

Uzależnienia od substancji psychoaktywnych i niektóre stany w ich przebiegu

Bogusław Habrat

Wstęp

Zaburzenia psychiczne i zaburzenia zachowania związane z używaniem substancji psychoaktywnych stanowią szeroką gamę zaburzeń, jako że istnieje co najmniej 10 klas substancji wyodrębnionych przez Międzynarodową Klasyfikację Chorób ICD-10 i Klasyfikację Zaburzeń Psychiczych DSM-IV-TR (*text revision*) oraz w obrębie tych klas znajdują się substancje o podobnym działaniu psychoaktywnym, ale o zróżnicowanych skutkach klinicznych (np. benzodiazepiny i barbiturany w lekach uspokajająco-nasennych, kokaina, amfetamina i kofeina wśród środków stymulujących, heroina i syntetyczne leki przeciwbólowe wśród opioidów). Większość z tych klas substancji powoduje wiele różnego rodzaju zaburzeń o cechach jednostek nozologicznych (np. używanie szkodliwe, uzależnienie), ale w klasyfikacjach wyodrębnione są również różnego rodzaju stany (np. zespół abstynencyjny, tzw. *flashback*) oraz powikłania (np. zespoły depresyjne, zespoły amnestyczne), które, choć mieszczą się w klasach diagnostycznych (np. w używaniu szkodliwym lub w zespole uzależnienia), wymagają odrębnego postępowania diagnostycznego, a przede wszystkim terapeutycznego. Między innymi z tego powodu w niniejszym opracowaniu pominięto kategorię ostrych zatruć substancjami psychoaktywnymi, jako przedmiot postępowania toksykologicznego.

Zaburzenia psychiczne spowodowane używaniem substancji, szczególnie używanie szkodliwe i uzależnienie, uważa się za zaburzenia o złożonej etiologii, na którą składają się między innymi predysponujące czynniki biologiczne, czynniki osobowościowe, środowiskowe i kulturowe oraz samo farmakologiczne i toksyczne działanie środka psychoaktywnego. Z tego też powodu powszechnie postuluje się podejście polegające na terapii kombinowanej uwzględniającej oddziaływania na wszystkie z tych składowych. Różne zaburzenia i stany wymagają zróżnicowanej proporcji składowych leczenia kombinowanego, na przykład stany abstynencyjne wymagają głównie oddziaływań farmakoterapeutycznych, w zapobieganiu nawrotom dominującą rolę odgrywają zazwyczaj metody oddziaływań psychospołecznych, a farmakoterapia zwykle ma jedynie zwiększać skuteczność tych oddziaływań.

W części zaburzeń spowodowanych używaniem substancji psychoaktywnych mimo ewidentnej roli patomechanizmów farmakologicznych i psychofizjologicznych dotychczas nie wypracowano skutecznych metod psychofarmakologicznych (np. zapobieganie nawrotom używania środków stymulujących lub kanabinoli).

5.1. Alkohol

5.1.1. Szkodliwe picie alkoholu (nadużywanie alkoholu)

Postępowanie z osobami pijącymi alkohol w sposób szkodliwy praktycznie sprowadza się do oddziaływań psychospołecznych. Najczęstszą procedurą są tak zwana wczesna, krótka interwencja, polegająca głównie na przekazywaniu informacji o szkodliwości alkoholu dla zdrowia, wykazywaniu związku między piciem alkoholu a powstaniem szkód zdrowotnych lub zaostrzeniem choroby o innej etiologii, możliwości cofnięcia zmian lub zatrzymania progresji zaburzeń w przypadku zaprzestania picia alkoholu, zmniejszenia jego intensywności lub picia w sposób mniej szkodliwy. Zaleca się monitorowanie picia poprzez prowadzenie dzienniczków i ewentualnej korelowania ich z parametrami szkód oraz monitorowanie biologicznych markerów picia. Za zgodą pacjenta w tworzenie atmosfery sprzyjającej abstynencji włącza się rodzinę i inne osoby ze środowiska. Mimo że najczęściej zaleca się abstynencję, to jeżeli nie jest możliwe jej zachowanie, dopuszcza się picie w znacząco zmniejszonej ilości lub w sposób mniej szkodliwy (np. napoje mniej stężone). Przy procedurze motywowania do zmian zachowania uwzględnia się stopień gotowości do zmian i postępuje odpowiednio do etapu tej gotowości.

Dotychczas nie opracowano standardów postępowania farmakologicznego w przypadku picia szkodliwego. W pojedynczych pracach opisywano skuteczność naltreksonu (Davidson i wsp. 2004, APA Practice Guidelines 2007). W przypadkach osób ze współwystępującymi: piciem szkodliwym i zaburzeniami depresyjnymi leczeniem z wyboru wydają się leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), choć ich wpływ na poprawę nastroju jest większy niż na spożycie alkoholu. Brakuje badań nad stosowaniem buspironu u osób pijących szkodliwie i z zaburzeniami lękowymi, choć można spekulować o takim wskazaniu z niektórych prób leczenia uzależnionych od alkoholu z zaburzeniami lękowymi. Stosowanie benzodiazepin w tej grupie osób wydaje się związane z dużym ryzykiem uzależnienia.

5.1.2. Uzależnienie od alkoholu

5.1.2.1. Leczenie alkoholowych zespołów abstynencyjnych

Postępowanie w przypadku alkoholowych zespołów abstynencyjnych obejmuje trzy składowe:

— diagnostykę różnicową zespołów abstynencyjnych (szczególnie powikłanych mającym charakter ciekawki lub drgawkami), gdyż wiele zagrażających życiu stanów somatycznych może przypominać zespoły abstynencyjne lub współwystępować z nimi (np. zespoły egzo-

genne w wyniku krwawień śródczaszkowych, stanów zapalnych, zaburzeń hormonalnych, stany hipoglikemiczne);

- psychofarmakoterapię zespołów abstynencyjnych, leczenie wegetatywnych objawów abstynencyjnych, leczenie szkód somatycznych spowodowanych alkoholem;
- motywowanie do leczenia odwykowego.

Celem farmakoterapii zespołów abstynencyjnych jest zabezpieczenie pacjenta przed przejściem jego niepowikłanych form w zespoły powikłane (majaczenie, napady drgawkowe), które potencjalnie zagrażają życiu. Dodatkowo, należy zapobiegać niektórym encefalopatiom, takim jak encefalopatia Wernickego (parenteralne podawanie dużych dawek tiaminy) (Thompson i wsp. 2002) i centralna mielinoliza mostu (powolna suplementacja ew. niedoborów sodu). Dalszym celem jest humanitarna pomoc w przejściu nieprzyjemnego okresu abstynencji poprzez łagodzenie objawów. Może to być okazją do motywowania pacjenta do kontynuowania terapii.

W leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych w ostatnich latach nie zaobserwowano nagłego przyrostu wiedzy, a w porównaniu z ubiegłymi latami obserwuje się wręcz zawężenie stosowanych leków niemal wyłącznie do benzodiazepin.

Benzodiazepiny

Powszechnie uważa się, że benzodiazepiny są lekami z wyboru w terapii zespołów abstynencyjnych (APA Practice Guidelines 2007, Lingford-Hughes i wsp. 2004, Mayo-Smith i wsp. 2004, Soyka i wsp. 2008). Wiąże się to z faktem ich szerokiego spektrum działania i bezpieczeństwem stosowania. Benzodiazepiny łagodzą objawy i stany psychopatologiczne (lęk, niepokój, podniecenie, majaczenie) i wegetatywne (m.in. tachykardię, nadciśnienie tętnicze, przyspieszoną perystaltykę, wzmożoną potliwość) objawy abstynencyjne. Zapobiegają napadom drgawkowym i zmniejszają drżenie mięśniowe. Poprawiają zaburzony sen.

Przy doborze benzodiazepin w mniejszym stopniu zwraca się uwagę na ich profil działania klinicznego (choć np. w przypadku dużego zagrożenia drgawkami można podawać klonazepam), a w większym stopniu na długość działania i farmakokinetykę (aktywne metabolity, uszkodzenie wątroby) oraz na drogę podawania (może zachodzić konieczność podawania parenteralnego). Preferuje się benzodiazepiny o dłuższym okresie działania (np. diazepam, oksazepam), ponieważ zapewniają stabilne stężenie leku we krwi i nie przyczyniają się do zjawiska rozniecania. U osób z ciężkimi uszkodzeniami wątroby preferuje się lorazepam (APA Practice Guidelines 2007).

