



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**Η ΒΙΟΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ**  
**ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΩΝ ΧΡΗΣΤΩΝ ΗΡΩΙΝΗΣ**  
**ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ**  
**ΜΕ ΜΕΘΑΔΟΝΗ ΚΑΙ ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΛΕΒΕΝΤΕΛΗΣ ΧΡΙΣΤΟΝΙΚΟΣ**  
**ΝΟΣΗΛΕΥΤΗΣ**

**ΣΠΑΡΤΗ 2016**



*Στους ασθενείς μου  
των Μονάδων Φαρμακευτικής  
Αντιμετώπισης της Εξάρτησης  
του ΟΚΑΝΑ*

*Στην Αντζουλέτα,  
τη σύντροφό μου και συνοδοιπόρο σε όλα τα βήματα της κοινής ζωής μας*

*Στην Κόρη μας , Ζωή  
Για τη δύναμη που μας δίνει καθημερινά*

## **ΜΕΛΗ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ**

**Μαρία Τσιρώνη** (Αν. Καθηγήτρια – Επιβλέπουσα)

**Κουτσιλιέρης Μιχαήλ** (Καθηγητής)

**Γείτονα -Κοντούλη Μαρία** (Αν. Καθηγήτρια)

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Μαρία Τσιρώνη** (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου - Επιβλέπον Μέλος ΔΕΠ)

**Μιχαήλ Κουτσιλιέρης** (Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών - Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής)

**Μαρία Κοντούλη-Γείτονα** (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οικονομικής Ανάλυσης Κοινωνικής Πολιτικής & Οικονομικών της Υγείας, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου - Μέλος Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής)

**Σοφία Ζυγά** (Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βασικής Νοσηλευτικής, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου)

**Μινέρβα Μελπομένη Μαλλιώρα** (Καθηγήτρια Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών)

**Ανδρέα Παόλα Ρόχας Χιλ** (Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Βιοχημείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου)

**Φωτεινή Τζαβέλλα** (Λέκτορας Κοινωνιολογίας της Υγείας, Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου)

## Περιεχόμενα

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ .....	13
ABSTRACT.....	14
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	17
Κεφάλαιο 1: Εξαρτησιογόνες ουσίες.....	17
1.1. Ιστορική αναδρομή.....	18
1.2. Εξαρτησιογόνες Ουσίες.....	22
1.2.1. Οπιοειδή.....	22
1.2.2. Αμφεταμίνη και Μεθαμφεταμίνη .....	27
1.2.3. Μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA).....	34
1.2.4. Κοκαΐνη.....	41
1.2.5. Κάνναβη .....	50
1.2.6. Νεώτερες Ψυχοδραστικές Ουσίες .....	57
1.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα.....	61
Κεφάλαιο 2: Θεραπευτικά προγράμματα φαρμακευτικής υποστήριξης εξαρτημένων από οπιοειδή .....	65
2.1 Θεραπευτικές Μονάδες Φαρμακευτικής Αντιμετώπισης της Εξάρτησης στην Ελλάδα .....	67
2.2 Θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών .....	72
2.2.1 Αγωνιστής οπιοειδών: Μεθαδόνη.....	72
2.2.2 Αγωνιστής οπιοειδών: Βουπρενορφίνη.....	76
2.3. Ποιότητα Ζωής και Θεραπευτική Υποκατάσταση .....	81
Κεφάλαιο 3: Stress και βιολογική απόκριση.....	83
3.1. Άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια.....	83

3.2. Ανοσολογική Απόκριση.....	84
3.3. Μηχανισμός Βιολογικής Απόκρισης και Χρήση Εξαρτησιογόνων Ουσιών.....	88
3.3.1. Εξάρτηση – Επιθυμία (craving) .....	92
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	98
Κεφάλαιο 4: Σκοπός.....	98
Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία.....	100
5.1. Κριτήρια επιλογής του δείγματος .....	100
5.2. Εργαλεία μελέτης.....	102
5.3. Σχεδιασμός της μελέτης.....	104
5.4 Διαδικασία .....	105
5.5 Μετρήσεις βιολογικών παραγόντων .....	107
5.6 Στατιστική Ανάλυση .....	110
Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα.....	112
Κεφάλαιο 7: Συζήτηση-Συμπεράσματα.....	152
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	164
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ .....	220

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα στην Αθήνα στις 16 Ιανουαρίου 1972.

Μετά από πανελλήνιες εξετάσεις γράφτηκα το 1992 στο Τμήμα Νοσηλευτικής του ΤΕΙ Ηρακλείου Κρήτης αποφοιτώντας το 1995 με υποτροφία ΙΚΥ και βαθμό Άριστα.

Ύστερα από επιτυχείς κατατακτήριες εξετάσεις το 1996 εισήχθη στο Τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, απ' όπου πήρα πτυχίο το 2000 με βαθμό Λίαν Καλώς. Το 2008 έλαβα μεταπτυχιακό τίτλο σπουδών από το Πανεπιστήμιο Αθηνών στην Κλινική Νοσηλευτική.

Εργάστηκα στην Ευρωκλινική Αθηνών, ως νοσηλεύτης, στη μονάδα Εμφραγμάτων και στο Αιμοδυναμικό εργαστήριο από το 1998-2000, στην καρδιολογική μονάδα και στο τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Θριασίου νοσοκομείου από το 2000 έως το 2008 και από το 2009 έως σήμερα στον ΟΚΑΝΑ, ως νοσηλεύτης ΠΕ στην Α' μονάδα βραχείας διάρκειας, στην Α' ΜΟΘΥ και στη ΜΦΑΕ του Αγίου Σάββα.

### Δημοσιεύσεις

Λεβεντέλης Χ., Αποστόλου Ι., Βόρδου Π., Γατσοπούλου Β., Κουτσούκης Κ., Καμπίτση Α. (2007). Συσχέτιση της ικανοποίησης των ασθενών με την προσβασιμότητα στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. *Νοσηλεία και Έρευνα*: 19: 28-34.

Papa D., Kampitsi A., Katsaragakis S., Leventelis C., Papageorgiou D., Papadouri A. (2010). *Assessing Hellenic Oncology nurses' s knowledge and practice about chemotherapy handling and administration*. *European Journal of Oncology Nursing* 14S1 (S1-S62):S38, P53

### Δημοσιεύσεις σε Πρακτικά Συνεδρίων (με κριτές)

- Λεβεντέλης Χ., Παπαγεωργίου Μ., Λοΐζου Α. (2002). Αξιολόγηση ποιότητας νοσηλευτικών πράξεων στο ΤΕΠ του ΓΝΕ Θριάσιο. Πρακτικά 29<sup>ου</sup> Πανελληνίου Νοσηλευτικού Συνεδρίου ΕΣΝΕ: 110-122.
- Λεβεντέλης Χ., Λοΐζου Α., Παπαγεωργίου Μ., Γεωργίου Η., Καμπίτση Α., Χριστοπούλου Μ. Παππά Α., Κουπίδου Α. (2003). Η διερεύνηση των κρίσεων μετατρεπτικού – αποσυνδεδετικού τύπου σε ασθενείς του Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών. Πρακτικά 30<sup>ου</sup> Πανελληνίου Νοσηλευτικού Συνεδρίου ΕΣΝΕ: 115-126.
- Λεβεντέλης Χ., Αποστόλου Ι., Μονιού, Μ., Κουτσούκης, Κ., Γατσοπούλου, Β., Βόρδου, Β. (2007): Αξιολόγηση της ικανοποίησης των ασθενών από τις παρεχόμενες υπηρεσίες στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών. Πρακτικά 34<sup>ου</sup> Πανελληνίου Νοσηλευτικού Συνεδρίου, Μάϊος 2007, Χανιά, Ελλάδα.
- Patiraki, E., Leventelis, Ch., Kampitsi, A., Dimoni, Ch., Govina, O., Chatzopoulou, M. (2007): Developing a learning environment to improve communication in clinical practice using nursing data set. Πρακτικά 7<sup>th</sup> Conference of ACENDIO, April 2007, Amsterdam, Netherlands.

### Συγγραφικό έργο

-Επιμέλεια δύο κεφαλαίων «Παρεμβάσεις αντιμετώπισης σε περιπτώσεις φυσικών κινδύνων» και «Έννοιες της επείγουσας νοσηλευτικής» βιβλίου Παθολογικής και Χειρουργικής Νοσηλευτικής, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Μάιος 2008.

-Επιστημονική επιμέλεια και μέλος της ομάδας μεταφραστών του βιβλίου «Νοσηλευτική Διαγνωστική» από τις εκδόσεις ΒΗΤΑ, Ιανουάριος 2009.

### Ανακοινώσεις σε συνέδρια

37 ανακοινώσεις σε ελληνικά και διεθνή επιστημονικά συνέδρια.

### Υποτροφίες – Βραβεύσεις

- *Υποτροφία ΕΣΝΕ 2011* για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής (με χρηματικό έπαθλο)
- *Υποτροφία Επίδοσης και Διαγωγής* από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) κατά το ακαδ. έτος 1992-93 (Β' έτος σπουδών) στο τμήμα Νοσηλευτικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του ΤΕΙ Ηρακλείου Κρήτης.
- *Βραβείο Καλύτερης Παρουσίασης*, για την εισήγηση με θέμα: «Εφαρμογή Νοσηλευτικών Πρωτοκόλλων στη Διαχείριση του Ασθενή μέσω Ηλεκτρονικών Διαδικασιών». 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας, Νοέμβριος 2005
- *Βραβείο Λεβεντζώνη* (με χρηματικό έπαθλο), για την εισήγηση με θέμα: «Αξιολόγηση των Νοσηλευτικών Πράξεων στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Π.Γ.Ν.Ελευσίνας». Εθνικός Σύνδεσμος Νοσηλευτών Ελλάδος, Μάιος 2002

### Εκπαιδεύσεις

- *Παθολογική Νοσηλευτική Ειδικότητα*. Γ.Ν.Ν.Θ.Α. «Η Σωτηρία». Διάρκεια: 1 έτος. 2004-2005.
- *Σεμινάριο Εκπαιδευτών στη Βασική Υποστήριξη της Ζωής*. Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α.) 2009.
- *Βασική Υποστήριξη της Ζωής και Αυτόματος Εξωτερικός Απινιδισμός*. Εκπαίδευση ανανηπτών. Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης (Ε.Ε.Κ.Α.Α.). Διάρκεια: 5 ώρες. 2008.
- *Βασική Υποστήριξη της Ζωής στα Παιδιά (PLS)*. APLS Hellas – Επείγουσα Ιατρική για Παιδιά. Διάρκεια: 8 ώρες. 2007.
- *Ενδονοσοκομειακές λοιμώξεις: Υγιεινή και Προβλήματα*. Πρόγραμμα ΚΕΚ – ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας». Διάρκεια: 100 ώρες. 2003.
- *Εκπαίδευση στη Μονάδα Εμφραγμάτων*. Π.Γ.Ν. Νίκαιας – Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων». Διάρκεια: 2 μήνες. 2001.
- *Εκπαίδευση στη Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Μονάδα*. Π.Γ.Ν.Αθηνών «Ιπποκράτειο». Διάρκεια: 6 μήνες. 1998



- *Τα οικονομικά των DRG's – Τιμολόγηση/κοστολόγηση ιατρικών πράξεων.* Ινστιτούτο Επιμόρφωσης – Εθνικό Κέντρο Δημόσιας Διοίκησης. Διάρκεια: 35 ώρες. 2008.
- *Αξιοποίηση των τεχνολογιών της επικοινωνίας και της πληροφορίας στην εκπαίδευση.* Πρόγραμμα ΚΕΚ – ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία». Διάρκεια: 100 ώρες. 2006.
- *Ανίχνευση εκπαιδευτικών αναγκών.* Ινστιτούτο Επιμόρφωσης – Εθνικό Κέντρο Δημόσιας Διοίκησης. Διάρκεια: 70 ώρες. 2005.
- *Αρχές και Μεθοδολογία Βιοστατιστικής.* Πρόγραμμα ΚΕΚ – Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας. Διάρκεια: 100 ώρες. 2005.
- *Οργάνωση και Διοίκηση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών.* Ινστιτούτο Επιμόρφωσης – Εθνικό Κέντρο Δημόσιας Διοίκησης. Διάρκεια: 35 ώρες. 2005.
- *Λήψη αποφάσεων.* Ινστιτούτο Επιμόρφωσης – Εθνικό Κέντρο Δημόσιας Διοίκησης. Διάρκεια: 35 ώρες. 2005.
- *Η σύγχρονη διακίνηση της ιατρικής γνώσης στη παγκοσμιοποιημένη κοινωνία. Οι Κοινωνικές επιπτώσεις της. Δίκτυα για τη διάχυση της γνώσης και τεχνολογίας. Κανονισμοί της Ε.Ε.* Πρόγραμμα ΚΕΚ – ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας». Διάρκεια: 100 ώρες. 2004.
- *Οργάνωση, προγραμματισμός και λειτουργία Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών.* Πρόγραμμα ΚΕΚ – ΑΟΝΑ «Ο Άγιος Σάββας». Διάρκεια: 100 ώρες. 2003.

