

WSPÓŁCZESNA FARMAKOTERAPIA UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY

Wojciech Kostowski

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Zakład Farmakologii Akademii Medycznej w Warszawie

RECENT ADVANCES IN PHARMACOTHERAPY OF NICOTINE DEPENDENCE

ABSTRACT – Nicotine dependence is due mainly to interaction of nicotine with the dopaminergic system, exerted through specific neuronal receptors (nicotinic receptors). At present, the most important drug in pharmacological treatment of nicotine dependence seems to be amfebutamone (bupropion). It is a weak antidepressive agent of relatively high specificity towards dopamine neurotransmission. The mechanism of its action has not been fully elucidated. It is probably linked to its effects on the brain reward system. Other antidepressive drugs, as well as clonidine and some anxiolytic agents, may also be of some importance in nicotine dependence treatment. There have been attempts to apply combined therapies, incorporating non-nicotinic drugs and nicotine administration (mainly in the form of skin adhesives).

Key words: nicotine dependence, pharmacotherapy, amfebutamone.

WSTĘP

Dopiero w latach 80. XX wieku (US Surgeon General Report, 1988) chroniczne i nadmierne palenie tytoniu uznane zostało jako jedna z form uzależnienia. Pierwsze próby pomocy farmakologicznej w wysiłkach mających na celu odzwyczajenie od palenia rozpoczęto w latach 30. Przeprowadzono wówczas dość udane, chociaż niekontrolowane, próby z lobeliną, alkaloidem o działaniu zbliżonym do nikotyny (patrz 5, 9, 23). Lobelinę można uznać, w pewnym stopniu, za substrat nikotyny, a proponowaną wówczas terapię jako leczenie substytucyjne, rozwijane i obecnie, lecz w nieco odmiennej formie (patrz dalej). Dalsze, rozszerzone badania nie wykazały przewagi lobeliny nad placebo, podobny los spotkał inne próby – w tym z meprobramem, glikokortykosteroidami i, co wydaje się obecnie dość kuriozalne, z efedryną i d-amfetaminą.

Substytucyjna strategia leczenia przyniosła pewne (jakkolwiek ograniczone) rezultaty w leczeniu uzależnienia opiatowego przy pomocy metadonu, agonisty receptorów opioidowych. Korzyść, jaką przynosi tego rodzaju leczenie, polega głównie na zamianie niebezpiecznego, niekontrolowanego przyjmowania morfiny czy heroiny na

łatwiejszą do kontrolowania formę doustnego przyjmowania metadonu, związku o trochę słabszym potencjale uzależniającym i zdecydowanie odmiennych cechach farmakokinetycznych.

W oparciu o zasadę terapii substytucyjnej wprowadzono leczenie nikotynizmu, czyli uzależnienia od palenia tytoniu, przy pomocy różnych preparatów zawierających nikotynę, np. gumi do żucia, plastrów i inhalacji. Terapia ta okazała się bardziej skuteczna niż placebo, nie zadowala jednak ani lekarzy, ani samych pacjentów. Utrzymanie abstynencji w okresie 6 miesięcy nie przekracza na ogół 30 % (9).

Rozwój wiedzy o neurobiologii uzależnień w szerszym znaczeniu, w tym uzależnienia od nikotyny, przyczynił się do lepszego zrozumienia mechanizmu nałogu palenia i pozwolił na poszukiwanie bardziej skutecznych sposobów leczenia farmakologicznego. Obecnie badania i próby kliniczne prowadzi się w dwóch zasadniczych kierunkach – a) podawanie środków nie-nikotynowych osobno oraz b) w kombinacji z zastępczą terapią nikotynową.

