naltreksonu ma co najmniej 40-letnią tradycję; w Polsce lek został zarejestrowany w 2005 r., ale nadal jest trudno dostępny. Stosowana praktyka leczenia naltreksonem w ostatnich latach wskazuje na konieczność ustalenia standardów postępowania. W ostatnich latach prowadzone są badania na formach *depot* tego leku.

W zapobieganiu nawrotom przyjmowania kokainy, amfetaminy, w ramach koncepcji samoleczenia współwystępujących zaburzeń, stosowano w dawkach terapeutycznych (bez preferencji jednych leków na drugimi) większość znanych leków przeciwdepresyjnych: TLPD, SSRI, trazadon, selegilina i bupropion oraz leków normotymicznych: karbamazepina, lit i walproinian (Brady i wsp., 2002; Dansky i Brondino, 2002; Gawin, 1988; Schuckit, 1994; Simpson i wsp., 1999). Innym założeniem jest podjęcie farmakoterapii nastawionej na „przerwanie” błędnego koła mechanizmów samonagradzania. Stosowano następujące leki: flupentiksol, disulfiram, naltrekson. W ostatnim czasie wiąże się pewne nadzieje ze szczepionką przeciw kokainie. Trzeci kierunek postępowania to „częściowa substytucja” kokainy i amfetaminy takimi lekami jak: bromokryptyna, amantadyna, bupropion, wonokseryna (GBR 12 909) oraz dawniej częściej stosowany piracetam. W nielicznych krajach, nadal w ramach badań eksperymentalnych stosowane są programy oparte o „prawdziwą substytucję” kokainą czy deksamfetaminą. W leczeniu uzależnień od omawianych substancji stymulujących jest podej-

mowane wiele badań naukowych. Leczenie tego typu uzależnienia jest niezadawalające z powodu małej efektywności.

Zainteresowanie pacjentami, u których współwystępują zaburzenia psychiczne i używanie substancji psychoaktywnych (tzw. pacjenci z „podwójnym rozpoznaniem”, DD) wynika z powodu zwiększenia się liczby omawianej grupy i trudności w jej leczeniu. Od kilkunastu lat zwiększa się rekreacyjne, towarzyskie i eksperymentalne używanie narkotyków. Psychoaktywne właściwości przyjmowanych substancji często „nakładają się” na objawy choroby psychicznej lub ją precypitują. Z uzależnieniem/szkodliwym używaniem narkotyków najczęściej współwystępują następujące choroby/zaburzenia psychiczne: epizody depresyjne, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości, zaburzenia odżywiania się, psychozy schizotypowe, schizofrenia oraz zespoły organiczne. Brak jest danych dotyczących rozpowszechnienia DD wśród Polaków. Dane statystyczne obrazujące to zagadnienie dotyczą głównie USA i krajów Europy Zachodniej. Przyjmowanie substancji psychoaktywnych przez osoby z zaburzeniami/chorobami psychicznymi jest częstsze niż w generalnej populacji. Ocenia się szacunkowo, że w ciągu życia 6,1% populacji ogólnej przyjmuje okresowo narkotyki (Regier i wsp., 1990). Natomiast 47% chorych z rozpoznaniem schizofrenii sięga po narkotyki, 32% z chorobą afektywną, 24% z zaburzeniami lękowymi. Przeprowadzone badania wśród uzależnionych dowodzą, że 50–80 % okresowo prezentuje zaburzenia psychiczne (Baran-Furga i Chmielewska, 1997). I tak u przyjmujących:

1. opiaty – stwierdza się występowanie osobowości dyssocjalnej u 50%; stany depresyjne u 12% do 62%,
2. kokainę – stany psychotyczne występują u 76%; stany depresyjne u 50%.

W grupie osób uzależnionych od opiatów odnotowuje się znaczny odsetek pacjentów z rozpoznaniem osobowości dyssocjalnej lub typu *borderline*. Cechą charakterystyczną omawianej grupy jest inicjacja narkotyczna w wieku młodzieńczym oraz oporność na leczenie (Skodol i wsp., 1999). Ta grupa osób stanowi trzon leczonych w oddziałach detoksykacyjnych, rehabilitacyjnych, programach metadonowych. Wydaje się, że u tych pacjentów zbyt pochopnie rozpoznawana jest osobowość dyssocjalna. Pacjenci, u których rozpoznawano zaburzenia osobowości w okresie przyjmowania narkotyków, w okresie długoterminowej abstynencji nie spełniali kryteriów osobowości dyssocjalnej (Dulit i wsp., 1990). Stosunkowo dobrze opracowane są badania dotyczące współwystępowania zaburzeń afektywnych i uzależnienia od opiatów.