Dawkowanie benzodiazepin jest zróżnicowane w zależności od nasilenia objawów abstynencyjnych (w stanach powikłanych zazwyczaj dawki są większe), miejsca leczenia (w szpitalu stosuje się zwykle większe dawki, ponieważ na ogół są tam lepsze warunki do wszczęcia postępowania ratującego życie w przypadku depresji ośrodkowego układu nerwowego spowodowanego benzodiazepinami). Częściej stosuje się metodę leczenia mniejszymi dawkami (nieprzekraczającymi ekwiwalentu 40 mg diazepamu na dobę), dłużej i łagodniej odstawiając lek.

Inną metodą jest podawanie benzodiazepin w dawkach kumulujących się aż do całkowitego wysycenia receptorów benzodiazepinowych, co manifestuje się całkowitym ustąpieniem objawów, i podawanie kolejnych dawek, gdy objawy nawracają. Ograni-

zeniem tej metody jest możliwość stosowania jej wyłącznie na oddziałach o specjalnie przeszkolonym personelu z możliwościami szybkiej interwencji w przypadku zaburzeń oddychania (sztuczna wentylacja, podawanie specyficznej „odtrutki” flumazenilu). Nieznany jest też wpływ tej metody na przebieg uzależnienia, ponieważ stwierdzono, że im bardziej agresywne leczenie zespołów abstynencyjnych, tym gorszy przebieg uzależnienia (częstsze zespoły powikłane).

Zasadą jest niełącznie benzodiazepin z lekami i substancjami (alkohol, opioidy) o depresyjnym wpływie na ośrodek oddechowy. Wyjątkiem od zasady niepodawania benzodiazepin pacjentom z alkoholem są stany, w których ryzyko niepodjęcia leczenia benzodiazepinami jest większe niż ewentualne ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji (np. stany znacznego podniecenia, szczególnie u osób w złym stanie somatycznym, napady drgawkowe).

Leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne, przeważnie haloperidol, powinny być stosowane ze szczególną ostrożnością, głównie do leczenia majaczenia alkoholowego z dużym podnieceniem. Wykazano, że leczenie neuroleptykami wiąże się z większą śmiertelnością w porównaniu z leczeniem benzodiazepinami. Poza tym haloperidol ma węższe spektrum działania w porównaniu z benzodiazepinami, obniża próg drgawkowy i przyczynia się do częstych u uzależnionych od alkoholu ortostatycznych spadków ciśnienia i zapaści.

Inne leki

Za leki drugiego wyboru (poziomu) należy uznać klometiazol i karbamazepinę (także okskarbazepinę).

Klometiazol ma profil działania klinicznego podobny do benzodiazepin, ale jego wadą jest krótki okres działania, wymagający podawania leku co 3–4 godziny, i liczne działania niepożądane, z których jednym z najgroźniejszych jest tworzenie się gęstej, trudno odkrztuszałnej wydzieliny w drzewie oskrzelowym. W związku z krótkim okresem działania ma silne działanie uzależniające i może być nadużywany.

Karbamazepina i okskarbazepina mają, co prawda, potencjał przeciwdrgawkowy, natomiast w mniejszym stopniu działają przeciwlękowo, nasennie i na objawy vegetatywne.

Leki wspomagające

Należą do nich leki działające objawowo w przypadku silnie wyrażonej jednej ze składowych (np. leki blokujące receptor beta-adrenergiczny i leki blokujące kanał wapniowy w przypadku nadciśnienia tętniczego i tachykardii).

5.1.2.2. Zapobieganie nawrotom i/lub zmniejszanie ilości wypijanego alkoholu

Oddziaływania psychoterapeutyczne

Powszechnie za podstawę leczenia osób uzależnionych od alkoholu uważa się oddziaływania psychospołeczne (Melibruda, Sobolewska-Mellibruda 2006) o różnej orientacji teoretycznej, stosowanych technikach, miejscu leczenia, formach zajęć (grupowa lub indywidualna) (Prochaska, Norcross 2003).

Najczęściej celem psychoterapii jest wyuczenie pacjenta psychologicznych umiejętności radzenia sobie z negatywnymi emocjami (np. obniżonym nastrojem, lękiem, dysforią), sytuacjami zagrażającymi przerwaniem abstynencji (libacje, naciski otoczenia itp.). Utrzymywanie długotrwałej, całkowitej abstynencji bywa uważane za wskaźnik opanowania tych umiejętności, a czasem za niezależny parametr osiągnięcia celów leczenia. Znaczna część pacjentów nie jest zainteresowana całkowitym zaprzestaniem picia, a chce jedynie zminimalizować jego konsekwencje. U większości leczonych pacjentów utrzymanie abstynencji jest trudne lub wręcz niemożliwe do osiągnięcia mimo motywacji. U tych pacjentów, nie zapominając o głównym celu leczenia, dopuszcza się „wpadki” (*lapses*) i nawroty (*relapses*), a poprzez nawiązanie kontaktu terapeutycznego i zaufania oraz aktywność osób z ruchów samopomocowych, udaje się osiągnąć poprawę przebiegu uzależnienia polegającą na wydłużeniu okresów abstynencji, zmniejszenia liczby nawrotów, mniej intensywnym piciu w czasie nawrotów i szybszym zgłaszaniu się po profesjonalną pomoc.

Współczesny stan farmakoterapii nie pozwala na bezpośrednią ingerencję w mechanizmy uzależnienia, która byłaby satysfakcjonująco skuteczna klinicznie (APA Practice Guidelines 2007). Z tego też względu psychofarmakoterapię stosuje się najczęściej w celu zwiększania efektu oddziaływań psychospołecznych. Przypuszczalnie osiąga się to pośrednio poprzez wpływ na niektóre objawy i mechanizmy kliniczne. Największe znaczenie przywiązuje się do zmniejszenia głodu alkoholu (np. naltrekson, być może SSRI), w mniejszym stopniu do leczenia negatywnych stanów emocjonalnych, na przykład obniżonego nastroju i lęku (SSRI, buspiron). Uwzględnia się również możliwość działania poprzez zmniejszenie natrętnych myśli o alkoholu (SSRI), poprawy funkcji poznawczych (SSRI). Trudno ocenić mechanizmy kliniczne, przez które akamprozat wydłuża abstynencję. Jeden ze starszych leków disulfiram działa poprzez wymuszanie abstynencji zagrożeniem zatrucia aldehydem octowym w przypadku spożycia alkoholu.

Współczesne standardy i opublikowane metaanalizy wykazują, że jedynie w odniesieniu do dwóch leków można stwierdzić udowodniony wpływ przeciwalkoholowy (APA Practice Guidelines 2007, Kranzler, Van Kirk 2001, Lingford-Hughes i wsp. 2004, Soyka i wsp. 2008) i w większości krajów jako jedyne (obok disulfiramu) są zarejestrowane do wspierania oddziaływań psychoterapeutycznych. Są to akamprozat i naltrekson. Seletywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny prawdopodobnie mogą mieć pozytywny wpływ tylko w niektórych podgrupach pacjentów (np. osoby uzależnione od alkoholu ze współwystępującą depresją) (Nunez, Levin 2004, Petinatti i wsp. 2000). W odniesieniu do skuteczności i etyki stosowania disulfiramu panują kontrowersje związane między innymi z brakiem badań spełniających współczesne standardy metodologiczne. Znaczna część leków ma pozycję leków „obiecujących”, ale zbyt mało przebadanych. W szczególności dotyczy to między innymi ondansetronu i topiramatu.

Leki wspomagające oddziaływania psychoterapeutyczne

Akamprozat

Akamprozat (acetylohomotauryna) jest lekiem o „modulującym” wpływie na przewodność GABA-ergiczną (zwiększa neuroprzewodność z udziałem receptorów NMDA i hamuje receptory presynaptyczne GABA_B w jądrze półleżącym) (Berton i wsp. 1998). Akam-

prozat stosuje się w dawce 6–8 tabl. á 0,333 g/dobę (w zależności od masy ciała) przez rok. Nie wchodzi on w poważniejsze interakcje z innymi lekami i alkoholem, jest wydalany głównie przez nerki, co umożliwia jego stosowanie u osób z uszkodzeniami wątroby, ale jest przeciwwskazany w przypadkach poważnej niewydolności nerek (Scott i wsp. 2005).

Pacjenci na ogół dobrze tolerują leczenie akamprozatem: działania niepożądane są zazwyczaj słabo nasilone i przemijające. Najczęściej są to objawy dyspeptyczne, nudności, wymioty i biegunka, a także skórne objawy alergiczne. Akamprozat wydaje się bardziej wskazany u pacjentów, którzy zakładają utrzymywanie dłuższej abstynencji i nie mają silnego głodu alkoholu (Rubio i wsp. 2001, Scott i wsp. 2005).