Działanie nikotyny na ośrodkowy układ nerwowy

Wpływ nikotyny na OUN wynika z jej dużego powinowactwa do specyficznych receptorów neuronalnych N-cholinergicznym (nikotynowym) czyli nAChR. Znany jest także tzw. mięśniowy receptor nikotynowy znajdujący się na powierzchni włókien mięśniowych w postsynaptycznej okolicy synapsy nerwowo-mięśniowej. Neuronalny receptor nikotynowy jest strukturą pentameryczną zbudowaną z 2 rodzajów podjednostek – alfa i beta. Istnieje sześć form podjednostek alfa (alfa 2-alfa 7) i trzy formy podjednostek beta (beta 2- beta 4). Zależnie od wzajemnych kombinacji podjednostek występują różne podtypy neuronalnego nAChR. Presynaptycznie zlokalizowane receptory typu nAChR uczestniczą w uwalnianiu wielu neuroprzekaźników i aktywacji systemów neuroprzekaźnikowych w tym dopaminergicznego i glutaminergicznego (13, 16). Receptory te wydają się mieć duże znaczenie w procesach uczenia i pamięci. W chorobie Alzheimera występuje zmniejszenie liczby nAChR w różnych obszarach kory mózgowej, podejmowane są w związku z tym próby podawania agonistów nikotynowych w leczeniu tej choroby. Istnieją informacje, że agoniści ci mogą być skutecznymi w chorobie Parkinsona.

Nikotyna a mechanizm uzależnienia od palenia tytoniu

Stosunkowo niedawno, bo w latach 40. XX wieku, powiązано nałóg palenia ze specyficznym działaniem nikotyny. W badaniach na zwierzętach nikotyna, podobnie wiele innych środków uzależniających wywołuje charakterystyczne reakcje apetycyjne, ukierunkowane na poszukiwanie i kontakt z tym środkiem (drug seeking). Wyraża to się np. samopodawaniem czy samopobieraniem leku (self-administration) (16), reakcją która, jak się sądzi, odzwierciedla silny potencjał uzależniający, porównywalny z właściwościami psychostymulantów typu kokainy i amfetaminy. Działanie pozytywnie wzmacniające (nagradzające) tych leków wiąże się z nasilaniem neurotransmisji dopaminergicznej (14, 23). Neurony dopaminergiczne układów mezolimbicznego i mezokortykalnego odpowiedzialne są w znacznym stopniu za zachowania

motywowane różnymi sygnałami płynącymi z otoczenia, szczególnie tymi, które mają charakter pozytywny, zachęcający (incentive value) (15, 24, 25). Dopamina związana jest też z asocjacjami sygnałów i przenoszeniem nagradzających właściwości z nagród „pierwotnych” na bodźce warunkowe (19). Właściwości nagradzające, a więc cechy nagród „pierwotnych”, mają oczywiście nagrody „naturalne” takie jak pokarm, woda, sygnały seksualne, lecz także różne sygnały chemiczne typu silnych środków psychotropowych o właściwościach uzależniających. Nikotyna nasila uwalnianie dopaminy z neuronów układu mezolimbicznego (patrz 16), z działaniem tym wiąże się zarówno nasilenie aktywności lokomotorycznej, jak wspomniane zachowania apetycyjne. Przemawiają za tym wyniki badań na zwierzętach, wykazano np. że antagoniści receptorów dopaminergicznych a także uszkodzenie neuronów mezolimbicznych przy pomocy specyficznych neurotoksyn hamują reakcję samopodawania nikotyny (4). Problem jest jednak bardziej złożony, palenia tytoniu nie hamują bowiem antagoniści wspomnianych receptorów (np. silny lek neuroleptyczny, haloperidol) (wg 16). Zablokowanie neurotransmisji dopaminergicznej może bowiem wywołać subiektywny stan anhedonii, który palacze starają się kompensować paleniem.

Warto dodać, że niedawno wykryto, że składniki dymu tytoniowego mają właściwości blokowania monoaminooksydaz typu A i zwłaszcza typu B (MAO-A i MAO-B), co prowadzi dodatkowo do aktywacji układu dopaminergicznego (23). Oczywiście, złożony rytuał palenia zawierający różne elementy składowe łącznie z doznaniem sensorycznymi (smakowymi, węchowymi) trudno porównać z procedurą samopodawania u zwierząt.

Istnieje także wiele związków między uzależnieniem od alkoholu a nikotynizmem (20). Szersze omawianie tego problemu przekracza zakres tego opracowania. Warto wspomnieć, że w doświadczeniach na zwierzętach, nikotyna a także jej antagoniści mogą wpływać na picie alkoholu oraz nasilać jego subiektywne działania w teście „różnicowania bodźca” (1, 12).

Leki stosowane w uzależnieniu od nikotyny

W farmakologicznym leczeniu uzależnienia od nikotyny próbuje się ze zmiennym szczęściem wielu leków, w tym samej nikotyny i jej agonistów, leków antagonizujących działanie nikotyny, leków przeciwdepresyjnych, klonidyny i in. Jednak najczęściej nadziei wiąże się ostatnio z amfebutamonem (Bupropion).

