

# UZALEŻNIENIA LEKOWE: MECHANIZMY NEUROBIOLOGICZNE I PODSTAWY FARMAKOTERAPII\*

Jerzy Vetulani

Instytut Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie

## WSTĘP

Najbardziej niebezpieczną cechą substancji psychoaktywnych jest ich zdolność do wywołania uzależnienia. Uzależnienie lekowe należy traktować jako złożoną chorobę ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się natrętnym, niekiedy niekontrolowanym dążeniem do użycia leku (głód narkotyku, „chcica”, *craving*), jego poszukiwaniem i dążeniem do zdobycia za wszelką cenę, oraz używaniem mimo oczywistych poważnych zagrożeń dla zdrowia i życia. Dla wielu uzależnienie jest chorobą chroniczną, z nawrotami występującymi nawet po długich okresach abstynencji. Jest ona związana z bezpośrednim zaburzeniem jednego z wielkich układów funkcjonalnych mózgu – układu nagrody, a pośrednio zaburza również i pozostałe – układ pobudzenia, zwłaszcza emocjonalnego, oraz układ poznawczy (219).

## Układy funkcjonalne mózgu zaangażowane w złożone mechanizmy zależności

Zachowanie ssaków (a zapewne i niższych zwierząt) jest wypadkową działania trzech wielkich układów funkcjonalnych mózgu: układu pobudzenia (*arousal*), układu nagrody (*reward*) i układu poznawczego, czyli kognitywnego (*cognition*). Układy te są ściśle powiązane ze sobą i są zaangażowane w wytworzenie zależności od leków i zachowań poszukiwawczych, mających na celu zdobycie substancji uzależniających.

### Układ pobudzenia

Układ pobudzenia odpowiada za stany czuwania i snu. Stany czuwania mogą być bardzo różne, a definicja czuwania jest wciąż przedmiotem sporu. Czuwanie jest jednak terminem użytecznym, choć obejmuje zespół różnych stanów aktywności nerwowej, związanej z pobudzeniem różnych podsystemów anatomicznych i funkcjonalnych.

Układ pobudzenia zawiera trzy, ściśle ze sobą związane podsystemy: podsystem pobudzenia ogólnego, dający podkład dla regulacji pobudliwości ośrodkowego układu nerwowego, podsystem pobudzenia ukierunkowanego, skierowany na pewne cele, związany z motywacją i emocjami, oraz podsystem regulujący pobudzenie obwodowe, będące wynikiem oddziaływania systemu nerwowego na ciało.

Dla problemu uzależnień szczególnie istotny jest układ pobudzenia ukierunkowanego. Dostarcza on odpowiedziom korowym jakości emocjonalnych, takich jak lęk czy ciekawość, gniew, przyjemność, wstępn itp. Jego podłożem anatomicznym jest układ limbiczny, który jest też miejscem lokalizacji układu nagrody. Istnienie układu pobudzenia ukierunkowanego implikuje istnienie mechanizmu wybierania odpowiednich celów, inicjującego zachowania potrzebne do osiągnięcia tych celów i sygnalizującego, że cele te zostały osiągnięte. Jeżeli cele te są korzystne dla przeżycia osobnika lub dla zwiększenia jego sukcesu reprodukcyjnego – zachowania takie powinny być wzmacniane odpowiednią nagrodą. Jeżeli okazały się niekorzystne – powinny być na przyszłość hamowane odpowiednią karą.

## Układ nagrody

System oceniający, mogący „za dobre nagradzać, a za złe karać”, został odkryty z początkiem lat 50. Wcześniej doświadczenia z wpływem drażnienia elektrycznego struktur mózgowych na funkcje poznawcze zachęciły Jamesa Oldsa i jego doktoranta, Petera Milnera, do zbadania wpływu drażnienia elektrycznego na uczenie. Olds chciał zbadać, czy drażnienie istoty siateczkowej nie ułatwi uczenia. Na skutek błędu technicznego, prawdopodobnie wygięcia elektrody drażniącej w trakcie jej wprowadzania, wyładowała ona dość daleko od miejsca przeznaczenia – w podwzgórzu. Okazało się, że zwierzę ewidentnie znajdowało przyjemność w przepuszczaniu prądu i z chęcią powracało do doświadczenia. Olds i Milner zmodyfikowali eksperyment w ten sposób, że szczur mógł sam, naciskając dźwignię, przepuszczać prąd przez mózg. To samodrażnienie występowało bardzo silnie, gdy elektrody umieszczono w odpowiednich obszarach mózgu (147). Obecnie znamy dość dokładnie mapę obszarów przyjemności w mózgu.

Samodrażnienie elektryczne opisano potem u bardzo różnych zwierząt, poczynając od złotych rybek, poprzez świnki morskie, psy, koty, do delfinów, małp i ludzi. Stwierdzono też istnienie miejsc, których drażnienie powodowało uczucia niemiłe. U człowieka można było dowiedzieć się o jakości przeżyć. Drażnienie miejsc powodujących przyjemność powodowało uczucie ogólnego uniesienia i szczęścia i bardzo dobrego samopoczucia. Drażnienie miejsc awersyjnych powodowało uczucie lęku, nadciągającego niebezpieczeństwa, izolacji i opuszczenia.

Ośrodki rozkoszy są liczne i pobudzenie różnych ośrodków powoduje, jak się wydaje, doznania zróżnicowane. Jeżeli elektrody są umieszczone równocześnie w kilku rejonach mózgu i szczur może wybrać miejsce wzbudzenia, często zmienia on je, przechodząc między jednym a drugim. Także stan zwierzęcia może zmieniać preferencje: inne obszary stymuluje sobie szczur głodny, inne spragniony.

Większość miejsc, których drażnienie sprawia przyjemność, ma połączenie zarówno z układem limbicznym, siedliskiem mechanizmów pobudzenia kierowanego, jak i obszarami odpowiedzialnymi za pobudzenie ogólne.

W normalnych warunkach układ nagrody nie jest, oczywiście, stymulowany prądem elektrycznym, ale w wyniku działania odpowiednich neurotransmiterów. W pobudzenie tego układu zaangażowane są aminy katecholowe, zwłaszcza dopamina oraz serotonina, a modulujące działanie wywierają endogenne peptydy opioidowe.

Substancje uzależniające mogą powodować uwalnianie odpowiednich neuromediatorów lub naśladować ich działanie w układzie nagrody

Układ nagrody jest zaangażowany we wszystkie zasadnicze zachowania: pobieranie pokarmu, wody, aktywność seksualną, agresję, itp. Brak pożywienia, a właściwie obniżenie poziomu glukozy wywołuje głód, który silnie motywuje zwierzę do poszukiwania pokarmu, w tym bowiem stanie jedzenie silnie pobudza układ nagrody i staje się przyjemnością. Brak picia, a właściwie odpowiednie zmiany jonowe, powodują pragnienie, które na tej samej zasadzie silnie motywuje zwierzę do poszukiwania płynu. Kiedy jednak zwierzę pobierze odpowiednio dużo pokarmu, ośrodek sytości zacznie tłumić układ nagrody związany z pobieraniem pożywienia, a kiedy pragnienie zostanie zaspokojone, zahamowaniu ulegnie pobudzające działanie picia na ośrodek nagrody. Również popęd seksualny w warunkach normalnych pobudza układ nagrody tylko do pewnego stopnia, tak że po aktywności seksualnej zapewniającej dużą szansę na sukces reprodukcyjny przyjemność znika. O tym, jak subtelna jest taka regulacja, świadczy tzw. efekt Coolidge'a, polegający na tym, że samiec, już nie podejmujący dalszych prób kopulacji z tą samą partnerką, z chęcią podejmie kopulację z nową, co oczywiście zwiększa szansę na sukces reprodukcyjny.

Agresja również związana jest z układem nagrody. Musi ona sprawiać przyjemność, ponieważ istnieje mimo tego, że niesie za sobą poważne niebezpieczeństwa i gdyby przyjemności takiej nie niosła, zachowań agresywnych, skądinąd bardzo pomocnych w walce o byt i w zdobywaniu partnera seksualnego, byłoby bardzo niewiele. Nadmierna, niekontrolowana agresja jest jednak blokowana przez ból związany z reakcją

ofiary na agresję. Gdy agresor trafi na silniejszego od siebie, agresja znika. Nawet bardzo agresywny pies zazwyczaj zmyka, gdy obity jest kijem.

Właśnie dlatego, że system nagrody składa się z systemu przyjemności i systemu kary, działa on sprawnie i poszukiwanie przyjemności nie przeszkadza w naturalnej adaptacji do środowiska. Jak większość układów w żywym organizmie, zwłaszcza u człowieka, układ nagrody może jednak ulec zaburzeniom. Wówczas pojawiają się poważne zaburzenia behawioralne – bulimia lub anoreksja, zaburzenia psychoseksualne czy nadmierna agresywność.

Układ nagrody można oczywiście pobudzić pewnymi, omówionymi wyżej substancjami. Wydaje się, że poszukiwanie leków sprawiających przyjemność, stymulujących układ nagrody, nie jest samo w sobie zachowaniem nienormalnym a nawet może mieć znaczenie przystosowawcze. Dopiero uzależnienie od leku trzeba traktować jako chorobę układu nagrody.

### **Dopamina a układ nagrody**

Nie ulega obecnie wątpliwości, że silne działanie nagradzające ma pobudzenie neuronów dopaminowych w osłonie jądra półleżącego przegrody. Teoria dopaminowa przeżywała różne zakręty, ale zasadnicza rola dopaminy w układzie nagrody i w uzależnieniach lekowych nigdy nie została w całości zakwestionowana. Jest ona omówiona znakomicie w aktualnym artykule przeglądowym W. Kostowskiego („Alkoholizm i Narkomania”, 2000, 13,2. 166-212).

Teorię dopaminową wysunięto, kiedy okazało się, że struktury, z których można wywołać samostymulację elektryczną, są strukturami wrażliwymi na dopaminę (73) i system dopaminowy śródmózgowia, zaczynający się w obszarze nakrywki brzusznej i wysyłający projekcje do struktur systemu limbicznego, szczególnie do powłoki jądra półleżącego oraz kory przedczołowej – został uznany za neurochemiczną podstawę systemu nagrody (229). Dopaminowe przekazywanie synaptyczne w osłonie jądra półleżącego wzrasta zarówno przy naturalnych czynnościach nagradzanych, takich jak pożywienie, woda i seks, jak również po podaniu leków uzależniających (46, 161). Uważa się, że chroniczne podania narkotyków powodują długotrwałe zmiany adaptacyjne tego systemu, prowadzące do zaburzenia i desensytyzacji systemu nagrody (105), ale także uwrażliwienia na inne działania behawioralne leków (176).

Do połowy lat 90. panował pogląd, że działanie nagradzające jest związane z bezpośrednim pobudzeniem uwalniania dopaminy pod wpływem leku lub bodźca behawioralnego powodującego satysfakcję. Jednakże obecnie zwrócono uwagę, że dopamina uwalnia się raczej w pierwszej fazie kontaktu z czynnikiem nagradzającym. Schultz (189) zauważył, że chociaż uwalnianie dopaminy zwiększa się przy czynnościach przyjemnych, to zwłaszcza jest ono silne na początku, kiedy przewiduje się nastąpienie przyjemnego wydarzenia. Nieoczekiwana nagroda powoduje silne pobudzenie dopaminowe, które zmniejsza się przy jej powtarzaniu i uczeniu się, tak że w końcu prezentacja nagrody nie powoduje pobudzenia dopaminowego. Przeciwnie, pominięcie oczekiwanej nagrody powoduje zmniejszenie sygnału dopaminowego. Sugeruje to, że odpowiedź neuronów dopaminowych śródmózgowia jest sygnałem uczenia się, kodującym przewidywany błąd w oczekiwaniu nagrody (83).

Alternatywną hipotezę, nazwaną hipotezą przełącznika (*switch*) wysunęli Redgrave i wsp. (171). Hipoteza ta zakłada, że sygnał dopaminowy zwraca uwagę na efekty nieoczekiwane a znaczące, między innymi na nagrodę, ale nie tylko. Układ dopaminowy miałby więc znaczenie w uczeniu asocjacyjnym, niekoniecznie związanym z nagrodą. Rzeczywiście wykazano, że układ dopaminowy jądra półleżącego jest pobudzony w czasie uczenia (237).

Jeszcze inna hipoteza, w zasadzie dość podobna, została zaproponowana przez DiChiarę (45). Przypisuje ona ważną rolę mezolimbicznej transmisji dopaminowej w związanych z nagrodą procesach uczenia i sugeruje, że uzależnienie lekowe jest chorobą zależnego od dopaminy procesu uczenia asocjacyjnego. Pogląd ten zakłada rozróżnienie pomiędzy uczeniem asocjacyjnym i aktywacją neuronów dopaminowych wywołaną przez naturalne czynniki nagradzające a nienormalnym uczeniem asocjacyjnym i aktywnością dopaminergiczną wywołaną przez narkotyki. Według tej hipotezy aktywacja dopaminowa w osłonie jądra półleżącego przez czynniki naturalne ulega habituacji. Narkotyki natomiast powodują efekty niepodlegające habituacji, co powoduje nieadaptacyjne a nawet spotęgowane uwalnianie dopaminy po wielokrotnym podawaniu narkotyków. Te neurochemiczne konsekwencje narkotyków miałyby wzmacniać asocjację pomiędzy bodźcem lekowym i nagrodą, co byłoby podstawą zachowania poszukiwawczego.

Wszystkie te teorie potwierdzają hipotezę wysuniętą przez DiChiarę jeszcze w 1992 r. (47), że nagroda posiada dwie fazy: fazę wstępną oczekiwania na przyjemność i fazę konsumowania przyjemnego bodźca. Wydaje się, że udział dopaminy dominujący jest w tej pierwszej fazie. Z ludzkiego doświadczenia wiemy, że oczekiwanie na spodziewaną nagrodę może być równie ważne, jeżeli nie ważniejsze od samej nagrody („ważne jest nie, żeby złapać zajączka, ale by gonić go”). Jak uniwersalne jest znaczenie antycypacji, przekonuje nas behavior seksualny: większość zwierząt, włącznie z niektórymi bezkręgowcami, angażuje się w długotrwałe zaloty, tańce godowe i inne zabiegi wstępne przed kopulacją. We wszystkich społecznościach ludzkich przyjemność związana z flirtem jest ceniona bardzo wysoko.

Fakt, że nagroda związana z oczekiwaniem przyjemności jest bardzo wysoka, tłumaczy szereg aspektów uzależnienia, zwłaszcza „chcicy” wywoływanej czynnikami przypominającymi branie narkotyków (oglądanie przez kokainistów filmów przedstawiających np. palenie kraku, oglądanie przyborów stosowanych do używania narkotyków, np. kolekcji fajek przez palacza).

Receptor dopaminowy niewątpliwie odgrywa zasadniczą rolę w zachowaniu nagradzającym, a nienormalne poszukiwanie środków pobudzających układ nagrody – obżarstwo, hiperseksualność, hazard, zachowania ryzykowne czy wreszcie stosowanie narkotyków – może być zachowaniem kompensującym wrodzone słabsze rozwinięcie układu nagrody, który musi być silniej stymulowany, aby zapewnić dobre samopoczucie. Wskazują na to liczne dowody, z których ostatnim bardzo przekonującym było wykazanie, że metylofenidat wywołuje uczucie przyjemności u tych osób (uprzednio nie stosujących narkotyków), u których poziom receptora dopaminowego D2 w mózgu był niski, natomiast u osób z wysokim poziomem receptorów dopaminowych D2 dożylne podania metylofenidatu były nieprzyjemne.

Należy jednak zauważyć, że dopamina prawdopodobnie nie jest jedynym neuroprzekaźnikiem zaangażowanym w zachowanie nagradzane i uzależnienia. Okazało się bowiem, że u myszy-mutantów pozbawionych transportera dopaminowego, u których poziom dopaminy w synapsie jest znacznie wyższy niż u zwierząt normalnych i które wykazują zachowanie hiperaktywne, kokaina w dalszym ciągu wywiera działanie uzależniające (myszy podają sobie kokainę), mimo tego, że nie może działać na nie istniejący przecież transporter dopaminowy (177). Wydaje się, że kokaina działa również na transporter serotoninowy, a to implikuje fakt, że układ serotonergiczny też jest zaangażowany w powstawanie i utrzymywanie się uzależnień.

## **Peptydy CART**

Nowe perspektywy na problem mechanizmu uzależnień lekowych, a być może na metody ich zwalczania, otworzyły się po odkryciu swoistych neuropeptydów, nazwanych peptydami CART (109). W 1995 r. Douglass i wsp. wykryli w prądkowiu szczura obecność szczególnego mRNA, którego ekspresja wzrastała pięciokrotnie po podaniu psychostymulantów – kokainy i amfetaminy (53). Transkrypty te nazwano CART (*cocaine and amphetamine regulated transcripts*) a kodowane przez nie białka – peptydami CART. Obecność CART stwierdzono w różnych regionach mózgu szczura oraz w narządach endokrynych, ale tylko w prądkowiu ekspresja CART po podaniu psychostymulantów wzrastała. Po uzyskaniu odpowiedniego cDNA sklonowano białko CART i wykazano metodami immunohistologicznymi obecność zarówno peptydu, jak i jego fragmentów, w neuronach szczura. Wykryto też CART, CART

cDNA i białka CART u człowieka, a część CART odpowiedzialna za kodowanie prepeptydu u człowieka była w 95% homologiczna z CART szczura (52). Przyjmuje się obecnie, że peptydy CART są neuropeptydami, występującymi w określonych grupach neuronów w mózgu.

Fakt, że ekspresja CART wzrasta po podaniu psychostymulantów, sugerował, że mogą one mieć związek z układem nagrody i procesami związanymi z uzależnieniami lekowymi. Lokalizacja neuronów zawierających peptydy CART, które wydają się być peptydami wydzielanymi przez neurony, sugeruje znacznie większe możliwości: wydaje się, że mogą one odgrywać również rolę w pobieraniu pokarmów, stresie, przetwarzaniu danych sensorycznych, w regulacji ośrodkowych funkcji autonomicznych (109). Na udział peptydów CART w zachowaniu nagradzanym i uzależnieniach wskazywało ich rozmieszczenie w jądrze półleżącym, nakrywce brzusznej i jądrze migdałowatym. Peptydy CART znaleziono również w splocie nerwów błony mięśniowej jelita (*myenteric plexus*), co wskazuje, że białka CART należą do grupy peptydów mózgowo-jelitowych (30). Pierwszą fizjologiczną rolą stwierdzoną dla białek CART było hamowanie pobierania pokarmu (108,114). Wykazano później, że aktywny fragment CART 89-103 podany dokomorowo nie tylko hamuje pobieranie pokarmu, ale także zwiększa reakcje lękowe w teście podniesionego labiryntu krzyżowego. Wyniki te sugerują, że białka CART mogą być czynnikiem endogennym regulującym wpływ stresu na apetyt (98).