#### **Μέλος επιστημονικών εταιρειών**

- Εθνικός Σύνδεσμος Νοσηλευτών Ελλάδος
- Ένωση Νοσηλευτών Ελλάδος
- Εταιρεία Νοσηλευτικών Σπουδών
- Επιστημονική Εταιρεία Management Υπηρεσιών Υγείας
- ACENDIO (Association For Common European Nursing Diagnoses, Interventions And Outcomes)
- NANDA-I (North America Nursing Diagnosis Association – International)
- Emergency Nursing Association

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών εξελίσσεται σε μάστιγα στη σύγχρονη εποχή με καταστροφικές επιπτώσεις στην υγεία, στην κοινωνία, στις ανθρώπινες σχέσεις. Οι ασθενείς αυτοί αποτελούν μία ιδιαίτερη κοινωνική ομάδα με πολλά προβλήματα υγείας κινούμενοι μετέωροι πάνω από το συναισθηματικό κενό που δημιουργούν τα ναρκωτικά, οδηγούμενοι στον αργό πνευματικό θάνατο και στον βιολογικό εκφυλισμό.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση της βιοψυχοκοινωνικής απόκρισης σε θεραπευόμενους υπό υποκατάστατα με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη στα προγράμματα του Οργανισμού Κατά των Ναρκωτικών (ΟΚΑΝΑ). Η αναγνώριση των οργανικών και ψυχοκοινωνικών αναγκών των ασθενών αυτών θα αποτελέσει σημαντικό βήμα για την ενίσχυση του θεραπευτικού πλαισίου.

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής αποτελεί το πρώτο σκαλοπάτι για έναν επιστήμονα να εντρυφήσει στο χώρο της επιστημονικής γνώσης και δεδομένου αυτού, θα ήθελα να ευχαριστήσω πρώτα απ' όλα την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου κ. Μαρία Τσιρώνη για την αμέριστη συμπαράσταση, την αδιάκοπη καθοδήγηση, την διαύγεια της σκέψης της, τη διορατικότητα της και την καταλυτική αποφασιστικότητα της να με οδηγήσει ομαλά στα πρώτα βήματα της επιστημονικής σκέψης και γνώσης.

Εξαιρετικής σημασίας και σπουδαιότητας η συμμετοχή στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή του αξιότιμου κ. Μιχαήλ Κουτσιλιέρη, Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά.

Επιπλέον είναι τιμή για εμένα, η παρουσία στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή της κ. Μαρίας Κοντούλη-Γείτονα, Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Οικονομικής Ανάλυσης Κοινωνικής Πολιτικής & Οικονομικών της Υγείας του Τμήματος Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, η οποία έχει ασχοληθεί με τα ναρκωτικά και έχει επιβλέψει διπλωματικές εργασίες με ανάλογη θεματολογία.

Επίσης θερμές ευχαριστίες εκφράζονται για την παρουσία της στην επταμελή επιτροπή στη κ. Σοφία Ζυγά, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βασικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Ιδιαίτερη τιμή αποτελεί η παρουσία στην επταμελή επιτροπή της κ. Μινέρβα Μελομένης Μαλλιώρα, Καθηγήτρια Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής, ΕΚΠΑ, της οποίας το έργο, ως Πρόεδρος του ΟΚΑΝΑ με την διάνοιξη και λειτουργία πολλαπλάσιων μονάδων από όσες υπήρχαν πριν την ανάληψη των ηνίων του Οργανισμού, έδωσε τη δυνατότητα σε χιλιάδες άτομα υπό τη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών να μην χάσουν την ελπίδα ότι και αυτοί μπορούν να θεραπευθούν.

Ένα θερμό ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω επίσης στην κ. Ανδρέα Πάολα Ρόχας Χιλ, Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας-Βιοχημείας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου τόσο για την παρουσία της στην επταμελή επιτροπή όσο και για την σημαντικότερη και εμπράγματη συμβολή της και καθοδήγηση στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ένα ακόμη ευχαριστώ στην αξιότιμη κ. Φωτεινή Τζαβέλλα, Λέκτορα Κοινωνιολογίας της Υγείας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου για την παρουσία της στην επταμελή επιτροπή.

Επιπλέον, ευχαριστώ θερμά τους συναδέλφους μου στις μονάδες του ΟΚΑΝΑ, που βοήθησαν για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής και συγκεκριμένα την

Γεωργουλοπούλου Ευσταθία για την ακούραστη βοήθεια στη συλλογή των δεδομένων και τους Παπαδόπουλο Παναγιώτη, Μπιρλιράκη Πελαγία, Αγγέλη Ασημίνα, Μαρίνου Μαρία, Γαρδέρη Μαρία, Σουβαλιώτη Σοφία, Πλατή Θεοδώρα, Πετρουλάκη Ελευθερία, Χησιμέλη Άννα, Οικονόμου Δημήτρη για τις πολύτιμες συμβουλές τους και την υποστήριξη τους σε αυτή την προσπάθεια.

Τελειώνοντας, ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στη γυναίκα μου για τη συμπαράσταση, την καθοδήγηση, την αφοσίωση, την υπομονή, την επιμονή, την ουσιαστική συμβολή της όλα αυτά τα χρόνια και ότι χάρις αυτή πραγματοποιήθηκε η εκπόνηση αυτής της μελέτης καθώς επίσης και ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κόρη μου για την υπομονή της, το γέλιο της, τη χαρά και τη ζωή που μας χαρίζει και αποτελεί κίνητρο για κάθε νέα προσπάθεια.

Σπάρτη, Ιούνιος 2016  
Χριστόνικος Λεβεντέλης

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η διερεύνηση της βιοψυχοκοινωνικής απόκρισης (craving) και η συσχέτιση βιολογικών παραμέτρων με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες σε χρήστες ηρωΐνης ενταγμένους σε προγράμματα υποκατάστασης.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 88 άτομα, από τα οποία 47 (53,4%) λάμβαναν μεθαδόνη και 41 (46,6%) βουπρενορφίνη ως υποκατάστατο, το τελευταίο εξάμηνο. Η ομάδα ελέγχου απαρτιζόταν από παλαιούς θεραπευόμενους με παραμονή στα προγράμματα άνω των έξι (6) μηνών. Μετρήθηκαν ζωτικά σημεία και ελήφθησαν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό κορτιζόλης, σεροτονίνης, EGF, FGF-2, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha_2$ , IL-1 $\beta$ , IL-1a, IL-5, IL-8, IL-10, MCP-1, TGF-a, πριν και μετά τη χορήγηση υποκατάστατου, ενώ στην ομάδα μελέτης λήφθηκε και δεύτερο δείγμα έξι μήνες μετά την πρώτη λήψη. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

Τα αποτελέσματα ανέδειξαν μείωση της επιθυμίας και της πρόθεσης για χρήση και στις δύο ομάδες αμέσως μετά τη χορήγηση των υποκατάστατων στην έναρξη της μελέτης, ενώ στους 6 μήνες μειώθηκε η επιθυμία για χρήση και η έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας μόνο στην ομάδα υπό βουπρενορφίνη με σημαντική βελτίωση του επιπέδου ζωής. Επίσης καταγράφηκε μείωση των βιολογικών δεικτών (κορτιζόλη, EGF, TGF-a, IFN $\alpha_2$ , IL-5, IL-10) αμέσως μετά τη χορήγηση των δύο υποκατάστατων τόσο κατά την έναρξη όσο και στους 6 μήνες.

Αναδεικνύεται η επίδραση και των δύο υποκατάστατων στη μείωση της επιθυμίας για χρήση οπιοειδών και η υπεροχή της βουπρενορφίνης έναντι της μεθαδόνης σε βάθος χρόνου με σημαντική βελτίωση του επιπέδου ζωής ενώ αναδεικνύεται ο ρόλος του ΥΥΕ άξονα στην διεργασία της φλεγμονώδους απόκρισης στις περιπτώσεις υποτροπής.

**Λέξεις Κλειδιά:** άξονας ΥΥΕ, φλεγμονή, κυτταροκίνες, εξαρτησιογόνες ουσίες, υποκατάστατο

## ABSTRACT

Aim of this study is the investigation of psychobiological response (craving) of heroin-dependent patients under substitution treatment and their correlation to biological factors.

88 patients were included, 47 (53,4%) were methadone-maintained and 41 (46,6%) buprenorphine ones. Control group consisted of patients over 6 months' under substitution programs. Vital signs and biological markers (cortisol, serotonin, EGF, FGF-2, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha_2$ , IL-1 $\beta$ , IL-1a, IL-5, IL-8, IL-10, MCP-1, TGF-a) were determined before and after drug administration in both groups. Study group refollowed the procedure six months later. SPSS 18.0 was used for statistical analysis.

Decreased intention and desire to use opioids after substitute intake was observed in both groups while after 6 months reduction of desire to use and increased overdose control was mainly observed in buprenorphine group with significant improvement quality of life. In addition, cortisol, EGF, TGF-a, IFN $\alpha_2$ , IL-5, IL-10 values after substitute were decreased at the start of the study as well as after a 6 months period.

In concluding the effect of substitution-maintained therapy in decrease of desire to use opioids and buprenorphine seems to be more effective over time with significant improvement quality of life. It's highlighted the role of HPA axis in inflammation in case of relapse.

**Key Words:** stress, HPA axis, inflammation, cytokines, psychoactive substances, substitute

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανθρώπινη ύπαρξη ως όλον, αποτελείται από σώμα, ψυχή και πνεύμα, ενταγμένη μέσα σε ένα περιβάλλον με το οποίο αλληλεπιδρά (Erickson 2007). Τα τέσσερα αυτά στοιχεία διασυνδέονται μεταξύ τους μέσω της ενέργειας που εκπέμπουν τα κύτταρα (Dossey et al 2005, Newman 1986). Αποτελούν ένα συμπαγές σύστημα, το οποίο δεν μπορεί να διασπαστεί σε μικρότερα μέρη (Dossey 2002, Rogers 1980, Parse 1999).

Ο ανθρώπινος οργανισμός υπόκειται σε συνεχή επιρροή στρεσογόνων παραγόντων (ψυχοκοινωνικές αλλαγές, περιβαλλοντικές μεταβολές), οι οποίοι επιδρούν στο ανοσοποιητικό και στο ενδοκρινολογικό σύστημα, σύμφωνα με τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς του stress (Feuerecker et al 2013). Μελέτες σε διάφορες κοινωνικές και επαγγελματικές ομάδες (αθλητές, δημοσιογράφους, νοσηλευτές, ιατρούς, γονείς, ηλικιωμένους, άνδρες, γυναίκες) έχουν δείξει τη σύνδεση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων με βιολογικούς δείκτες, όπως τη κορτιζόλη, την α-αμυλάση, τη σεροτονίνη, τη βαζοπρεσίνη, τις κυτταροκίνες, τις ανοσοσφαιρίνες (Wilhelmsen 2005, Marks et al 2007, Kajantie & Phillips 2006, Kurina et al 2004, Kaspers & Scholz 2004, Fan et al 2009, Debovic et al 2009).

Μεταξύ των κοινωνικών ομάδων, οι χρήστες εξαρτησιογόνων ουσιών είναι από τις κατεξοχήν πληθυσμιακές κατηγορίες, που επηρεάζονται από τις ψυχοκοινωνικές μεταβολές του περιβάλλοντος τους και εμφανίζουν ψυχοσωματικές ασθένειες (Ponizovsky et al 2006, Kosten & George 2002, Brewer et al 1998). Ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ανεκπλήρωτες προσδοκίες, οι μη ικανοποιημένες επιθυμίες, οι συνθήκες του περιβάλλοντος, η ελλιπής κοινωνική υποστήριξη, η προβληματική κοινωνική αλληλεπίδραση, η άρνηση, η ελλιπής

οικογενειακή συνοχή ή η ανυπαρξία οικογενειακής συνοχής είναι καταστάσεις που οδηγούν στη χρήση τοξικών ουσιών (Grau et al 2009, Saddichha et al 2007, Kendler et al 2003).