Amfebutamon (Bupropion)

Amfebutamon jest słabym lekiem przeciwdepresyjnym aktywującym głównie przekazywanie dopaminergiczne. Hamuje wychwyt neuronalny (uptake) dopaminy i noradrenaliny (5, 6, 23), przy czym aktywny metabolit amfebutamonu wykazuje większą selektywność wobec układu noradrenergicznego. Działania te mogą być, przynajmniej w dużej mierze, odpowiedzialne za działanie amfebutamonu w uzależnieniu od nikotyny (od tytoniu), chociaż pewne znaczenie może mieć też wpływ leku na receptory nikotynowe (5). W wyniku długotrwałych badań laboratoryjnych i klinicznych amfebutamon czyli bupropion, został zaakceptowany do leczenia zależności tytoniowej przez FDA (Food and Drug Administration) w roku 1997.

Jedne z pierwszych badań klinicznych z amfebutamonem wykonano na 42 mężczyznach palących tytoń, którzy otrzymywali placebo lub lek w dawce 300 mg dziennie (5,6). Zarówno wyniki tej próby, jak i kolejnej (na 190 palących tytoń) przyniosły bardzo zachęcające wyniki. Następne próby kontrolowane (w których podawano lek w dawkach 100, 150 i 300 mg dziennie przez 7 tygodni) wykazały dawkozależne pozytywne działanie leku. Po roku od zakończenia terapii abstynencję utrzymywało 23% leczonych największą dawką amfebutamonu, w grupie placebo rezultat taki osiągnięto tylko u ok. 12% (10). Wykonano także obszerne badania (na blisko 900 palaczach tytoniu), w których amfebutamon (300 mg dziennie) łącznie z nikotyną podaną w formie plastrów naskórnych (nicotine paths, 21 mg dziennie). Leczenie to trwało 9 tygodni, po 12 miesiącach od jego zakończenia nie stwierdzono różnicy między efektem podawania samej nikotyny i placebo (abstynencję utrzymywało ok. 15-16% osób), natomiast efekt podawania amfebutamonu z nikotyną bądź tylko samego amfebutamonu był zdecydowanie lepszy (abstynencję utrzymywało odpowiednio 30% i 36%, $p < 0.01$ w stosunku do placebo) (11). Do niepożądanych działań amfebutamonu zaliczyć należy bezsenność, bóle głowy, drżenie mięśniowe, suchość w jamie ustnej. Istnieje niepokojąca możliwość obniżenia progu drgawkowego, problem ten wymaga dalszych analiz.

Leki przeciwdepresyjne

Znanych jest wiele informacji, które dowodzą istnienia powiązania między depresją i nadużywaniem środków uzależniających, w tym alkoholu i tytoniu (7). Nałóg ten uznać można za formę „samoleczenia” i kompensowania zaburzeń nastroju przez pobieranie środka uwalniającego dopaminę i stymulującego neurony związane z systemem nagrody. Znane są badania wskazujące, że ok. 60% osób palących miało w przeszłości epizody depresji. Osoby takie trudniej porzucają palenie niż osoby bez przeszłości depresyjnej (5). Próby stosowania leków przeciwdepresyjnych w terapii przeciwnikotynowej wydawały się zatem uzasadnione, pierwsze badania wykonane z lekami należącymi do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego 5-HT nie przyniosły jednak zachęcających rezultatów (5). Lepsze wyniki uzyskano natomiast z nortriptyliną, lekiem hamującym preferencyjnie wychwyt doneuronalny noradrenaliny. Nortriptylina jest drugorzędową aminą (metabolitem amitriptyliny), poza blokowaniem transportera dla noradrenaliny wpływa także (słabiej) na wychwyt neuronalny serotoniny. Pierwsze badania z tym lekiem (8), przeprowadzone na 199 palaczach tytoniu, przyniosły umiarkowane wyniki. W badaniach tych wykazano, że po roku od zakończenia 5-tygodniowej kuracji (50 do 100 mg dziennie) abstynencję utrzymało 31% osób, podczas gdy w grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 21 ($p < 0.05$). Pozytywny wpływ leku ujawniał się niezależnie od przeszłości depresyjnej pacjentów. Inna próba wykonana na ponad 200 pacjentach przyniosła dość podobne wyniki (5).