Badania bezpośrednio wskazujące na możliwą rolę białek CART w uzależnieniach przeprowadzono dopiero w tym roku. Udowodniono bowiem, że pojedyncze podania do obszaru nakrywki brzusznej naturalnie występującego fragmentu peptydu CART 55-102 zwiększały aktywność ruchową szczurów, a jego czterokrotne podania powodowały silną preferencję miejsca. Wskazywało to na fakt, że badany peptyd ma własności nagradzające. W odróżnieniu od efektu egzogennych czynników nagradzających, efekty motoryczne wywołane podaniem białka CART nie wykazywały sensytyzacji ani tolerancji; nie powodowały również sensytyzacji do amfetaminy i kokainy, i odwrotnie – ani kokaina, ani amfetamina nie wywoływały sensytyzacji na białko CART. Efekt CART wydaje się łączyć z pobudzeniem układu nagrody, gdyż podania do istoty czarnej nie powodowało zmian ruchliwości (101).

Interesującym aspektem fizjologii CART jest fakt istnienia różnic między płciami w ekspresji CART: w warunkach naturalnych ekspresja mRNA CART w powłoce jądra półleżącego samców jest wyższa niż u samic. Po podaniu kilkurazowym kokainy CART wzrastał w jądrze migdałowatym samców, ale nie samic, odwrotnie zaś było w powłoce jądra półleżącego. Wyniki te mogą tłumaczyć różnice między płciami w uzależnianiu się i nadużywaniu substancji uzależniających (57,87).

Badania nad CART i jego analogami mogą być ułatwione przez fakt, że peptyd i jego fragmenty szybko przechodzą z krwi do mózgu (99). Wydaje się, że kierunkiem badań w następnych latach będzie poszukiwanie niskocząsteczkowych związków będących agonistami lub antagonistami peptydów CART w nadziei, że będą one mogły znaleźć zastosowanie praktyczne w zwalczaniu uzależnień, a także defektów układu nagrody prowadzących do bulimii czy anoreksji. Odkrycie białek CART może pociągnąć za sobą zmianę naszych poglądów na mechanizm działania nagradzającego przez leki pobudzające układ dopaminowy.

### **Głód narkotyku (*craving*)**

Głód narkotyku, czyli nieopanowana chęć zażycia narkotyku, jest zjawiskiem złożonym. Może on zaistnieć po odstawieniu narkotyku (62), w wyniku czego następuje spadek aktywności układu dopaminowego i związane z tym poczucie anhedonii (105), ale może też powstać w odpowiedzi na pojedyncze podanie leku (efekt zapalnika – *priming*) (93) lub na sygnały zwiastujące jego nadejście (głód wywołany sygnałem – *cue-induced craving*) (24,55). Zarówno po podaniu uzależnionym zwierzętom narkotyku (205), jak i po przedstawieniu im bodźców związanych z pobieraniem substancji uzależniającej (104,48) dochodzi do aktywacji układu dopaminowego. Tak więc głód może wywołać zarówno nadmierna, jak i niedostateczna stymulacja dopaminowa: mogą ją powodować agoniści działając jako sygnały dopaminowe oraz antagoniści – neuroleptyki, mimo że te ostatnie blokują poszukiwanie kokainy (226,173) i powodują dysfориę (84), przez co są bardzo niechętnie zażywane przez pacjentów.

Zwalczanie głodu jest celem współczesnej farmakoterapii narkotyków i zostanie omówione w rozdziale poświęconym farmakoterapii.

### **Badanie działania uzależniającego**

Działanie uzależniające można badać w doświadczeniach na zwierzętach, ponieważ mechanizmy uzależnień są uniwersalne i wyniki te łatwo można przenosić na człowieka. Jeżeli jakaś substancja uzależni szczura czy mysz, można być prawie pewnym, że będzie miała działanie uzależniające u ludzi.

W badaniach na zwierzętach można stosować metody pośrednie, z których najbardziej rozpowszechnione jest badanie preferencji miejsca (szczur wybiera w klatce miejsce związane z doznawaną tam przyjemnością) lub nasilania samostymulacji elektrycznej (środki nagradzające zwiększają przyjemność samodrażnienia mózgu prądem elektrycznym i powodują odpowiedzi nawet przy prądach tak słabych, że kontrolne zwierzę na nie nie reaguje). Szczegółowo metody te są omawiane w dostępnym piśmiennictwie (207,220).

Wydaje się też, że siłę uzależnienia można badać u ludzi. Dotyczy to zwłaszcza osób uzależnionych, na których można badać, czy proponowana farmakoterapia będzie skutecznie obniżać głód narkotyku. Pokazywanie taśm wideo przedstawiających zażywanie kokainy powoduje, jak wspomniano, objawy głodu kokainowego, którego korelaty fizjologiczne można łatwo mierzyć (24,55). Na tym modelu można badać, czy stosowany lek zmniejsza lub zwiększa wywołany bodźcami głód narkotykowy.

Bezpośrednie działanie uzależniające bada się, sprawdzając, czy zwierzę mogące dokonać wyboru będzie chętnie pobierało daną substancję. W przypadku, gdy bada się działanie substancji pobieranych doustnie zwierzę ma wybór pomiędzy pojemnikami z substancją uzależniającą i kontrolną (tak bada się preferencję do alkoholu – w tym modelu zwierzę ma dostęp do butelki z wodą i alkoholem i obserwuje się, czego pije więcej). W innych przypadkach zwierzę podłączone jest do urządzenia, w którym naciskając na dźwignię uruchamia pompę infuzyjną, która podaje odpowiednią objętość roztworu badanej substancji (207). Najczęściej substancja podawana jest przez kateter dożylnie, ale urządzenie działające na tej samej zasadzie można wykorzystać do podań do komór lub struktur mózgowych, aby poznać anatomiczne punkty uchwytu działania substancji uzależniających.

### **Struktury mózgu związane z działaniami substancji uzależniających**

Układ nagrody obejmuje szereg struktur mózgowych, a samodrażnienie można wzbudzić z wielu obszarów. Tym niemniej zasadniczą rolę w uzależnieniach odgrywa mezolimbiczny układ dopaminowy, obejmujący obszar nakrywki brzusznej, w której znajdują się neurony dopaminowe dające projekcje do jądra półleżącego przegrody oraz do kory przedczołowej. Jądro półleżące obecnie traktowane jest jako twór niejednorodny – jego obszar brzuszno-przyśrodkowy zwany powłoką (*shell*) i uważany jest za część składową „szerokiego jądra migdałowatego” (*extended amygdala*) a jego neurony wysyłają projekcje głównie do obszaru nakrywki brzusznej. Bardziej grzbietowy i boczny obszar jądra migdałowatego nosi nazwę rdzenia (*core*), a jego neurony wysyłają projekcje głównie do części zbitej istoty czarnej (238). W powłoce są bardziej wyrażone receptory D2, w rdzeniu zaś – D3 (116). Jądro półleżące można traktować jako przełącznik pomiędzy układem emocjonalnym i ruchowym.

Chociaż ostateczny efekt nagradzający wiąże się z podniesieniem poziomu uwolnionej dopaminy w jądrze półleżącym (cf. Kostowski 2000), to różne części układu limbicznego wydają się być punktem uchwytu działania uzależniającego różnych leków. Badano to obserwując, czy zwierzęta wykazują skłonność do podawania sobie różnych substancji bezpośrednio do tych struktur.

### **Nakrywka brzuszna i jądro półleżące**

W nakrywce brzusznej jest zlokalizowane nagradzające działanie morfiny (15, 155). Nagradzające efekty dają tu zarówno agoniści receptora mi jak i delta-opiowego (5,42). Agoniści receptora mi blokują receptory GABA, zlokalizowane na neuronach dopaminowych, i powodują odhamowanie tych ostatnich

(96). W wyniku odhamowania neuronów dopaminowych dochodzi do zwiększenia uwalniania dopaminy w jądrze półleżącym (118, 41). O mechanizmie działania agonistów receptora opiatowego delta jak dotychczas nie wiemy, poza tym, że mają one działanie nagradzające mniej więcej stokrotnie słabsze niż agoniści receptora mi. Agoniści receptora opiatowego kappa, które podane obwodowo wykazują działanie awersyjne, nie działają w żaden sposób po podaniu do nakrywki brzusznej (135) Uzależnienie nikotynowe też zdaje się być związane z VTA. Sądzi się, że receptory nikotynowe są tu zlokalizowane na neuronach dopaminowych (25). Systemowe podania nikotyny zwiększają iskrzenie neuronów dopaminowych (132). Antagoniści dopaminy podani do VTA hamują samopodawanie nikotyny (27,28,29). Ponieważ takiego efektu nie powodują neuroleptyki podane do jądra półleżącego (154), sądzi się, że obszarem wyzwalającym nałóg nikotynowy jest właśnie obszar nakrywki brzusznej, której neurony tworzą synapsy z neuronami cholinergicznymi jądra bocznogrzebietowego nakrywki i jądra mostowokonarowego.

W jądrze półleżącym jest zlokalizowane działanie uzależniających leków stymulujących, kokainy i amfetaminy, które po podaniu obwodowym podnoszą tutaj poziom dopaminy (88,154,170). Badania różnych autorów nie dały jednoznacznego wyniku, czy zwiększenie uwalniania dopaminy jest związane z jej konsumpcją i ma charakter toniczny w czasie całego procesu samopodawania (228), czy też uwalnianie to jest związane z antycypacją każdej kolejnej iniekcji (72,102,103). Wydaje się, że część aktywacji systemu dopaminowego jest związana z konsumpcją, a inna część z oczekiwaniem nagrody (16,17,22,190).

Rzeczą bardzo interesującą jest fakt, że dwie substancje pobudzające o podobnym, jak się przypuszcza, mechanizmie działania – amfetamina i kokaina, różnią się od siebie miejscem uchwytu działania uzależniającego, gdy bada się ich podawanie do struktur mózgowych. Szczury chętnie podają sobie amfetaminę do jądra półleżącego (82,156), podczas gdy samopodawanie kokainy obserwuje się tylko, gdy związek jest podawany w wysokich stężeniach i przez czas dłuższy (70). Nomifenazy, którą również blokuje wychwyt dopaminy i podobnie jak amfetamina nie ma własności znieczulających miejscowo, jest samopodawana do jądra półleżącego równie chętnie jak amfetamina (18).

Również morfina i metenkefalina są chętnie podawane do jądra półleżącego (69,147) i ich działanie tutaj wydaje się niezależne od działania w nakrywce brzusznej. Nagradzające efekty obwodowo podanych kokainy i heroiny są blokowane przez podania do jądra ogoniastego toksyny krztuśca, substancji blokującej białka  $G_i$  i  $G_o$ , co sugeruje udział receptora dopaminowego  $D_2$ , związanego właśnie z białkiem  $G_i$  (195,211).

Działanie nagradzające po podaniu do jądra półleżącego ma również fencyklidyna i antagoniści receptora NMDA, MK-801 i CPP (19). Jak wspomniano powyżej, wydaje się, że w przypadku wszystkich związków działających w jądrze półleżącym punktem uchwytu jest osłona (*shell*) a nie rdzeń (*core*),

### **Kora czołowa**

Kora czołowa jest również częścią układu nagrody i niekiedy wykazuje różnice w porównaniu z jądrem półleżącym. Tak np. szczury chętnie podają sobie kokainę do obszaru przyśrodkowego kory czołowej, chociaż, jak wspomniano, nie podają jej chętnie do jądra półleżącego (71). Co ciekawe, w korze czołowej nie działa natomiast nagradzająco amfetamina (71), chętnie podawana do jądra półleżącego. Nie istnieje jednak jakiegoś wzajemne wykluczanie się tych dwóch struktur, gdyż w korze czołowej, podobnie jak w jądrze półleżącym, nagradzająco działają fencyklidyna, MK-801 i CPP (19).

### **Inne struktury mózgu**

Formację hipokampa łączy się raczej z procesami pamięci niż uzależnieniami, ale opiaty: morfina i alfa-dynorfina są przez szczury chętnie podawane do obszaru CA3 hipokampa (194,204).

O zaangażowaniu jądra konarowomostowego wnioskuje się na podstawie blokowania preferencji miejsca wywoływanej morfina i amfetaminą przez uszkodzenia tej struktury (7). Wydaje się również, że cholinergiczne neurony z tego jądra aktywują receptory nikotynowe na neuronach dopaminowych nakrywki brzusznej, co prowadzi do uwalniania dopaminy (14,115).

## Ogólna charakterystyka uzależnień

O zależności od leku (a także innych czynników nagradzających) można powiedzieć wówczas, kiedy dochodzi do takiej zmiany w psychice, że poszukiwanie leku lub innego czynnika nagradzającego staje się głównym motywem życia osoby uzależnionej. Nie ulega wątpliwości, że zależność rozwija się wskutek powstawania zmian adaptacyjnych pod wpływem stosowanego przewlekłe narkotyku. Te właśnie zmiany prowadzą do zmiany osobowości uzależnionego.

Zmiany adaptacyjne pod wpływem narkotyków można podzielić na dwie zasadnicze kategorie: powstawanie sensytyzacji i tolerancji.

Początkowo sądzono, że zasadniczą rolę w uzależnieniu odgrywa zjawisko tolerancji występującej przy stosowaniu większości substancji, na które rozwija się uzależnienie, a polegającej na coraz słabszym działaniu leku, w tym osłabieniu jego działania nagradzającego. Obecnie uważa się, że również istotna, jeżeli nie ważniejsza przy niektórych uzależnieniach, jest sensytyzacja, zjawisko nasilania odpowiedzi na kolejne dawki narkotyku. Powoduje je wiele środków psychostymulujących (kokaina, amfetamina, a także nikotyna), przy czym dla jej wystąpienia konieczny jest odpowiedni sposób podawania (175). Sensytyzacja mogłaby być odpowiedzialna za efekt zapalnika (*priming*): wywołanie głodu narkotykowego pojedynczą dawką narkotyku. Zagadnienie tolerancji omówiłem szczegółowo gdzie indziej.

Tolerancję definiujemy jako konieczność zwiększania dawki leku w celu uzyskania tej samej odpowiedzi. Rozwój tolerancji dotyczy nie tylko środków uzależniających, gdyż ważnym rodzajem tolerancji jest tolerancja farmakokinetyczna czyli metaboliczna. Wiąże się to z faktem, że wiele leków powoduje po dłuższym stosowaniu zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych rozkładających te leki. Zjawisko to nosi nazwę indukcji enzymatycznej. W wyniku indukcji lek jest szybciej eliminowany z ustroju i w efekcie, chociaż jego działanie maksymalne nie ulega zmianie, działa krócej. Spośród środków uzależniających zdolność do wywołania indukcji enzymatycznej mają przede wszystkim barbiturany, niektóre trunkwilizery, takie jak meprobamat, a także nikotyna.

Trzeba tu jednak wspomnieć również o zjawisku farmakokinetycznego uwrażliwienia (sensytyzacji), w wyniku którego podawany lek działa coraz silniej w miarę jego stosowania. Wiąże się to z uszkodzeniem wątroby i osłabieniem metabolizmu leku. Najbardziej znaną substancją uzależniającą – wywołującą to zjawisko – jest etanol. W wyniku uszkodzenia wątroby alkohol słabiej metabolizuje alkohol i stan upojenia może być u niego wywołany niższymi dawkami i trwać dłużej. Uwrażliwienie farmakokinetyczne ma zupełnie inne podłoże niż sensytyzacja omówiona powyżej, łącząca się ze zwiększoną reaktywnością układu dopaminowego.

Innym rodzajem tolerancji jest tolerancja funkcjonalna, czyli farmakokinetyczna. Może to być tolerancja ostra bądź chroniczna.

Niektóre substancje uzależniające powodują bardzo szybkie efekty tolerancji. Należą do nich benzodiazepiny, barbiturany, a także alkohol i nikotyna. Jest to niekiedy związane ze zjawiskiem tachyfilaksji, która rozwija się wskutek zajęcia receptorów lub opróżnienia zapasów neuroprzekaźników. Może też być powodowane przez zmiany konformacji receptorów i ich przechodzenie w stan nieaktywny.

Przewlekłe podawanie substancji uzależniających prowadzi do powolnego ale znacznie dłużej utrzymującego się stanu tolerancji. Jest to związane z tym, że w ustroju następuje szereg adaptacji mających na celu utrzymanie homeostazy. Mechanizmy te mogą być bardzo różnorodne. Tak, jak wspomniano, mogą one dotyczyć receptorów, ich sprzężenia z białkami G i enzymami generującymi wtórne przekaźniki, kanałów błonowych, dystrybucji wewnątrzkomórkowego wapnia i mogą powodować również zmiany genomowe. W wyniku tych zmian organizm, mimo permanentnej obecności leku działającej na jego struktury, kompensuje ten wpływ leku i funkcjonuje prawie normalnie.

Dla oceny stopnia tolerancji wprowadzono tzw. indeks tolerancji, czyli iloraz dawki działającej u zwierzęcia z wytworzoną pełną tolerancją do dawki powodującej taki sam efekt u zwierzęcia stykającego



się z lekiem po raz pierwszy. Dla LSD i innych halucynogenów, a także dla niektórych opioidów indeks ten wynosi 10-100, dla pentobarbitalu 2 - 3.

### **Psychologiczny aspekt tolerancji**

Rozwój tolerancji na leki jest procesem złożonym i ważną rolę odgrywają w nim czynniki środowiskowe, co można wykazać doświadczalnie nie tylko u człowieka, ale też u laboratoryjnych gryzoni. Rozwój i stopień tolerancji może zależeć np. od tego, czy zwierzę jest testowane w klatce, w której otrzymywało lek uzależniający, czy gdzie indziej. Siegel w szeregu doświadczeń wykazał, że rozwój tolerancji na przeciwbólowe działanie morfiny u szczura, czy efekty abstynencji morfinowej u myszy zależą od otoczenia, w którym otrzymywany jest lek i w którym prowadzone są badania (6,199,81). Tak np. szczury otrzymujące przez cztery dni morfinę a następnie badane na działanie przeciwbólowe w tej samej klatce wykazały tolerancję na działanie przeciwbólowe leku. Jeżeli jednak czwartą dawkę morfiny otrzymały w innym otoczeniu, działanie przeciwbólowe morfiny było znacznie silniejsze (200)

Również fakt, czy test jest przeprowadzany pod wpływem leku, czy nie – w czasie rozwoju tolerancji – może mieć duże znaczenie. Carlton i Wolgin (20) badali anorektyczne działanie amfetaminy u szczurów głodzonych, które miały tylko krótki okres dostępu do pożywienia w ciągu dnia. Jeżeli amfetaminę podawano zwierzętom przed okresem dostępności paszy, w ciągu czterech dni wytwarzała się tolerancja na działanie anorektyczne. Jeżeli jednak amfetaminę podawano po podaniu pokarmu, to kiedy na piątą dzień podano amfetaminę przed jedzeniem wykazała ona pełne działanie anorektyczne.