Παγκοσμίως, για την αντιμετώπιση του προβλήματος των ναρκωτικών ουσιών, έχουν δημιουργηθεί προγράμματα απεξάρτησης που στηρίζονται σε δύο βασικούς άξονες – την υποκατάσταση με άλλες φαρμακευτικές ουσίες και την ψυχοθεραπευτική υποστήριξη (Matusow et al 2013, Huddleston & Marlowe 2011).

Τα προγράμματα υποκατάστασης αποτελούν ένα σύνολο υπηρεσιών που σχετίζονται τόσο με τη χορήγηση φαρμακευτικών ουσιών – μεθαδόνη, βουπρενορφίνη ως υποκατάστατα της ηρωΐνης όσο και με την ψυχοκοινωνική υποστήριξη των συμμετεχόντων χρηστών υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση εξειδικευμένων επαγγελματιών υγείας (νοσηλευτές, ψυχίατροι, κοινωνικοί λειτουργοί, ψυχολόγοι) με σκοπό αρχικά τη μείωση της βλάβης και εν συνεχεία την απεξάρτηση. (Brown et al 2006, Geitona et al 2012).

Ωστόσο, αν και έχουν μελετηθεί επαρκώς τα αίτια που οδηγούν στη χρήση ουσιών, ελάχιστες είναι οι μελέτες που αναφέρονται στα προβλήματα αυτά κατά τη διάρκεια απεξάρτησης σε προγράμματα υποκατάστασης.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής μελέτης είναι η βιοψυχοκοινωνική απόκριση (craving) με τη συσχέτιση βιολογικών παραμέτρων με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες σε χρήστες ηρωΐνης ενταγμένους σε προγράμματα υποκατάστασης.



## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 1: Εξαρτησιογόνες ουσίες

Εξαρτησιογόνες θεωρούνται οι ουσίες των οποίων η χρήση μπορεί να προκαλέσει αρνητικές επιδράσεις στη σωματική, πνευματική και ψυχοκοινωνική κατάσταση. Οι ουσίες αυτές λαμβάνονται όχι για κάποιο θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά για την πρόκληση ευχαρίστησης και ευφορίας σε επαναλαμβανόμενες δόσεις. Στις εξαρτησιογόνες ουσίες συμπεριλαμβάνονται όλες οι ουσίες που απαγορεύονται από το νόμο εξαιτίας των επιβλαβών παρενεργειών τους.

Οι κυριότερες ουσίες είναι διεγερτικά του ΚΝΣ, ναρκωτικά αναλγητικά, παραισθησιογόνα και υπνωτικά. Οι επικρατέστερες ουσίες μη συνταγογραφούμενες είναι φυτικής προέλευσης ή ημισυνθετικά παράγωγα (π.χ. κάνναβη, κοκαΐνη και οπιοειδή/ηρωίνη) ή και συνθετικά παρασκευάσματα (π.χ. αμφεταμίνες, μεθαμφεταμίνες, MDMA). Στις ουσίες αυτές μπορούν να συμπεριληφθούν το αλκοόλ, ο καπνός και η καφεΐνη, οι οποίες δεν διώκονται νομικά και θεωρούνται κοινωνικά αποδεκτές. Στις νόμιμα συνταγογραφημένες ουσίες ανήκουν οι βενζοδιαζεπίνες (διαζεπάμη, χλωραζεπάμη κ.α.), οι οποίες αν και χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση σοβαρού βαθμού άγχους, αϋπνίας και συνδρόμου πανικού, ωστόσο εμφανίζουν ανοχή και σωματική/ψυχική εξάρτηση. Στη παρούσα μελέτη, θα αναλυθεί ο μηχανισμός δράσης και οι τοξικές επιδράσεις των οπιοειδών, των αμφεταμινών, του MDMA, της κοκαΐνης, της κάνναβης και των νέων ψυχοδραστικών ουσιών.

## 1.1. Ιστορική αναδρομή

Η ιστορία των οπιοειδών παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς το όπιο και τα παράγωγά του θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως η μακροβιότερη και καλύτερα καταγεγραμμένη φαρμακευτική ουσία (Brownstein 1993). Αποκαλούνται ως ναρκωτικά, υπνωαναλγητικά ή ναρκοαναλγητικά (Gozzani 1994, Corbett 1966). Ο όρος οπιοειδή προτάθηκε από τον Acheson, προκειμένου να ονοματοδοτήσει τις ουσίες εκείνες που εμφάνιζαν παρόμοια δράση με τη μορφίνη. Σήμερα, το σύνολο των ουσιών – ημισυνθετικά ή συνθετικά, οι οποίες αντιδρούν με τους υποδοχείς των οπιοειδών είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές ονομάζονται οπιοειδή (Martin 1983).

Το όπιο, ως κύρια ουσία, παράγεται από την οικογένεια των παπαρουνοειδών (papaveraceae) με κύριο εκπρόσωπο την μήκωνα την υπνοφόρο με χαρακτηριστικά μονήρη φύλλα και καρπούς σχήματος κάψας. Η συγκεκριμένη ποικιλία ανευρίσκεται σε πολλές ασιατικές χώρες καθώς και στις περιοχές γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα (Booth 1998).

Η πρώτη χρήση τους καταγράφεται στις απώτατες αρχές της ανθρώπινης ιστορίας, αφού τα πρώτα στοιχεία για τη χρήση τους αντλούνται από τη νεολιθική εποχή, όπου ανευρέθησαν χαρακτηριστικοί καψοειδή καρποί σε ένα Ελβετικό Νεολιθικό χωριό. Η παλαιότερη όμως απόδειξη για τη χρήση των οπιοειδών καταγράφεται στους Σουμέριους (5000 π.Χ.) (Booth 1998), όπου απεικονίζεται η παπαρούνα σε ιδεόγραμμα ως φυτό ευφορίας (Cohen 1969). Η χρήση του φυτού περνά στους Ασσύριους και στους αρχαίους Αιγύπτιους, όπου υπολείμματα του οπίου ανακαλύφθηκαν σε Αιγυπτιακό τάφο του 15<sup>ου</sup> π.Χ. αιώνα. Κατά την ίδια περίοδο, σε πάπυρο περιγράφεται η δημιουργία ενός μείγματος ουσιών με κύριο στοιχείο το όπιο

για την αποτελεσματική καταπράυνση των μικρών παιδιών (Cohen 1969), σύμφωνα με το παράδειγμα της θεάς Ίσιδος που καταπράυνε τον υιό της Ωρο (Baraka 2000).

Στην αρχαία Ελλάδα, το όπιο ήταν γνωστό για τις υπνωτικές και καταπραϋντικές ιδιότητες του από τον 7<sup>ο</sup> π.Χ. αιώνα. Ευρήματα καρπών σχήματος κάψας από την παπαρούνα ανακαλύφθηκαν σε αρχαιολογική ανασκαφή στη Σάμο και στις Μυκήνες (Kritikos 1968). Αναφέρεται ότι η θεά Δήμητρα, προκειμένου να κοιμηθεί και να ηρεμήσει λόγω της απαγωγής της κόρης της, Περσεφόνης, από τον Πλούτωνα, έλαβε όπιο. Επίσης, σύμφωνα με την μυθολογία η ίδια θεά έδωσε όπιο στον βασιλιά της Ελευσίνας, Τριπτόλαιμο, για να μπορεί να κοιμάται. Στην Ομήρου Οδύσσεια γίνεται αναφορά σε μία ουσία, ονομαζόμενη ως νηπενθές, και χαρακτηρίζεται ως φάρμακο της λησμονιάς. Θεωρείται, σύμφωνα με τους μελετητές (Kritikos & Papadaki 1967), ότι το φάρμακο νηπενθές περιείχε όπιο. Οι θεραπευτές-ιερείς στα Ασκληπεία προσέδιδαν μαγικές ιδιότητες στο φάρμακο νηπενθές (Booth 1998). Ο Ιπποκράτης συνταγογραφούσε το φάρμακο «μηκόνιο» (πιθανόν χυμό παπαρούνας), ως καθαρτικό, ναρκωτικό και για τη θεραπεία της λευκόρροιας (Macht 1915, Booth 1998).

Το όπιο είναι ελληνική λέξη, που σημαίνει χυμός. Ο ίδιος όρος αναφέρεται στα εβραϊκά καθώς και στη Βίβλο (Macht 1915). Ο Θεόφραστος κατά τον 3<sup>ο</sup> π.Χ. αιώνα αναφερόταν στη σύνθλιψη των καυσοειδών καρπών της παπαρούνας και την εξαγωγή του οπίου (Booth 1998).

Στα ρωμαϊκά χρόνια, το όπιο είχε ευρεία χρήση τόσο ως υπναγωγό όσο και για να επιφέρει το θάνατο (Booth 1998). Η Αγριπίνα, τελευταία σύζυγος του αυτοκράτορα Κλαύδιου, έσταζε στο κρασί του προγονού της Βρετανικού, όπιο προκειμένου να πεθάνει έτσι ώστε στο θρόνο να αναρριχηθεί ο δικός της υιός Νέρωνας. Το 40 μ.Χ., ο Σκριβόνιος – ιατρός του αυτοκράτορα Κλαύδιου, περιγράφει

στο εγχειρίδιο του «Ιατρικές Εκθέσεις» την εξαγωγή του οπίου, χαράσσοντας τους κόκκους της παπαρούνας (Macht 1915, Booth 1998). Στο 2<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα, ο Γαληνός είχε αντιληφθεί τους κινδύνους από την κατάχρηση του οπίου, του οποίου είχε γενικευθεί η εφαρμογή στην έλευση της ευφορίας σε όλες τις κοινωνικές τάξεις της αυτοκρατορίας. Ακόμα και ο αυτοκράτορας Αντωνίνος ήταν θύμα της χρήσης του οπίου (Wright 1968).

. Μετά την πτώση της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας, τον 5<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα, εξαπλώθηκε παντού το σκοταδιστικό πέπλο του μεσαίωνα και οι μέχρι τότε ανακαλύψεις σε όλες τις επιστήμες, λησμονήθηκαν (Duarte 2005). Η κατάσταση αυτή άρχισε να αλλάζει μετά το 12<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα, όπου οι γνώσεις για τις ιδιότητες του οπίου ανακαλύφθηκαν εκ νέου και βγήκαν στην επιφάνεια οι μελέτες του Πεδάνιου Διοσκουρίδη, ιατρού του ρωμαϊκού στρατού (Baraka 2000). Στην Ανατολή, η ανάπτυξη της Οθωμανικής Αυτοκρατορίας μεταξύ 9<sup>ου</sup> και 16<sup>ου</sup> μ.Χ. αιώνα βοήθησε την αναγέννηση των επιστημών και μεταξύ αυτών της Ιατρικής. Ο Avicenna, περίφημος μουσουλμάνος ιατρός, χρησιμοποίησε το όπιο για τη θεραπεία πολλών συμπτωμάτων, όπως των διαρροϊκών κενώσεων, της ωταλγίας χορηγούμενο είτε από το στόμα είτε από το απευθυσμένο και αναφέρεται ότι πέθανε ο ίδιος από υπερδοσολογία (Al-Mazroa & Halim 1989). Εν συνεχεία, από τους οθωμανούς το όπιο, μέσω των εμπορικών συναλλαγών, εισήχθη στη Κίνα και την Ινδία (Duarte 2005).

Στο Δυτικό κόσμο, την περίοδο της Αναγέννησης, ο Παράκελσος, ελβετός αλχημιστής παρασκευάζει, μέσω του οπίου, το φάρμακο λαύδανο, το οποίο ονομάζει χαρακτηριστικά "Πέτρα της Αθανασίας" (Baraka 2000, Macht 1915). Παράλληλα κατά την εποχή των Ανακαλύψεων, η καλλιέργεια του οπίου διαδίδεται και στον Νέο Κόσμο και συνεισφέρει στην υποταγή των ινδιάνικων πληθυσμών. Τα τεράστια κέρδη

και τα αλληλοσυγκρουόμενα συμφέροντα οδήγησαν στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα στο «Πόλεμο του Οπίου», μεταξύ Κίνας, Αγγλίας και Γαλλίας (Booth 1998).