Zaburzenia depresyjne o różnym nasileniu występują u 12% przewlekle zażywających heroinę (Rich i wsp., 1989), u 17% leczonych metadonem (Chatam i wsp., 1995), u 30% pozostających w programach *drug free* (Clerici i wsp., 1987); myśli samobójcze miewa 30–75% pacjentów (Rossow i Lauritzen, 2001); próby samobójcze są 10-krotnie częstsze niż w generalnej populacji i prawie w 70% dotyczą ludzi młodych do 30 roku życia (Rich i wsp., 1987).

Wśród pacjentów z DD szczególną uwagę poświęca się chorym z objawami psychotycznymi. Współwystępowanie schizofrenii/choroby schizoafektywnej i uzależnienia od opiatów oceniane jest w granicach 0,2% do 5% (Maremmani i wsp., 2003). Opiaty/opioidy są rzadko wybierane przez osoby chore na schizofrenię, które preferują alkohol, substancje stymulujące (Marsden i wsp., 2000). Działanie psychotropowe kokainy lub amfetaminy, szczególnie przy przewlekłym używaniu tych substancji, w sposób istotny utrudnia właściwe rozpoznanie (a co za tym idzie właściwe leczenie) pacjentów chorych na schizofrenię/psychozy schizofrenopodobne. Przewlekle stany psychotyczne spowodowane używaniem substancji stymulujących podobne są do objawów zespołu paranoidalnego: występują urojenia prześladowcze, omamy (wszelkiego typu), nasilony lęk, zazwyczaj obniżony nastrój oraz zachowania stereotypowe i impulsywne. Obserwacje kliniczne potwierdzają, że pacjenci z DD krócej pozostają w leczeniu, są częściej hospitalizowani, mają więcej zachowań agresywnych i samobójczych oraz gorsze wyniki po leczeniu w porównaniu z chorymi na jedną chorobę.

PIŚMIENNICTWO

- Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1991.
- Baran-Furga H, Chmielewska K. Uzależnienia – obraz kliniczny i leczenie. Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 1997.
- Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: a review. *Exp Clin Psychopharmacology* 1995; 3: 477–489
- Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, Randall CL, Dansky B, Simpson K, Dansky BS, Brondino M. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacology* 2002; 10(3): 276–285.
- Brewer C, Rezae H, Bailey C. Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48–72 hours with minimal drop-out, using a modification of the naltrexone-clonidine technique. *Brit J Psychiatry* 1988; 153: 340–343.
- Campbell BK, Stark JM. Psychopathology and personality characteristics in different forms of substance abuse. *Int J Addictions* 1990; 25: 1467–1474.
- Carroll KM, Ball SA, Nick C, O'Connor PG, Egan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J, Rounsaville BJ. Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence – efficacy of contingency management and significant other involvement. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 755–761.
- Chatam LR, Knight K, Simpson DD. Suicidality in a sample of methadone maintenance clients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995; 21: 345–361.
- Clerici M, Capitanio C, Garini R, Carta I. Tossicodipendenza ed interventi psicoterapeutici; Il profilo psicopatologico del tossicodipendente da eroina. *Archivio di Psicologia, Neurologia e Psichiatria* 1987; 48: 546–559.
- Dackis CA, Gold MS. New concepts in cocaine addiction: The dopamine depletion hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 469–477.
- Dansky BS, Brondino M. Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder. *Exp Clin Psychopharmacology* 2002; 10: 276–285.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. American Psychiatric Association, 1994.
- Dulit RA, Fyer MR, Haas GL, Sullivan T, Frances AJ. Substance use in borderline personality disorder. *Psychiatry* 1990; 147: 1002–1004.
- Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction* 1994; 89: 1471–1475.
- Finnegan LP, Hagan TA, Kaltenbach K. Opioid dependence: Scientific foundations of clinical practice. W: *Pregnancy and Substance Abuse: Perspectives and Directions*. Proc NY Acad Med 1991; 67: 223–239.
- Fischman MW, Schuster C, Javadi J, Hatano Y, Davis J. Acute tolerance development to the cardiovascular and subjective effects of cocaine. *J Pharmacol Exp Therap* 1985; 235: 677–682.
- Gawin FH. Chronic neuropharmacology of cocaine: progress in pharmacotherapy. *J Clin Psychiatry* 1988; 49: 11–16.
- Gawin FH. Cocaine addiction: psychology and neurophysiology. *Science* 1991; 251: 1580–1586.
- Gossop M, Bradley B, Phillips GT. An investigation of withdrawal symptoms shown by opiate addicts during and subsequent to a 21 day in-patient methadone detoxification procedure. *Addict Behav* 1987; 12: 1–2.
- Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse. W: *Goodman and Goodman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. (red.), Pergamon, NY, 1990; 522–573.
- Jasinski DR, Johnson RE, Kocher TR. Clonidine in morphine withdrawal: differential effects on signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 1063–1066.
- Judson BA, Camey TM, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy and safety in a double blind dosage comparison. *Drug Alcohol Depend* 1981; 7: 325–346.
- King GR, Ellinwood EH. Amphetamines and other stimulants. W: *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RD (red.), Williams & Wilkins, Baltimore 1992; 247–270.
- Klasyfikacja Zaburzeń Psychiczych i Zaburzeń Zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne "Vesalius". Instytut Psychiatrii i Neurologii Kraków – Warszawa, 1997.
- Kleber HD. Opioids detoxification. W: *Textbook of Substance Abuse Treatment*. Galanter M, Kleber HD (red.), American Psychiatric Press. Washington DC, 1994; 191–208.
- Kleber HD, Kosten TR. Naltrexone induction: Psychologic and pharmacologic strategies. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 29–38.
- Kreek MJ. Drug interactions in humans related to drug abuse and its treatment. *Modern Meth Pharmacology* 1990; 6: 265–282.
- Kreek MJ. Historique de nos premieres etudes cliniques, du reseau de recherche clinique et des centres de formation. *THS La Revue*, 1999; 2: 17–21.
- Kreek MJ. Methadon – related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and

- neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann NY Acad Sci* 2000; 909: 186–216.
30. Lange WR, Fudala PJ, Dax EM, Johnson RE. Safety and side effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug Alc Depend* 1990; 26: 19–28.
 31. Little KY, Patel UN, Clark TB, Butts JD. Alteration of brain dopamine and serotonin levels in cocaine users: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1216–1218.
 32. Maremmani I, Pacini M, Lovrecic M, Lubrano S, Perugi G. Agonist Opioid Maintenance –Usefulness in Treatment of Comorbid Psychiatric Diseases. W: *Maintenance Treatment of Heroin Addiction*. Waal H, Haga E (red.), Cappelen Forlag Oslo 2003, 221–227.
 33. Marsden J, Gossop M, Stewart D, Rolfe A, Farrell M. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. *Brit J Psychiatry* 2000; 176: 285–289.
 34. Martin WR, Sloan JW, Sapiro JD, Jasinski DR. Psychological, subjective and behavioural effects of amphetamine, methamphetamine, ephedrine, phenmetrazine and methylphenidate in man. *Clin Pharmacol Ther* 1970; 12: 245–258.
 35. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective? *Lancet* 1996; 347: 97–100.
 36. O'Connor PG, Kosten TR. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. *JAMA* 1998; 279: 229–234.
 37. Regier DA, Farmer ME, Rae DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990; 264: 2511–2518.
 38. Resnick R, Schuyten-Resnick E, Washton AM. Narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence: review and commentary. *Compr Psychiatry* 1979; 20: 116–125.
 39. Rich CL, Fowler RC, Young D. Substance abuse and suicide: the San Diego study. *Ann Clin Psychiatry* 1989; 1: 70–79.
 40. Rossow I, Lauritzen G. Shattered childhood: a key issue in suicidal behavior among drug addicts? *Addiction* 2001; 96: 227–240.
 41. Schuckit MA. *Drug and alcohol abuse: A clinical guide to diagnosis and treatment*. Plenum, New York, 1995.
 42. Schuckit MA. The treatment of stimulant dependence. *Addiction* 1994; 89: 1559–1563.
 43. Schuster CR, Kuhar MJ. *Pharmacological aspects of drug dependence: toward an integrated neurobehavioral approach*. W: *Cocaine*. Fischman MW, Johanson CE (red.), Berlin, Springer, 1996; 159–196.
 44. Simpson DD, Joe GW, Fletcher BW, Hubbard RL, Anglin MD. A national evaluation of treatment outcomes for cocaine dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 507–514.
 45. Skodol AE, Oldhan JM, Gallaher PE. Axis II comorbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 733–738.
 46. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* 2001; 154: 230–242.
 47. Walsh S.L., June H.L., Schuh K.J., Preston K.L., Biegelow G.E., Stitzer M.L.: Effects of buprenorphine and methadone in maintained subjects. *Psychopharmacology*. 1995, 119, 268-276.
 48. Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted business executives and physicians. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 39–41.
 49. Watson R, Hartmann E, Schildkraut JJ. Amphetamine withdrawal: affective state, sleep patterns, and MHPG excretion. *Am J Psychiatry* 1972; 129: 263–269.
 50. Weddington WW, Brown BS, Haertzen CA, Cone EJ, Dax EM, Herning RI, Michaelson BS. Changes in mood, craving and sleep during short-term abstinence reported by male cocaine addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 861–868.
 51. Wyatt SA, Ziedonis D. Psychological and psychiatric consequences of amphetamines. W: *Handbook of Substance Abuse: Neurobehavioral Pharmacology*. Tarter R, Ammerman R i wsp. (red.), Plenum Press, New York, 1998; 529–544.
 52. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *Brit J Addiction* 1988; 83: 567–575.

Adres korespondencyjny:

Karina Steinbarth-Chmielewska

Zespół Profilaktyki i Leczenia Uzależnień

Instytut Psychiatrii i Neurologii

Sobieskiego 9

O2-957 Warszawa

tel. 022 45 82 758, e-mail: chmielew@ipin.edu.pl