Rolę warunków środowiskowych dla rozwoju tolerancji i uwrażliwienia dla amfetaminy dyskutuje Wolgin (233).

Oczywiście jeżeli u niższych zwierząt wpływy środowiskowe odgrywają tak wielką rolę, niewątpliwie jeszcze większą mogą one odgrywać u człowieka.

### **Fizyczny komponent uzależnienia**

Jako jedną z konsekwencji rozwoju tolerancji uważano występowanie uzależnienia. Uzależnienie fizyczne charakteryzuje się pojawieniem określonego zespołu zachowań i objawów, kiedy nagle przestanie się podawać lek zwierzęciu lub człowiekowi uprzednio będących pod chronicznym jego wpływem lub gdy organizm uzależniony potraktuje się antagonistą leku uzależniającego. Jest to niewątpliwie wynik działania mechanizmów homeostatycznych, odpowiedzialnych za wytworzenie tolerancji, które teraz działają niejako „w próżni”, niehamowane przez obecność leku.

Należy zauważyć, że objawy wycofania leku obserwujemy jednak również po lekach, które nie mają własności uzależniających, a nawet działają awersyjnie. Tak np. obserwuje się objawy abstynencji po przerwaniu chronicznego podania neuroleptyków (Dixon et al. 1993) (1,49).

Tolerancja i zależność fizyczna są szczególnie niebezpiecznym aspektem działania niektórych leków ponieważ:

1. Jeśli tolerancja zaczyna się rozwijać, do uzyskania takiego samego efektu terapeutycznego potrzebne są coraz większe dawki leku, które przyspieszają rozwój tolerancji i dochodzi do zjawiska błędnego koła.

2. Zespoły abstynencji są awersyjne, nieprzyjemne dla pacjenta, który zaczyna poszukiwać leku nie dla nagrody, jaką on niesie bezpośrednio, ale dla uniknięcia niemiłych objawów abstynencji.

3. Długotrwałe stosowanie leków uzależniających powoduje tak zwaną tolerancję przewlekłą, związaną z trwałymi zmianami w mózgu, prowadzącą do powrotu do nałogu pacjentów po procesie odtrucia i powoduje skazę osobowości, która predysponuje narkomana do szukania leków powodujących dobre samopoczucie.

Stopień fizycznej zależności po różnych środkach uzależniających jest różny. Opioidy, etanol, barbiturany i anksjolityki powodują zależność fizyczną znacznego stopnia. Kannabinoidy powodują silny rozwój tolerancji, ale małą zależność fizyczną. Halucynogeny typu LSD nie powodują fizycznej zależności zupełnie. Również odstawienie amfetaminy nie powoduje objawów fizycznej abstynencji.

Wydaje się, że silne objawy abstynencji obserwuje się po odstawieniu przewlekle stosowanych substancji uzależniających, które hamują aktywność neuronalną: opioidy przez zwiększenie napływu jonów potasu lub zmniejszenie napływu jonów wapnia do neuronów, a barbiturany i anksjolityki przez nasilenie transmisji gąbergicznej i zwiększenie napływu jonów chlorkowych. Omawiane systemy hamujące są szeroko rozpowszechnione w ośrodkowym układzie nerwowym i nic dziwnego, że zaburzenie ich działania powoduje objawy abstynencji bardzo złożone i zróżnicowane.

Substancje wzmagające działanie neurotransmiterów pobudzających, chociaż powodują bardzo duże uzależnienie psychiczne, nie powodują silnej zależności fizycznej. Wydaje się więc, że klinicznie ważne rodzaje zależności fizycznej wiążą się z usiłowaniami mózgu do zaadaptowania ośrodkowych procesów hamujących.

Przyczyną dysforii w odstawieniu jest depresja układu nagrody. Po raz pierwszy donieśli o tym Nancy Leith i Bob Barrett (117), którzy wykazali, że elektryczne drażnienie mózgu jest mniej skuteczne po odstawieniu od chronicznie podawanej amfetaminy. Potwierdzili to później Wise i Munn (227) – a podobny efekt zaobserwowano też po odstawieniu etanolu (37,188) – pierwsi postulowali, że jest to skutkiem obniżenia poziomu dopaminy, co potem potwierdzono badaniami mikrodialitycznymi dla kokainy (151,91174,178), amfetaminy (152,166,178), opiatów (166,178) i alkoholu (178).

To podejście różni się od dawnego, w którym wiązano uzależnienie z objawami abstynencji i całą konstelacją efektów awersyjnych z tym związaną. Efekt obniżenia aktywności dopaminowej w odstawieniu jest wspólny dla bardzo różnych środków uzależniających, takich jak stymulanty, opioidy, alkohol, nikotyna, których odstawienie powoduje różne objawy.

Dowodem na to, że historia farmakologiczna może mieć wpływ na rozwój nałogu, jest stwierdzenie, że zwierzęta poddawane w przeszłości działaniu środków uzależniających szybciej uczą się ich samopodawania niż zwierzęta, które się z nimi nigdy nie zetknęły (86,158).

Coraz więcej bada się rolę stresu w indukcji pobierania leków (159,198). Stres gra wielką i złożoną rolę w samopodawaniu i powrocie do samopodawania leków. Zarówno u zwierząt, jak i u ludzi nawrót nałogu – gwałtowny atak głodu – może być wywołany bodźcem stresowym, który można blokować podając CRF (195). Mechanizm wywołania głodu przez stres jest różny od mechanizmu wywołania nawrotu przez efekt zapalnika czy sygnały związane z narkotykiem i angażuje układ noradrenergiczny (206).

W badania uzależnień wkraczają techniki biologii molekularnej (193). Od połowy lat 90. bada się odpowiedzi wtórnych przekaźników po podaniach środków uzależniających (193), bada się wpływ samopodawania na ekspresję genów wczesnej odpowiedzi i genów kodujących receptory neuromediatorów (137) i wpływ antysensowych nukleotydów na działanie substancji uzależniających (63,100,169). Przewidywania wielkiego wzrostu komórkowej neurobiologii uzależnienia (39,193) w pełni się potwierdziły.

### **Uzależnienia a dziedziczność**

Istnienie związku pomiędzy uzależnieniami a dziedzicznością podejrzewano od dawna. Jednakże nie było łatwą sprawą rozstrzygnięcie czy czynniki środowiskowe i rodzinne nie odgrywają roli zasadniczej. Zwłaszcza w środowiskach alkoholików picie można było traktować jako wzorzec kulturowy, a nie związany z dziedzicznością. Dopiero w ciągu ostatniego dziesięciolecia w wyniku intensywnych badań nad bliźniakami i rodzinami udało się z pewnością wykazać rolę czynników dziedzicznych.

Niewątpliwie przyczynę dziedziczną ma duża zmienność receptorów dopaminowych D2 w mózgu ludzkim. U podstaw osobniczego zróżnicowania podatności na uzależnienia leżą, między innymi, różnice w aktywności neurotransmisji dopaminowej, które zapewne można wyjaśnić częściowo przez różnice genetyczne. Okazało się, że markery TaqIA1 i B1 polimorfizmów długości fragmentów restrykcyjnych (RLFP) genu kodującego receptor D2 są związane w populacji białej (politycznie poprawnie nazywanej kaukaską) z podatnością na uzależnienia i występują znacznie częściej u alkoholików i narkomanów stosujących kilka narkotyków (wielobraczy, *polyusers*), zwłaszcza tych wielobraczy, którzy preferują kokainę i amfetaminę (216). Można przypuszczać, że u osób z genem obciążonym tymi polimorfizmami ekspresja receptorów dopaminowych jest słabsza, a to, jak wspomniano, może łączyć się z większą wrażliwością na nagradzające działanie narkotyków (224).

Indywidualne różnice we wrażliwości na substancje uzależniające są stopniowane, a geny odpowiedzialne za siłę tendencji do uzależnienia są genami słabszymi (*minor genes*). Miejsca ich lokalizacji na chromosomie nazwano miejscami cech ilościowych (QTL, *quantitative trait loci*). QTL są to więc miejsca na chromosomach, w których znajdują się geny związane z fenotypowymi różnicami we wrażliwości. Chociaż pojedyncze QTL mają niewielki wpływ, to całe ich grupy mogą odpowiadać za genetyczną stronę uzależnienia.

W ciągu ostatnich dziesięciu lat udało się zidentyfikować wiele swoistych miejsc na chromosomach regulujących różne aspekty odpowiedzi na leki: początkową wrażliwość, rozwój tolerancji i rozwój sensytyzacji. Już w połowie lat 90. stosując rekombinowane szczepy wsobne myszy zidentyfikowano ponad 50 miejsc na chromosomach jako potencjalnych loci regulacji odpowiedzi na alkohol, morfinę, NO, amfetaminę i haloperidol (33) i chociaż początkowo sądzono, że wiele ustaleń jest fałszywie pozytywnych, do zeszłego roku określono z pewnością miejsca genów odpowiedzialnych za 24 odpowiedzi na substancje uzależniające, głównie na reakcje na alkohol, kokainę i barbiturany (33).

Samo stwierdzenie istnienia QTL nie musi przesądzać, czy w miejscu tym znajduje się rzeczywiście gen odpowiedzialny za daną cechę (np. preferencję do morfiny), gdyż QTL może też być sekwencją regulatorową zmieniającą ekspresję innych funkcjonalnych genów. W takich wypadkach rozpoznania nieznanymi genów na podstawie ich ekspresji można dokonać przeglądając wszystkie transkrypty mRNA w mózgu dla sprawdzenia, które geny pod wpływem leku są indukowane lub ulegają represji. Znalezione geny można klonować, sekwencjonować i identyfikować porównując je z sekwencjami publikowanymi w bazach danych. Taki przesiew można prowadzić metodą obrazowania różnicującego (*differential display*). Ten sposób zastosowano dla identyfikacji wspomnianego wyżej genu CART, kodującego nowy neuropeptyd, który jest indukowany przez kokainę i amfetaminę (Douglass et al. 1995). Sprawę identyfikacji genów związanych z uzależnieniami przyspieszy niewątpliwie technologia automatycznie przygotowywanych mikromacierzy zwanych inaczej chipsami DNA (40).

## FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIEŃ

Założenie, że uzależnienie jest przewlekłym schorzeniem mózgu, otwiera drogę do wprowadzenia farmakoterapii. Idealnym jej celem jest umożliwienie pacjentowi osiągnięcia stanu trwałej dobrowolnej abstynencji. Cel ten osiągany jest jednak bardzo rzadko, a więc trzeba kontentować się celami doraźnymi, którymi jest zmniejszenie brania narkotyków, poprawa możliwości funkcjonowania w społeczeństwie, oraz zmniejszenie do minimum zdrowotnych i społecznych konsekwencji nałogu. Jest rzeczą zadziwiającą, że pod koniec XX wieku ciągle jeszcze przeważa przekonanie, że leczenie uzależnień nie wymaga stosowania leków (poza okresem detoksyfikacji). Tak np. w USA, gdzie codziennie 700 000 alkoholików poddawanych jest różnym formom leczenia, za najważniejsze wciąż jeszcze uważa się trzy techniki behawioralne: terapię poznawczo-behawioralną (*cognitive-behavioral therapy*), terapię polegającą na wzmocnieniu motywacyjnym (*motivational enhancement therapy*), oraz program Anonimowych Alkoholików lub podobne programy dwunastostopniowe. Dopuszcza się jedynie dodatkowo wspomagającą terapię odstraszącą, stosując disulfiram (61), co w Europie uważane jest za barbarzyństwo. Jednakże, mimo oporów, coraz częściej wprowadza się farmakoterapię. Jest to, jak wspomniano na wstępie, rozwiązanie najbardziej ekonomiczne, zmniejszające społeczne koszty utrzymania narkomana nawet dziesięciokrotnie (w przypadku kuracji metadonem).

Zainteresowanie i postęp badań nad lekami przeciw uzależnieniom, rozwijających się w sposób lawinowy w ciągu ostatnich 20 lat, pozwala mieć mocną nadzieję, że w następnym stuleciu farmakoterapia doprowadzi do bardzo znacznego ograniczenia plagi narkomanii, ale, jak to omówimy później, nie można wykluczyć, że na tej drodze zaskoczą nas jeszcze niemiłe niespodzianki.

Poszczególne substancje uzależniające działają na swoje bezpośrednie substraty molekularne, takie jak transporter dopaminowy, receptory opiatowe, receptory nikotynowe, ale również wpływają na podstawowe mechanizmy układu nagrody, zwłaszcza te, związane z głodem narkotykowym – „chcicą”. Poszukiwania doprowadziły do odkrycia zarówno leków działających w ściśle określonych uzależnieniach (np. kataplazmy nikotynowe w uzależnieniu od palenia, metadon w uzależnieniu od heroiny), jak i związki o bardziej ogólnym działaniu. Ponieważ – niestety – narastającym zjawiskiem jest uzależnianie się od wielu substancji naraz (wielobracze - *polyusers*), wydaje się, że przyszłość może należeć do leków działających bezpośrednio na układ dopaminowy, a przez to uderzających w samą istotę procesu uzależnienia, „chcicę”.

Uzależnienie jest – jak wspomniano – związane z wrodzonymi aberracjami układu nagrody oraz wywołanymi chronicznym stosowaniem substancji uzależniających zmianami adaptacyjnymi w tym, a także innych, układach funkcjonalnych mózgu. Przynajmniej częściowo te zmiany adaptacyjne mogą mieć charakter tworzenia się śladów pamięciowych (46,83,171). Zmiany adaptacyjne, a zwłaszcza tworzenie śladów pamięciowych, są ściśle związane z napływem jonów wapniowych do komórek nerwowych i aktywacją wielu procesów wewnątrzkomórkowych. Wydaje się więc, że taktyka poszukiwania leków przeciw uzależnieniom o działaniu uniwersalnym powinna zogniskować się na poszukiwaniu związków w odpowiedni sposób hamujących receptory dopaminowe w układzie limbicznym, oraz związków blokujących napływ jonów wapniowych do neuronów.

Strategią alternatywną do hamowanie układów pobudzających, związanych z napływem jonów wapnia do neuronu, jest próba aktywacji mechanizmów hamujących, związanym z napływem do neuronu jonów chlorkowych – pobudzanie hamującego układu gabergicznego.

Poza tymi strategiami ogólnymi istnieją również taktyki zwalczania poszczególnych grup narkomanii. Tak więc można stosować farmakoterapię opierającą się na oddziaływaniu leków z konkretnymi receptorami zaangażowanymi w działanie określonych substancji. Tu będą należały tak zwane terapie substytucyjne, wykorzystujące agonistów do blokowania miejsc aktywowanych przez narkotyki. Tu także będą należały próby stosowania obwodowych blokerów substancji uzależniających, takich jak szczepionki przeciw kokainie i fencyklidynie. Wreszcie istnieją pewne typy terapii uzależnień od legalnych substancji uzależniających: stosowanie naltreksonu i akamprozatu w alkoholizmie, czy bupropionu w nikotynizmie.

#### LEKI DZIAŁAJĄCE PRZECIW UZALEŻNIENIOM

### Leki działające na układ dopaminowy

W świetle teorii dopaminowej uzależnień wydawałoby się, że najskuteczniejszą metodą farmakoterapii powinna być blokada receptorów dopaminowych przy użyciu leków neuroleptycznych. Jednakże farmakoterapia tymi lekami nie daje efektu; leki neuroleptyczne są, prawdopodobnie właśnie ze względu na blokowanie dopaminowego układu nagrody, silnie awersyjne i pacjenci odmawiają ich stosowania.

Okazało się jednak, że wśród leków działających na układ dopaminowy można znaleźć środki niepowodujące awersji a zmniejszające głód narkotykowy.

### *Częściowi antagoniści receptora D<sub>3</sub> - związek BP897*

Idealny lek działający przeciw uzależnieniu powinien spowodować, że po jego zażyciu osobnik uzależniony nie będzie już nigdy czuł pociągu do narkotyku. Najlepiej byłoby, gdyby lek taki działał na układy dopaminowe związane z fazą „chcicy”. Głód, (*craving*), jak wspomniano, jest kardynalną cechą uzależnienia i ona właśnie powinna być celem farmakoterapii uzależnień, gdyż jej istnienie powoduje, że choroba uzależnieniowa cechuje się nawrotami. Mimo 15 lat intensywnej pracy nie znaleziono jeszcze

naprawdę skutecznego leku blokującego „chcicę” związaną z klasycznym związkiem powodującym uzależnienie, działającą bezpośrednio na układ dopaminowy kokainą. W zeszłym roku pojawiła się jednak nadzieja, że zbliżamy się do przełomu (160). Wychodząc z założenia, że z uzależnieniami jest związany receptor dopaminowy D<sub>3</sub> (197) opracowano związek BP897, częściowego agonistę receptora D<sub>3</sub> i wykazano, że hamuje on poszukiwanie kokainy u uzależnionych myszy. Sugeruje to, że związki działające na receptor D<sub>3</sub> mogą być skuteczne w walce z uzależnieniami. Właśnie ze względu na to, że zarówno nadmierna, jak i niedostateczna stymulacja układu nagrody powoduje głód, częściowi antagoniści receptora dopaminowego wydają się rokować największe nadzieje – będą one pobudzać receptory w przypadku deficytu, a hamować – w przypadku nadmiaru neuroprzekaźnika.

Zapewne związki typu BP897 będą mogły znaleźć zastosowanie także w uzależnieniach innego typu, a również w leczeniu głodu niezwiązanego z lekami, ale z nagrodami naturalnymi. W tym ostatnim przypadku uwalnianie dopaminy jest znacznie mniejsze niż przy stosowaniu wysokich dawek leków uzależniających i prawdopodobnie częściowi agoniści receptora D<sub>3</sub> będą hamowały tylko wyraźne odstępstwa od normy. Wiemy jednak, że mogą one występować, zwłaszcza jako zaburzenia apetytu u osób cierpiących na nadwagę: chorzy mogą przez dłuższy czas powstrzymać się od jedzenia chipsów czy czekoladek, ale gdy torba z chipsami zostanie otworzona i pierwszy chips zjedzony (*priming*), zwykle nie jest się w stanie powstrzymać od skonsumowania całej zawartości opakowania. Tu właśnie leki typu BP897 mogłyby okazać się pomocne.

Nadzieje i zastrzeżenia w związku z związkiem BP897 i podobnymi częściowymi antagonistami receptora D<sub>3</sub> zostały szczegółowo przedstawione zarówno w prasie fachowej (23), jak i w mediach (230).