Το 1803, όταν ο Freidrich Serturner απομονώνει το ενεργό συστατικό του οπίου, παράγεται το πρώτο ημισυνθετικό, η μορφίνη, που πήρε το όνομα της από τον Μορφέα, το θεό του ύπνου και των ονείρων (Macht 1915, Hamilton 2000). Από την πρώτη αυτή ανακάλυψη, ακολούθησαν πολλές ακόμη και σήμερα γνωρίζουμε ότι το όπιο περιέχει τουλάχιστον 25 αλκαλοειδή διαχωρισμένα σε δύο χημικές κατηγορίες - τα παράγωγα του φαινανθρενίου και τα παράγωγα της βενζυλισοκινόλης (Λιάππας 1992). Μετά την ανακάλυψη της σύριγγας, η χρήση της μορφίνης εξαπλώθηκε και άρχισε να αναγνωρίζεται τόσο η ισχυρή αναλγητική δράση της όσο και η εξαρτησιογόνος επίδραση της (Booth 1998, Howard-Jones 1947). Χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε όλες τις πολεμικές συρράξεις – Αμερικανικός Εμφύλιος Πόλεμος, Κριμαϊκός Πόλεμος, Γαλλογερμανικός πόλεμος (1870) (Baraka 2000, Booth 1998).

Έκτοτε οι ανακαλύψεις συνεχίστηκαν και από τη μορφίνη, παράχθηκε η ηρωΐνη (1899), η υδροκωδεΐνη, η πεθιδίνη, η μεθαδόνη (Β΄ Παγκόσμιος Πόλεμος), η φεντανύλη (1960) και τα παράγωγα της (Λιάππας 1991, Murphee 1969, Janssen 1982). Αναγνωρίστηκε ο τρόπος δράσης τους και οι υποδοχείς των οπιοειδών (μ, κ, σ και δ) (Duarte 2005, Harvey & Champe 1995, Finck 1979). Παράλληλα, το 1975 απομονώθηκαν τα ενδογενή οπιοειδή (Hughes 1975), τα οποία ταξινομήθηκαν σε τρεις κατηγορίες: εγκεφαλίνες, ενδορφίνες και δυνορφίνες και των οποίων η σημασία τους δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινιστεί. Φαίνεται ότι παίζουν ρόλο ως νευρομεσολαβητές, νευροδιαβιβαστές και σε κάποιες περιπτώσεις συμμετέχουν σε νευροορμονικές λειτουργίες (Inturissi 2002). Εξίσου σημαντικές ήταν οι μελέτες για την ανακάλυψη των ανταγωνιστών ουσιών που θα περιόριζαν τα φαινόμενα της

εξάρτησης και της ευφορίας με κύριους εκπροσώπους τη ναλοξόνη και τη ναλτρεξόνη (Gutstein 2001).

Τα οπιοειδή χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική, ως ισχυρό αναλγητικό, όμως η χρήση τους και κυρίως της ηρωίνης έχει εξαπλωθεί σε δραματικά υψηλά ποσοστά ανά τον κόσμο, με εκατομμύρια εξαρτημένους, και κρίθηκε απαραίτητη η δημιουργία ειδικών δομών για την απεξάρτηση των χρηστών τοξικών ουσιών.

## **1.2. Εξαρτησιογόνες Ουσίες**

### **1.2.1. Οπιοειδή**

Τα οπιοειδή συνδέονται σε ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) (Mansour et al 1995, Vogt et al 1995, Xia et al 2001, Abbadie et al 2004, Beadles-Bohling & Wiren 2005), του γαστρεντερικού σωλήνα, του καρδιακού μυός, των πνευμόνων, του ήπατος, του αναπαραγωγικού συστήματος (Wittert et al 1996, Willemagne et al 2002), στους καρωτιδικούς χημειούποδοχείς, στα φαγοκυτταρικά λεμφοκύτταρα και στα T λεμφοκύτταρα (Yaksh 1989).

Στον εγκέφαλο εντοπίζονται στο θάλαμο, στον υποθάλαμο, στον ιπόκαμπο, στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό (κυρίως οι μ υποδοχείς), στο φλοιό, στην αμυγδαλή, στους πυρήνες της γέφυρας (κυρίως οι δ υποδοχείς) (Ανισόγλου-Αναστασιάδου 1994). Η εντόπιση τους εκτιμήθηκε με τη χρήση ραδιοσημασμένων αγωνιστών και βρέθηκε ότι είναι κατανεμημένοι παράλληλα με την παλαιοθαλαμική οδό του πόνου και σε περιοχές του μεταχιακού συστήματος και ενέχονται σε μεγάλο

βαθμό στη συγκινησιακή συμπεριφορά και επομένως σχετίζονται με τις επιδράσεις ευφορίας των οπιοειδών (Berrocoso 2009). Στο στέλεχος του εγκεφάλου είναι εντοπισμένοι στο μονήρη πυρήνα, και γι' αυτό καταστέλλουν το βήχα. Επιπλέον βρίσκονται στο έδαφος της 4<sup>ης</sup> κοιλίας προκαλώντας αναπνευστική καταστολή, ναυτία και έμετο (Ανισόγλου-Αναστασιάδου 1994). Στον νωτιαίο μυελό, εντοπίζονται στην πηκτωματώδη ουσία των οπίσθιων κεράτων και λιγότερο στη λευκή ουσία (Kitahata et al 1974, Inturissi 2002, Ιατρού 2003).

Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι μ (μ-opioid receptor/MOR), κ (κ-opioid receptor/KOR), δ (δ-opioid receptor/DOR) (Law & Loh 1999, Pasternack 2004, Feng et al 2012) και ένας τέταρτος υποδοχέας, ο υποδοχέας της ορφανίνης (noniceptin or orphanin FQ receptor - NOP) (Mollereau et al 1994). Επιπλέον υπάρχουν οι σ υποδοχείς, αλλά η ναλοξόνη ως ανταγωνιστής είναι ανενεργής και γι' αυτό δεν θεωρείται ότι ανήκει στους οπιοειδείς υποδοχείς (Quiron et al 1992, Walker et al 1990), συνδέεται όμως με ψυχομιμητικές δραστηριότητες των οπιοειδών (Ανισόγλου-Αναστασιάδου 1994). Στις οικογένειες αυτές έχουν αναγνωριστεί υπότυποι, ανάλογα με τις κλινικές εκδηλώσεις που εμφανίζουν (Traynor 1989, Traynor & Elliot 1993, Borsodi & Toth 1995, Zaki et al 1996). Η οικογένεια των μ-υποδοχέων περιλαμβάνει τους MOR1, MOR2, MOR3. Όμοια, ο κ-υποδοχέας διακρίνεται σε KOR1a, KOR1b, KOR2, KOR3 (Butelman et al 1998, Claude et al 1998), αν και η ταξινόμηση αυτή είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση (Feng et al 2012). Στο δ-υποδοχέα έχουν αναγνωριστεί δύο υπότυποι, ο DOR1 και DOR2 (Simonin et al 1994). Συνεπώς, τόσο η έκφραση όσο και η εκδήλωση συμπτωμάτων ποικίλλει στα διάφορα όργανα (Bary & Zuo 2005). Κάθε ένας από αυτούς τους υποδοχείς προκαλεί διαφορετικό αποτέλεσμα. Ο μ-υποδοχέας συμμετέχει στη πρόκληση ευφορίας, αναλγησίας, καταστολής του αναπνευστικού, σωματική εξάρτηση και σε αυτόν συνδέονται κατ' εξοχήν η μορφίνη

και η ηρωίνη. Ο κ-υποδοχέας προκαλεί αναλγησία, καταστολή, μύση. Ο σ-υποδοχέας προκαλεί ευφορία και ψευδαισθήσεις και ο δ-υποδοχέας συμμετέχει στη πρόκληση αναλγησίας και σωματικής εξάρτησης (Κοκκώλης 2001, Harvey & Champe 1995).

Οι υποδοχείς των οπιοειδών μετά τη σύνδεση τους με τον αγωνιστή συνδέονται με τις πρωτεΐνες G, οι οποίες βρίσκονται στη κυτταρική επιφάνεια και στη συνέχεια αντιδρούν με τους διαύλους ιόντων  $Ca^{++}$  και  $K^{+}$  καθώς και με άλλα συστήματα δεύτερων αγγελιοφόρων. Το  $Ca^{++}$  διευκολύνει ενδοκυττάρειες διεργασίες με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών ή την παραγωγή δυναμικού ενέργειας. Οι αγωνιστές των κ-υποδοχέων δεσμεύονται στους διαύλους  $Ca^{++}$ . Οι αγωνιστές των μ και δ-υποδοχέων αυξάνουν την αγωγιμότητα του  $K^{+}$ . Αποτέλεσμα αυτών των διεργασιών είναι η ελάττωση της αδενοκυκλάσης με ελάττωση του cAMP, που είναι ο δεύτερος αγγελιοφόρος εμποδίζοντας την εκπόλωση της μεμβράνης. Οι αναστολείς των διαύλων  $Ca^{++}$  αυξάνουν την δράση των οπιοειδών που προκαλείται είτε από φάρμακα είτε από στρεσογόνους παράγοντες (Kavaliers 1987, Law 1999, Bohn & Raehal 2006).

Οι διαφοροποιήσεις αυτές στο κυτταρικό επίπεδο θα επιφέρουν αλλαγές και θα επηρεάσουν όλο τον οργανισμό προκαλώντας διαταραχές τόσο την ψυχοσυναισθηματική κατάσταση όσο και την οργανική λειτουργία.

Αναφορικά με την ψυχοδιανοητική κατάσταση, μελέτες έχουν δείξει ότι στα άτομα υπό την επήρεια ηρωίνης εμφανίζουν κατά κύριο λόγο καταθλιπτικά φαινόμενα (Conner & Rosen 2008, Lofwall et al 2005, Rajaratnam et al 2009, Rosen et al 2008), αγχώδη συνδρομή και σωματοποίηση των ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών (Hser et al 2001, 2007). Επιπλέον, άλλες μελέτες καταδεικνύουν την ύπαρξη διπολικών διαταραχών (Lofwall et al 2005), αγοραφοβίας και σύνδρομο πανικού (Rosen et al



2008, Lofwall et al 2005) καθώς και την εμφάνιση συμπτωματολογίας σχιζοφρένειας και μετατραυματικού στρες (Lofwall et al 2005).

Σε σχέση με την επίδραση των οπιοειδών στην λειτουργία των οργανικών συστημάτων, θα πρέπει να αναφερθεί ως πρώτη και κύρια επίδραση ο θάνατος από υπερδοσολογία. Η πλειοψηφία των θανάτων αυτών συμβαίνει κυρίως σε έμπειρους χρήστες και οφείλεται είτε στη χρήση απρόσμενα υψηλής καθαρότητας ουσίας σε σχέση με τη συνήθη που κυκλοφορεί, είτε σε αλληλεπίδραση της ηρωίνης με άλλες ουσίες, κυρίως αλκοόλ και βενζοδιαζεπίνες (Karch & Stephens 2000, Warner et al 2009). Ο θάνατος από υπερδοσολογία αποτελεί τη μόνη κυρίως αιτία θνησιμότητας στα άτομα με ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης (Latkin et al 2004). Το άτομο υπό υπερδοσολογία εμφανίζει σταδιακά απώλεια συνείδησης και ο θάνατος επέρχεται από καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια λόγω υποξίας μετά από 1-3 ώρες από την αρχική ενδοφλέβια λήψη (Sporer 1999, Warner et al 2001).

Σε σχέση με το αναπνευστικό σύστημα, η χρήση ηρωίνης, σύμφωνα με μελέτες, συνοδεύεται από ταχεία απελευθέρωση ισταμίνης με αποτέλεσμα βρογχόσπασμο, ανάπτυξη φλεγμονής και αυξημένη διαπερατότητα των πνευμονικών τριχοειδών αγγείων (Cruz et al 1998). Η κατάσταση αυτή θα οδηγήσει σε οξεία ασθματική κρίση, ως αποτέλεσμα αναφυλακτοειδούς αντίδρασης (Cygan et al 2000, Fyroz & Carlson 2004, Lofwall et al 2005) και δεδομένης της αυξημένης τριχοειδικής διαπερατότητας θα προκληθεί πνευμονικό οίδημα μη καρδιογενούς αιτιολογίας (Karne et al 1999, Cruz et al 1998). Επιπλέον, στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αναφορές για περιστατικά χρόνιας πνευμονικής φλεγμονώδους αντίδρασης, τα οποία παρουσιάζονται ως πνευμονία, και στις βρογχικές εκκρίσεις έχουν βρεθεί ηωσινόφιλα, που οδηγούν στο συμπέρασμα πως πρόκειται περισσότερο σαν μια αντίδραση υπερευαισθησίας παρά ως επακόλουθο λοίμωξης (Pope-Harman et al 1996). Σε

χρόνια χρήση, η κατάσταση αυτή των πνευμόνων θα οδηγήσει σε χρόνια διάμεση πνευμονίτιδα (Benson & Bentley 1995, Brander & Tukiainen 1993) και στο τέλος αναπνευστική ανεπάρκεια (O'Donnel et al 1995).

Ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις με το αναπνευστικό, θα εμφανίσει και το καρδιαγγειακό σύστημα. Μελέτη των Dettmeyer et al (2009) έχει δείξει ότι οι εξαρτημένοι από την ηρωίνη ασθενείς εμφανίζουν καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδίτιδα και ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας. Επιπλέον, αρτηριακή υπέρταση ή αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση εμφανίζουν σε ποσοστό άνω του 40% των εξαρτημένων από ηρωίνη (Firoz & Carlson 2004, Hser et al 2004, Lofwall et al 2005, Rosen et al 2008).

Από το μυοσκελετικό, χαρακτηριστική είναι η ραβδομύλωση, κυρίως σε ενδοφλέβια έγχυση, με υψηλές τιμές κρετινίνης και μυοσφαιρινουρία με αποτέλεσμα σοβαρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (Deighan et al 2000, O'Connor & McMahon 2008). Σύμφωνα με τους μελετητές, η ραβδομύλωση συσχετίζεται περισσότερο με τραυματισμούς των μυών κατά την είσοδο της βελόνας παρά με την ίδια την ουσία.

Στο νεφρικό σύστημα, εκτός της νεφρικής ανεπάρκειας, ως αποτέλεσμα της ραβδομύλωσης, παρουσιάζονται επιπλέον νεφρικές διαταραχές που συσχετίζονται με τη λήψη κυρίως ενδοφλέβιας ηρωίνης, όπως εστιακή νεφροσκλήρυνση και χρόνια διάμεση νεφρίτιδα (Dettmeyer 1998).

Επιπλέον, τα οπιοειδή επιδρούν και στο ενδοκρινικό σύστημα, επηρεάζοντας τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Γονάδες (ΥΥΓ) με αποτέλεσμα υπογοναδισμό με μείωση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GNRH), της ωχρινοτρόπου ορμόνης LH), της τεστοστερόνης, απώλεια της σεξουαλικής επιθυμίας, ανικανότητα, άγχος, κόπωση, μείωση της μυϊκής μάζας, αμνηγόρροια (Cicero et al 1975, Daniel 2002, Abs et al 2000, Rajagopal et al 2004). Σε σχέση με τον άξονα Υποθάλαμος-

Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ), πειράματα σε θηλαστικά (τροφικά κυρίως) έχουν δείξει ότι η χορήγηση οπιοειδών οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων κορτικοτροπίνης (ACTH) και των κορτικοστεροειδών (Jezova et al 1982, Buckingham & Cooper 1984, Houshyar et al 2001, Little & Kuhn 1995). Στον άνθρωπο, η χρήση οπιοειδών επιδρά στον άξονα Υ-Υ-Ε με αύξηση των επιπέδων ACTH και κορτιζόλης, εξαρτάται όμως από το χρονικό διάστημα της χρήσης και τη ψυχολογική κατάσταση του ατόμου (χρόνιο στρες) (Vuong et al 2010).

Ανάλογη επίδραση φαίνεται να υφίσταται και το ανοσοποιητικό σύστημα με ιδιαίτερα αυξημένη απελευθέρωση της IL-1β (Lewis et al 2010, Liu et al 2009) ενισχύοντας έτσι την άποψη ότι η προφλεγμονώδης απόκριση ακολουθεί την έκθεση στα οπιοειδή (Coller & Hutchinson 2012) εμπλέκοντας την ανοσιακή απάντηση με την εξάρτηση. Επιπλέον η αυξημένη έκφραση και άλλων κυτταροκινών (IL-6, MCP-1, IL-6, IL-2, IL-8, IL-10) καταδεικνύει την επίδραση των οπιοειδών και ιδιαίτερα της ηρωίνης στη λειτουργία του ανοσοποιητικού (El Hage et al 2005, Turchan-Cholewo et al 2009, Chan YY et al 2015). Η δράση αυτή δεν έχει πλήρως διερευνηθεί και φαίνεται να υπάρχει διχογνωμία στο αν η αναζήτηση της ουσίας ή η ίδια η ουσία προκαλεί την ανοσιακή ανταπόκριση του άξονα (Coller & Hutchinson 2012).

### **1.2.2. Αμφεταμίνη και Μεθαμφεταμίνη**

Η αμφεταμίνη και η μεθαμφεταμίνη είναι έμμεσοι συμπαθητικομημητικοί παράγοντες, οι οποίοι ενεργοποιούν την απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης αναστέλλοντας την μονοαμινοοξειδάση (MAO) με αποτέλεσμα υπέρταση, ταχυκαρδία και αύξηση της κινητικότητας του εντέρου και γι' αυτό χρησιμοποιούνται

θεραπευτικά για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Παράλληλα, αποτελούν διεγερτικά του ΚΝΣ οδηγώντας προοδευτικά σε εξάρτηση.

Προέρχονται από το βότανο Εφέδρα, το οποίο περιέχει το αλκαλοειδές εφεδρίνη. Η ουσία αυτή είναι παρόμοια με την επινεφρίνη, διεγείροντας το ΚΝΣ, με μεγάλο θεραπευτικό εύρος (Hunt et al 2006, Cho & Segal 1994). Ο Ιάπωνας χημικός Akira Ogata, το 1919, παρασκεύασε πρώτος μεθαμφεταμίνη από την εφεδρίνη (Vearrier et al 2012). Ευρέως η μεθαμφεταμίνη χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια του Β΄ Π.Π. από τους Γερμανούς και τους Ιάπωνες και η αμφεταμίνη από τις ΗΠΑ, για τη βελτίωση της εγρήγορσης των στρατιωτών, τη μείωση της κόπωσης και της καταστολής της όρεξης (Smith 1978, Grinspoon & Hedblom 1975). Επιπλέον, από τις ΗΠΑ χρησιμοποιήθηκε η αμφεταμίνη στους πολέμους της Κορέας και του Βιετνάμ για μείωση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του πολέμου και αύξηση της επαγρύπνησης στη μάχη καθώς και στο πόλεμο του Περσικού Κόλπου (Hunt et al 2006).

Θεραπευτικά έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της ρινικής συμφόρησης και του άσθματος, τη βελτίωση της διάθεσης και της εγρήγορσης, για τη μείωση του σωματικού βάρους και τη θεραπεία του συνδρόμου υπερκινητικότητας και ελλειμματικής προσοχής (Hunt et al 2006, Smith 1978, Grinspoon & Hedblom 1975). Γρήγορα, όμως κατά τις δεκαετίες του '50 και του '60 από τη θεραπευτική χρήση πέρασε στη κατάχρηση, λόγω της επίδρασης της στη διάθεση και την εγρήγορση. Επίσης σε συνδυασμό με αλκοόλ, καφεΐνη, ηρωίνη ή βαρβιτουρικά είχε σαν αποτέλεσμα την επαύξηση του ευφορικού συναισθήματος και να έχουν καταγραφεί ληστείες, θάνατοι και βιασμοί ως συνέπεια της υπερβολικής χρήσης (Smith 1978).

Η αμφεταμίνη χρησιμοποιείται κυρίως στην Ευρώπη, ενώ η μεθαμφεταμίνη, η οποία παράγεται ως υδροχλωρική μεθαμφεταμίνη είναι περισσότερο διαδεδομένη στη Β. Αμερική και την Ιαπωνία (King et al 2008).

Η αμφεταμίνη και η μεθαμφεταμίνη σχετίζονται με την επίδραση τους στο σύστημα των νευροδιαβιβαστών με κύρια δράση στη ντοπαμίνη, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Επιπρόσθετα επηρεάζει τη λειτουργία των σεροτονεργικών, νοραδρενεργικών και γλουταμινεργικών συστημάτων εξαιτίας της περίσσειας κατεχολαμινών που προκαλείται από τη χρήση των ουσιών (Nordhal et al 2003). Ειδικότερα, παρατηρείται αύξηση της καρδιαγγειακής λειτουργίας, μέσω της νορεπινεφρίνης από τις συμπαθητικές απολήξεις καθώς και ψυχοδραστική διέγερση από μεγάλες ποσότητες ντοπαμίνης που απελευθερώνονται στις εγκεφαλικές νευρικές συνάψεις, συμπεριλαμβανομένου του κερκοφόρου πυρήνα, του φακοειδή πυρήνα και του ραβδωτού σώματος (Kish 2008).

Ο κύριος μηχανισμός δράσης των αμφεταμινών είναι η αύξηση της απελευθέρωσης των μονοαμινών, κυρίως της ντοπαμίνης, μέσω αλλαγών που συμβαίνουν στο μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT – dopamine transporter) και στο μεταφορέα-2 των μονοαμινών στα συναπτικά κυστίδια (VMAT-2/vesicular monoamine transporter-2). Η λειτουργία του VMAT-2 είναι η απομόνωση της ντοπαμίνης εντός των συναπτικών κυστιδίων για αποθήκευση και μετέπειτα απελευθέρωση, παίζοντας ένα πολύ σπουδαίο ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων της ντοπαμίνης (Peter et al 1996, Volz et al 2007). Με την παρουσία των αμφεταμινών, ο VMAT-2 αλλάζει θέση, διαφεύγει από τη σύναψη και μετακομίζει σε μέρος εκτός αυτής αλλά εντός του νευρώνα (Riddle et al 2002). Αυτή η μετατόπιση του μεταφορέα επηρεάζει την ικανότητα του νευρώνα να αποθηκεύει ντοπαμίνη και να την απελευθερώνει εντός της σύναψης (Vearrier et al 2012). Σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία του VMAT-2, αντίστοιχη δυσλειτουργία υπόκειται και στον DAT. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η λειτουργία του DAT είναι η μεταφορά της ντοπαμίνης από το συναπτικό χάσμα, πίσω στις νευρικές απολήξεις, όπου μετά θα αποθηκευθεί μέσω

του VMAT-2 εντός των συναπτικών κυστιδίων για μετέπειτα απελευθέρωση (Peter et al 1996, Peter et al 1995). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι αμφεταμίνες παρεμβαίνουν ανταγωνιστικά στην επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης από τον DAT, με αποτέλεσμα η ντοπαμίνη να μην μπορεί να αποθηκευτεί στα συναπτικά κυστίδια και να προκαλείται έκρηξη ντοπαμίνης μέσα στη σύναψη (Cervinski et al 2005, Baucum et al 2004, Schenk 2002) και πιθανόν, σύμφωνα με αυτό το μηχανισμό να οφείλονται οι ψυχοδιεγερτικές ιδιότητες των αμφεταμινών (Kahlig et al 2005). Η απελευθέρωση της ντοπαμίνης στη σύναψη εξαρτάται τόσο από την εξάντληση της εντός των συναπτικών κυστιδίων όσο και από την παρεμπόδιση της φυσιολογικής λειτουργίας του DAT (Fleckenstein et al 2007, Jones et al 1998). Επιπλέον, οι χημικές ιδιότητες των μεθαμφεταμινών εμπλέκονται στην κυτταροπλασματική αύξηση της ντοπαμίνης. Ως λιπόφιλα μόρια, διαχέονται εντός των νευρικών απολήξεων και των κυστιδικών μεμβρανών και συσσωρεύονται σε μεγάλες ποσότητες εντός των συναπτικών κυστιδίων (Fleckenstein et al 2007).