Naltrekson

Naltrekson jest antagonistą receptorów opioidowych i przy jego wprowadzaniu zakładano, że główny mechanizm działania będzie polegał na wygaszaniu mechanizmu błędnego koła, polegającego na nagradzającym wpływie alkoholu, który poprzez układ opioidowy wywołuje euforię. W czasie badań stwierdzono, że silnie zmniejsza głód alkoholu (mechanizm tego działania jest niejasny).

Leczenie polega na przyjmowaniu naltreksonu w tabl. á 50 mg, najczęściej 1 tabl./dobę. Czasami dawkowanie polega na podawaniu 100 mg co 2 dni oraz w weekendy i dni „szczególnego ryzyka” (popularne imieniny i święta, dni wypłat). Rzadziej podaje się naltrekson w dawce 150 mg co 3 dni (APA Practice Guidelines 2007). Leczenie naltreksonem trwa zazwyczaj 3 miesiące, ale u osób, u których zaobserwowano poprawę w czasie przyjmowania leku, a pogorszenie po zakończeniu terapii, można wrócić do podawania naltreksonu przez dłuższy czas.

Naltrekson wydaje się skuteczniejszy u osób z dużym głodem alkoholu oraz intensywnym piciem. W mniejszym stopniu niż akamprozat wydłuża abstynencję, ale bardziej wpływa na intensywność picia w okresach „wpadek” i nawrotów (APA Practice Guidelines 2007, Rubio i wsp. 2001, Rösner i wsp. 2008).

W jednej z prac wykazano, że naltrekson wpływa na poprawę wyników tylko niektórych rodzajów psychoterapii, natomiast stosowany bez psychoterapii ma skuteczność zbliżoną do placebo (Anton i wsp. 2005, O'Malley i wsp. 1992).

Objawy uboczne w czasie leczenia naltreksonem to najczęściej: nudności i wymioty, bóle głowy, bezsensowność, drażliwość. Lek jest potencjalnie hepatotoksyczny, dlatego jest przeciwwskazany w ciężkich uszkodzeniach wątroby, natomiast u pozostałych pacjentów należy monitorować parametry funkcji wątroby. Nie należy go stosować u osób uzależnionych od opioidów, gdyż może powodować burzliwy opioidowy zespół abstynencyjny. Nie należy prowadzić równoległej terapii przeciwbólowej opioidami, gdyż naltrekson będzie blokował agonistyczne działania tych leków.

W związku z poważnym problemem, jakim jest brak współpracy pacjentów z terapeutami w czasie leczenia, polegający na częstym odstawianiu leku, „zapominaniu” jego przyjmowania lub „wyróbowywaniu silnej woli, bez leków”, opracowano preparaty o przedłużonym działaniu (XR-NTX). W Stanach Zjednoczonych jest zarejestrowany naltrekson o przedłużonym działaniu do głębokich wstrzyknięć domięśniowych (Vivitol), w niektórych

innych krajach (np. Australia, Rosja) masowo stosuje się tabletki przeznaczone do implantacji podskórnych lub podpowięziowych (Dagenhardt i wsp. 2008). O ile w odniesieniu do Vivitrolu wyniki badań należy uznać za zachęcające (Garbutt i wsp. 2007), o tyle w odniesieniu do implantów panują duże kontrowersje: podnosi się masowość ich używania — nieproporcjonalną do wyników badań nad skutecznością, a przede wszystkim bezpieczeństwem (Dagenhardt i wsp. 2008). Poza tym implanty stosunkowo często powodują miejscowe reakcje do masywnej martwicy włócznie.

Akamprozat a naltrekson

Trudno o jednoznaczną ocenę porównawczą działania obu leków, co wynika między innymi z różnic długości leczenia, przyjętych parametrów oceny poprawy oraz różnych charakterystyk pacjentów kwalifikowanych do badań. Generalnie wyniki amerykańskie, australijskie i hiszpańskie wykazują przewagę naltreksonu nad akamprozatem (Morley i wsp. 2006, Rubio i wsp. 2001), w Europie częściej podważano skuteczność terapii naltreksonem (Gastpar i wsp. 2002). Ostatnio konkluduje się, że inne podgrupy są beneficjentami leczenia akamprozatem (Lesch i wsp. 2001, Lesch, Walter 1996), a inne naltreksonem (Bouza i wsp. 2004, Morley i wsp. 2010, Rubio i wsp. 2001, Rösner i wsp. 2008).

Farmakoterapia kombinowana

Podstawą prób z farmakoterapią kombinowaną jest fakt, że stosowane w leczeniu alkoholizmu leki działają na zupełnie inne mechanizmy i w związku z tym spekulowano, że terapia kombinowana może mieć działanie addytywne lub nawet synergistyczne.

Wyniki amerykańskich badań nad zastosowaniem leczenia kombinowanego akamprozatem i naltreksonem w porównaniu z leczeniem samym akamprozatem (+ placebo) lub samym naltreksonem (+ placebo) oraz podawaniem tylko placebo wykazały, że zarówno terapia kombinowana, jak i oba leki: akamprozat i naltrekson, przewyższyły skutecznością placebo, leczenie kombinowane było skuteczniejsze niż leczenie akamprozatem, ale tylko nieznacznie (nieznamiennie statystycznie) skuteczniejsze niż leczenie naltreksonem (Anton i wsp. 2006). Natomiast w badaniach niemieckich (Kiefer i wsp. 2003) i australijskich (Feeney i wsp. 2006), oprócz skuteczności obu leków stosowanych osobno, wykazano szczególną skuteczność kombinacji leczenia naltreksonem i akamprozatem.

Wychodząc z powyższych przesłanek teoretycznych w innych badaniach badano i wykazano, że skuteczność terapii kombinowanej naltreksonu z ondansteronem (Ait-Daoud i wsp. 2001).

W jednym badaniu wykazano, że dodanie do terapii akamprozatem disulfiramu zwiększa jego skuteczność (Besson i wsp. 1998).

Leki przeciwdepresyjne (głównie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny)

Powodem licznych prób badawczych było oczekiwanie, że leki przeciwdepresyjne, a szczególnie SSRI (jako dobrze tolerowane przez osoby uzależnione i niewchodzące w

groźniejsze interakcje z alkoholem) mogą być użyteczne w zapobieganiu nawrotom picia i/lub zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu ze względu na działanie przeciwdepresyjne i przeciwłękowe, które to dwa objawy są często relacjonowane jako przyczyny sięgania po alkohol. Poza tym miała oddziaływać na częste u alkoholików dysfunkcje układu serotonergicznego.

Ogólnie, wyniki badań okazały się gorsze niż oczekiwano: wpływ na wydłużenie remisji i/lub ilość wypijanego alkoholu okazał się mniejszy i dotyczył głównie osób ze współwystępującymi objawami depresyjnymi (APA Practice Guidelines 2007, Habrat 1994, Nunez, Levin 2004, Petinatti i wsp. 2000).

Disulfiram

Disulfiram jest najdłużej stosowanym lekiem w uzależnieniu od alkoholu. Jego działanie polega na wymuszaniu abstynencji, ponieważ hamuje on między innymi dehydrogenazę aldehydową i w przypadku wypicia alkoholu dochodzi do zatrucia aldehydem octowym, co powoduje bardzo nieprzyjemne doznania i często dramatyczny obraz kliniczny, aczkolwiek wbrew dość powszechnej opinii zgony z tego powodu były nieliczne. Nieprzyjemne doznania mają mieć dodatkowo działanie awersyjne. Część zwolenników leczenia disulfiramem podkreśla, że skuteczność terapii tym lekiem można zwiększyć, stosując specjalne procedury między innymi doświadczalne dobieranie dawki (u części osób standardowe dawki 250–500 mg mogą być niewystarczające), wywoływanie „prób- nego” lekkiego zatrucia aldehydem octowym, metody sugestywne itp. (Allen, Litten 1992, Brewer i wsp. 2000). Leczenie disulfiramem należy do najbardziej kontrowersyjnych zagadnień w leczeniu uzależnień i oczekiwano, że ze względu na liczne działania niepożądane oraz wątpliwości etyczne, co do stosowania leku wymuszającego określone zachowania celowym zagrożeniem zdrowia, a nawet życia, lek zostanie w sposób naturalny wyparty przez akamprozat i naltrekson. W ostatnich latach w kilku pracach wykazano jednak, że terapia disulfiramem okazała się skuteczniejsza niż akamprozatem (De Sousa, De Sousa 2004, Rösner i wsp. 2008, Laaksonen i wsp. 2008) i naltreksonem (De Sousa, De Sousa 2005, Laaksonen i wsp. 2008).