## **Leki hamujące napływ wapnia do komórki**

Wapń jest jonem o podstawowym znaczeniu dla funkcji komórki, a do zdrowej komórki dostaje się wyłącznie przez kanały błonowe, należące do dwóch klas – kanały regulowane potencjałem i kanały regulowane wiązaniem liganda. Wśród rozlicznych funkcji jonów wapniowych należy wymienić ich zasadniczą rolę w mechanizmach plastyczności i adaptacji tkanki nerwowej. Stąd zablokowanie fizjologicznych mechanizmów napływu wapnia do komórki może naruszyć zdolność układu nerwowego do zmian plastycznych pod wpływem chronicznego działania leków, zmian adaptacyjnych leżących u podstaw powstawania uzależnień (220)

## **Blokery kanału wapniowego L**

Wśród licznych typów kanałów regulowanych potencjałem w regulacji zmian adaptacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym szczególnie ważną rolę wydają się pełnić kanały typu L (patrz 220). Związki z tej grupy są interesujące jako potencjalne leki przeciw uzależnieniu dlatego, że są od dawna stosowane w klinice jako leki krążeniowe i ich farmakologia jest dobrze poznana. Stąd w wypadku stwierdzenia ich właściwości przeciwuzaależnieniowych ich droga do kliniki byłaby znacznie prostsza, niż w przypadku związków u człowieka jeszcze niestosowanych

Blokada kanałów wapniowych typu L znosi ekspresję i wytwarzanie się uzależnienia opiatowego u szczura (3,4, 134). Blokują one również nagradzające działanie morfiny, kokainy i amfetaminy, co wykazano w teście preferencji miejsca oraz teście samopodawania (12, 110, 112, 113). W niektórych przypadkach korzystne efekty uzyskano podając łącznie bloker kanału wapniowego isradypinę i bloker receptora opiatowego naltreksonu: kombinacja ta blokowała nagradzające działanie kokainy i alkoholu (35). Same blokery kanałów wapniowych nie blokowały preferencji miejsca wywołanej alkoholem (12). Te wszystkie doniesienia, jak i stwierdzenie, że ułatwiający napływ wapnia do komórki jonofor Bay K-8644 wydaje się potęgować nagradzające działanie morfiny (111) sugerują, że związki blokujące napływ jonów wapnia do komórki przez kanały typu L mogłyby znaleźć zastosowanie w zwalczaniu narkomanii. Prace w tym kierunku zostały jednak znacznie opóźnione w wyniku jednego, nigdy później niepotwierdzonego doniesienia, że nifedipina powoduje objawy splątania u morfinistów. Wprawdzie praca dotyczyła dość skrajnej sytuacji

wywoływania objawów abstynencji podaniem naltreksonu osobom uzależnionym i dotyczyło to tylko dwóch pacjentów, ale wystarczyło to, aby autorzy stanowczo ostrzegali przed badaniami blokerów kanałów wapniowych jako leków w uzależnieniu (201). Pogląd ten jest często chętnie cytowany przez badaczy poszukujących leków przeciwuzależnieniowych wśród innych substancji, zwłaszcza blokerów kanału NMDA. Tym niemniej prowadzone próby kliniczne wykazały, że chroniczne podania nimodipiny mogą poprawiać zaburzenia kognitywne u osób uzależnionych od morfiny, kokainy, alkoholu i marihuany (78) oraz że nifedipina zmniejsza subiektywne efekty podawania kokainy u ludzi (136). Wydaje się więc, że początkowe obawy nie są bardzo uzasadnione, zwłaszcza że blokery kanału wapniowego są też wprowadzane do kliniki ze względu na inną ich interakcję z opiatami: nasilenie działania przeciwbólowego i zmniejszania tolerancji na to działanie. Wykazano to wielokrotnie w doświadczeniach na zwierzętach (4, 50, 134, 209). Wyniki te zastosowano w klinice, wykazując, że zastosowanie nimodipiny wraz z morfiną zmniejszyło konieczność podnoszenia dawek morfiny u znacznej części pacjentów z terminalną chorobą nowotworową i zredukowanie dawki o połowę, co sugerowało, że blokada kanałów wapniowych hamuje rozwój bądź ekspresję tolerancji morfinowej (184). Również natwardówkowe podawanie nifedipiny pacjentom z bólami pooperacyjnymi czterokrotnie przedłużyło działanie standardowej dawki morfiny (153). Natomiast u zdrowych ochotników blokery kanałów wapniowych typu L nie zmieniały efektów morfiny (74).

### **Antagoniści receptora NMDA**

Receptor NMDA jest drugą wielką bramą, przez którą wapń wnika do wnętrza neuronu. Jest to twór o złożonej budowie, posiadający kilka miejsc, które regulują jego przepuszczalność dla jonów wapniowych. W związku w powyższym istnieją też liczne klasy antagonistów kanału NMDA, blokujących bądź miejsce uchwytu glutaminianu (antagoniści kompetywni), bądź inne, np. miejsce wiązania glicyny (38).

Różnego rodzaju antagoniści receptora NMDA: antagoniści kompetywni, bezkompetywni, oraz antagoniści miejsca glicynowego hamują, w różnym stopniu, rozwój i ekspresję abstynencji opiatowej (213). Wyniki badań z memantyną (165) i związkami NPC 17742, kompetywnym antagonistą receptora NMDA (162), sugerują, że związki te mogą znosić poszukiwanie leku u uprzednio uzależnionych myszy, a więc potencjalnie mogą przeciwdziałać najgroźniejszej konsekwencji uzależnienia – nawrotom.

Antagoniści NMDA hamują też różne rodzaje sensytyzacji. Hamują one sensytyzację receptorów dopaminowych spowodowaną przez chemosympatektomię (36), przez chroniczne podania dopaminomimetyków działających bezpośrednio (54) i pośrednio (92), oraz sensytyzację behawioralną wywołaną morfiną (95) i stymulantami (97,168). Działanie antagonisty receptora NMDA, dizocilpiny, wydaje się polegać na zapobieganiu rozwojowi, a nie ekspresji sensytyzacji (231). Ciekawą rzeczą jest przy tym, że dizocilpina hamuje rozwój sensytyzacji na różne substancje uzależniające, chociaż jej podawanie powoduje uwrażliwienie na jej własne efekty lokomotoryczne (232).

Szczególnie interesujące wydają się leki blokujące receptor NMDA, które już znalazły zastosowania kliniczne. Należy tu w pierwszym rzędzie memantyna. Jest to lek szeroko używany w różnych chorobach neurodegeneracyjnych ostrych i przewlekłych, oraz w leczeniu lęku i chronicznego bólu. W odróżnieniu od innych antagonistów receptora NMDA, memantyna w dawkach terapeutycznych stosowanych w ośpieniu nie wykazuje niepożądanych objawów, które wykazują kompetywni antagoniści (150).

Antagoniści receptora NMDA nie wykazują jednolitego działania przeciwuzależnieniowego, ale różnią się między sobą, np. pod względem hamowania niektórych efektów kokainy. Memantyna, ale nie dizocilpina hamuje warunkową odpowiedź motoryczną na kokainę (10), ale nie hamuje pobierania przez szczury kokainy po sygnałach związanych z jej poprzednim użyciem (*cue-induced craving*), co czyni inny antagonistą, D-CCPene. Memantyna też nie zmienia efektu „zapalnikowego” kokainy (czyli wzmożenia zachowania poszukiwawczego u szczurów odstawionych od kokainy po jednej jej iniekcji) (11), natomiast w sposób dawkozależny hamuje samopobieranie kokainy zarówno w paradygmacie dawek stałych i

zwiększających się dawek (podczas gdy dizocilpina zwiększała liczbę podań kokainy w tym drugim paradymacie (90).

Memantyna hamuje także działanie nagradzające niektórych innych substancji uzależniających: zmniejsza, choć nieznacznie, picie alkoholu (157) i, w odróżnieniu od dizocilpiny, hamuje pobieranie morfiny u myszy (196). Memantyna hamuje także rozwój tolerancji na przeciwbólowe działanie morfiny wywoływanej wielokrotnym podaniem morfiny (8, 162), a także odwraca już wytworzoną tolerancję do działania morfiny (164).

Memantyna wydaje się więc dobrym kandydatem na dość uniwersalny lek przeciw uzależnieniom, istnieją jednak pewne wyniki nakazujące ostrożność. Tak np. wysokie dawki memantyny nasilają nagradzające efekty stymulacji elektrycznej mózgu u szczura, chociaż czynią to słabiej niż dizocilpina (215). Jeszcze bardziej niepokojący był wynik doświadczenia, przeprowadzonego co prawda na małej grupie nałogowych palaczy „kraku”: memantyna zwiększała u nich subiektywną przyjemność (26).

Charakterystykę antagonisty receptora NMDA ma również wspomniana wyżej ibogaina. Obudziła ona żywe zainteresowanie, kiedy doniesiono, że po jej zażyciu u uzależnionych wielobraczy znika głód narkotyku związany z heroiną czy kokainą. Odkrywcą tego efektu, Howard Lotsof (122) opatentował ibogainę jako uniwersalny środek przeciw uzależnieniom. Mimo pewnych efektów neurotoksycznych (141, 142) nie wydaje się, aby ibogaina była bardzo niebezpieczna, nie opisano bowiem ani neurodegeneracji u stosujących ją mieszkańców Gabonu, ani nie stwierdzono szkodliwych skutków działania ibogainy używanej w latach 60. jako płyn tonizujący (odpowiednik dzisiejszego Red Bulla), ani jako środek dopingujący u sportowców.

Leki aktywujące układ GABA-ergiczny

### **Inhibitor transaminazy GABA – (gamma-vinyl-GABA)**

Jednym z potencjalnych leków przeciwuzależnieniowych jest gamma-vinyl-GABA (GVG). Jest to nieodwracalny inhibitor transaminazy GABA, więc w wyniku jego działania podnosi się poziom GABA w neuronie i zwiększa jego uwalnianie. GVG miałby działać przeciwuzależnieniowo przez aktywację hamujących receptorów gabergetycznych, regulujących aktywność neuronów dopaminowych w nakrywce brzusznej. Wykazano, że GVG hamuje działanie nikotyny, a w związku z tym może znaleźć zastosowanie w leczeniu nałogowego palenia (43) a także wykazuje potencjalne działanie w uzależnieniu od kokainy (44). Ostatnio wykazano, że GVG hamuje wzrosty dopaminy w jądrze półleżącym po podaniu substancji uzależniających takich jak stymulanty (metamfetamina), opioidy (heroina) oraz etanol (65). GVG jest znacznie skuteczniejszy w znoszeniu efektów heroiny i alkoholu niż metamfetaminy. W handlu GVG jest zarejestrowany jako *Sabril*, *Sabriolex* i *Vigabatrin* (221)

### ***Agonista receptora GABA<sub>B</sub> – baklofen***

Inne działanie przeciwuzależnieniowe poprzez układ gabergetyczny wiąże się z aktywacją receptora GABA<sub>B</sub> po podaniu baklofenu, leku stosowanego w klinice w padaczce, bólach i niekontrolowanej czkawce. Baklofen hamował w sposób dawkozależny nagradzające działanie kokainy, ale nie naturalnych bodźców nagradzających u szczurów (172), a wstępne doświadczenia kliniczne sugerują, że może on znaleźć zastosowanie jako związek hamujący głód kokainowy (121) i alkoholowy (2).

### **Terapie substytucyjne: farmakoterapie agonistyczne**

Taktyka stosowania ligandów rywalizujących z substancjami uzależniającymi o ich punkty uchwytu nosi zazwyczaj nazwę terapii substytucyjnej i traktowana jest podejrzliwie, jako „wypędzanie diabła Belzebubem”. Jednakże zazwyczaj nie jest to traktowanie uzależnionego narkotykiem (wyjątkiem jest terapia uzależnienia od nikotyny przy pomocy kataplazmów nikotynowych *patches*, której celem jest dostarczanie nikotyny w formie mniej szkodliwej niż w dymie tytoniowym). Stosowane leki wiążą się bowiem z punktami uchwytu z inną charakterystyką, niż substancje uzależniające – łączenie jest w zasadzie

powolne, ale długotrwałe, w wyniku czego pod wpływem podanego później narkotyku nie dochodzi do gwałtownego pobudzenia układu nagrody.

## **Farmakoterapia agonistyczna uzależnienia od opiatów**

### ***Metadon i L-alfa-acetylmetyadol (LAAM)***

Historia metadonu, opisana ostatnio przez jedną z liderów walki o wprowadzenie tej substancji do kliniki, Marian Kreek (107), rozpoczęła się w 1963 r, kiedy Vincent P. Dole utworzył grupę badaczy zainteresowanych zwalczaniem rozprzestrzeniającego się wówczas gwałtownie uzależnienia od heroiny i związanego z tym wzrostu śmiertelnych wypadków przedawkowania oraz wzmożonego rozprzestrzeniania się chorób zakaźnych. Wychodząc z rewolucyjnych jak na owe czasy założeń, że narkomania nie jest zachowaniem przestępczym lub zaburzeniem osobowości, ale chorobą mózgu z objawami behawioralnymi, grupa podjęła badania, czy długo działający agoniści receptorów opiatowych mogą być stosowane w tym celu (51).

W ciągu następnych dziesięcioleci nagromadziło się wiele badań dokumentujących bezpieczeństwo i skuteczność farmakoterapii metadonem, ale fundamentalistyczne podejście do metadonu i wynikające stąd regulacje rządowe opóźniły o 35 lat jego oficjalne zastosowanie i dopiero w 1999 r. Narodowy Instytut Zdrowia (NIH) opublikował raport jednoznacznie wskazujący na korzyści płynące z użycia metadonu w kuracji podtrzymującej w uzależnieniu heroinowym. Najnowsze badania na dużym materiale ludzkim potwierdzają, że metadon działa korzystnie nie tylko przy detoksykacji, ale również jako składnik długotrwałej terapii podtrzymującej, zmniejszając ilość nielegalnie używanej heroiny i redukując zachowania pociągające za sobą ryzyko zakażenia HIV (191). Poza metadonem w USA zarejestrowany został związek działający na receptor opioidowy podobnie, ale dłużej – L-alfa-acetylmetyadol (LAAM).

### **Buprenorfina**

Buprenorfina jest częściowym agonistą receptora  $\mu$  i antagonistą receptora kappa. Ponieważ działa bardzo długo, nie wymaga częstego podawania, jest więc wygodna w użyciu. Jej skuteczność w leczeniu uzależnionych wykryto w końcu lat 70. (94, 130). Jest chętnie brana przez pacjentów, ponieważ ma pewne działanie euforyzujące, ale przerwanie jej podawania nie wywołuje zespołu abstynencyjnego. Skuteczność buprenorfiny jest porównywalna ze skutecznością metadonu (187, 208). Buprenorfina hamowała również samopodawanie kokainy przez małpy (131), ale nie zmniejszała pobierania kokainy u ludzi (187). Ostatnie badania wykazały jednak, że łączne podawanie disulfiramu i buprenorfiny zmniejszyło używanie kokainy przez narkomanów (64). Podanie disulfiramu przed użyciem kokainy powodowało zniesienie jej działania euforyzującego, pojawiała się jednak dysforia i objawy paranoiczne.

## Farmakoterapia agonistyczna uzależnienia od psychostymulantów

### **GBR12909**

W końcu lat 80. zaproponowano, że inhibitory wychwytu dopaminy silnie i długo- trwale łączące się z transporterem dopaminowym mogą, pozornie paradoksalnie, działać jako antagoniści kokainy, gdyż do uzyskania efektu nagrody konieczne jest powtarzane pobudzenie receptora. Związkiem takim okazała się 1-(2-[bis(4-fluorofenylo)metoksy]etylo)]-4-[3-fenylopropylo]piperazyna o kodowej nazwie GBR12909. Związek ten podany sam powodował tylko nieznaczne podniesienie poziomu dopaminy w płynie pozakomórkowym w tkance mózgowej, natomiast silnie hamował wzrosty poziomu dopaminy wywołane kokainą i zmniejszał wiązanie kokainy do transportera dopaminowego (181, 182).

Po doniesieniach, że GBR12909 hamuje wywołane kokainą wzrosty dopaminy w układzie mezolimbicznym u gryzoni, przeprowadzono badania na naczelnych. U pawianów infuzja GBR12909 przed podaniem amfetaminy (1,5 mg/kg iv) zmniejszyła o 74% wyrzut dopaminy (223), a u małp rezusów



związek ten w dawce 1 mg/kg znacznie zmniejsza, a w dawce 3 mg/kg eliminuje samopobieranie kokainy (222).

GBR12909 nie tylko blokuje bezpośrednie efekty kokainy, ale jego działanie jest modyfikowane przez wcześniejsze podanie narkotyku. Podanie pojedynczej dawki kokainy w poprzednim dniu nasila efekty lokomotoryczne i stereotypię wywołane przez następną dawkę kokainy i inne związki blokujące transporter dopaminowy. Tymczasem GBR12909 wykazuje „negatywną” sensytyzację: jego pobudzające efekty lokomotoryczne są osłabione uprzednim podaniem kokainy (56).

Wszystkie te dane sugerują, że GBR12909, będący technicznie substytutem kokainy, podobnie jak metadon jest substytutem morfiny, może znaleźć zastosowanie w klinice jako lek przeciw uzależnieniu od psychostymulantów. Ze względu na swe wysokie powinowactwo do transportera GBP 12909 działa w mózgu znacznie dłużej niż kokaina (214), a rozważa się jeszcze możliwość wprowadzenia w klinice tego związku w formie dekanonu, aby otrzymać preparat depo. Potencjalne działanie GBR12909 jako potencjalnego leku w uzależnieniu od kokainy omówili Rothman i Glowa (179).

### **Leki działające obwodowo. Szczepionki. Enzymy. Przeciwciała.**

Narkotyki niszczą mózg, ale aby tam dotrzeć muszą być transportowane z krwią. Jedną z możliwości działania przeciw uzależnieniom jest tworzenie leków przechwytyjących molekuły narkotyku zanim osiągną swój ostateczny cel i neutralizowanie ich w czasie podróży do mózgu. Leki te, obwodowe blokery narkotyków, mają szereg potencjalnych przewag nad innymi lekami przeciw uzależnieniom: ich projektowanie nie wymaga znajomości szczegółów mechanizmów ich działania na neurony, mogą być skuteczne przeciw narkotynom o wielu punktach uchwytu, i będą chronić przed działaniami obwodowymi narkotyków, np. niepożądanymi efektami na krążenie czy przewod pokarmowy (wg 239).