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι επαναλαμβανόμενες μεγάλες δόσεις μεθαμφεταμινών προκαλούν μόνιμη βλάβη στο μηχανισμό της ντοπαμίνης, εξαιτίας της σύνδεσης της με δραστικές μορφές οξυγόνου, οι οποίες συμβάλλουν στη αδυναμία αποθήκευσης της ντοπαμίνης εντός των συναπτικών κυστιδίων (Fleckenstein et al 2007). Η συνδεδεμένη με δραστικές μορφές οξυγόνου μεθαμφεταμίνη ενεργοποιεί την οδό της Jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase (JNP/SAPK) προκαλώντας απόπτωση του νευρικού κυττάρου (Cadet et al 2003). Οι JNP/SAPK είναι γνωστές σαν κινάσες που ενεργοποιούνται από το στρες και είναι υπεύθυνες για διάφορα εξωγενή και ενδογενή που προάγουν το στρες, συμπεριλαμβανομένων της υπεργλυκαιμίας, του οξειδωτικού στρες, του οσμωτικού

στρες και την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Ho et al 2000, Μπουγουλιά 2006, Nishina et al 2004).

Εκτός των διαφοροποιήσεων στο κυτταρικό επίπεδο, ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις επισυμβαίνουν στην εγκεφαλική ουσία, ως απόρροια της χρόνιας χρήσης μεθαμφεταμινών με αλλαγές στη πυκνότητα της λευκής και της φαιάς ουσίας (Sung et al 2007, Kim et al 2006, Nordhal et al 2002) και παράλληλη βλάβη των ντοπαμινεργικών και σεροτονεργικών απολήξεων (Marshall et al 2007). Σύμφωνα με μελέτες, οι αλλοιώσεις αυτές μπορεί να οφείλονται στην έκρηξη ντοπαμίνης και σύνδεσης της με τις δραστικές μορφές οξυγόνου προκαλώντας νευροτοξικότητα στο ραβδωτό σώμα, ενεργοποίηση της νευρογλοίας και απόπτωση των κυττάρων (ενεργοποίηση των κασπασών) με κινητοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Thomas et al 2008, Kita et al 2008, Kita et al 2002, Geng et al 1997, Κατσίκη και συν. 2007).

Ανάλογες βλάβες εμφανίζονται και σε διάφορα όργανα. Παρατηρείται έτσι, εκφυλισμός, νέκρωση και σχηματισμός ινώδους ιστού στα μυοκαρδιακά κύτταρα με παρουσία οπισθοστερνικού άλγους, ταχυκαρδία, υπέρταση καθώς και συμπτωματολογία οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (Richards et al 1999a, Newton et al 2005, Wijetunga et al 2004, Turnipseed et al 2003). Συμπτωματολογία παρουσιάζεται στο αναπνευστικό, όπου η χρόνια χρήση αμφεταμινών ενέχεται στην εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος και αναπνευστικής ανεπάρκειας (Nestor et al 1989).

Σε σχέση με το δέρμα, οι αλλοιώσεις συνίστανται σε ρυτίδωση της δερματικής επιφάνειας κυρίως στο πρόσωπο και τα άκρα και τη συνακόλουθη εμφάνιση εκδορών και εξελκώσεων (Bergstrom 2008) και την ανάπτυξη κυτταρίτιδας ή υποδόριου αποστήματος (Richards et al 1999b).

Οι χρήστες αμφεταμινών και μεθαμφεταμινών ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου προσβολής από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (human immunodeficiency virus – HIV) και των σεξουαλικών μεταδιδόμενων νοσημάτων εξαιτίας της άστατης σεξουαλικής συμπεριφοράς (πολλαπλοί σύντροφοι, εκπόρνευση) και της ενδοφλέβιας (IV) χρήσης επαναχρησιμοποιούμενων συρίγγων και βελονών (Morb 2006, Molitor et al 1999, Shoptaw et al 2003).

Αντίστοιχες βλάβες, λόγω των συμπεριφορών αυτών, παρατηρούνται στο γαστρεντερικό σύστημα, με ανάπτυξη ηπατίτιδας A, B και C (Gonzales et al 2008, Scheinmann et al 2007, Howe et al 2005). Επιπλέον, η χρήση μεθαμφεταμινών, έχει αναφερθεί ότι προκαλεί οξεία βλάβη του ήπατος με ηπατική νέκρωση και κεντρολοβιδιακή εκφύλιση ως πιθανής απόρροιας ενεργοποίησης αδρενεργικού μηχανισμού ή διέγερσης των κυττάρων του Kupffer (Kamijo et al 2002, Roberts et al 1994, Roberts et al 1995). Η χρήση όμως των ουσιών αυτών φαίνεται να εμπλέκεται τόσο στην εμφάνιση ισχαιμίας ή απόφραξης του μεσεντερίου εξαιτίας διαφόρων μηχανισμών, όπως νεκρωτικής αγγειίτιδας και αγγειόσπασμου από ενεργοποίηση του συμπαθητικού (Cappel 2004, Dirx & Gerscovich 1998) όσο και στην ανάπτυξη οξείας νεκρωτικής αιμορραγικής παγκρεατίτιδας ως αποτέλεσμα της υποξίας ή της νεκρωτικής αγγειίτιδας σε συνδυασμό με νεφρική ανεπάρκεια (Ito et al 1998, Ito et al 1997, Bingham et al 1998). Παραμένει όμως αδευκρίνιστο κατά πόσο και σε ποιο βαθμό ενέχεται η χρήση των μεθαμφεταμινών στην εμφάνιση αυτών των γαστρεντερικών επιπλοκών.

Σε σχέση με τη στοματική κοιλότητα, χαρακτηριστική είναι η εικόνα των δοντιών του μεθαμφεταμινομανή (“meth mouth”) με ανάπτυξη οδοντικής τερηδόνας (Vearrier et al 2012), εμφάνιση ξηροστομίας ως αποτέλεσμα της υπερβολικής κατανάλωσης σακχαρούχων αναψυκτικών (Goodchild et al 2007) και έλλειψη



στοματικής υγιεινής (Padilla & Ritter 2008). Σε μελέτη των Cretzmeyer et al (2007), βρέθηκε ότι η ανάπτυξη τερηδόνας σε χρήστες μεθαμφεταμίνης σχετίζεται με κακή στοματική υγιεινή και μειωμένη διατροφή.

Οι βλάβες από το μυοσκελετικό συνίστανται στην ανάπτυξη ραβδομύλωσης (Richards et al 1999b), στον αυξημένο κίνδυνο σε τραυματισμούς λόγω εμπλοκής σε καταστάσεις βίας (ενδοοικογενειακή βία, πυροβολισμοί, αυτοκτονία) (Swanson et al 2007, Tominaga et al 2004, Hadjizacharia et al 2009) και στην εμφάνιση οστεομυελίτιδας του μετωπιαίου οστού σε εισπνεόμενη από τη ρινική οδό χρήση της ουσίας (Banooni et al 2000).

Στο νευρολογικό σύστημα, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση αμφεταμινών σχετίζεται με ενδοκράνια αιμορραγία σε συνδυασμό με υπέρταση και ταχυκαρδία (Imanasu et al 2003, Miyashita et al 2007), αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε συνάρτηση με νεκρωτική αγγειίτιδα (Shibata et al 1988, Moriya & Hashimoto 2002) καθώς και με επιληπτική κρίση (Richards et al 1999a). Επίσης οι ουσίες έχουν επίδραση στην αντιληπτική ικανότητα με διαταραχή στη κατανόηση, στη μνήμη, στην ανάλυση των πληροφοριών και τη σκέψη (Simon et al 2000, Moon et al 2007, Kirkpatrick 2008).

Η εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών συμπεριλαμβάνει υπερδιέγερση, αϋπνία, παράνοια, ψευδαισθήσεις, διαταραχές του συναισθήματος (Nakatani & Hara 1998), ευερεθιστότητα, μειωμένη συγκέντρωση (Newton et al 2004), κατάθλιψη και αυτοκτονικό ιδεασμό (Kalechstein et al 2000, Zweben et al 2004). Σε μελέτη των McKetin et al (2006) σε δείγμα χρηστών αμφεταμινών, το 13% εμφάνιζε ψυχωτική συμπτωματολογία, το 23% είχε τουλάχιστον μία (1) ψυχωτική εκδήλωση και η εμφάνιση ψυχώσεων ήταν έντεκα (11) φορές υψηλότερη από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Ανάλογες επιδράσεις στην υγεία των χρηστών εμφανίζει η μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA), η οποία ανήκει στην οικογένεια των αμφεταμινών.

### 1.2.3. Μεθυλενοδιοξυμεθαμφεταμίνη (MDMA)

Η ουσία MDMA είναι ευρέως γνωστή και χρησιμοποιείται ως μία από τις πλέον συνηθέστερες σε ευρεία κλίμακα εξαρτησιογόνες ουσίες, κυρίως στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης. Κυκλοφορούν επίσης συνδυασμοί, όπως MDEA (methylenedioxyethylamphetamine) και MBDB (N-methyl-1,3-benzodioxolylbutanamine), οι οποίοι όμως είναι λιγότερο δημοφιλείς. Κυκλοφορούν υπό τη μορφή επίπεδων ή αμφίκιλων δισκίων με χαρακτηριστικό ανάγλυφο ή μη εντύπωμα περιέχοντα από 30 – 100 mg MDMA υπό την κωδική ονομασία «έκσταση (ecstasy)» (King et al 2008).

Η ουσία αυτή εμφανίζει εκλεκτική δράση στη μεταφορά της σεροτονίνης προκαλώντας τη μαζική απελευθέρωση της, εντός συναπτικής σχισμής αναστέλλοντας την επαναπρόσληψη της (Berger et al 1992). Σύμφωνα με τους μελετητές, η σεροτονίνη είναι ένα αίνιγμα. Εμπλέκεται σε όλα, αλλά δεν υπεύθυνη για τίποτα (Jacobs and Fornal 1995). Παίζει ρόλο στη λειτουργία του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού, στην ενδοκρινική λειτουργία, στον ύπνο, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη πρόσληψη τροφής, στη διάθεση, στην αναλγησία, στη μάθηση, στη μνήμη (Meneses et al 2011, Jacobs and Fornal 1995) και συμμετέχει στην εμφάνιση άγχους και κατάθλιψης (Cowan & Lucki 2011) χαρακτηρίζοντας την, ως «ρυθμιστικό» νευροδιαβιβαστή (Parrott 2013).

Έχει περιγραφεί ότι μία δόση MDMA μπορεί να προκαλέσει την αποδέσμευση έως και του 80% της ελεύθερης σεροτονίνης στη συναπτική σχισμή (Green et al 1995). Πειραματικές μελέτες σε ζώα υπό χορήγηση MDMA, έχουν δείξει καταστροφή των σεροτονεργικών απολήξεων (Puerta et al 2009). Στον ανθρώπινο οργανισμό, προκαλεί ευφορικά φαινόμενα και χρησιμοποιείται κυρίως από εφήβους και νεαρής ηλικίας ενήλικες ενεργοποιώντας την έκλυση σεροτονίνης (Mohamed et al 2011, Degenhart & Hall 2009).

Η σεροτονίνη (5-υδροξυτρυπταμίνη / 5-hydroxytryptamine, 5-HT) αποθηκεύεται εντός των συναπτικών κυστιδίων από τον VMAT-2 μέχρι την έξοδο του ερεθίσματος. Κατά τη διάρκεια της νευροδιαβίβασης, απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή. Η λειτουργία της τερματίζεται με την πρόσληψη της από τον μεταφορέα σεροτονίνης (serotonin transporter – SERT), ο οποίος την οδηγεί στις τελικές νευρικές απολήξεις για αποθήκευση εντός των συναπτικών κυστιδίων μέχρι το επόμενο σήμα νευροδιαβίβασης (Stahl 2013).

Η ουσία MDMA φαίνεται να επιδρά στον SERT προκαλώντας αναστολή αποθήκευσης της 5-HT εντός των συναπτικών κυστιδίων, με αποτέλεσμα ο νευροδιαβιβαστής να παραμένει στη συναπτική σχισμή. Σε μελέτη των Verrico et al (2007) για τη σχέση της MDMA προς τους μεταφορείς των νευροδιαβιβαστών DAT, NET (norepinephrine transporter / μεταφορέας νορεπινεφρίνης) και SERT, φάνηκε ότι η MDMA εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια προς τον SERT σε σχέση με τους άλλους δύο νευροδιαβιβαστές, γεγονός που υποδηλώνει τη σύνδεση της MDMA με τον SERT και ενδεχομένως την επακόλουθη εμφάνιση νευροτοξικότητας οφειλόμενης στην MDMA (Battaglia et al 1988). Μελέτες έχουν δείξει ότι το σεροτονεργικό σύστημα επηρεάζεται περισσότερο με μείωση των επιπέδων 5-HT, μείωση του κύριου μεταβολίτη της, 5-υδροξυινδολοξικού οξέος (5-HIAA/5-hydroxyindoleacetic acid)

και του SERT (Buchert et al 2004, McCann et al 2005). Με βάση τα ευρήματα αυτά, μπορεί να υποστηριχθεί η επακόλουθη σεροτονεργική νευροτοξικότητα και οι ψυχονευροβιολογικές επιπτώσεις μετά από παρατεταμένη έκθεση σε MDMA (Parrott 2001). Παρά την συγγένεια αυτή, σχέση φαίνεται να υπάρχει και με τους άλλους δύο μεταφορείς NET και DAT προκαλώντας ντοπαμινεργική και νοραδρενεργική νευροτοξικότητα (Mayerhofer et al 2001) με επίδραση στο ανοσοποιητικό σύστημα (Pacifci et al 2004, Thompson et al 2004) και στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (YYE) (Nash et al 1988, Grob et al 1996).