Powyższe badania dotyczyły doustnych preparatów disulfiramu. Preparaty do implantacji nie uwalniają disulfiramu w ilości wystarczającej do znaczącego zahamowania aktywności dehydrogenazy aldehydowej. Wyniki badań z użyciem implantów disulfiramu i placebo nie różnią się, choć zaskakuje relatywnie duża skuteczność w obu grupach, co interpretowane jest jako wynik dużego potencjału sugestywnego tej formy terapii.

Inne leki

Inne leki stosowane w nielicznych próbach klinicznych do leczenia alkoholizmu z zachęcającymi, niejednoznacznymi lub negatywnymi wynikami.

Większość leków, które w badaniach na zwierzętach doświadczalnych zmniejszały spożycie alkoholu, była wypróbowana na osobach uzależnionych. W szczególności dotyczy to leków o różnym wpływie na różne receptory serotonergiczne, dopaminergiczne i GABA-ergiczne. Wyniki badań klinicznych były jednak w najlepszym razie zachęcające do ich kontynuowania badań, szczególnie na grupach potencjalnych beneficjentów. Znaczna część badań przyniosła wyniki negatywne i badań nie kontynuowano.

W ostatnim czasie pewne nadzieje wiąże się z ondansetronem i topiramatem, choć na obecnym etapie wiedzy nie wydaje się, by można je było rekomendować nawet jako leki drugiego rzutu. Zachęcające wyniki przyniosły badania z tiaprydem, ale nie były one kontynuowane.

Próby algorytmów

Dotychczasowe wyniki badań nie pozwalają na stworzenie jednoznacznych algorytmów farmakoterapii wspierającej leczenie odwykowe.

Zróznicowanie oferowania leków może wynikać z przyjętej strategii i oczekiwań pacjentów i terapeutów. I tak, gdy strategia zakłada wydłużanie całkowitej abstynencji, preferuje się leczenie akamprozatem, natomiast gdy celem jest zmniejszenie intensywności picia, lepsze wyniki osiąga się za pomocą naltreksonu (Rösner i wsp. 2008).

Wyniki kilku badań stwarzają pewne przesłanki do prób rekomendowania odpowiednich leków dla konkretnych grup pacjentów, w oparciu o ich charakterystykę kliniczną (Gerra i wsp. 1992, Habrat 1994, Kiefer i wsp. 2005).

Wykazano między innymi, że u osób z alkoholizmem występującym rodzinnie lepsze wyniki przyniosła fluoksetyna, a u osób bez obciążenia rodzinnego alkoholizmem akamprozat (Gerra i wsp. 1992).

Beneficjentami leczenia fluwoksaminą są głównie osoby z alkoholizmem typu 1 według Cloningera, podczas gdy u osób z typem 2 wyniki zapobiegania nawrotom były nikłe (Habrat 1994). Także zastosowanie typologii Lescha pozwala na trafniejszy dobór leków: na leczenie akamprozatem lepiej reagują osoby z typem I i II, a znacznie gorzej osoby z typem III i IV (Lesch i wsp. 2001, Lesch, Walter 1996).

Morley i wsp. (2006) stwierdzili, że ze skutecznością akamprozatu w zapobieganiu nawrotom korelowała głębokość uzależnienia, natomiast w przypadku naltreksonu nasilenie depresji i gotowość do zmian.

Według Diehla i wsp. (2010) nadzorowane leczenie disulfiramem przewyższa skutecznością leczenie akamprozatem u osób z dłuższym stażem alkoholizmu.

Podsumowanie

Nie ma uzasadnienia ograniczanie dostępu osobom uzależnionym od alkoholu do najskuteczniejszej obecnie terapii kombinowanej składającej się z oddziaływań psychospołecznych i farmakoterapii.

Lekami o udowodnionej skuteczności są akamprozat i naltrekson, przy czym przy wyborze jednego z nich powinno się uwzględniać głównie cechy kliniczne i charakterystykę pacjenta oraz zróznicowanie celów leczenia. U pacjentów niedostatecznie współpracujących opcją leczenia może być naltrekson.

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych z grupy SSRI powinno być rozważane głównie w grupie pacjentów z objawami depresyjnymi, szczególnie u osób, u których leczenie depresji jest i tak niezbędne.

Wydaje się, że leczenie doustnymi preparatami disulfiramu powinno być ograniczone do wąskiej grupy osób, które z różnych powodów nie mogą lub nie chcą leczyć się innymi metodami i które mają pozytywne doświadczenia z disulfiramem w przeszłości.

Stan badań nad innymi obiecującymi lekami nie pozwala na rekomendację żadnego z nich do rutynowego stosowania.

5.2. Opioidy

5.2.1. Leczenie opioidowych zespołów abstynencyjnych

5.2.1.1. Agoniści i częściowi agoniści opioidowi

Leczeniem z wyboru jest zastąpienie zazwyczaj krótkodziałających opioidów (zazwyczaj heroiny, rzadziej innych) opioidami długodziałającymi. W praktyce stosuje się dwa leki: metadon i buprenorfinę, w rzadszych przypadkach, na przykład uzależnienia od tramadolu tramadol.

Leczenie jest zindywidualizowane między innymi ze względu na różnice w tolerancji opioidów (stałej dawki opioidu). Pacjenci zazwyczaj przyjmowani są w stanie intoksykacji, nierzadko przyjmują większe dawki „na zapas” w obawie przed oczekiwanymi przykrymi objawami abstynencyjnymi. Substytucję dłużej działającym opioidem rozpoczyna się po pojawieniu się pierwszych objawów abstynencyjnych i dawkę stopniowo i w sposób zindywidualizowany zwiększa się tak, aby kontrolować objawy abstynencyjne. Należy brać pod uwagę możliwość kumulacji przyjmowanych nielegalnych opioidów i dawek leku substytucyjnego. Po osiągnięciu kontroli nad objawami abstynencyjnymi i głodem narkotyku, dawkę leku substytucyjnego zmniejsza się stopniowo w sposób najmniej dotkliwy dla pacjenta, a pojawiające się objawy abstynencyjne leczy się objawowo (np. bóle stawowe nieopiodowymi lekami przeciwbólowym, biegunkę lekami zapierającymi, a utratę płynów suplementuje się nawadnianiem, bezsenność benzodiazepinami).

Pewne odmienności wiążą się z leczeniem opioidowych zespołów abstynencyjnych za pomocą buprenorfiny, która w przypadku dużego wysycenia receptorów opioidowych może zachowywać się jak antagonistą i prowokować wystąpienie zespołu abstynencyjnego.

Dokładne procedury detoksykacji z użyciem metadonu i buprenorfiny przekraczają ramy niniejszego opracowania i należy ich szukać w innych opracowaniach uwzględniających wiele wariantów detoksykacji (zespoły abstynencyjne po opioidach o różnej długości działania, różne profile farmakologiczne metadonu i buprenorfiny).

5.2.1.2. Agoniści receptorów alfa₂

U niewielkiej liczby pacjentów, którzy nie chcą lub z różnych powodów nie mogą być leczeni opioidami, alternatywą może być leczenie z użyciem agonistów receptorów alfa₂-adrenergicznych: klonidyny (a w Wielkiej Brytanii również lofeksydyny, która ma powodować mniej powikłań krążeniowych). Działanie klonidyny polega na normalizacji ośrodkowych mechanizmów nadaktywności adrenergicznej.

Dawki klonidyny stosowanej w leczeniu opioidowych zespołów abstynencyjnych są znacznie większe niż na przykład w leczeniu nadciśnienia tętniczego i sięgają 1–1,5 mg/dobę. Leczenie powinno być dostosowane do nasilenia objawów abstynencyjnych oraz dość częstych objawów (obniżenie ciśnienia tętniczego do zapaści włócznie, bradykardia) jednak jest mniej zindywidualizowane niż w przypadku leczenia opioidami i zazwyczaj odbywa się według tylko nieznacznie modyfikowanego schematu.

5.2.1.3. Odstawienie opioidów bez leków lub z lekami działającymi objawowo

Opcją stosowaną raczej tylko w rzadkich przypadkach jest metoda „gęsiej skórki”, która polega na odstawieniu opioidów i powstrzymaniu się od jakiegokolwiek interwencji, bądź stosowaniem jedynie leczenia objawowego. Metoda ta nie jest rekomendowana jako niehumanitarna i o wątpliwej skuteczności.