Obwodowe blokery narkotyków są modelowane na wzór naturalnych systemów obronnych ustroju: enzymów i przeciwciał. Przeciwciała przeciwko kokainie, fencyklidynie czy nikotynie tworzą z molekułami narkotyku kompleksy zbyt wielkie, aby mogły przenikać przez barierę krew-mózg i lek zostaje ostatecznie metabolizowany lub wydalany z moczem. Drugie podejście, to stosowanie leków zwiększających metabolizm narkotyków. Trzecia metoda to tworzenie przeciwciał, które wiążą się z narkotykiem i niszczą go. Chociaż oczywiście branie większych ilości narkotyku może przełamać ochronę, obwodowi antagoniści mogą być cennym uzupełnieniem programów terapeutycznych, zapobiegając nawrotom i ostrym zatruciom. Chociaż jeszcze nie wprowadzono leków tego typu, wyniki przedkliniczne są zachęcające, a w przypadku szczepionki przeciw kokainie próby kliniczne pierwszej fazy rokują duże nadzieje (203).

#### **Immunizacja**

Niewielkie molekuły, takie jak cząsteczki kokainy, zazwyczaj nie alarmują systemu immunologicznego ustroju. Można jednak połączyć molekułę kokainy z nośnikiem białkowym, pobudzającym odpowiedź immunologiczną. Myszy szczepione tym kompleksem tworzą swoiste przeciwciała przeciw kokainie, które wiążą narkotyk we krwi. Odpowiedź immunologiczna u myszy zapobiega przechodzeniu kokainy do ośrodkowego systemu nerwowego. Efekt ten jest długotrwały a okresowe szczepienia przypominające pozwalają utrzymać działanie ochronne przez ponad rok (59).

Szczepionka jest obecnie testowana w klinice. Okazuje się, że wytworzone przeciwciała wiążą silnie nie tylko kokainę, ale również jej aktywny metabolit, norkokainę, natomiast nie wiążą metabolitów nieaktywnych, co z jednej strony zapobiega nasyceniu się przeciwciał nieaktywnymi metabolitami, a z drugiej ułatwia ich eliminację (58).

U immunizowanych szczurów po podaniu kokainy jej poziom był wyższy w krwi, a niższy w mózgu niż u szczurów kontrolnych: już 30 sekund po zastrzyku 63% podanej dawki kokainy było związane w krwi. Szczury immunizowane mniej chętnie niż szczury kontrolne podawały sobie kokainę. Może to oznaczać, że szczepieni pacjenci będą mniej skłonni do nawrotu. Oczywiście, duża dawka kokainy

przełamie blokadę, ale szczepionki mogą być pomocne pacjentom chcącym zerwać z nałogiem, zwłaszcza blokując efekt zapalny.

Chociaż najwięcej uwagi poświęcono obwodowemu blokowaniu kokainy, to opracowano również szczepionki przeciw fencyklidynie. W celu jej usuwania z ustroju (w USA obserwuje się liczne przypadki hospitalizacji wymagające interwencji szpitalnej) opracowano początkowo monoklonalne fragmenty immunoglobuliny G wiążące z dużym powinowactwem fencyklidynę (antiPCP-Fab) (149), a później również pełne immunoglobiny (antiPCP-IgG), które dłużej i silniej wiązały fencyklidynę. AntiPCP-Fab obniżają poziom fencyklidyny w mózgu (218) i blokują efekty behawioralne fencyklidyny i pokrewnych jej związków (74, 218). Późniejsze porównania AntiPCP-Fab z antiPCP-IgG wykazały, że te ostatnie znacznie silniej obniżają poziom fencyklidyny w mózgu, nawet jeżeli zwierzę dostaje stałą infuzję narkotyku przez cztery tygodnie, a czas półtrwania kompleksu IgG-fencyklidyna wynosi ponad 15 dni. (167). Istnieją nadzieje, że tego rodzaju przeciwciała będą miały zastosowanie nie tylko w odtruwaniu osób, które przedawkowały fencyklidynę, ale będą również mogły chronić płody kobiet, które biorą fencyklidynę w czasie ciąży (127). Jest to o tyle istotne, że w badaniach na szczurach wykazano, że fencyklidyna i ketamina przechodzą przez łożysko i uszkodzają mózg płodów (128).

### **Enzymy**

Enzymy w krwi są zdolne do metabolizowania kokainy i innych narkotyków, ale nie mogą szybko zneutralizować takich ilości narkotyku, jakie są typowo brane przez narkomanów. Kiedy wykazano, że ostre zatrucia kokainą występują częściej u osób z niskim poziomem butylocholinesterazy (BChE) we krwi, zwrócono uwagę na ten enzym. Badania wykazały, że zwiększenie aktywności BChE może zwiększyć skuteczność leczenia przedawkowania kokainy, Gilberto Carmona wykazał bardzo znaczny wzrost metabolizmu kokainy i zmniejszenie jej działania psychostymulującego po zwiększeniu aktywności BChE (21) Podanie BChE szczurom w dawce zwiększającej aktywność enzymu w krwi 400 razy skróciło czas półtrwania kokainy z ponad 5 godzin do poniżej 5 minut. Zmienił się też wzorzec metabolizmu kokainy, z której tworzyło się mniej metabolitów aktywnych.

Badania naturalnej zmienności aktywności BChE u ludzi mogą odpowiadać za zróżnicowaną reaktywność: osoby z pewnymi wariantami enzymu mogą reagować na standardową dawkę kokainy objawami przedawkowania. Istnieją też bardzo aktywne warianty enzymu. Grupa Oksany Lockridge metodami inżynierii genetycznej spreparowała bardzo aktywnego mutanta BChE - A328Y (236). Wydaje się, że A328Y będzie mógł znaleźć zastosowanie w intensywnej terapii przedawkowania kokainy (129).

### **Przeciwciała katalityczne**

Połączeniem taktyki stosowania przeciwciał i enzymów jest zaprojektowanie przeciwciał katalitycznych, które wiążą się z cząsteczkami kokainy i katalizują jej degradację (133). Po związaniu się z przeciwciałem molekula kokainy przybiera taką konformację, w której szybkość jej hydrolizy jest przyspieszana. Po hydrolizie nieaktywne produkty odszczepiają się i przeciwciało wiąże następną molekułę kokainy. Podobnie jak w przypadku enzymów, stosowanie przeciwciała katalizującego mAB 15A10 zmniejszają u szczurów skutki przedawkowania kokainy, a także jej samopodawanie. Sugeruje to, że przeciwciała katalityczne mogą być stosowane zarówno w traktowaniu przedawkowania, jak i w charakterze leku przeciw uzależnieniu kokainowemu.

## **Inne leki stosowane w uzależnieniach**

### **Leki stosowane w alkoholizmie**

Problemy związane z alkoholizmem, głodem alkoholu u osób uzależnionych, nawrotami picia omówił ostatnio doskonale Przemysław Bieńkowski (13). Chociaż alkoholizm pochłania mniej ofiar śmiertelnych niż nikotynizm, jest znacznie bardziej kryminalny i powoduje znacznie drastyczniejsze skutki społeczne. Skuteczna farmakoterapia alkoholu w zasadzie zaczęła się rozwijać w ciągu ostatniego dziesięciolecia, nie można bowiem uważać ani za skuteczną, ani etyczną wprowadzoną po II wojnie światowej „kurację” disulfiramem. Do kliniki wprowadzono z sukcesem dwa leki przeciwalkoholowe, naltrekson i akamprosat.

## **Naltrekson**

Odkrycie, że antagonistą receptora opioidowego, naltrekson, działa szczególnie skutecznie w hamowaniu uzależnienia od alkoholu było niespodziewane i bardzo interesujące. Jako lek przeciwalkoholowy naltrekson jest zarejestrowany pod nazwą *ReVia*. Chociaż uważany przez pewne grupy, zwłaszcza organizację Anonimowych Alkoholików, za lek kontrowersyjny (60), jest niewątpliwie skuteczny w zmniejszaniu pociągu do alkoholu, euforii przezeń powodowanej, a także w zmniejszeniu konsumpcji i częstości nawrotów (140, 143, 183). Skuteczność stosowania antagonistów opioidowych w uzależnieniu alkoholowym łączy się z tym, że endogenne opioidy pełnią kluczową rolę w uzależniającym działaniu alkoholu. Przypuszcza się, że jednym z efektów alkoholu może być uwalnianie beta-endorfin. Wzmocniona konsumpcja alkoholu może być próbą skompensowania wrodzonych deficytów opioidowych układów nagrody (79).

Naltrekson stosuje się też z dobrymi wynikami w walce z uzależnieniem opiatowym (34, 66). Interesującą próbą było połączenie naltreksonu i buprenorfiny: kombinacja taka miałaby zapewnić względnie wybiórczą aktywację receptorów opioidowych kappa, których pobudzenie daje efekty dysforyczne. Badania na niewielkiej grupie heroinistów wykazały, że takie łączne podawanie naltreksonu i buprenorfiny dało wyniki lepsze niż sam naltrekson (180). Wstępne badania wykazały również korzystne działanie naltreksonu u osób uzależnionych równocześnie od kokainy i alkoholu, grupie szczególnie trudnej do leczenia (148).

Wydaje się, że pokrewny naltreksonowi nalokson może znaleźć również zastosowanie w leczeniu uzależnienia od amfetaminy. W doświadczeniach na szczurach nalokson blokował zarówno jej efekty motoryczne, jak też powodowane przez amfetaminę wzrosty pozakomórkowej (dializowalnej) dopaminy w jądrze półkuli i w prążkowie. Jednakże analogiczne efekty kokainy nie były przez nalokson blokowane, co sugeruje, że uzależnienie amfetaminowe jest związane również z aktywnością układu opioidowego, a uzależnienie kokainowe – nie (186).

Naltrekson stosowano też z dobrymi wynikami w nielekowych zaburzeniach układu nagrody – anoreksji i bulimii (125, 126). Natomiast niepowodzeniem skończyła się próba jego zastosowania w leczeniu uzależnienia od nikotyny (234).

## **Akamprozat**

Akamprozat jest lekiem europejskim, głównie stosowanym we Francji. Jest zarejestrowany pod nazwą *Campral*. Chemicznie jest solą wapniową N-acetylohomotauryny i może być traktowany jako strukturalny analog GABA. Prawdopodobnie oddziałuje z receptorem GABA, ale jego głównym punktem uchwytu jest receptor NMDA (124). Działanie akamprozatu jest prawdopodobnie zależne od stopnia aktywności receptora. Ponieważ alkohol również działa na receptor GABA i NMDA, a nadaktywność receptora NMDA występuje w stanie abstynencji alkoholowej, istnieją wspólne punkty uchwytu obu substancji. Z punktu widzenia mechanizmu terapeutycznego akamprozatu najistotniejsze są blokada nadaktywności neuronów i zmniejszenie napływu wapnia do komórki. W modelach zwierzęcych akamprozat redukuje pobieranie alkoholu w modelu „chcicy” (202) i blokuje wzmożone pobieranie alkoholu w czasie abstynencji (80).

Akamprozat jest klinicznie badany od dość dawna (119). Jest dobrze tolerowany i skutecznie zmniejsza liczbę nawrotów w okresie abstynencji, a korzystne efekty utrzymują się jeszcze po zakończeniu kuracji (185).

## **Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny**

Palenie tytoniu, a w szerszym sensie nikotynizm, jest bardzo szczególnym nałogiem. W zasadzie jest on, a przynajmniej do końca minionego dziesięciolecia był prawie wszędzie nałogiem akceptowanym i stąd bardzo się rozszerzył. Po drugie, wydaje się, że ze wszystkich uzależnień nikotynizm jest najniebezpieczniejszy dla życia ludzkiego, gdyż ilość zgonów związanych z paleniem papierosów, spowodowanych głównie komplikacjami naczyniowymi i rakiem płuc, pięciokrotnie przewyższa liczbę

zgonów związanych z drugim legalnym narkotykiem – alkoholem. Co więcej, jedna piąta zgonów dotyczy palaczy mimowolnych – osób niepalących, ale narażonych na wdychanie dymu tytoniowego. Liczba śmiertelnych ofiar palenia w USA sięga ponad 400 000 rocznie i papierosy odpowiadają za 30% śmierci z powodu nowotworów (145). Po trzecie, od nikotyny uzależnia się znacznie łatwiej, niż od innych substancji uzależniających. Jeżeli wśród osób, które zetknęły się z alkoholem, odsetek uzależnionych jest niewielki, o tyle do 40% osób palących papierosy jest od nich uzależnione. Wiąże się to zapewne w tym, że w odróżnieniu od innych narkotyków, które są z reguły przyjmowane w ciągach (*binges*) ze znacznymi przerwami, nikotyna jest przyjmowana przez palaczy w sposób prawie ciągły.

Siła uzależnienia się od papierosów wydaje się zależeć od szybkości metabolizmu nikotyny w ustroju. Populacje mające szybszy metabolizm, kobiety i Murzyni, silniej uzależniają się od palenia i słabiej reagują na kurację substytucyjną (por. niżej) (136).

Objawy abstynencji występują u palaczy bardzo szybko: po kilku godzinach po ostatnim papierosie pojawiają się nieprzyjemne objawy, którym towarzyszą zmiany fizjologiczne. Objawami odstawienia jest agresywność, nerwowość, wzrost apetytu, niemożność koncentracji, obniżenie nastroju i przemożna chęć zapalenia. Wszystkie te objawy przemijają w ciągu miesiąca, z wyjątkiem wzmocnienia apetytu, który prowadzi do wzrostu masy ciała obserwowanego już po upływie tygodnia od porzucenia palenia, a utrzymuje się zwykle około 3 miesięcy. Ataki głodu narkotykowego stają się z czasem rzadsze i mniej intensywne, ale utrzymują się przez wiele miesięcy (225). Hamowanie tych ataków i zmniejszanie objawów abstynencji nikotynowej są głównymi celami farmakoterapii nikotynizmu.

Do połowy lat 90. jedyną skuteczną farmakoterapią uzależnienia nikotynowego była terapia substytucyjna nikotyną. Podawano ją przezskórnie stosując kataplazmy, doustnie jako gumę do żucia czy stosując doustne inhalatory, lub w postaci sprayu do nosa (235).

W 1996 r. w liście do redakcji *American Journal of Psychiatry* doniesiono, że stosowanie nietypowego leku przeciwdepresyjnego, bupropionu, będącego inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny, ułatwia pacjentom cierpiącym na depresję po rzuceniu palenia (120). Obserwacja ta była bardzo szczęśliwa, gdyż chociaż uważa się, że istnieją niewątpliwe związki między depresją a nałogiem palenia: wśród palaczy depresja występuje częściej niż wśród niepalących, palacze cierpiący na depresję trudniej niż niepalący rzucają palenie, jednym z objawów abstynencji od palenia jest nastrój depresyjny, zaś u 30% osób z depresją objawy depresji występują po rzuceniu palenia (31). Leki przeciwdepresyjne nie są w zasadzie lekami skutecznymi w zwalczaniu nałogów i – jak wykazały to dalsze badania – poza bupropionem tylko nortryptylina okazała się lekiem przeciwdepresyjnym ułatwiającym rzucenie palenia. Fakt, że prawie żadne leki przeciwdepresyjne nie ułatwiają porzucenia palenia sugeruje, że skuteczność bupropionu i nortryptyliny nie jest związana z ich działaniem przeciwdepresyjnym (9).

Zastosowanie bupropionu było pierwszą skuteczną farmakoterapią nikotynizmu nie będącą kuracją substytucyjną. Już pierwsze kontrolowane badania nad zastosowaniem bupropionu o przedłużonym działaniu dały wyniki pozytywne (89), a następne wskazywały na większą skuteczność bupropionu niż terapii substytucyjnej nikotyną (76). W maju 1997 bupropion o przedłużonym działaniu (bupropion SR) został zarejestrowany jako *Zyban* i zaakceptowany przez amerykański urząd kontroli leków, FDA (*Federal Drug Administration*) jako lek pomagający w rzuceniu palenia. Od tego czasu w USA zastosowano bupropion u ponad 5 milionów osób, chcących rzucić palenie (Glover et al. 2000). Stosowany w dawkach 300 mg/kg dziennie przez 7 lub 9 tygodni bupropion SR zmniejszył znamienne liczbę powrotów do palenia nie tylko w porównaniu do osób otrzymujących placebo, ale również w porównaniu z pacjentami stosującymi kataplazmy nikotynowe. Łączne podanie kataplazmów i bupropionu dawało nieco lepsze wyniki niż sam bupropion, ale różnica nie była statystycznie istotna. Bardzo korzystną stroną kuracji bupropionem jest to, że osoby, które rzuciły palenie przy pomocy tego leku, przybierały na wadze znacznie mniej niż pozostali (85). Dla skuteczności bupropionu nie ma znaczenia, czy osoba, która odzwyczaja się od palenia miała w przeszłości epizody depresji lub była ofiarą alkoholizmu (77). Bupropion jest skuteczniejszy od kataplazmów nikotynowych zwłaszcza u kobiet i Murzynów, którzy szybciej metabolizują nikotynę (138).

Podsumowując, bupropion o przedłużonym działaniu jest obecnie lekiem pierwszego wyboru przy zwalczaniu nikotynizmu: skutecznym i dobrze tolerowanym, a jego dodatkowymi zaletami są zmniejszenie przyrostu wagi w czasie abstynencji oraz fakt, że można zacząć go stosować jeszcze w czasie palenia.

## PODSUMOWANIE

Należy też pamiętać, że choroba uzależnieniowa nie jest jedynie problemem medycznym, ale również społecznym, a ponadto jej leczenie wymaga wsparcia psychologicznego. Wydaje się, że w rozwiniętych krajach świata, zwłaszcza we USA i państwach Europy Zachodniej, istnieją dobre programy wspierające wyjście z nałogu, takie jak programy anonimowych narkomanów i różne tzw. programy dwunastostopniowe. Pewne niebezpieczeństwo istnieje jednak w niepotrzebnej rywalizacji zwolenników farmakoterapii i psychoterapii. Zwolennikom stosowania leków zarzuca się często bądź bezduszne bądź zbyt liberalne podejście do pacjentów, oskarżając ich nawet niekiedy o chronienie narkomanów i dostarczanie im narkotyków pod pozorem leczenia uzależnienia. Takie zarzuty stawia się zwłaszcza farmakoterapii uzależnienia od heroiny przy użyciu metadonu. Jak wspomniano, niechętna postawa psychoterapeutów a zwłaszcza fundamentalistyczne podejście różnego rodzaju wpływowych politycznie moralistów opóźniło jej wprowadzenie o co najmniej trzy dziesiątki lat.

Moralizatorskie podejście do spraw uzależnień, zakładające, że narkoman jest przestępcą bądź grzesznikiem zasługującym na potępienie, jest kosztowne i mało skuteczne, chyba że zastosuje się wariant singapurski, polegający na konsekwentnym wieszaniu wszystkich osób, przy których znaleziono nawet niewielkie ilości substancji zakazanych. Ostra polityka penalizacyjna jest jednak niebezpieczna społecznie, gdyż może prowadzić do nadmiernej władzy policji i możliwości prowokacji (podrzucanie narkotyków). Co więcej, powoduje ona, że narkomani biorą narkotyki pod stresem który, jak wiemy, nasila działanie nagradzające i potęguje uzależnienia, zwłaszcza wywołując skłonność do nawrotów. Ponadto narkomania penalizowana jest niezwykle kryminalna, czego dowodem są skutki wprowadzenia prohibicji w USA w 1920 r. na mocy 18. poprawki do Konstytucji. Po 13 latach 23. poprawka odwołała prohibicję, ale szkody, zwłaszcza w postaci powstałego potężnego mafijnego podziemia przestępczego, pozostały.