Nowszym lekiem przeciwdepresyjnym jest selektywny inhibitor monoaminooksydazy typu A (MAO-A) moklobemid. Nasila on procesy neurotransmisji w wyniku hamowania monoaminergicznych neuroprzekazników, takich jak noradrenalina i serotonina i w nieznanym stopniu dopamina (która u ludzi rozkładana jest raczej przez MAO-B). Próby kliniczne z moklobemidem nie przyniosły jednak tak przekonywują-

cych wyników jak z lekiem poprzednim (5). Największe nadzieje w leczeniu uzależnienia od nikotyny budzi uprzednio wspomniany amfebutamon.

Klonidyna

Klonidyna, znany lek hipotensyjny, był pierwszym nie-nikotynowym środkiem zastosowanym w leczeniu uzależnienia od nikotyny. (5). Mechanizm jej działania w tym typie uzależnienia pozostaje niejasny, wydaje się, że może łagodzić zarówno głód nikotynowy (*craving*), jak i objawy abstynencji, które zmuszają wielu uzależnionych do nawrotu nałogu. Klonidyna zmniejsza nadmierne pobudzenie neuronów, szczególnie noradrenergicznych struktury jądra miejsca sinawego (*locus coeruleus*), które występuje w zespole abstynencyjnym i może być odpowiedzialne za wiele jego objawów. W randomizowanej ślepej próbie przeprowadzonej na 71 palaczach podawano klonidynę w przeciętnej dawce 0.15 mg dziennie przez okres 4 tygodni, uzyskując dwukrotnie lepszy efekt w grupie leczonej niż w placebo. Kolejne badania wykonane na 400 palących, którym podawano klonidynę w postaci naskórných plastrów, przyniosły także korzystne rezultaty, przy czym były one lepsze w grupie palących kobiet niż mężczyzn. Generalnie jednak, efektywność leku nie przewyższała terapii zastępczej nikotyną lub podobnymi związkami będącymi agonistami receptorów nikotynowych (5). Poważne problemy stwarza też silne hipotensyjne działanie klonidyny i jej działania ośrodkowe prowadzące do takich objawów, jak nadmierna senność, uczucie znużenia i zmęczenia. Charakterystycznym objawem niepożądanym jest też suchość jamy ustnej.

Leki przeciwlękowe (anksjolityczne)

Jeśli przynajmniej u części palaczy palenie tytoniu może redukować napięcie i lęk, próby zastosowania w leczeniu odwykowym leków anksjolitycznych wydają się uzasadnione. Liczne próby laboratoryjne przeprowadzane na zwierzętach wykazują, że nikotyna i różni agoniści receptorów nikotynowych wywierają u zwierząt działanie przeciwlękowe (2, 5). Nie udało się jednak wykazać skuteczności pochodnych benzodiazepiny w leczeniu osób uzależnionych od tytoniu, mało przekonujące okazały się też próby z niebenzodiazepinowym anksjolitykiem buspironem, agonistą podtypu receptorów serotoninerdycznych 5-HT-1A.

Podawanie leku w dawce 45-60 mg dziennie przez okres 8 tygodni spowodowało roczne utrzymanie abstynencji u ok. 27 % badanych, podczas gdy w grupie otrzymujących placebo – u 20% (3). Nie można jednak wykluczyć pewnej skuteczności leków przeciwlękowych u podgrupy palaczy z wysokim poziomem lęku.

Antagoniści receptorów opioidowych

W uzależniającym działaniu nikotyny oraz innych środków uzależniających, szczególnie w aspekcie oddziaływania na funkcje układu nagrody, istotną rolę mogą odrywać receptory opioidowe. Koncepcja ta stała się punktem wyjścia dla bardzo udanych prób stosowania antagonistów opioidowych, zwłaszcza naltreksonu w uzależnieniu od alkoholu etylowego (21, 22). Podobne próby w leczeniu uzależnienia od nikotyny okazały się jednak mniej zachęcające. Pierwsza kontrolowana podwójnie ślepa próba z naltreksonem (50 mg dziennie w seriach czterodniowych) wykonana na

małej grupie osób (14 palaczy tytoniu) wykazała, że lek redukujeł głód nikotynowy i zmniejszał nieco liczbę palonych papierosów, nie wpływał jednak na utrzymanie abstynencji (patrz Covey i wsp. 2000). Kolejne próby wykazały pewną przydatność leku w podgrupie palaczy z przeszłością depresyjną (5). Problemem mogą być jednak objawy niepożądane – uczucie senności i zaburzenia koncentracji, nudności, bóle brzucha, suchość w ustach.