5.2.1.4 Szybka i ultraszybka detoksykacja precypitowana antagonistami opioidowymi

W ostatnich latach przedmiotem znacznych kontrowersji są metody szybszej detoksykacji z prowokowaniem zespołu abstynencyjnego: szybka (ROD, *rapid opioid detoxification*) i bardzo szybka detoksykacja (UROD, *ultra rapid opioid detoxification*).

Pierwsza z tych metod (ROD) polega na premedykacji pacjenta między innymi benzodiazepinami i klonidyną, a następnie sprowokowaniem zespołu abstynencyjnego wolno- i długodziałającym antagonistą opioidowym naltreksonem. Po kilku dniach dość agresywnego leczenia objawowego pacjenta wypisuje się do domu z zaleceniem długotrwałego stosowania stałej dawki naltreksonu (*patrz niżej*).

Bardzo szybka detoksykacja polega na jeszcze szybszym prowokowaniu zespołu abstynencyjnego naloksonem, przy czym odbywa się to w warunkach pełnej anestezji (najczęściej z użyciem propofolu). W znieczuleniu ogólnym pacjent nie odczuwa subiektywnych objawów zespołu odstawiennego, a objawy wegetatywne są kontrolowane w warunkach intensywnej terapii. Nalokson podmienia się naltreksonem, którego przyjmowanie po 2–3-dobowym pobycie w szpitalu kontynuuje się w warunkach ambulatoryjnych.

Ani ROD, ani UROD nie są standardowymi procedurami i często krytykuje się je za brak oceny skuteczności długoterminowej, a przede wszystkim za brak oceny odległych powikłań (szereg nagłych zgonów krążeniowych po pewnym czasie po procedurach ROD i UROD bywa im przypisywane tym procedurom) (Dagenhardt i wsp. 2008).

Sama detoksykacja praktycznie nie ma wpływu na przebieg uzależnienia i jeżeli nie są podejmowane próby dalszego leczenia, prawie wszyscy pacjenci wkrótce mają nawroty. Detoksykacja powinna być wstępem do leczenia rehabilitacyjnego opartego na różnie zorientowanych teoretycznie metodach (najczęściej wykorzystuje się elementy zasad społeczności terapeutycznej, psychoterapii behawioralnej i behawioralno-poznawczej. Może być także wstępem do leczenia antagonistami opioidowymi. Szczególnie dotyczy to ROD i UROD, gdzie jednym z celów tych procedur jest wypisanie pacjenta z zaleceniem przyjmowania w warunkach ambulatoryjnych.

5.2.2. Zapobieganie nawrotom i/lub zmniejszanie intensywności używania opioidów i innych substancji

5.2.2.1. Leczenie substytucyjne

Za terapię z wyboru uważa się leczenie substytucyjne (APA Practice Guidelines 2007, Mattick i wsp. 2008, Van den Brink, Haasen 2006, WHO, UNODC, UNAIDS 2004). Polega ono na zastąpieniu zazwyczaj krótkodziałających, zanieczyszczonych biologicznie i

chemicznie, stosowanych często dożylnie preparatów zawierających głównie heroinę, preparatami o lepszych właściwościach farmakologicznych (duże powinowactwo receptorowe, mniejsze działanie euforyzujące, brak powodowania tolerancji, długi okres działania) i farmaceutycznych (czystość chemiczna i biologiczna, określone dawki, doustna lub przezśluzówkowa droga wchłaniania, forma uniemożliwiająca używanie drogą dożylną).

W leczeniu substytucyjnym stosuje się głównie metadon i buprenorfinę. Ten pierwszy jest pełnym agonistą receptorów opioidowych μ , a buprenorfina częściowym agonistą tych receptorów. Ponadto, buprenorfina w większych stężeniach wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych κ , gdzie zachowuje się jak antagonist, co związane jest z tak zwanym efektem sufitowym (w większych stężeniach nie obserwuje się zależności od dawki, a nawet powstaje efekt „samoodtruwania”). W celu uniknięcia powikłań związanych z dożylnym stosowaniem buprenorfiny, preferowane są preparaty łączone z naloksonem (Suboxone®), który w przypadku zalecanego przyjmowania podjęzykowego nie wchłania się ze śluzówek jamy ustnej, a w żołądku jest inaktywowany, natomiast w przypadku zabronionego użycia dożylnego wypiera buprenorfinę z miejsc receptorowych i blokuje do nich dostęp.

Znacznie rzadziej w leczeniu substytucyjnym stosuje się innych pełnych agonistów opioidowych: morfinę o przedłużonym działaniu, kodeinę, LAAM (wycofywany z powodu poważnych powikłań krążeniowych), iniekcyjne formy metadonu, a nawet czystą farmaceutycznie heroinę.

W leczeniu substytucyjnym należy szybko dobrać dawkę leku do poziomu, który zabezpieczałby nie tylko przed objawami abstynencyjnymi, ale i przed wystąpieniem głodu opioidów. Dawki stabilne są bardzo zindywidualizowane. W przypadku metadonu średnia dawka wynosi około 80 mg/dobę, rozpiętość dawki najczęściej mieści się między 40 a 120 mg, ale nierzadko u osób szybko metabolizujących metadon podaje się go w setkach miligramów. Obserwuje się też pacjentów, którzy mimo zmniejszenia dawek poniżej 20 mg/dobę osiągają cele leczenia podobnie jak osoby leczone większymi dawkami.

Choć tylko część osób leczonych substytucyjnie jest w stanie utrzymać długotrwałą i całkowitą abstynencję od opioidów i innych substancji, to i tak utrzymujący się w terapii osiągają większość celów medycznych (3–4-krotne zmniejszenie współczynników umieralności, znaczące zmniejszenie ilości używanych nielegalnych substancji, poprawa stanu somatycznego i psychicznego, zmniejszenie ryzyka infekcji przenoszonych drogą krwionośną) i społecznych (lepsze funkcjonowanie w rolach społecznych, poprawa jakości życia, zmniejszenie zachowań antyspołecznych, w tym kryminalnych) (Habrak i wsp. 2001, Mattick, Lintzeris 2008).

Za „złoty standard” w leczeniu substytucyjnym uważa się terapię metadonem. Niemniej, ostatnio leczenie buprenorfiną i jej preparatami uważane są za leczenie równorzędne: metadon jest nieco skuteczniejszy, a buprenorfina nieco bezpieczniejsza. Trwają badania dotyczące doboru pacjentowi odpowiedniego leku i wydaje się na przykład, że metadon jest bardziej wskazany u osób z bardziej zaawansowanym uzależnieniem i większym zapotrzebowaniem na euforię, a także u kobiet ciężarnych; natomiast buprenorfina — u osób z krótszym stażem narkomańskim, wydłużonym odstępem QT oraz u osób źle reagujących na reżimy programów metadonowych (w niektórych krajach bu-

prenorfiną może być ordynowana przez akredytowanych lekarzy rodzinnych, a nie tylko w ramach licencjonowanych programów).

Pozostałe leki substytucyjne mają mniejsze znaczenie, choć skuteczność bywa porównywalna ze skutecznością leczenia metadonem i buprenorfiną. Ich stosowanie wynika często z czynników pozamerytorycznych. Morfina o przedłużonym działaniu, iniekcyjne formy metadonu i heroina mogą być przydatne u osób nieakceptujących buprenorfiny i metadonu ze względu na ich słabsze działanie euforyzujące.

Leczenie substytucyjne powinno wiązać się z oddziaływaniami psychospołecznymi. W praktyce ich zakres bywa bardzo zróżnicowany: od w zasadzie wyłącznie dystrybucji leku substytucyjnego po bardzo rozbudowane programy oddziaływań psychoterapeutycznych i środowiskowych. W psychoterapii dominują metody sterowania wzmocnieniami (*contingency management*). W Polsce na mocy kontraktów z Narodowym Funduszem Zdrowia istnieje obligacja oferowania pacjentom w pierwszych etapach leczenia minimum dwóch godzin psychoterapii na tydzień.