Walce z narkomanią będzie się właśnie sprzeciwiał świat przestępczy. Głównym czynnikiem powodującym rozszerzenie się narkomanii są olbrzymie zyski przynoszone przez produkcję, przemysł i dystrybucję substancji zakazanych. Jedną z przyczyn odwołania prohibicji w USA niewątpliwie był fakt, że uznano, że w czasie Wielkiego Kryzysu będzie lepiej, gdy pieniądze wydawane na alkohol zasilą fundusze państwowe niż kasy gangów. Legalizacja alkoholu w USA nie oznacza jednak łagodzenia polityki kryminalnej w stosunku do narkotyków. Do końca lat 80. polityka kryminalna USA była nastawiona na działania zmierzające do ograniczenia podaży narkotyków, a więc działania wymierzone głównie przeciw handlarzom narkotyków. W r. 1988 uchwalono nowe, surowsze prawo, mające na celu ograniczenie popytu przez surowe ściganie za posiadanie narkotyków. Efektem było trzykrotne zwiększenie liczby osób przebywających w więzieniach, ale, jak omówiono wyżej, nie spowodowało to zmniejszenia użycia narkotyków w ostatnich latach.

Jak się wydaje, potężne grupy przestępcze czerpiące olbrzymie zyski ze sprzedaży substancji zakazanych są najbardziej zainteresowane w utrzymaniu policyjnych metod rozwiązania problemu narkomanii. Dysponują one potężnymi środkami na organizowanie kampanii, mających pozornie zwalczać narkomanie przez zaostrzenie penalizacji i kwestionowanie moralnych podstaw farmakoterapii, a w rzeczywistości windować ceny narkotyków. I u nas w Polsce dealerzy nie zarabiają sprzedając w szkołach papierosy i wódkę, ale marihuanę, heroinę i amfetaminę.

Jak w przyszłym wieku potoczy się walka między fundamentalistami, liberałami i permissywiastami, którzy chcieliby pełnej legalizacji wszystkim substancji uzależniających – nie wiadomo. W społeczeństwach Europy wydają się obecnie przeważać tendencje liberalizujące, a ponieważ równoległe z postępowaniem technologicznym rozszerza się demokratyzacja i dostęp do informacji, można się spodziewać, że wiek XXI nie będzie wiekiem rozwoju prawodawstwa łamiącego prawa do wolności i rozwoju indywidualnego każdego członka społeczeństwa. Z drugiej jednak strony – kto pod koniec liberalnego wieku XIX przewidział niespotykany rozwój totalitaryzmów nazistowskich i komunistycznych, które jeżeli chodzi o narkotyki i w ogólności o zachowania nagradzane były niezwykle purytańskie (trzeba jednak dodać, że obóz radziecki czynił dla alkoholu znakomity wyjątek).

Zupełnie przeciwną wizją przyszłości jest założenie, że wykryte zostaną nieszkodliwe dla zdrowia substancje dające przyjemność, które będą szeroko stosowane i wręcz używane do kontroli społeczeństwa. Może warto zacytować tu fragmenty odczytu poświęconego zagrożeniu ze strony narkotyków i skażenia środowiska naturalnego, wygłoszonego 106 lat temu na międzynarodowym kongresie medycznym w Rzymie przez prof. Danilewskiego, który uważał, że różnorodne nienaturalne czynniki chemiczne w środowisku zagrażają zdrowiu protoplazmy, czyli jak powiedzielibyśmy dzisiaj, powodują uszkodzenia na poziomie molekularnym. Zawarte w nim myśli są niezwykle aktualne i dzisiaj.

*Cóż można znaleźć naturalnego, odpowiadającego istotnym potrzebom protoplazmy w użyciu najróżnorodniejszych środków podniecających, w użyciu alkoholu, tytoniu, nadużyciu morfiny, kokainy, opium, eteru, sulfonalu etc.?*

*Substancje te są obce naszej materii żywej; usypiają one zmysły nasze, gdy organizm wymaga ich usług i pobudzają nasz układ nerwowy, gdy spokój byłby dlań nieskończenie użyteczniejszym i zdrowszym. Pod każdym względem cywilizacja stwarza warunki coraz bardziej sztuczne, coraz bardziej obce protoplazmie naszej.*

*Do szeregu aż nadto już długiego substancyj, jakie ludzie gwałtem do swej materii żywej wprowadzają, technika obecna dorzuca od czasu do czasu przetwory nowe. To dążenie do poszukiwań technicznych ma niewątpliwie swą użyteczną stronę; lecz użyteczność niejednego nowego wynalazku została zmniejszona przez życie praktyczne, nadające mu charakter nienormalny a często nawet szkodliwy i zgubny dla organizmu.*

*A jednak któż może zaręczyć, że synteza techniko-chemiczna przyszłości nie da ludzkości nadziei posiadania szeregu substancyj mogących uwolnić ludzkość od plag, z którymi bezskutecznie walczą kaznodzieje i filozofowie. Wyobraźmy sobie czas, w którym kilka zastrzyknięć podskórnych wystarczy do wyleczenia z zadawnianego egoizmu, chronicznej pychy i zarozumiałości, niewierności, wreszcie z militarizmu i wszelkich innych „izmów”.*

*Oczywiście w oczekiwaniu takiej szczęśliwej przyszłości byłoby rzeczą roztropną zachować o ile możliwości czystość i wrażliwość protoplazmy naszej, chronić ją przynajmniej aż do tego złotego wieku od wpływu alkoholu, morfiny, kokainy i tylu innych podobnych substancyj (210).*

Tak więc idea „szczepionki szczęścia” nie jest niczym nowym, nawet wśród uczonych. Najbardziej chyba znaną literacką wizją systemu wykorzystującego nagradzające substancje psychotropowe jest napisany w 1932 r. *Nowy Wspaniały Świat* Aldousa Huxleya, w którym mieszkańcy są podzieleni na kasty, poddani naukowemu warunkowaniu, a ponadto pojeni napojem szczęścia, *somą*. Wielki pisarz z dużą intuicją przedstawił wszystkie okropności totalitarnego, zniewolonego w naukowy sposób, a równocześnie szczęśliwego i pozbawionego cierpień fizycznych społeczeństwa. Temat ten podejmowali również liczni, późniejsi autorzy powieści *science fiction*, ale nie potrafili dać takiej, jak Huxley, siły przesłania.

Zastanówmy się jednak, czy stworzenie takich społeczeństw w przyszłych wiekach jest tylko czystą fantazją. Czy pęd do konsumpcji, jeżeli świat rzeczywiście stanie się tak bogaty, że problemy codziennej walki o chleb przestaną istnieć, nie doprowadzi do powstania społeczeństwa narkonautów? Czy jest to wizja lepsza od społeczeństwa opierającego się na konsumpcji alkoholu (do którego to modelu pewne społeczeństwa i pewne grupy społeczne się zbliżają), internautów, telemaniaków? Czy warunki życia na zagęszczającej się planecie, odbiegające tak znacznie od tych, do których przystosowana jest nasza biologia i w których rzeczywiście działał dobór naturalny, nie zmuszą nas do oparcia się o chemię celem zmiany reakcji naszego systemu nerwowego?

Na pytanie czy społeczeństwa oparte na środkach psychotropowych będą mogły egzystować moja opinia jest negatywna. Cywilizacja wymusza stały postęp, który jest wynikiem pracy intelektualnej uczonych i inżynierów. Doświadczenie uczy nas, że o ile artyści mogą dobrze prosperować zażywając narkotyki (np. Baudelaire, Witkacy i wielu innych) a drobne psychopatologie i alkoholizm zwiększać mogą ich zdolności twórcze (123), a w każdym razie nie bardzo im to przeszkadza, o tyle naukowcy i technicy nie mogą pracować z zamaconym umysłem. Istnieją wprawdzie substancje psychotropowe zwiększające wydajność mózgu uczonego, że wspomniemy tu o kofeinie (a także z niechęcią – o nikotynie i

psychostymulantach), jednakże nie ma czynnych uczonych alkoholików czy morfinistów. Dotychczas znane leki psychotropowe w dawkach nadmiernie stymulujących układ nagrody równie silnie jak dołowniki hamują sprawność układu kognitywnego, nie mówiąc już o halucynogenach. Kultury nadużywające takich środków, choćby nawet świetnie rozwinięte duchowo i artystycznie, zostałyby bądź wypierane przez kultury intelektualno-techniczne, bądź zostały im podporządkowane.

## STRESZCZENIE

Uzależnienie lekowe jest złożoną chorobą ośrodkowego układu nerwowego charakteryzującą się natrętnym przymusem poszukiwania i używania leku (pożądanie, głód czyli craving). Jest chorobą przewlekłą z nawrotami, które mogą pojawić się nawet po długim okresie abstynencji. Uzależnienie jest związane z zaburzeniem funkcji układu nagrody a także innych układów, takich jak układ emocjonalny, poznawczy i pobudzający (aktywujący). Układ nagrody zaangażowany jest w regulację zasadniczych zachowań apetytywnych, nakierowanych na kontakt z korzystnymi i subiektywnie przyjemnymi sygnałami. Zasadniczą rolę w funkcjonowaniu układu nagrody pełni dopamina a szczególnie neurony dopaminergiczne w strukturach limbicznych. Dopamina jest uwalniania z neuronów szczególnie podczas pierwszego kontaktu (nieoczekiwanego) z bodźcami nagradzającymi; jeśli bodźce te powtarzają się, pojawia się tolerancja. Wykazano jednak, że tolerancja rozwija się słabiej w wypadku działania nagrań farmakologicznych (środków uzależniających) niż nagrań naturalnych. Dopamina uczestniczy też w uczeniu asocjacyjnym i przenoszeniu właściwości nagradzających z nagrań pierwotnych na sygnały warunkowe (nagrody warunkowe). Ciekawe, że u myszy pozbawionych transportera dopaminergicznego kokaina nie traci swoich cech nagradzających. Dowodzi to, że dopamina nie jest jedynym neuroprzekaznikiem zaangażowanym w działania nagradzające i proces uzależnienia. Ważną rolę mogą także pełnić inne układy, jak np. układ serotonergiczny, noradrenergiczny, opioidowy i peptydowy (np. peptyd CART, cocaine and amphetamine regulated transcripts). W farmakoterapii uzależnień ważną rolę mogą pełnić środki działające na układ dopaminergiczny, np. częściowi agoniści (związek BP897), antagoniści kanałów wapniowych L, antagoniści NMDA, środki GABA-ergiczne i działające na układ opioidowy. W leczeniu alkoholizmu ważne znaczenie mają obecnie akamprozat i naltrekson, zainteresowanie budzą też przeciwciała enzymatyczne i szczepionki w leczeniu uzależnienia od kokainy.

**Słowa kluczowe:** uzależnienie, układ nagrody, głód narkotykowy, nawroty, dopamina, farmakoterapia.

## PIŚMIENNICTWO

1. Amore M., Zazzeri N.: *Neuroleptic malignant syndrome after neuroleptic discontinuation*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995, 19: 1323-1334.
2. Addolorato G., Caputo F., Capristo E., Colombo G., Gessa G.L., Gasbarrini G.: *Ability of baclofen in reducing alcohol craving and intake: II-Preliminary clinical evidence*. Alcohol Clin Exp Res. 2000, 24: 67-71.
3. Antkiewicz-Michaluk L., Michaluk J., Romańska I., Vetulani J.: *Cortical dihydropyridine binding sites and behavioral syndrome in morphine abstinent rat*. Eur J Pharmacol 1990, 180: 129-135.
4. Antkiewicz-Michaluk L., Michaluk J., Romańska I., Vetulani J.: *Reduction of morphine dependence and potentiation of analgesia by chronic co-administration of nifedipine*. Psychopharmacology 1993, 111: 457-464.
5. Bals-Kubik R., Ableitner A., Herz A., Shippenberg T.S.: *Neuroanatomical sites mediating the motivational effects of opioids as mapped by the conditioned place preference paradigm in rats*. J Pharmacol Exp Ther 1993, 264: 489-495.
6. Baptista M.A., Siegel S., MacQueen G., Young L.T.: *Pre-drug cues modulate morphine tolerance, striatal c-Fos, and AP-1 DNA binding*. Neuroreport. 1998, 9: 3387-3390.
7. Bechara A., Van der Kooy D.: *The tegmental pedunculopontine nucleus: a brain-stem output of the limbic system critical for the conditioned place preferences produced by morphine and amphetamine*. J Neurosci 1989, 9: 3400-3409.

8. Belozertseva IV, Bepalov Ayu.: *Effects of NMDA receptor channel blockers, dizocilpine and memantine, on the development of opiate analgesic tolerance induced by repeated morphine exposures or social defeats in mice.* Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1998, 358: 270-274.
9. Berlin I: *Antidepressants in smoking cessation: is effectiveness independent of the antidepressant effect?* Int J Neuropsychopharmacol 2000, 3, S59.
10. Bepalov A.Y., Dravolina O.A., Zvartau E.E., Beardsley P.M., Balster R.L.: *Effects of NMDA receptor antagonists on cocaine-conditioned motor activity in rats.* Eur J Pharmacol. 2000a, 390: 303-311.
11. Bepalov A.Y., Zvartau E.E., Balster R.L., Beardsley P.M.: *Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on reinstatement of cocaine-seeking behavior by priming injections of cocaine or exposures to cocaine-associated cues in rats.* Behav Pharmacol. 2000b, 11: 37-44.
12. Biala G., Langwinski R.: *Effects of calcium channel antagonists on the reinforcing properties of morphine, ethanol and cocaine as measured by place conditioning.* J Physiol Pharmacol 1996, 47: 497-502.
13. Bieńkowski P.: *„Głód” alkoholu i nawroty picia – postępy psychofarmakologii doświadczalnej.* Farmakoter Psychiatr Neurol 1999, 3: 82-96.
14. Blaha C.D., Allen L.F., Das S., Inglis W.L., Latimer M.P., Vincent S.R., Winn P.: *Modulation of dopamine efflux in the nucleus accumbens after cholinergic stimulation of the ventral tegmental area in intact, pedunculopontine tegmental nucleus-lesioned, and laterodorsal tegmental nucleus-lesioned rats.* J Neurosci. 1996, 16: 714-722.
15. Bozarth M.A., Wise R.A.: *Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats.* Life Sci 1981, 28: 551-555.
16. Carelli R.M., Deadwyler S.A.: *A comparison of nucleus accumbens neuronal firing patterns during cocaine self-administration and water reinforcement in rats.* J Neurosci 1994, 14: 7735-7746.
17. Carelli R.M., King V.C., Hampson R.E., Deadwyler S.A.: *Firing patterns of nucleus accumbens neurons during cocaine self-administration in rats.* Brain Res 1993, 626: 14-22.
18. Carlezon W.A.Jr, Devine D.P., Wise R.A.: *Habit-forming actions of nomifensine in nucleus accumbens.* Psychopharmacology 1995, 122: 194-197.
19. Carlezon W.A.Jr, Wise R.A.: *Rewarding actions of phencyclidine and related drugs in nucleus accumbens shell and frontal cortex.* J Neurosci. 1996, 16: 3112-3122.
20. Carlton P.L., Wolgin D.L.: *Contingent tolerance to the anorexigenic effects of amphetamine.* Physiol Behav. 1971, 7: 221-223.
21. Carmona G.N., Schindler C.W., Shoaib M., Jufer R., Cone E.J., Goldberg S.R., Greig N.H., Yu Q.S., Gorelick D.A.: *Attenuation of cocaine-induced locomotor activity by butyrylcholinesterase.* Exp Clin Psychopharmacol 1998, 6: 274-279.
22. Chang J.Y., Sawyer S.F., Lee R.S., Woodward D.J.: *Electrophysiological and pharmacological evidence for the role of the nucleus accumbens in cocaine self-administration in freely moving rats.* J Neurosci 1994, 14: 1224-1244.
23. Childress A.R.: *Dopamine receptor partial agonists could address the duality of cocaine craving.* Trends Pharmacol Sci 2000, 21: 6-9.
24. Childress A., Ehrman R., McLellan A.T., O'Brien C.: *Conditioned craving and arousal in cocaine addiction: a preliminary report.* NIDA Res Monogr. 1988, 81: 74-80.
25. Clarke P.B.S., Pert A.: *Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons.* Brain Res 1985, 348: 355-358.
26. Collins E.D., Ward A.S., McDowell D.M., Foltin R.W., Fischman M.W.: *The effects of memantine on the subjective, reinforcing and cardiovascular effects of cocaine in humans.* Behav Pharmacol 1998, 9: 587-598.



27. Corrigall W.A., Coen K.M.: *Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. Psychopharmacology* 1991, 104: 171-176.
28. Corrigall W.A., Coen K.M., Adamson K.L.: *Self-administered nicotine activates the mesolimbic dopamine system through the ventral tegmental area. Brain Res* 1994, 653: 278-284.
29. Corrigall W.A., Franklin K.B.J., Coen K.M., Clarke P.: *The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. Psychopharmacology* 1992, 107: 285-289.
30. Couceyro P., Paquet M., Koylu E., Kuhar M.J., Smith Y.: *Cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) peptide immunoreactivity in myenteric plexus neurons of the rat ileum and co-localization with choline acetyltransferase. Synapse.* 1998, 30 : 1-8.
31. Covey L.S., Glassman A.H., Stetner F.: *Major depression following smoking cessation. Am J Psychiatry.* 1997, 154: 263-265.
32. Crabbe J.C., Belknap J.K., Buck K.J.: *Genetic animal models of alcohol and drug abuse. Science.* 1994, 264: 1715-1723.
33. Crabbe J.C., Phillips T.J., Buck K.J., Cunningham C.L., Belknap J.K.: *Identifying genes for alcohol and drug sensitivity: recent progress and future directions Trends Neurosci* 1999, 22: 173-179.
34. Crabtree B.L.: *Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. Clin Pharm* 1984, 3: 273-80.
35. Cramer C.M., Gardell L.R., Boedeker K.L., Harris J.R., Hubbell C.L., Reid L.D.: *Isradipine combined with naltrexone persistently reduces the reward-relevant effects of cocaine and alcohol. Pharmacol Biochem Behav* 1998, 60: 345-356.
36. Criswell H.E., Mueller R.A., Breese G.R.: *Long-term D1 dopamine receptor sensitization in neonatal 5-OHDA lesioned rats is blocked by an NMDA antagonist. Brain Res* 512: 284-290; 1990.
37. Dackis C.A., Gold M.S.: *New concepts in cocaine addiction: the dopamine depletion hypothesis. Neurosci Biobehav Rev* 1985, 9: 469-477.
38. Danysz W., Parsons A.C.G.: *Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. Pharmacol Rev.* 1998, 50: 597-664.
39. Daunais J.B., Roberts D.C.S., McGinty J.F.: *Short-term cocaine self administration alters striatal gene expression. Brain Res Bull* 1995, 37: 523-527.
40. DeRisi J.L., Iyer V.R., Brown P.O.: *Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. Science.* 1997,78: 680-686.
41. Devine D.P., Leone P., Pocock D., Wise R.A.: *Differential involvement of ventral tegmental mu, delta, and kappa opioid receptors in modulation of basal mesolimbic dopamine release: in vivo microdialysis studies. J Pharmacol Exp Ther* 1993, 266: 1236-1246.
42. Devine D.P., Wise R.A.: *Self-administration of morphine, DAMGO, and DPDPE into the ventral tegmental area of rats. J Neurosci* 1994, 14: 1978-1984.
43. Dewey S.L., Brodie J.D., Gerasimov M., Horan B., Gardner E.L., Ashby C.R.Jr.: *A pharmacologic strategy for the treatment of nicotine addiction. Synapse.* 1999, 31: 76-86.
44. Dewey S.L., Morgan A.E., Ashby C.R.Jr, Horan B., Kushner S.A, Logan J., Volkow N.D., Fowler J.S., Gardner E.L., Brodie J.D.: *A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. Synapse.* 1998 30: 119-129.
45. Di Chiara G.: *A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. J Psychopharmacol.* 1998;12(1): 54-67.
46. Di Chiara G., Imperato A.: *Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988, 85: 5274-5278.