Mekamylamina

Mekamylamina jest antagonistą receptorów N-cholinergicznym neuronalnym (nAChR), dawniej stosowana jako ganglioplegiczny (blokujący zwoje układu współczulnego) lek hipotensyjny. Teoretycznie, lek ten może mieć pewne uzasadnienie, znosi bowiem działanie nikotyny, w tym działanie nagradzające (17). Z drugiej strony jednak, mekamylamina może nasilać głód nikotynowy i skłaniać palaczy do nasilenia palenia w celu przełamania bloku (16, 17, 18). W małej otwartej próbie wykonanej na 14 osobach uzależnionych od palenia tytoniu podawano lek w dawce 26 mg dziennie i wykazano osłabienie objawów abstynencyjnych oraz utrzymanie abstynencji u 30% badanych podczas trzytygodniowej obserwacji (5). Badano także działanie mekamyminy podanej łącznie z plastrami zawierającymi nikotynę. Ta dziwna i nie do końca uzasadniona i przekonująca kombinacja zmierzała do redukcji głodu palenia i zmniejszenia nasilenia zespołu abstynencyjnego oraz objawów niepożądanych, wywoływanych przez każdy z podanych środków. Kombinacja ta przypomina nieco podawanie częściowych agonistów (ago-antagonistów, robiących być może, karierę w leczeniu uzależnienia od psychostymulantów). W nowszej próbie (17), w której badano 418 pacjentów otrzymujących plastry z nikotyną (21 mg), plastry z nikotyną łącznie z mekamylaminą lub placebo, najlepszy efekt uzyskano w terapii łączącej nikotynę i mekamylaminę. Obecnie skonstruowano plastry zawierające łącznie nikotynę i mekamylaminę (5).

Dekstroza

Niektóre badania wskazują na związek palenia tytoniu z pożądaniem spożywania węglowodanów (5). Skłoniło to terapeutów do rozpoczęcia prób z doustnym podawaniem dekstrozy. Po kilku małych próbach przeprowadzono pierwszą większą podwójnie ślepa próbę wykonaną na ponad 300 osobach, w której u części pacjentów podano dekstrozę w dziennej dawce doustnej 3.0 g jednocześnie z plastrami nikotynowymi (15 mg). Utrzymanie abstynencji, podczas 4 tygodniowej obserwacji, w grupie leczonej dekstrozą i plastrami, wyniosło 38%, a tylko 29% u osób leczonych samymi plastrami z nikotyną (w grupie placebo odsetek ten wynosił 20%) (5). Jakkolwiek czas obserwacji był krótki, wyniki są dość zachęcające i skłaniają do kontynuowania badań,

Leczenie skojarzone

Nie podlega wątpliwości, że sama nikotynowa terapia zastępcza przyniosła dotychczas raczej skromne wyniki. Podobne wątpliwości budzi skuteczność pojedynczo podawanych leków nie-nikotynowych (dotyczy to chyba także najlepszego z nich, amfebutamonu). Jedną z częściej zalecanych obecnie terapii, obok podawania amfe-

butamONU jest więc łączenie mekamlaminy z nikotyną. Prowadzone są też próby łączenia plastrów nikotynowych czy nikotynowo-mekamlaminowych łącznie z dekstrozą.

STRESZCZENIE

Nikotyna wywiera działanie uzależniające w znacznej mierze dzięki interakcji z układem dopaminergicznym działając na swoiste receptory komórkowe (neuronalne receptory nikotynowe). Obecnie w leczeniu farmakologicznym uzależnienia od nikotyny najpoważniejsze znaczenie wydaje się mieć amfebutamon (bupropion). Jest to słaby lek przeciwdepresyjny o znacznej selektywności w odniesieniu do neuroprzekaznictwa dopaminergicznego. Pewne znaczenie mogą mieć inne leki przeciwdepresyjne, klonidyna i niektóre leki anksjolityczne a także terapie kombinowane łączące leki z podawaniem nikotyny (głównie w formie plastrów naskórnych).

Słowa kluczowe: uzależnienie od nikotyny, farmakoterapia, amfebutamon.