5.2.2.2. Leczenie antagonistami opioidowymi (naltrekson)

Naltrekson jako antagonist receptorów opioidowych blokuje do nich dostęp egzogennych opioidów, zabezpieczając zarówno przed skutkami ich przedawkowania, jak i przed doznawaniem euforii. Część badaczy przypisuje mu działanie zmniejszające głód narkotyku. Włącza się go po zakończonej detoksykacji, gdy jest pewność, że nie będzie precypitował zespołu abstynencyjnego. W procedurach ROD i UROD (*patrz wyżej*) włączenie naltreksonu jest ich istotną częścią, a po ich ukończeniu pacjent może kontynuować terapię tym lekiem. Dawkowanie wynosi zazwyczaj 1 tabl. á 25 mg/dobę większe dawki mogą powodować objawy niepożądane, głównie może się zwiększać ryzyko hepatotoksyczności, tym bardziej, że niemal wszyscy używający opioidów dożylnie są zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C. Mimo dość dobrej tolerancji leku, często jest on odstawiany przez pacjentów celem przyjęcia opioidów i doznania związanej z tym przyjemności (Tucker, Ritter 2000).

Skuteczność leczenia naltreksonem mierzona utrzymaniem abstynencji po roku terapii jest mała i wynosi około 5–15%. Z tego też względu część klinicystów uważa, że leczenie naltreksonem wiąże się ze zbyt dużymi konsekwencjami w przypadku częstych nawrotów (zmniejszenie tolerancji przy użyciu dawki opioиду, jak przed leczeniem, może być powodem poważnych, nawet śmiertelnych przedawkowań). Dlatego leczenie naltreksonem ogranicza się głównie do osób młodych, z krótkim stażem narkomańskim, z dużą motywacją do utrzymywania abstynencji oraz posiadających wspierające środowisko (m.in. przypilnowanie regularnego przyjmowania leku) (Tucker, Ritter 2000). Jednym ze wskazań ze względu na zawód są pracownicy służby zdrowia.

5.2.2.3. Rehabilitacja nastawiona na utrzymywanie całkowitej abstynencji

Programy psychoterapeutyczne (stacjonarne i ambulatoryjne) stawiają sobie za cel utrzymywanie przez pacjenta całkowitej, długotrwałej abstynencji w wyniku oddziaływań psychospołecznych. Ze względu na stosunkowo małą skuteczność (podobnie jak w przypadku leczenia naltreksonem po roku abstynencję utrzymuje zaledwie 5–15% pacjentów, a nawroty są częste) w krajach zachodnich metoda ta jest zmarginalizowana i ofe-

ruje się ją głównie osobom bardzo młodym, z mniej zaawansowanym uzależnieniem, dużą motywacją, oraz osobom, które z różnych względów nie chcą lub nie mogą być leczone substytucyjnie.

5.2.2.4. Próby wprowadzenia algorytmów terapii leczenia uzależnienia od opioidów

Teoretyczne standardy polegające na wypróbowywaniu metod od „mniej inwazyjnych” do, w przypadku niepowodzenia, przechodzenia do „bardziej inwazyjnych” (psychoterapia → leczenie antagonistą opioidowym naltreksonem + psychoterapia → leczenie substytucyjne częściowym agonistą opioidowym buprenorfiną → metadonem → metadonem iniekcyjnym → morfiną o przedłużonym działaniu → heroiną) nie przyjęły się między innymi ze względu na zbyt duże ryzyko konsekwencji nawrotów w przypadku metod psychotherapeutycznych i z użyciem naltreksonu. Poza tym w większości krajów zarejestrowany jest najwyżej jeden (metadon) lub dwaj (metadon i buprenorfina) agoniści opioidowi.

W Holandii zaleca się przechodzenie z używanych opioidów (najczęściej heroiny) na stabilizującą psychicznie dawkę metadonu lub buprenorfiny, a dopiero następnie ustalenie dalszego postępowania: leczenie substytucyjne, przedłużona (na miesiące) detoksykacja, „zwykła” detoksykacja, a następnie psychoterapia (czasami wspomagana przyjmowaniem naltreksonu) (Van den Brink, Haasen 2006).

W praktyce podjęcie decyzji o jednej z form leczenia jest uzależnione od profilu klinicznego pacjenta (np. głębokości uzależnienia, motywacji) preferencji pacjenta i dostępności leczenia (np. w Polsce jest relatywnie duża dostępność do ośrodków rehabilitacyjnych nastawionych na utrzymywanie długotrwałej całkowitej abstynencji, leczenie substytucyjne jest dostępne zaledwie dla około 4% uzależnionych, a leczenie antagonistami opioidowymi naltreksonem odbywa się głównie w ramach prywatnych praktyk lekarskich).

5.3. Kanabinoles

5.3.1. Zespół abstynencyjny

Obecnie nie ma rekomendowanych leków stosowanych w farmakoterapii kanabinolowych zespołów abstynencyjnych, a badania z użyciem bupropionu, walproinianów, naltreksonu, nefazodonu zakończyły się niepowodzeniem (APA Practice Guidelines 2007).

Kanabinoidowy zespół abstynencyjny zazwyczaj nie przebiega dramatycznie i poza rzadkimi przypadkami bardzo nasilonych objawów, kiedy stosuje się leczenie objawowe, nie wymaga farmakoterapii.

5.3.2. Zapobieganie nawrotom

W związku z brakiem specyficznych leków zapobiegających nawrotom lub zmniejszających spożycie kanabinoli, dominującą rolę odgrywa psychoterapia oparta o różne założenia teoretyczne. Programy terapeutyczne zawierają między innymi elementy motywu-

jącego zbierania wywiadu, trening radzenia sobie, elementy terapii behawioralnych i poznawczo-behawioralnych.

5.4. Leki uspokajające i nasenne

W Polsce uzależnienie od leków uspokajających i nasennych sprowadza się faktycznie do uzależnienia od benzodiazepin (BZD) oraz niebenzodiazepinowych leków nasennych (nBZ-DLN).

5.4.1. Odstawianie BZD i nBZDLN oraz leczenie zespołów abstynencyjnych

Powyższa procedura może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych lub stacjonarnych, przy czym brak jest danych o skuteczności leczenia ambulatoryjnego, co może świadczyć o nikłym odsetku osób, którym udało się skutecznie odstawić BZD.

Większość pacjentów trafia do szpitala w trakcie aktywnego przyjmowania BZD i nBZ-DLN (bez objawów abstynencyjnych). Procedura zaczyna się od zamiany leków o zazwyczaj krótkim czasie działania lekami o średnim czasie działania (np. diazepam). Nierzadko wkrótce włącza się leki przeciwdrgawkowe (zazwyczaj karbamazepinę lub walproinian). Ich działanie zapobiegające drgawkom odstawiennym nie jest dostatecznie udowodnione, ale wydają się zmniejszać dolegliwości w czasie detoksykacji oraz sprzyjać zachowywaniu abstynencji po jej zakończeniu. Często stosuje się leczenie objawowe na przykład lekami przeciwdepresyjnymi w terapii obniżonego nastroju i niepokoju, a w przypadku bezsenności trazodonem, mirtazapiną (Basińska-Starzycka i wsp. 2009).

Większość opracowań (brak standardów w tym postępowaniu) zaleca jak najwolniejsze zmniejszanie dawek, nie szybsze niż 1/8–1/10 ekwiwalentu dawki BZD, którą pacjent przyjmował przed rozpoczęciem detoksykacji.

Ostatnio opracowano metodę zmniejszania dawki nie według wyżej opisanego schematu, ale zindywidualizowaną na podstawie oceny stężeń BZD w surowicy, monitoring nasilenia objawów abstynencyjnych oraz znajomość farmakokinetyki BZD (u osób uzależnionych od benzodiazepin ich eliminacja wynosi średnio ok. 3 tyg., a czasami sięga nawet 3 mies., co oznacza, że stopniowe zmniejszanie dawki wg schematu jedynie przesuwa wystąpienie zespołu abstynencyjnego na czas po wypisie ze szpitala) (Basińska-Starzycka i wsp. 2009). Metoda ta pozwoliła na zwiększenie odsetka kończących detoksykację z 54% do 92% (Basińska-Starzycka i wsp. 2009).

Kilkutygodniowy pobyt w szpitalu jest dobrą okazją do zmotywowania pacjentów do kontynuowania leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

5.4.2. Wydłużanie abstynencji i zapobieganie nawrotom

Nie opracowano dotąd standardów postępowania z osobami uzależnionymi od BZD i nBZDLN. Wydaje się, że leki normotymiczne (karbamazepina, walproiniany) sprzyjają wydłużeniu abstynencji. Czasami konieczne jest leczenie objawów lękowych lekami o działaniu przeciwłękowym, ale nie działającymi bezpośrednio przez mechanizmy GABA-ergiczne (np. buspiron lub leki przeciwdepresyjne o działaniu przeciwłękowym).