47. Di Chiara G., North R.A.: *Neurobiology of opiate abuse. Trends Pharmacol Sci* 1992, 13: 185-193.
48. Di Ciano P., Blaha C.D., Phillips A.G.: *The relation between dopamine oxidation currents in the nucleus accumbens and conditioned increases in motor activity in rats following repeated administration of d-amphetamine or cocaine. Eur J Neurosci.* 1998, 10: 1113-1120.
49. Dixon L., Thaker G., Conley R., Ross D., Cascella N., Tamminga C.: *Changes in psychopathology and dyskinesia after neuroleptic withdrawal in a double-blind design. Schizophr Res.* 1993, 10: 267-271.
50. Dogrul A., Yesilyurt O., Deniz G., Isimer A.: *Analgesic effects of amlodipine and its interaction with morphine and ketorolac-induced analgesia. Gen Pharmacol* 1997, 29: 839-845.
51. Dole V.P., Nyswander M.E.: *Medical treatment for diacetyl-morphine (heroin) addiction. JAMA* 1965, 193:80-84.
52. Douglass J., Daoud S.: *Characterization of the human cDNA and genomic DNA encoding CART: a cocaine- and amphetamine-regulated transcript. Gene* 1996, 169: 241-245.
53. Douglass J., McKinzie A.A., Couceyro P.: *PCR differential display identifies a rat brain mRNA that is transcriptionally regulated by cocaine and amphetamine. J Neurosci.* 1995, 15: 2471-2481.
54. Druhan J.P., Jakob A., Stewart J.: *The development of behavioral sensitization to apomorphine is blocked by MK-801. Eur J Pharmacol* 243: 73-77; 1993.
55. Ehrman R.N., Robbins S.J., Childress A.R., O'Brien C.P.: *Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients. Psychopharmacology (Berl).* 1992, 107: 523-529.
56. Elmer G.I., Brockington A., Gorelick D.A., Carrol F.I., Rice K.C., Matecka D., Goldberg S.R., Rothman R.B.: *Cocaine cross-sensitization to dopamine uptake inhibitors: unique effects of GBR12909. Pharmacol Biochem Behav* 1996, 53: 911-918.
57. Fagergren P., Hurd Y.L.: *Mesolimbic gender differences in peptide CART mRNA expression: effects of cocaine. Neuroreport* 1999, 10: 3449-3452.
58. Fox B.S.: *Development of a therapeutic vaccine for the treatment of cocaine addiction. Drug Alcohol Depend* 1997, 48: 153-158.
59. Fox B.S., Kantak K.M., Edwards M.A., Black K.M., Bollinger B.K., Botka A.J., French T.L., Thompson T.L., Schad V.C., Greenstein J.L., Gefter M.L., Exley M.A., Swain P.A., Briner T.J.: *Efficacy of a therapeutic cocaine vaccine in rodent models. Nat Med* 1996, 2: 1129-1132.
60. Freed P.E., York L.N.: *Naltrexone: a controversial therapy for alcohol dependence. J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 1997, 35: 24-28.
61. Fuller R.K., Hiller-Sturmhofel S.: *Alcoholism treatment in the United States. An overview. Alcohol Res Health* 1999, 23: 69-77.
62. Gawin F.H., Kleber H.D.: *Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers. Clinical observations. Arch. Gen. Psychiatry,* 1986, 43:107-113.
63. Gelot A., Frances B., Gicquel S., Zajac J.M.: *Antisense oligonucleotides to human SQA-neuropeptide FF decrease morphine tolerance and dependence in mice. Eur J Pharmacol.* 1998, 358: 203-206.
64. George T.P., Chawarski M.C., Pakes J., Carroll K.M., Kosten T.R., Schottenfeld R.S.: *Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. Biol Psychiatry.* 2000, 47: 1080-1086.
65. Gerasimov M.R., Ashby C.R.Jr, Gardner E.L., Mills M.J., Brodie J.D., Dewey S.L.: *Gamma-vinyl GABA inhibits methamphetamine, heroin, or ethanol-induced increases in nucleus accumbens dopamine. Synapse* 1999, 34: 11-19.
66. Ginzburg H.M., Glass W.J.: *The role of the National Institute on Drug Abuse in the development of naltrexone. J Clin Psychiatry* 1984, 45: 4-6.

67. Glover E.D., Tucker V.L., Winter PDOB.: Efficacy and tolerability of bupropion sustained-release for smoking cessation: a review of pivotal studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000, 3, S326.
68. Goeders N.E., Dworkin S.I., Smith J.E.: Neuropharmacological assessment of cocaine self-administration into the medial prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, 24: 1429-1440.
69. Goeders N.E., Lane J.D., Smith J.E.: Self-administration of methionine enkephalin into the nucleus accumbens. *Pharmacol Biochem Behav* 1984, 20: 451-455.
70. Goeders N.E., Smith J.E.: Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science* 1983, 221: 773-775.
71. Goeders N.E., Smith J.E.: Reinforcing properties of cocaine in the medial prefrontal cortex: primary action on presynaptic dopaminergic terminals. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, 25: 191-199.
72. Gratton A., Wise R.A.: Drug- and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous cocaine self-administration in rats. *J Neurosci* 1994, 14: 4130-4146.
73. Hall R.D., Bloom F.E., Olds J.: Neuronal and neurochemical substrates of reinforcement. *Neurosci Res Program Bull.* 1977, 15: 131-134.
74. Hardin J.S., Wessinger W.D., Proksch J.W., Owens S.M.: Pharmacodynamics of a monoclonal antiphenacyclidine Fab with broad selectivity for phenacyclidine-like drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 285: 1113-1122.
75. Hasegawa A.E., Zacny J.P.: The influence of three L-type calcium channel blockers on morphine effects in healthy volunteers. *Anesth Analg* 1997, 85: 633-638.
76. Hausteiner K.O.: Pharmacotherapy of nicotine dependence. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000, 38: 273-290.
77. Hayford K.E., Patten C.A., Rummans T.A., Schroeder D.R., Offord K.P., Croghan I.T., Glover E.D., Sachs D.P., Hurt R.D.: Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999, 174: 173-178.
78. Herning R.I., Guo X., Lange W.R.: Nimodipine improves information processing in substance abusers. *Ann N Y Acad Sci* 1995,; 765: 152-159.
79. Herz A.: Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 1997, 129: 99-111.
80. Heyser C.J., Schulteis G., Durbin P., Koob G.F.: Chronic acamprosate eliminates the alcohol deprivation effect while having limited effects on baseline responding for ethanol in rats. *Neuropsychopharmacology* 1998, 18: 125-133.
81. Hinson R.E., Siegel S.: Anticipatory hyperexcitability and tolerance to the narcotizing effect of morphine in the rat. *Behav Neurosci.* 1983, 97: 759-767.
82. Hoebel B.G., Monaco A.P., Hernandez L., Aulisi E.F., Stanley B.G., Lenard L.: Self-injection of amphetamine directly into the brain. *Psychopharmacology* 1983, 81: 158-163.
83. Hollerman J.R., Schultz W.: Dopamine neurons report an error in the temporal prediction of reward during learning. *Nat Neurosci* 1998, 1: 304-309.
84. Hollister L.E.: Neuroleptic dysphoria: so what's new? *Biol. Psychiatry* 1992, 31: 531-532.
85. Holm K.J., Spencer C.M.: Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000, 59: 1007-1024.
86. Horger B.A., Shelton K., Schenk S.: Preexposure sensitizes rats to the rewarding effects of cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 1990, 37: 707-711.
87. Hurd Y.L., Svensson P., Ponten M.: The role of dopamine, dynorphin, and CART systems in the ventral striatum and amygdala in cocaine abuse. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 877: 499-506.

88. Hurd J.L., Weiss F., Koob G.F.: Anden N-E, Ungerstedt U : Cocaine reinforcement and extracellular dopamine overflow in rat nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. *Brain Res* 1989, 498: 199–203.
89. Hurt R.D., Sachs D.P., Glover E.D., Offord K.P., Johnston J.A., Dale L.C., Khayrallah M.A., Schroeder D.R., Glover P.N., Sullivan C.R., Croghan I.T., Sullivan P.M.:  
*A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. N Engl J Med* 1997, 337: 1195-1202.
90. Hyytia P., Backstrom P., Liljequist S.: Site-specific NMDA receptor antagonists produce differential effects on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 1999, 378: 9-16.
91. Imperato A., Mele A., Scrocco M.G., Puglisi-Allegra S.: Chronic cocaine alters limbic extracellular dopamine. Neurochemical basis for addiction. *Eur J Pharmacol* 1992, 212: 299-300.
92. Itzhak Y., Stein I.: Sensitization to the toxic effects of cocaine in mice is associated with the regulation of N-methyl-D-aspartate receptors in the cortex. *J Pharmacol Exp Therap* 262: 464-470; 1992.
93. Jaffe J.H., Cascella N.G., Kumor K.M., Sherer M.A.: Cocaine-induced cocaine craving. *Psychopharmacology (Berl)*. 1989, 97: 59-64.
94. Jasinski D.R., Pevnick J.S., Griffith J.D.: Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978, 35: 501-516.
95. Jeziorski M., White F.J., Wolf M.E.: MK-801 prevents the development of behavioral sensitization during repeated morphine administration. *Synapse* 16:137-147; 1994.
96. Johnson S.W., North R.A.: Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons. *J Neurosci* 1992, 12: 483–488.
97. Karler R., Calder L.D., Chaudhry I.A., Turkanis S.A.: Blockade of 'reverse tolerance' to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Sci* 1989, 45: 599-606.
98. Kask A., Schioth H.B., Mutulis F., Wikberg J.E., Rago L.: Anorexigenic cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide intensifies fear reactions in rats. *Brain Res* 2000, 857: 283-285.
99. Kastin A.J., Akerstrom V.: Entry of CART into brain is rapid but not inhibited by excess CART or leptin. *Am J Physiol* 1999, 277: E901-E904.
100. Kest B., Lee C.E., McLemore G.L., Inturrisi C.E.: An antisense oligodeoxynucleotide to the delta opioid receptor (DOR-1) inhibits morphine tolerance and acute dependence in mice. *Brain Res Bull.* 1996, 39: 185-188.
101. Kimmel H.L., Gong W., Vechia S.D., Hunter R.G., Kuhar M.J.: Intra-ventral tegmental area injection of rat cocaine and amphetamine-regulated transcript peptide 55-102 induces locomotor activity and promotes conditioned place preference. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 294:784-792.
102. Kiyatkin E.A., Stein E.A.: Biphase changes in mesolimbic dopamine signal during cocaine self-administration. *Neuroreport* 1994, 5: 1005-1008.
103. Kiyatkin E.A., Stein E.A.: Fluctuations in nucleus accumbens dopamine during cocaine self-administration behavior: an in vivo electrochemical study. *Neuroscience* 1995, 64: 599-617.
104. Kiyatkin E., Stein E.A.: Conditioned changes in nucleus accumbens dopamine signal established by intravenous cocaine in rats. *Neurosci. Lett* 1996, 211: 73-76.
105. Koob G.F.: Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996, 16: 893-896.

106. Koob G.F., Le Moal M.: *Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation*. *Science*, 1997 278: 52-58.
107. Kreek M.J.: *Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine*. *Ann N Y Acad Sci* 2000, 909: 186-216.
108. Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S.: *Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin*. *Nature*. 1998, 393: 72-76.
109. Kuhar M.J., Dall Vechia S.E.: *CART peptides: novel addiction- and feeding-related neuropeptides*. *Trends Neurosci* 1999, 22: 316-320.
110. Kuzmin A., Martellotta M.C., Fratta W., Gessa G.L., Zvartau E.: *Effect of isradipine, a dihydropyridine-calcium antagonist on i.v. self-administration of morphine in rats*. *Life Sci* 1996, 59: 159-164.
111. Kuzmin A.V., Patkina N.A., Zvartau E.E.: *Analgesic and reinforcing effects of morphine in mice. Influence of Bay K-8644 and nimodipine*. *Brain Res* 1994, 652: 1-8.
112. Kuzmin A., Semenova S., Ramsey N.F., Zvartau E.E., Van Ree J.M.: *Modulation of cocaine intravenous self-administration in drug-naive animals by dihydropyridine Ca<sup>2+</sup> channel modulators*. *Eur J Pharmacol* 1996, 295:19-25.
113. Kuzmin A., Zvartau E., Gessa G.L., Martellotta M.C., Fratta W.: *Calcium antagonists isradipine and nimodipine suppress cocaine and morphine intravenous self-administration in drug-naive mice*. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, 41: 497-500.
114. Lambert P.D., Couceyro P.R., McGirr K.M., Dall Vechia S.E., Smith Y., Kuhar M.J.: *CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y*. *Synapse*. 1998, 29: 293-298.
115. Lanca A.J., Adamson K.L., Coen K.M., Chow B.L., Corrigan W.A.: *The pedunculopontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat: a correlative neuroanatomical and behavioral study*. *Neuroscience*. 2000, 96: 735-742.
116. Larson E.R., Ariano M.A.: *D3 and D2 dopamine receptors: visualization of cellular expression patterns in motor and limbic structures*. *Synapse* 1995, 20: 325-337.
117. Leith N.J., Barrett R.J.: *Amphetamine and the reward system: evidence for tolerance and post-drug depression*. *Psychopharmacology* 1976, 46: 19-25.
118. Leone P., Pocock D., Wise R.A.: *Morphine-dopamine interaction: ventral tegmental morphine increases nucleus accumbens dopamine release*. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 39: 469-472.
119. Lhuintre J.P., Moore N., Tran G., Steru L., Langrenon S., Daoust M., Parot P., Ladure P., Libert C., Boismare F. et al.: *Acamprosate appears to decrease alcohol intake in weaned alcoholics*. *Alcohol Alcohol* 1990, 25: 613-622.
120. Lief H.I.: *Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation*. *Am J Psychiatry*. 1996, 153: 442.
121. Ling W., Shoptaw S., Majewska D.: *Baclofen as a cocaine anti-craving medication: a preliminary clinical study*. *Neuropsychopharmacology*. 1998, 18: 403-404.
122. Lotsof H.S.: *Ibogaine in the treatment of chemical dependency disorders: clinical perspectives*. *Bull.MAPS* 1995, 5: 16-27.
123. Ludwig A.M.: *Alcohol input and creative output*. *Br J Addict*. 1990, 85: 953-963.
124. Madamba S.G., Schweitzer P., Zieglgänsberger W., Siggins G.R.: *Acamprosate (calcium acetylhomotaurinate) enhances the N-methyl- D-aspartate component of excitatory neurotransmission in rat hippocampal CA1 neurons in vitro*. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, 20: 651-658.