Αν και ο ακριβής μηχανισμός της σεροτονεργικής τοξικότητας παραμένει άγνωστος, ωστόσο παρατηρείται, με τη βοήθεια νευροαπεικονιστικών τεχνικών (PET/Positron Emission Tomography – τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, SPECT – υπολογιστική τομογραφία εκπομπής φωτονίων, fMRI – λειτουργική μαγνητική τομογραφία), έλλειψη του SERT με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοξικής συμπτωματολογίας (Reneman et al 2006, Cowan 2007). Επιπλέον, μελέτες αναφέρουν τη μείωση των επιπέδων 5-HT και SERT σε κάθε περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού με διακύμανση από 19% έως 46% και στην περιοχή του ιππόκαμπου κατά 21% (Kish et al 2010, McCann et al 2005, 2008) σε μέτρια χρήση MDMA. Ανάλογες μελέτες έχουν δείξει μείωση των επιπέδων του SERT σε υποφλοιώδεις περιοχές, όπως το ραβδωτό σώμα και τον θάλαμο (McCann et al 1998, Buchert et al 2003, 2007) σε εκτεταμένη χρήση MDMA. Οι Kish et al (2010) θεωρούν ότι εάν η μέτρια χρήση προκαλεί μείωση των επιπέδων του μεταφορέα σεροτονίνης στον εγκεφαλικό φλοιό, ανάλογες ή και μεγαλύτερες αλλαγές θα υφίστανται σε μεγάλη χρήση. Αν και οι χρήστες MDMA καταναλώνουν και άλλες ουσίες, ωστόσο φαίνεται ότι οι αλλαγές στον SERT οφείλονται μάλλον στη χρήση της MDMA (Kish et al 2010, McCann et al 2008), διότι οι άλλες ουσίες δεν επηρεάζουν τα επίπεδα σεροτονίνης. Σε μελέτη των Kish et al

(2000) με χρήστες διαφόρων ουσιών συμπεριλαμβανομένου της MDMA, παρατηρείται μείωση των επιπέδων σεροτονίνης κατά 60%-70%, χωρίς όμως αλλαγές των επιπέδων ντοπαμίνης. Επιπλέον, σε μελέτη των Erritzoe et al (2011), οι οποίοι συνέκριναν τις παραισθησιογόνες ουσίες (κυρίως LSD/ Lysergic acid diethylamide - διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος), οι οποίες σχετίζονται με τη σεροτονεργική δράση, με την MDMA, βρέθηκε ότι στους χρήστες υπό MDMA υπήρχε μείωση των επιπέδων SERT στο ραβδωτό σώμα, στον αμυγδαλοειδή πυρήνα και στον νεοφλοιό, ενώ στους χρήστες υπό LSD δεν βρέθηκαν ανάλογες μειώσεις.

Η σχετιζόμενη με την MDMA μείωση των επιπέδων του SERT έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση κλινικών αλλαγών στον ύπνο, στη διάθεση, στη λειτουργία του καρδιαγγειακού, του αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος, στην ψυχοκινητική ανταπόκριση, στην νευροαντιληπτική ικανότητα και στη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Jacobs and Forman 1995, McCann et al 1996, Meneses et al 2011, Cowan and Lucki 2011, Connor 2004).

Τα κλινικά συμπτώματα μετά από χρήση MDMA μπορούν να διαχωριστούν σε αυτά που συμβαίνουν αμέσως μετά τη χρήση της ουσίας και σε αυτά που εμφανίζονται σε επόμενο χρονικό διάστημα.

Συγκεκριμένα, προβλήματα κατά την αρχική φάση μετά από λήψη MDMA, περιλαμβάνουν αύξηση αρτηριακής πίεσης, ναυτία, εφιδρώσεις, αύξηση των αντανάκλαστικών, τρίξιμο οδόντων, μυαλγίες, αϋπνία, εξάψεις και έπειξη για ούρηση (McCann et al 1996). Μελέτες έχουν δείξει αύξηση της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων με παράλληλη αύξηση των επιπέδων προλακτίνης και κορτιζόλης (Mas et al 1999, Harris et al 2002). Σε μελέτη των Peroutka et al (1988) σε δείγμα εκατό (100) χρηστών MDMA, αναφέρεται ότι τα συμπτώματα αμέσως μετά τη χρήση είναι η αύξηση του αρτηριακού σφυγμού, η ξηροστομία και το τρίξιμο των οδόντων.

Ανάλογα αποτελέσματα έχουν εμφανίσει και άλλες μελέτες με ταχυκαρδία και υπέρταση (Liechti and Vollenweider 2000a,b, Mas et al 1999). Η υπερθερμία με αναφερόμενες θερμοκρασίες άνω των 43°C, θεωρείται άμεσο αποτέλεσμα της χρήσης με συνακόλουθες εκδηλώσεις ραβδομύλωσης και οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Άλλες κλινικές εκδηλώσεις, που έχουν αναφερθεί κατά τις πρώτες τέσσερις (4) ώρες μετά τη χρήση MDMA, περιλαμβάνουν λευκοκυττάρωση, υπογλυκαιμία, πνευμονικό οίδημα, διαταραχή της πήξης του αίματος και ηπατίτιδα (Simpson & Runack 1981, Brown & Osterloh 1987, Dowling et al 1987, Chadwick et al 1991, Henry et al 1992, Sreaton et al 1992, Barrett and Taylor 1993, Green et al 1995, McCann et al 1996, Milroy et al 1996).

Στις άμεσες επιπλοκές συγκαταλέγονται, επίσης, η υπαραχνοειδής αιμορραγία, η ενδοκράνια αιμορραγία, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η θρόμβωση των φλεβωδών κόλπων του εγκεφάλου, η νέκρωση του ήπατος και το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου σε χρήστες MDMA, ως αποτέλεσμα υπέρτασης, εγκεφαλικής αγγειίτιδας ή αφυδάτωσης (McCann et al 1996, Milroy et al 1996, Ratty & Milroy 1997).

Η ουσία MDMA, όπως έχει ήδη λεχθεί, σε σχέση με τις ψυχολογικές επιδράσεις, προκαλεί ευφορία, μείωση των αρνητικών σκέψεων, χαρούμενα συναισθήματα, αυξημένη ενεργητικότητα, αγαλλίαση, ηρεμία, φιλικότητα, σύγχυση σε συνδυασμό με επαυξημένη αντίληψη ακουστικών και απτικών ερεθισμάτων καθώς και των χρωμάτων. Στις άμεσες επιδράσεις συγκαταλέγονται και οι αρνητικές επιπτώσεις που εμφανίζονται περίπου τρεις (3) – τέσσερις (4) ώρες μετά τη λήψη με συμπτώματα κατάθλιψης, ευερεθιστότητας, πανικού, λήθαργου, οπτικών και παρανοϊκών ψευδαισθήσεων, αϋπνίας και αρνητικής διάθεσης (Davison & Parrott 1997, Liechti et al 2001).

Σε σχέση με τις απώτερες επιδράσεις της ουσίας, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη του κροταφογναθικού συνδρόμου (temporomandibular joint syndrome / TMJ), διάβρωση οδόντων και μυαλγίες προσώπου ως επακόλουθο της σπασμωδικής σύγκλεισης των γνάθων από σπασμό των μασητήρων μυών (τρισμός) και του τριγμού των οδόντων (McCann et al 1996). Επιπλέον, μελετητές έχουν αναφέρει εμφάνιση απλαστικής αναιμίας και ηπατοτοξικότητας με επίδραση στα αστεροειδή κύτταρα του ήπατος και τη σύνθεση κολλαγόνου (Varela-Ray et al 1999).

Χαρακτηριστική είναι η επίδραση της MDMA στη νευρογνωσιακή λειτουργία των χρηστών με αρνητική επίδραση στη λειτουργία της μνήμης και της αντίληψης.

Συγκεκριμένα, μέσα από μελέτες φαίνεται να υπάρχει διαταραχή στην αναδρομική μνήμη (Krystal et al 1992, Morgan et al 2002, Zakzanis & Campbell 2006), στην βραχυπρόθεσμη μνήμη με μεγαλύτερη επίπτωση στην ηχητική μνήμη (Laws & Kokkalis 2007, Schilt et al 2007) με καθυστέρηση στην ανάκληση γνώριμων ηχητικών ερεισμάτων και την ηχητική αναγνώριση (Schilt et al 2007). Επιπλέον, διαταραχές εμφανίζονται στην προοπτική μνήμη με μειωμένη ικανότητα εκμάθησης νέων πληροφοριών (Heffernan et al 2001a, b, Rendell et al 2007, Montgomery et al 2010, Hdjiefthynoulou et al 2001a,b), στη διαδικαστική μνήμη (Blagrove et al 2011), στη μνήμη εργασίας σε σχέση με την ανάκληση στοιχείων, την αναγνώριση δεδομένων και την παραγωγή ή αναπαραγωγή πληροφοριών (Murphy et al 2009, 2012). Διαταραχές εμφανίζονται, επίσης, στις απλές και σύνθετες γνωσιακές λειτουργίες με έλλειμμα στην επίλυση προβλημάτων (Fox et al 2002), στη συλλογιστική αιτιολόγηση (Fisk et al 2005), στη κοινωνική και συναισθηματική κρίση (Reay et al 2006).

Ένα άλλο χαρακτηριστικό της επίδρασης της MDMA εστιάζεται στις οπτικές και ψυχοκινητικές δεξιότητες. Οι Rizzo et al (2005) διαπίστωσαν τη μειωμένη οπτική ικανότητα με επίδραση στον οπτικό φλοιό με παράλληλη μείωση του SERT (Kish et al 2010) και σε μελέτη των Karageorgiou et al (2009) βρέθηκε σημαντική μείωση της οπτικής και ακουστικής αντίδρασης του χρήστη μετά από αντίστοιχο ερέθισμα. Σε σχέση με τις ψυχοκινητικές δεξιότητες, από μελέτες έχει επισημανθεί τρόμος των δακτύλων κατά τη διάρκεια κίνησης (Flavel et al 2012), μειωμένη ικανότητα χειρισμού αντικειμένων (Bousman et al 2010) και μειωμένη εκτέλεση απλών ψυχοκινητικών δεξιοτήτων (Verkes et al 2001, Blagrove et al 2011).

Επιπλέον, η σχέση της MDMA με την 5-HT προκαλεί διαφοροποίηση και διαταραχή σε ψυχοβιολογικές λειτουργίες, όπως τον ύπνο, την όρεξη, τον πόνο, τη διάθεση και τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (Jacobs & Fornal 1995, Cowan & Lucki 2011). Δεδομένα μελετών έχουν δείξει ότι οι χρήστες ουσίας «Έκστασης» έχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση χρόνιων διαταραχών ύπνου συμπεριλαμβανομένου της αϋπνίας καθώς και του συνδρόμου άπνοιας κατά τον ύπνο (sleep apnea syndrome) σχετιζόμενες με τη μακροχρόνια χρήση και τη μεσολάβηση της σεροτονίνης στον έλεγχο της αναπνοής (McCann & Ricaurte 2007, McCann et al 2009).