PIŚMIENNICTWO

1. Bienkowski P., Piasecki J., Koroś E., Stefanski R., Kostowski W.: *Studies on the role of nicotine acetylcholine receptors in the discriminative and aversive stimulus properties of ethanol in the rat.* European Neuropsychopharmacology 1998, 8: 79-87.
2. Brioni J.D.: *Anxiolytic-like effects of the novel cholinergic channel activator ABT-418.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 271: 353-361
3. Cinciripini M.M., Lapitzky L., Seay S. i wsp.: *A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers.* J. Clin. Psychopharmacol. 1995, 15: 182-191
4. Corrigan W.A., Coen K.M.: *Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration.* Psychopharmacology 1991, 104: 171-176.
5. Covey L. S., Sullivan M.A., Johnston J.A., Glassman A., Robinson M.D., Adams D.: *Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation.* Drugs 2000, 59 (1): 17-31.
6. Ferry L.H., Robbins A.S., Scariati P.D. i wsp.: *Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride.* Circulation 1992, 86: I-671.
7. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S.: *Smoking, smoking cessation and major depression.* JAMA 1990, 264: 1546-1549.
8. Hall S.M., Reus V., Munoz F. i wsp.: *Nortriptyline and cognitive behavioral therapy for the treatment of cigarette smoking.* Arch. Gen. Psychiat. 1998, 55: 683-690.
9. Hughes J.R., Goldstein M.G., Hurt R.D. et al.: *Recent advances in the pharmacology of smoking.* JAMA 1999, 281: 72-76.
10. Hurt R.D., Sachs D.L., Glover E.D i wsp.: *A comparison of sustained -release bupropion and placebo for smoking cessation.* N. Engl. J. Med. 1997, 337: 1195-1202.

11. Jorenby D.E., Leischow S.J., Nides M.A. i wsp.: *A controlled trial od sustained release bupropion, nicotine path, or both for smoking cessation*. N. Engl. J. med. 1999, 340(9): 685-691.
12. Kostowski W., Bienkowski P.: *Discriminative stimulus effects of ethanol: neuropharmacological characterisation*. Alcohol 1999, 17: 63-80.
13. Nowak J., Zawilska J.: *Receptory. Struktura, Charakterystyka*. Funkcja PWN warszawa 1998, str. 133-134
14. O'Neil M.F., Dourish C.T., Iversen S.D.: *Evidence for an involvement of D-1 and D-2 dopamine receptors in mediating nicotine-induced hyperactivity in rats*. Psychopharmacology 1991, 104: 343-350.
15. Robinson T.E., Berridge K.E.: *The neural basis of drug craving: an incentive-sensitisation theory of addiction*. Brain Res. Rev. 1993, 18: 247-291.
16. Rose J.E., Corrigan W.A.: *Nicotine self-administration in animals and humans: similarities and differences*. Psychopharmacology 1997, 130: 28-40.
17. Rose J.E., Sampson A., Levin E.D. i wsp. *Mecamylamine increases nicotine preference and attenuates nicotine discrimination*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1989, 32: 933-938
18. Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C i wsp.: *Mecamylamine combined with nicotine skin path facilitates smoking cessation beyond nicotine path treatment alone*. Clin. Trials. Ther. 1994, 56: 86-89.
19. Schultz W.: *Dopamine neurons and their role in reward mechanisms*. Curr. Opinion in Neurobiol. 1997, 7: 191-197.
20. Sellers E.M., Naranjo C.A., Kadlec K.: *Do serotonin uptake inhibitors decrease smoking? Observation in groups of heavy drinkers*. J. Clin. Psychopharmacol. 1986, 4: 417-420.
21. Stolerman I.P., Goldfarb T., Fink R.: *Influencing cigarette smoking with nicotine antagonists*. Psychopharmacologia 1973, 28: 247-259.
22. US Department of Health and Human Services. *Smoking and Helath. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service 1964* PHS Publication nr 1103
23. Vetulani J. *Uzależnienia lekowe na przełomie wieków*. W: Neurofarmakologia Dziś i Jutro, (red. M. Bijak , W. Lasoń), Inst. Farmakol. PAN, Kraków 2000 str 263-322
24. Wise R.A., Bozarth M.A.: *A psychomotor stimulant theory of addiction*. Psychol. Rev. 1987, 49: 469-472
25. Wise R.A., Rompre P.: *Brain dopamine and reward*. Annu Rev. Psychol. 1989, 40: 191-225.