125. *Marrazzi M.A., Bacon J.P., Kinzie J., Luby E.D.: Naltrexone use in the treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. Int Clin Psychopharmacol 1995, 10: 163-172.*
126. *Marrazzi M.A., Kinzie J., Luby E.D.: A detailed longitudinal analysis on the use of naltrexone in the treatment of bulimia. Int Clin Psychopharmacol 1995, 10: 173-176.*
127. *Mathias R.: Antibody may treat PCP overdose and abuse, also block prenatal harm. NIDA Notes 2000, 15 (2) 8-9.*
128. *Mathias R.: Ketamine, PCP, and alcohol trigger widespread cell death in the brains of developing rats. NIDA Notes 2000, 15 (2) 6-7.*
129. *Mattes C.E., Belendiuk G.W., Lynch T.J., Brady R.O., Dretchen K.L.: Butyrylcholinesterase: An enzyme antidote for cocaine intoxication. Addict Biol 1998, 3: 171-188.*
130. *Mello N.K., Mendelson J.H.: Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. Science 1980, 207: 657-659.*
131. *Mello N.K., Mendelson J.H., Bree M.P., Lukas S.E.: Buprenorphine suppresses cocaine self-administration by rhesus monkeys. Science 1989, 245: 859-862.*
132. *Mereu G., Yoon K-WP., Boi V., Gessa G.L., Naes L., Westfall T.C.: Preferential stimulation of ventral tegmental area dopaminergic neurons by nicotine. Eur J Pharmacol 1987, 141: 395-400.*
133. *Mets B., Winger G., Cabrera C., Seo S., Jamdar S., Yang G., Zhao K., Briscoe R.J., Almonte R., Woods J.H., Landry D.W.: A catalytic antibody against cocaine prevents cocaine's reinforcing and toxic effects in rats. Proc Nat Acad Sci 1998, 95: 10176-10181.*
134. *Michaluk J., Karolewicz B., Antkiewicz-Michaluk L., Vetulani J.: Effects of various Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on morphine analgesia, tolerance and dependence, and on blood pressure in the rat. Eur J Pharmacol 1998, 352: 189-197.*
135. *Mucha R.F., Herz A.: Motivational properties of and  $\mu$  opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning. Psychopharmacology 1985, 86: 274-280.*
136. *Muntaner C., Kumor K.M., Nagoshi C., Jaffe J.H.: Effects of nifedipine pretreatment on subjective and cardiovascular responses to intravenous cocaine in humans. Psychopharmacology (Berl) 1991, 105: 37-41.*
137. *Nestler E.J., Hope B.T., Widnell K.L.: Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. Neuron 1993, 11: 995-1006.*
138. *Nichols M.R.: The use of bupropion hydrochloride for smoking cessation therapy. Clin Excell Nurse Pract 1999, 3: 317-322.*
139. *NIDA: The Sixth Triennial Report to Congress, <http://www.nih/nida>, 1999.*
140. *O'Brien C.P., Volpicelli L.A., Volpicelli J.R.: Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review. Alcohol 1996, 13: 35-39.*
141. *O'Hearn E., Long D.B., Molliver M.E.: Ibogaine induces glial activation in parasagittal zones of the cerebellum. NeuroReport 1993, 4: 299-302.*
142. *O'Hearn E., Molliver M.E.: Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. Neuroscience 1993, 55: 303-310.*
143. *O'Malley S.S.: Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: clinical efficacy and prevention of relapse. Alcohol Alcohol Suppl 1996, 1: 77-81.*
144. *Ohmori T., Abekawa T., Muraki A., Koyama T.: Competitive and noncompetitive NMDA antagonists block sensitization to methamphetamine. Pharmacol Biochem Behav 1994, 8: 587-591.*
145. *Okuyemi K.S., Ahluwalia J.S., Harris K.J.: Pharmacotherapy of smoking cessation. Arch Fam Med 2000, 9: 270-281.*

146. Olds M.E.: Reinforcing effects of morphine in the nucleus accumbens. *Brain Res* 1982, 237: 429-440.
147. Olds J., Milner P.M.: Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* 47: 419-427, 1954.
148. Oslin D.W., Pettinati H.M., Volpicelli J.R., Wolf A.L., Kampman K.M., O'Brien C.P.: The effects of naltrexone on alcohol and cocaine use in dually addicted patients. *J Subst Abuse Treat* 1999, 16: 163-167.
149. Owens S.M., Mayersohn M.: Modulation of phencyclidine (PCP) pharmacokinetics with PCP-specific Fab fragments. *NIDA Res Monogr* 1986, 64: 112-126.
150. Parsons C.G., Danysz W., Quack G.: Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist--a review of preclinical data. *Neuropharmacology* 1999, 38: 735-767.
151. Parsons L.H., Smith A.D., Justice J.B.: Basal extracellular dopamine is decreased in the rat nucleus accumbens during abstinence from chronic cocaine. *Synapse* 1991, 9: 60-65.
152. Paulson P.E., Camp D.M., Robinson T.E.: Time course of transient behavioral depression and persistent behavioral sensitization in relation to regional brain monoamine concentrations during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology* 1991, 103: 480-492.
153. Pereira I.T., Prado W.A., Dos Reis M.P.: Enhancement of the epidural morphine-induced analgesia by systemic nifedipine. *Pain* 1993, 53: 341-345.
154. Pettit H.O., Justice J.B.: Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol Biochem Behav* 1989, 34: 899-904.
155. Phillips A.G., LePiane F.G.: Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. *Pharmacol Biochem Behav* 1980, 12: 965-968.
156. Phillips G.D., Robbins T.W., Everitt B.J.: Bilateral intra-accumbens self-administration of D-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH-23390 and sulpiride. *Psychopharmacology* 1994, 114: 477-485.
157. Piasecki J., Koros E., Dyr W., Kostowski W., Danysz W., Bienkowski P.: Ethanol-reinforced behaviour in the rat: effects of uncompetitive NMDA receptor antagonist, memantine. *Eur J Pharmacol* 1998, 354: 135-143.
158. Piazza P.V., Deminiere J.M., Le Moal M., Simon H.: Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science* 1989, 245: 1511-1513.
159. Piazza P.V., Marinelli M., Jodogne C., Deroche V., Rouge-Pont F., Maccari S., Le Moal M., Simon H.: Inhibition of corticosterone synthesis by Metyrapone decreases cocaine-induced locomotion and relapse of cocaine self-administration. *Brain Res* 1994, 658: 259-264.
160. Pilla M., Perachon S., Sautel F., Garrido F., Mann A., Wermuth C.G., Schwartz J.C., Everitt B.J., Sokoloff P.: Selective inhibition of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. *Nature* 1999, 400: 371-375.
161. Pontieri F.E., Tanda G., Di Chiara G.: Intravenous cocaine, morphine, and amphetamine preferentially increase extracellular dopamine in the "shell" as compared with the "core" of the rat nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995, 92, 12304-12308.
162. Popik P., Kolasiewicz W.: Mesolimbic NMDA receptors are implicated in the expression of conditioned morphine reward. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1999, 359: 288-294.
163. Popik P., Kozela E.: Clinically available NMDA antagonist, memantine, attenuates tolerance to analgesic effects of morphine in a mouse tail flick test. *Pol J Pharmacol*. 1999, 51: 223-231.
164. Popik P., Kozela E., Danysz W.: Clinically available NMDA receptor antagonists memantine and dextromethorphan reverse existing tolerance to the antinociceptive

effects of morphine in mice. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2000, 361: 425-432.

165. Popik P., Skolnick P.: *The NMDA antagonist memantine blocks the expression and maintenance of morphine dependence.* *Pharmacol Biochem Behav* 1996, 53: 791-798.

166. Pothos E., Rada P., Mark GP., Hoebel BG.: *Chronic morphine increases synaptic dopamine in the nucleus accumbens and naloxone decreases it unless withdrawal is blocked with clonidine.* *Brain Res* 1991, 566: 348-350.

167. Proksch J.W., Gentry W.B., Owens S.M.: *Anti-phencyclidine monoclonal antibodies provide long-term reductions in brain phencyclidine concentrations during chronic phencyclidine administration in rats.* *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 292: 831-837.

168. Pudiak C.M., Bozarth M.A.: *L-NAME and MK-801 attenuate sensitization to the locomotor-stimulating effect of cocaine.* *Life Sci* 53(20):1517-1524; 1993.

169. Raffa R.B., Goode T.L., Martinez R.P., Jacoby H.I.: *A Gi2alpha antisense oligonucleotide differentiates morphine antinociception, constipation and acute dependence in mice.* *Life Sci.* 1996, 58: 73-76.

170. Ranaldi R., Pocock D., Zereik R., Wise R.A.: *Dopamine fluctuations in the nucleus accumbens during maintenance, extinction, and reinstatement of intravenous D-amphetamine self-administration.* *J Neurosci.* 1999, 19: 4102-4109.

171. Redgrave P., Prescott T.J., Gurney K.: *Is the short-latency dopamine response too short to signal reward error?* *Trends Neurosci.* 1999, 22: 146-151.

172. Roberts D.C., Andrews M.M., Vickers G.J.: *Baclofen attenuates the reinforcing effects of cocaine in rats.* *Neuropsychopharmacology.* 1996, 15: 417-423.

173. Roberts D.C., Ranaldi R.: *Effect of dopaminergic drugs on cocaine reinforcement.* *Clin Neuropharmacol* 1995, 18: S84.

174. Robertson M.W., Leslie C.A., Bennett J.P.Jr: *Apparent synaptic dopamine deficiency induced by withdrawal from chronic cocaine treatment.* *Brain Res* 1991, 538: 337-339.

175. Robinson T.E.: *Stimulant drugs and stress: factors influencing individual differences in the susceptibility to sensitization.* W: Kalivas RW, Barnes CB (Eds.): *Sensitization in the Nervous System.* Telford Press, Caldwell NJ 1978, pp. 145-173.

176. Robinson T.E., Berridge K.C.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction.* *Brain Res Brain Res Rev.* 1993, 18: 247-291.

177. Rocha B.A., Fumagalli F., Gainetdinov R.R., Jones S.R., Ator R., Giros B., Miller G.W., Caron M.G.: *Cocaine self-administration in dopamine-transporter knockout mice.* *Nat Neurosci.* 1998, 1: 132-137.

178. Rossetti Z.L., Hmaidan Y., Gessa G.L.: *Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine, and amphetamine abstinence in rats.* *Eur J Pharmacol* 1992, 221: 227-234.

179. Rothman R.B., Glowa J.R.: *A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development.* *Focus on GBR 12909.* *Mol Neurobiol* 1995, 11: 1-19.

180. Rothman R.B., Gorelick D.A., Heishman S.J., Eichmiller P.R., Hill B.H., Norbeck J., Liberto J.G.: *An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence.* *J Subst Abuse Treat* 2000, 18: 277-281.

181. Rothman R.B., Mele A., Reid A.A., Akunne H.C., Greig N., Thurkauf A., de Costa B.R., Rice K.C., Pert A.: *GBR12909 antagonizes the ability of cocaine to elevate extracellular levels of dopamine.* *Pharmacol Biochem Behav* 1991, 40 387-397.

182. Rothman R.B., Mele A., Reid A.A., Akunne H., Greig N., Thurkauf A., Rice K.C., Pert A.: *Tight binding dopamine reuptake inhibitors as cocaine antagonists. A strategy for drug development.* *FEBS Lett* 1989, 257: 341-344.

183. Rueff B.: *Evaluation des traitements médicamenteux de l'alcoolodépendance psychique primaire.* *Rev Prat* 1999, 49: 400-402.



184. Santillan R., Hurle M.A., Armijo J.A., de los Mozos R., Florez J.: Nimodipine-enhanced opiate analgesia in cancer patients requiring morphine dose escalation: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 1998, 76: 17-26.
185. Sass H., Soyka M., Mann K., Zieglgansberger W.: Relapse prevention by acamprosate. Results from a placebo-controlled study on alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996, 53: 673-680.
186. Schad C.A., Justice J.B.Jr, Holtzman S.G.: Naloxone reduces the neurochemical and behavioral effects of amphetamine but not those of cocaine. *Eur J Pharmacol* 1995, 275: 9-16.
187. Schottenfeld R.S., Pakes J.R., Oliveto A., Ziedonis D., Kosten T.R.: Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997, 54: 713-720.
188. Schulteis G., Markou A., Cole M., Koob G.F.: Decreased brain reward produced by ethanol withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92: 5880-5884.
189. Schultz W.: Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 1997 7, 191-197.
190. Schultz W., Apicella P., Ljungberg T.: Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 1993, 13: 900-913.
191. Sees K.L., Delucchi K.L., Masson C., Rosen A., Clark H.W., Robillard H., Banys P., Hall S.M.: Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000, 283: 1303-1310.
192. Self D.W.: Neural substrates of drug craving and relapse in drug addiction. *Ann Med* 1998, 30: 379-389.
193. Self D.W., Nestler E.J.: Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu Rev Neurosci* 1995, 18: 463-495.
194. Self D.W., Stein L.: Pertussis toxin attenuates intracranial morphine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, 46: 689-695.
195. Self D.W., Terwilliger R.Z., Nestler E.J., Stein L.: Inactivation of Gi and Go proteins in nucleus accumbens reduces both cocaine and heroin reinforcement. *J Neurosci* 1994, 14: 6239-6247.
196. Semenova S., Danysz W., Bessalov A.: Low-affinity NMDA receptor channel blockers inhibit acquisition of intravenous morphine self-administration in naive mice. *Eur J Pharmacol*. 1999, 378: 1-8.
197. Shafer R.A., Levant B.: The D3 dopamine receptor in cellular and organismal function. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998, 135: 1-16.
198. Shaham Y., Stewart J.: Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology* 1995, 119: 334-341.
199. Siegel R.K., Gusewelle B.E., Jarvik M.E.: Naloxone-induced jumping in morphine dependent mice: stimulus control and motivation. *Int Pharmacopsychiatry*. 1975, 10: 17-23.
200. Siegel S.: Opioid expectation modifies opioid effects. *Fed Proc*. 1982, 41: 2339-2343.
201. Silverstone P.H., Attenburrow M.J., Robson P.: The calcium channel antagonist nifedipine causes confusion when used to treat opiate withdrawal in morphine-dependent patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992, 7, 87-90.
202. Spanagel R., Zieglgansberger W.: Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 18: 54-59.
203. Sparenborg S., Vocci F., Zukin S.: Peripheral cocaine-blocking agents: New medications for cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1997, 48: 149-151.

204. Stevens K.E., Shiotsu G., Stein L.: Hippocampal  $\mu$ -receptors mediate opioid reinforcement in the CA3 region. *Brain Res* 1991, 545: 8-16.
205. Stewart J.: Conditioned and unconditioned drug effects in relapse to opiate and stimulant drug self-administration. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 1983, 7: 591-597.
206. Stewart J.: Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci* 2000, 25 125-136.
207. Stolerman I.: Drugs of abuse: behavioural principles, methods and terms. *Trends Pharmacol Sci.* 1992, 13: 170-176.
208. Strain E.C., Stitzer M.L., Liebson I.A., Bigelow G.E.: Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994, 151: 1025-1030.
209. Suh H.W., Song D.K., Choi S.R., Huh S.O., Kim Y.H.: Effects of intrathecal injection of nimodipine, omega-conotoxin GVIA, calmidazolium, and KN-62 on the antinociception induced by cold water swimming stress in the mouse. *Brain Res* 1997, 767: 144-147.
210. Szymanowski Z.: *Protoplazma. Odczyt prof. Danilewskiego na międzynarodowym zjeździe lekarskim w Rzymie 1894 roku (tłum.). Wszechświat* 1895, 14: 263-265.
211. Terwilliger R.Z., Beitner-Johnson D., Sevarino K.A., Crain S.M., Nestler E.J.: A general role for adaptations in G-proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Res* 1991, 548: 100-110.
212. *Treatment Methods* 13559 NIDA News Release 14.06.2000.
213. Trujillo K.A., Akil H.: Excitatory amino acids and drugs of abuse: a role for N-methyl-D-aspartate receptors in drug tolerance, sensitization and physical dependence. *Drug Alcohol Dependence* 1995, 38: 139-154.
214. Tsukada H., Harada N., Nishiyama S., Ohba H., Kakiuchi T.: Dose-response and duration effects of acute administrations of cocaine and GBR12909 on dopamine synthesis and transporter in the conscious monkey brain: PET studies combined with microdialysis. *Brain Res* 2000, 860: 141-148.
215. Tzschentke T.M., Schmidt W.J.: Effects of the non-competitive NMDA-receptor antagonist memantine on morphine- and cocaine-induced potentiation of lateral hypothalamic brain stimulation reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2000, 149: 225-234.
216. Uhl G., Blum K., Noble E., Smith S.: Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends Neurosci* 1993, 16 : 83-88.
217. Valentine J.L., Mayersohn M., Wessinger W.D., Arnold L.W., Owens S.M.: Antiphencyclidine monoclonal Fab fragments reverse phencyclidine-induced behavioral effects and ataxia in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 278: 709-716.
218. Valentine J.L., Owens S.M.: Antiphencyclidine monoclonal antibody therapy significantly changes phencyclidine concentrations in brain and other tissues in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 278: 717-724.
219. Vetulani J.: *Farmakologiczne aspekty uzależnień lekowych. W: Przewłocka B. (red.) Uzależnienia lekowe. XII Szkoła Zimowa Instytutu Farmakologii PAN, Mogilany 1995, str 27-36.*
220. Vetulani J.: Wapń i kanały wapniowe regulowane potencjałem. *Kosmos* 1997, 46: 491-505.
221. Vigabatrin. GVG: MDL 71754, RMI 71754, Sabril, Sabrilex, gamma-vinyl-GABA. *Drugs R D.* 1999, 2: 393-396.
222. Villemagne V.L., Rothman R.B., Yokoi F., Rice K.C., Matecka D., Dannals R.F., Wong D.F.: Doses of GBR12909 that suppress cocaine self-administration in non-human primates substantially occupy dopamine transporters as measured by [<sup>11</sup>C] WIN35,428 PET scans. *Synapse* 1999a, 32: 44-50.

223. Villemagne V.L., Wong D.F., Yokoi F., Stephane M., Rice K.C., Matecka D., Clough D.J., Dannals R.F., Rothman R.B.: GBR12909 attenuates amphetamine-induced striatal dopamine release as measured by [<sup>11</sup>C]raclopride continuous infusion PET scans *Synapse* 1999b, 33: 268-273.
224. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S., Logan J., Gatley S.J., Gifford A., Hitzemann R., Ding Y.S., Pappas N.: Prediction of reinforcing responses to psychostimulants in humans by brain dopamine D2 receptor levels. *Am J Psychiatry* 1999, 156: 1440-1443.
225. West R.J.: Signs and symptoms during the acute phase of smoking cessation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000, 3: Suppl 1, S59.
226. Wise R.A.: Neurobiology of addiction. *Curr Opin Neurobiol* 1996, 6:243-251.
227. Wise R.A., Munn E.: Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline intracranial self-stimulation thresholds. *Psychopharmacology* 1994, 117: 130-136.
228. Wise R.A., Newton P., Leeb K., Burnette B., Pocock D., Justice J.B.Jr : Fluctuations in nucleus accumbens dopamine concentration during intravenous cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology* 1995, 120: 10-20.
229. Wise R.A., Rompre P.P.: Brain dopamine and reward. *Annu Rev Psychol.* 1989, 40, 191-225.
230. Włodarski A.: Bez głodu, bez haj.u. *Gazeta Wyborcza* 1999 nr 170.
231. Wolf M.E., Jeziorski M.: Coadministration of MK-801 with amphetamine, cocaine or morphine prevents rather than transiently masks the development of behavioral sensitization. *Brain Res* 1993, 613: 291-294.
232. Wolf M.E., Khansa M.R.: Repeated administration of MK-801 produces sensitization to its own locomotor stimulant effects but blocks sensitization to amphetamine. *Brain Res.* 1991, 562: 164-168.
233. Wolgin D.L.: Contingent tolerance to amphetamine hypophagia: new insights into the role of environmental context in the expression of stereotypy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000, 24: 279-294.
234. Wong G.Y., Wolter T.D., Croghan G.A., Croghan I.T., Offord K.P., Hurt R.D.: Randomized trial of naltrexone for smoking cessation. *Addiction* 1999, 94: 1227-1237.
235. Wongwiwatthanakul S., Jack H.M., Popovich N.G.: Smoking cessation: Part 2--Pharmacologic approaches. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1998. 38: 339-353.
236. Xie W., Altimirano C.V., Bartels C.F., Speirs R.J., Cashman J.R., Lockridge O.: An improved cocaine hydrolase: The A328Y mutant of human butyrylcholinesterase is 4-fold more efficient. *Mol Pharmacol* 1999, 55: 83-91.
237. Young A.M., Ahier R.G., Upton R.L., Joseph M.H., Gray J.A.: Increased extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat during associative learning of neutral stimuli. *Neuroscience.* 1998, 83: 1175-1183.
238. Zahm D.S., Brog J.S.: On the significance of subterritories in the 'accumbens' part of the rat ventral striatum. *Neuroscience* 1992, 50: 751-767.
239. Zikler P.: Blood-borne medications could intercept drugs before they reach the brain. *NIDA NOTES* 14 (2) 2000.