Najlepsze wyniki utrwalające postawy radzenia sobie z objawami lękowymi innymi sposobami niż sięganie po benzodiazepiny i nBDZLN przynosi kontynuowanie oddziaływań psychoterapeutycznych. Osoby z uzależnieniem od BZD lub nBDZLN wtórnym do uzależnienia od alkoholu, dobrze reagują na programy adresowane do uzależnionych od alkoholu, natomiast osoby z wyjściowymi problemami lękowymi i uzależnieniem jatrogennym powinny szukać pomocy w programach adresowanych do osób z zaburzeniami lękowymi. Brakuje poprawnych metodologicznie opracowań wyników badań nad skutecznością tych metod.

5.5. Substancje stymulujące

Substancje stymulujące to głównie kokaina, amfetamina i jej pochodne oraz znaczna część tak zwanych „dopalaczy”, czyli substancji pochodzenia naturalnego, półsyntetycznego lub syntetycznego, które wprowadza się na rynek w celu zastąpienia substancji stymulujących o znanych skutkach i mechanizmach działania, ale zakazanych przez prawo.

5.5.1. Zespoły abstynencyjne

Zespoły abstynencyjne u użytkowników substancji stymulujących są mało specyficzne i zazwyczaj sprowadzają się do obniżenia nastroju, lęku, anhedonii, zaburzeń snu (często hipersomnii), zwiększonego apetytu i spowolnienia. Leczenie przeciwdepresyjne stosuje się rzadko, gdyż objawy abstynencyjne przemijają spontanicznie, najczęściej przed rozpoczęciem widocznych skutków leków przeciwdepresyjnych.

Liczne próby ze stosowaniem leków działających na mechanizmy dopaminergiczne (amantadyna, bromokryptyna, pergolid) oraz propranolol, przyniosły wyniki negatywne bądź, w najlepszym razie, sprzeczne lub niejednoznaczne (APA Practice Guidelines 2007, Kleber i wsp. 2007).

5.5.2. Zapobieganie nawrotom, zmniejszanie używania substancji stymulujących

W tym celu stosowano bardzo wiele strategii, między innymi leki o różnym działaniu stymulującym, na przykład dezypraminę, bupropion (Castelis i wsp. 2007), leki o działaniu dopaminergicznym (amantadynę, selegilinę, L-dopę/karbidopę, pergolid i metylfenidat i podawane przezskórnie sole amfetaminy), buprenorfinę w dużych dawkach (12–16 mg), naltrekson, leki przeciwdrgawkowe (topiramát), baklofen, tiagabinę, modafinil. Przyniosły one niejednoznaczne wyniki, na przykład mimo generalnie małej skuteczności, część pacjentów okazała się beneficjentami tych kuracji eksperymentalnych (APA Practice Guidelines 2007, Hill, Sofuoglu 2007, Kleber i wsp. 2007).

W zaawansowanych stadiach są badania nad szczepionkami przeciwkokainowymi, które mają łączyć się z kokainą i uniemożliwiać jej penetrację przez barierę krew–mózg (APA Practice Guidelines 2007, Kleber i wsp. 2007).

5.6. Tytoń

Uzależnienie od tytoniu często wiąże się wyłącznie z oddziaływaniem nikotyny na nikotynowe receptory cholinergiczne, choć prawdopodobnie niektóre substancje zawarte w tytoniu zmniejszają również aktywność monoaminooksydaz, a po odstawieniu tytoniu może to mieć działanie depresyjne.

5.6.1. Nikotynowe zespoły abstynencyjne

W tym celu stosuje się głównie nikotynową terapię zastępczą (NRT) polegającą na podawaniu farmaceutycznych preparatów nikotyny inną drogą niż palenie (plastry, gumy do żucia, tabletki do ssania, spraye, aerozole itp.). Nasilenie zespołu odstawiennego zmniejsza również noradrenergicznie działający bupropion w postaci tabletek przygotowanych specjalnie dla leczenia nikotynizmu.

5.6.2. Zapobieganie nawrotom

5.6.2.1. Nikotynowa terapia zastępcza

Najwięcej doświadczeń klinicznych dotyczy nikotynowej terapii zastępczej (*patrz* wyżej), która dostarcza nikotyny w sposób zapewniający dość stabilne jej stężenia w surowicy. Nikotyna zawarta w takich preparatach nie tylko zmniejsza nasilenie objawów abstynencyjnych, ale i głód nikotyny zaspakajany przez inne niż papieros jej źródła. Jest przy tym łatwo dostępna i relatywnie tania.

5.6.2.2. Bupropion

Właściwości wpływania na zaprzestanie palenia przez pacjentów przyjmujących bupropion z powodu depresji stały się powodem badań, a następnie wprowadzenia do leczenia uzależnienia od tytoniu preparatu Zyban o przedłużonym działaniu. Przeciwnikotynowe działanie bupropionu wiąże się z jego wpływem na dwa układy neuroprzekaźnikowe: wpływ noradrenergiczny ma zmniejszać nasilenie zespołu abstynencyjnego, a wpływ dopaminergiczny ma zmniejszać głód nikotyny.

Terapię bupropionem zaczyna się na tydzień przed planowanym zaprzestaniem palenia i kontynuuje się ją przez 6 tygodni.

Wyniki leczenia bupropionem są znamienne lepsze od obserwowanych przy leczeniu NRT. Bupropion można stosować łącznie z NRT, ale przyrost skuteczności nie jest znamieny (Holm i wsp. 2000).

Poważnym ograniczeniem w leczeniu bupropionem jest możliwość otrzymywania go wyłącznie z przepisu lekarza. Wynika to z konieczności ustalenia występowania przeciwwskazań, którymi są wszystkie stany wiążące się ze zwiększonym ryzykiem napadów drgawkowych (padaczka, nadużywanie leków [np. BZD] i substancji [np. alkohol], których odstawienie obniża próg drgawkowy, urazy i udary mózgu itp.). Inne przeciwwskazanie to zaburzenia odżywiania się oraz zażywanie innych preparatów zawierających bupropion (np. Wellbutrin) (Martinez-Raga i wsp. 2003).

5.6.2.3. Wareniklina

To najnowszy lek zarejestrowany do leczenia uzależnienia od nikotyny. Ma on działanie częściowo agonistyczne na niektóre podjednostki receptora nikotynowego ($\alpha_4\beta_2$) i powodując mniejszy efekt agonistyczny, przyczynia się do wygaszania efektów wzmocnienia (Cahill i wsp. 2007). W badaniach porównawczych wykazano przewagę skuteczności warenikliny nad bupropionem i NRT.

Ostatnio zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia poważnych powikłań (np. samobójstw) u osób leczonych warenikliną, choć być może, między leczeniem warenikliną a niefortunnymi wydarzeniami nie ma bezpośredniego związku.

5.6.2.4. Inne metody farmakoterapii

W leczeniu nikotynizmu stosowano wiele metod, w tym farmakologicznych. Nie ma wystarczających danych do opracowania rekomendacji do ich stosowania, choć niewykluczone, że pojedyncze osoby mogą być beneficjentami leczenia tymi metodami.

Piśmiennictwo

1. Ait-Daoud N., Johnson B.A., Javors M. i wsp. Combining ondansetron and naltrexone treats biological alcoholics: corroboration of self-reported drinking by serum carbohydrate deficient transferrin, a biomarker. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25: 847–849.
2. Allen J.P., Litten R.Z. Techniques to enhance compliance with disulfiram. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1992; 16: 1035–1041
3. Anton R.F., Moak D.H., Latham P.K. i wsp. Posttreatment results of combining naltrexone with cognitive-behavior therapy for the treatment of alcoholism. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21: 72–77.
4. Anton R.F., Moak D.H., Latham P.K. i wsp. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 25: 349–357.
5. Anton R.F., O'Malley S.S., Ciraulo D.A. i wsp. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 2003–2017.
6. Basińska-Starzycka A., Jamroży A., Habrat B. Odstawianie benzodiazepin i leczenie zespołów abstynencyjnych u osób uzależnionych — indywidualizacja postępowania w oparciu o monitoring kliniczny i farmakokinetyczny. *Alkohol. Narkom.* 2009; 22: 75.
7. Berton F., Francesconi W.G., Madamba S.G., Zieglgänsberger W., Siggins G.R. Acamprosate enhances N-Methyl-D-Aspartate receptor-mediated neurotransmission but inhibits presynaptic GABAB receptors in nucleus accumbens neurons. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 183–191.
8. Besson J., Aeby J., Kasas A., Lehert P., Potgieter A. Combined efficacy of acamprosate and disulfiram in the treatment of alcoholism: a controlled study. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1998; 22: 573–579.
9. Bouza C., Magro A., Muñoz A., Amate J.M. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004; 99: 811–828.
10. Brewer C., Meyers R.J., Johnsen J. Does disulfiram help to prevent relapse in alcohol abuse? *CNS Drugs* 2000; 5: 329–341.
11. Cahill K., Stad L.F., Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *Cochrane Library* 2007; 4.
12. Castelis X., Casas M., Vidal X. i wsp. Efficacy of central nervous system stimulant treatment for cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Addiction* 2007; 102: 1871–1887.
13. Committee on Practice Guidelines, Area and Component Liaisons: American Psychiatric Association Practice Guidelines: Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, second edition. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164 (supl. 4).
14. Dagenhardt L., Gibsoon A., Mattick R.P. Depot naltrexone use for opioid dependence in Australia: large-scale use of an unregistered medication in the absence of data on safety and efficacy. *Drug Alcohol Rev.* 2008; 27: 447–450.

15. Davidson D., Saha C., Scifres S., Fyffe J., O'Connor S., Selzer C. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking in hazardous drinkers. *Addict. Behav.* 2004; 29: 1253–1258.
16. de Sousa A., de Sousa A. A one year pragmatic trial of naltrexone and disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2005; 39: 528–531.
17. de Sousa A., De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol.* 2005; 40: 545–548.
18. Diehl A., Ulmer L., Mutschler J. i wsp. Why is disulfiram superior to acamprosate in the routine clinical settings? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol.* 2010; 45: 271–277.
19. Feeney G.F.X., Connor J.P., Ross Y., Tucker J., McPherson A. Combined acamprosate and naltrexone with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: a single centers' experience with pharmacotherapy. *Alcohol Alcohol.* 2006; 41: 321–327.
20. Garbutt J.C., Kranzler H.R., O'Malley S.S. i wsp. Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence. A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 293: 1617–1625.
21. Gastpar M., Bonet U., Böning J., Mann K. i wsp. Lack of efficacy of naltrexone in prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22: 592–598.
22. Gerra G., Caccavari R., Delsignore R., Bocchi R., Fertonani G., Passari M. Effects of fluoxetine and Ca-Acetyl-homotaurine on alcohol intake in familial and non-familial alcoholic patients. *Curr. Ther. Res.* 1992; 16: 151–161.
23. Habrat B. Fluwoksamina jako lek zapobiegający nawrotom picia u osób uzależnionych. *Alkohol. Nar-kom.* 1994; 16: 151–161.
24. Habrat B., Chmielewska K., Baran-Furga H. Stan zdrowia osób uzależnionych od opiatów przed i po roku leczenia w programie metadonowym. *Przegl. Lek.* 2001; 58: 245–249.
25. Hill K.P., Sofuoglu M. Biological treatment for amphetamine dependence. *Recent Progress. CNS Drugs* 2007; 21: 851–869.
26. Holm K. J., Spencer CM: Bupropion. A review of its use in the managements of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007–1024.
27. Kiefer F., Helvig J., Tarnaske T. Pharmacological relapse prevention in alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur. Addict. Res.* 2005; 11: 83–91.
28. Kiefer F., Helvig J., Tarnaske T. Pharmacological relapse prevention in alcoholism: clinical predictors of outcome. *Eur. Addict. Res.* 2005; 11: 83–91.
29. Kleber H.D., Weiss R.D., Anton R.F. i wsp. Treatment of patients with substance use disorders, Second edition. *Am. J. Psychiatry* 2007; 164: 4 (Research Library).
30. Kranzler H.R., Armeli S., Tennen H., Blomquist O., Oncken C., Petry N., Feinn R. Targeted naltrexone for early problem drinkers. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003; 23: 294–304.
31. Kranzler H.R., Van Kirk J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2001; 25: 1335–1341.
32. Laaksonen E., Koski-Jannes A., Salaspuro M., Ahtinen H., Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol* 2008; 43: 53–61.
33. Lawrinson P., Ali R., Buavirat A. i wsp. Key findings from WHO Collaborative Study on Substitution Therapy of Opioid Dependence and HIV/AIDS. *Addiction* 2008; 103: 1484–1492.
34. Lesch O.M., Riegler K., Gutierrez K. The European acamprosate trials: conclusion for research and therapy. *J. Biomed. Sci.* 2001; 8: 89–95.
35. Lesch O.M., Walter H. Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol Alcohol.* 1996; 31 (supl. 1): 63–67.
36. Lingford-Hughes A.R., Welch S., Nutt D.J. Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance misuse, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacol.* 2004; 18: 293–311.
37. Martinez-Raga J., Keaney F., Sutherland G., Perez-Galvez B., Strang J. Treatment of nicotine dependence with bupropion SR: review of its efficacy, safety and pharmacological profile. *Addict. Biol.* 2003; 8: 13–21.
38. Mattick R.P., Ali R., Lintzeris N. *Pharmacotherapies for the treatment of opioid dependence.* Informa Healthcare, New York, London 2008.
39. Mayo-Smith M.F., Beeher L.H., Fisher T.L. i wsp. Practice Guidelines Committee, American Society of Addiction Medicine: Management of alcohol withdrawal delirium. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1405–1411.

40. Melibruda J., Sobolewska-Mellibruda Z. Integracyjna terapia uzależnień. Teoria i praktyka. Instytut Psychologii Zdrowia. Polskie Towarzystwo Psychologiczne, Warszawa 2006.
41. Morley K.C., Teesson M., Reid S.C. i wsp. Naltrexone versus acamprostate in the treatment of alcohol dependence: a multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 2006; 101: 1451–1462.
42. Morley K.C., Teesson M., Sannibale C., Baille A., Haber P.S. Clinical picture of outcome from an Australia pharmacological relapse prevention trial. *Alcohol Alcohol.* 2010; 45: 520–526.
43. Nunez E.V., Levin F.R. Treatment of depression in patients with alcohol and other drug dependence. A meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1887–1996.
44. O'Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld R.S., Meyer R.E., Rounsaville B. Naltrexone and coping skill therapy for alcohol dependence. A controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1992; 49: 881–887.
45. Petinatti H.M., Oslin D., Decker K. Role of serotonin and serotonin-selective pharmacotherapy for alcohol dependence. *CNS Spect.* 2000; 5: 33–46.
46. Prochaska J.O., Norcross J.C. Systems of psychotherapy: a transtheoretical analysis. Brooks/Cole, Pacific Grove 2003.
47. Rubio G., Jiménez-Arriero M.A., Ponce G., Palomo T. Naltrexone versus acamprostate: one year follow-up of alcohol dependence treatment. *Alcohol Alcohol.* 2001; 36: 419–425.
48. Rösner S., Leucht S., Leherer P., Soyka M. Acamprostate supports abstinence, naltrexone prevents excessive drinking: evidence from meta-analysis with unreported outcomes. *Psychopharmacology* 2008; 22: 11–23.
49. Scott L.J., Figgitt D.P., Kean S.J., Waugh J. Acamprostate. A review of its use in the maintenance of abstinence in patients with alcohol dependence. *CNS Drugs* 2005; 19: 445–464.
50. Soyka M., Kranzler H.R., Berglund M., Gorelick D., Hesselbrock V., Johnson B.A., Möller H.-J. & The WFSBP Task Force On Treatment Guidelines for Substance Use Disorders: WFSBP Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. *World J. Biol. Psychiatry* 2008; 9: 6–23.
51. Thompson A.D., Cook C.C.H., Touquet R., Henry J.A. The Royal College of Physician report on alcohol: Guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and emergent department. *Alcohol Alcohol.* 2002; 37: 513.
52. Tucker T.K., Ritter A.J. Naltrexone in the treatment of heroin dependence: a literature review. *Drug Alcohol Rev.* 2000; 19: 73–82.
53. Van den Brink W., Haasen C. Evidence-based treatment of opioid dependent patients. *Can. J. Psychiatry* 2006; 51: 635–646.
54. Volpicelli J.R., Volpicelli L.A., O'Brien C.P. Medical management of alcohol dependence: Clinical use and limitations of naltrexone treatment. *Alcohol Alcohol.* 1995; 30: 789–798.
55. WHO, UNODC, UNAIDS: WHO/UNDC/UNAIDS position paper: Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention. WHO, UNODC, UNAIDS, Geneva 2004.