Σε σχέση με τον πόνο, φαίνεται ότι τα άτομα υπό χρήση MDMA αισθάνονται σε μεγαλύτερο βαθμό τα επώδυνα ερεθίσματα, ενώ εμφανίζουν μικρότερου βαθμού ανοχή (O'Regan & Clow 2004, McCann et al 2011). Η σεροτονίνη παίζει μεγάλο ρόλο στην όρεξη και τη θρέψη και η επίδραση της φαίνεται στους χρήστες «Έκστασης», όπου έχει παρατηρηθεί μείωση της όρεξης και της πρόσληψης τροφής καθώς και μείωση του σωματικού βάρους με απώλεια μυϊκού ιστού (Turner et al 1998, Curran & Rodjant2006). Σε μελέτη των Zhou et al (2003)



βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες σε νεαρούς χρήστες MDMA με μεγαλύτερες τιμές λιποϋπεροξειδίου και χαμηλές τιμές δισμουτάσης του υπεροξειδίου. Σε σχέση με τη διάθεση και την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών σε χρήστες υπό μακροχρόνια λήψη MDMA, μελέτες έχουν δείξει αυξημένη συχνότητα καταθλιπτικών και ψυχωτικών συμπτωμάτων, εμφάνιση κρίσεων πανικού και φοβικών φαινομένων (Schifano et al 1998, Lieb et al 2002, Parrott 2006, Briere et al 2012, Roiser & Sahakian 2004) καθώς και επιθετικότητα, αυξημένο καθημερινό στρες και έλλειψη ηρεμίας (Scholey et al 2011, Wetherell et al 2012, Gerra et al 2001, Rugani et al 2012). Τέλος, η σεροτενεργική τοξικότητα φαίνεται να επηρεάζει και το ανοσοποιητικό σύστημα, όπου δεδομένα μελετών έχουν δείξει μείωση των ουδετερόφυλων κυττάρων, των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και αύξηση των αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (Connor 2004, Parrott et al 2002, Boyle & Connor 2010), καθώς και μείωση της κορτιζόλης του ορού (Gerra et al 2003, Parrott 2012a,b). Τα στοιχεία αυτά πιθανόν να εξηγούν την αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων που παρατηρείται στους MDMA χρήστες και την αύξηση του στρες που σε συνδυασμό με την κορτιζόλη πιθανόν να προκαλούνται διαφοροποιήσεις στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια.

#### **1.2.4. Κοκαΐνη**

Η κοκαΐνη (βενζοϋλομεθυλεκγονίνη) προέρχεται από το φυτό της κόκας (*Erythroxylum coca*), ένας τροπικός θάμνος της οικογένειας των ερυθροξυλοειδών (Das 1993). Η κόκα κατάγεται από τις Άνδεις, την οροσειρά της Νότιας Αμερικής και υπάρχουν αναφορές σε σχέση με τη χρήση της από την προ των Ίνκας εποχή γύρω στο 500 π.Χ. για θρησκευτικές τελετές και για την καταπολέμηση της εξασθένησης λόγω

του μεγάλου υψομέτρου. Η αλκαλοειδής κοκαΐνη ή απλά κοκαΐνη (χημικό σύνθετο που βρέθηκε στα φύλλα της κόκας και χρησιμοποιήθηκε σαν φάρμακο, ναρκωτικό ή δηλητήριο) εντοπίστηκε για πρώτη φορά στα μέσα του 19ου αιώνα (Das & Laddu 1993). Στις αρχές του 20ου αιώνα άρχισαν να διαφαίνονται τα βλαπτικά αποτελέσματά της χρήσης της και εντάχθηκε στις τοξικές ουσίες (Prakash & Das 1993).

Η κοκαΐνη, ως ψυχοδιεγερτική ουσία, σχετίζεται με την ντοπαμίνη, όπως και οι αμφεταμίνες, αλληλεπιδρώντας με το μεταφορέα της ντοπαμίνης (DAT) τον οποίο και αδρανοποιεί. Επιτρέπεται έτσι, στη ντοπαμίνη να παραμένει για περισσότερο χρόνο προσκολλημένη στους υποδοχείς της ( $D_1$ ,  $D_2$ ) (Yim et al 1998), παρατείνοντας τη δράση της ντοπαμίνης με αποτέλεσμα την ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλών συνάψεων του ίδιου μετασυναπτικού νευρώνα (Cummings et al 1996) και την υπερδραστηριότητα των νευρικών κυττάρων. Η ικανότητα αυτή της κοκαΐνης, λόγω της υπερσυγκέντρωσης ντοπαμίνης, να προκαλεί ευφορικά συναισθήματα, υπερκινητικότητα, απώλεια του ελέγχου και συναισθήματα εγγύτητας προς τους άλλους οφείλεται στη δράση της στο πρόσθιο μέρος του εγκεφάλου, όπου εδράζεται το μεταιχμιακό σύστημα (Hyman & Malenka 2001, Kalivas & Mc Farland 2003, Koob et al 1998, Nestler 2001).

Τα ανταποκρινόμενα στη ντοπαμίνη κύτταρα βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε αυτό το σύστημα ελέγχοντας τα συναισθήματα και τη σύνδεση τους με τις αναμνήσεις. Ένα συγκεκριμένο τμήμα του συστήματος, ο επικλινής πυρήνας (NAc – nucleus accumbens), φαίνεται να παίζει το σημαντικότερο ρόλο στη δημιουργία των ευφορικών φαινομένων της κοκαΐνης (Nestler 2005). Η πρόκληση αυτών των υπερβολικών συναισθημάτων υπερτερεί έναντι άλλων αναγκών, όπως της δίψας, της ηδονής, της απόλαυσης της τροφής κ.α. Επιπλέον, το μεταιχμιακό σύστημα

αποτελεί κέντρο των αναμνήσεων, λόγω άλλων δύο τμημάτων του, τον ιππόκαμπο και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα, όπου συγκρατούν πληροφορίες, που έχουν σχέση με την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στον Nac. Σύμφωνα με αυτό, τα προκαλούμενα από την κοκαΐνη συναισθήματα και δεδομένα (σχετιζόμενα πρόσωπα, χώροι, χρονικά διαστήματα) διατηρούνται ως αναμνήσεις, έτσι ώστε όταν υπάρξει ανάλογη κατάσταση (χώροι, πρόσωπα, συναισθήματα) θα έρθουν στην επιφάνεια και θα πυροδοτηθεί η επιθυμία επανάληψης αυτής της εμπειρίας (Τσίντου 2010). Η κοκαΐνη, εκτός από την αυξημένη συγκέντρωση ντοπαμίνης, επηρεάζει και τη γονιδιακή λειτουργία των κυττάρων του επικλινή πυρήνα με μονιμότερες αλλαγές, όπως και τη λειτουργία του γλουταμικού και των ενδογενών οπιοειδών με στόχο την φαρμακοεπίδωξη (Kalivas & Mc Farland 2003, Koob et al 1998, Nestler 2001). Αποτέλεσμα αυτών των αλλαγών είναι η δημιουργία της πρωτεΐνης Δ-FosB, η οποία διεγείρει μεταγραφικούς γονιδιακούς παράγοντες με παρατεταμένης διάρκειας επιδράσεις. Η χρόνια έκθεση στη κοκαΐνη προκαλεί την αύξηση της πρωτεΐνης στον επικλινή πυρήνα δίνοντας το έναυσμα για τη μετάβαση από τη χρήση στον εθισμό. Η Δ-FosB έχει διάρκεια 6-8 εβδομάδες. Κάθε φορά που γίνεται χρήση της ουσίας, τα επίπεδα της πρωτεΐνης αυξάνονται και δρουν αθροιστικά. Συνεπώς, εάν κάποιος ακολουθεί καθημερινή χρήση, τότε τα επίπεδα της Δ-FosB θα αυξηθούν δραματικά με προσωρινές ή και μόνιμες αλλαγές στον επικλινή πυρήνα, τον πρόσθιο μετωπιαίο φλοιό και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα (Nestler et al 2001). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός, σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, ότι η κοκαΐνη μέσω της Δ-FosB εξωθεί σχεδόν μόνιμες νευροβιολογικές αλλαγές στο δομικό σχηματισμό των νευρικών κυττάρων του επικλινή πυρήνα δημιουργώντας νέες άκανθες στις βάσεις των δενδριτών (Τσίντου 2010).

Όλες αυτές οι αλλαγές στη νευρωνική εγκεφαλική ουσία επηρεάζει εκτός του μετεχμιακού συστήματος και όλα τα υπόλοιπα συστήματα του οργανισμού τόσο στο αντιληπτικό – γνωσιακό επίπεδο όσο και στη λειτουργική δραστηριότητα των οργανικών συστημάτων – καρδιαγγειακό, αναπνευστικό, νεφρικό, γαστρεντερικό, ανοσοποιητικό.

Όσον αφορά στις αλλαγές στο ψυχογνωσιακοαντιληπτικό επίπεδο, οι μελετητές διακρίνουν τις αλλαγές που συμβαίνουν στις άμεσες μετά τη χρήση και σε εκείνες που εγκαθίστανται σε απώτερο χρονικό διάστημα κυρίως σε σχέση με την προσοχή, την ανταπόκριση στα ερεθίσματα, τη μνήμη και τη μάθηση, την αντιληπτική ικανότητα, τη συμπεριφορά και την εμφάνιση, τη λήψη αποφάσεων και τη ψυχοκινητική εμφάνιση.

Σε σχέση με την προσοχή, στις άμεσες επιπλοκές μετά τη χρήση κοκαΐνης, οι Herninng et al (1985, 1987) έχουν δείξει στατιστικά σημαντική μείωση εξήντα (60') λεπτά μετά την από του στόματος λήψη της ουσίας και δέκα (10') λεπτά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Οι Stillman et al (1993) έδειξαν τη σταδιακή μείωση της προσοχής σε χρονικό διάστημα τεσσάρων (4) ωρών μετά τη χρήση. Αντίθετα αποτελέσματα έχουν δείξει δύο άλλες μελέτες, των Johnson et al (1998) και Hopper et al (2004), όπου δεν παρατηρήθηκε καμία αλλαγή στην προσοχή των χρηστών άμεσα μετά τη χρήση της ουσίας.

Στις απώτερες επιπλοκές φαίνεται η ουσία να επιδρά στην προσοχή των χρηστών. Σε σύνολο πέντε (5) μελετών αναφέρεται μειωμένη προσοχή των χρηστών σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό τόσο στο χρόνο απόκρισης σε συγκεκριμένες ερωτήσεις όσο και στη συνολική διάρκεια εστίασης σε συγκεκριμένη διαδικασία (Moeller et al 2005, Soar et al 2012, Gooding et al 2008, Liu et al 2011, Moeller et al 2004). Στην επιλεκτική προσοχή (ικανότητα παρακολούθησης συγκεκριμένου στόχου

και αγνόησης κάποιου άλλου) δεν έχουν βρεθεί στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Barros-Loscertales et al 2011, Bolla et al 2004, Vadhan et al 2008, Verdejo-Garcia & Perez-Garcia 2007). Αξιοσημείωτα είναι τα αποτελέσματα τριών μελετών με χρήση μεθοδολογικού εργαλείου (Cocaine Stroop Task), στις οποίες τα δείγματα έδειξαν αυξημένη προσοχή σε ότι αφορούσε ερεθίσματα σε σχέση με την ουσία (Hester et al 2006, Liu et al 2011, 2012). Ανάλογα αποτελέσματα έχουν δείξει και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες, με αύξηση των κυματομορφών κατά την παρακολούθηση σχετιζομένων με την κοκαΐνη ερεθισμάτων (Moeller et al 2012, van de Laar et al 2004).

Όσον αφορά στην ανταπόκριση στα ερεθίσματα, στις άμεσες επιδράσεις, δε φαίνεται να επηρεάζεται η λειτουργία από τη χρήση κοκαΐνης (Fillmore et al 2002, 2006, 2005, Garavan et al 2008). Στις απότερες επιπλοκές, φαίνεται έλλειμμα στην ανταποκρισιμότητα σε σχέση με το πέρασμα του χρόνου τόσο στις μελέτες με τη χρήση μεθοδολογικών εργαλείων (Stop Signal Task, Immediate Memory Task, Continuous Performance Test) όσο και στις μελέτες υπό λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI) με κύρια επίδραση της ουσίας στον πρόσθιο εγκέφαλο (Hester & Garavan 2004, Kaufman et al 2003, Li et al 2008).

Αναφορικά με τις λειτουργίες της μνήμης και της μάθησης, σε σχέση με τις άμεσες επιπλοκές, δε φαίνεται να υπάρχει επίδραση της ουσίας τόσο στη πρόσφατη μνήμη ή στην ανάκληση πληροφοριών ή και στην εργασιακή μνήμη καθώς και στη εκμάθηση νέων πληροφοριών (Hopper et al 2004, Haney et al 2005, Higgins et al 1990). Στις μακροχρόνιες επιδράσεις, μελέτες έχουν δείξει μέτριο έλλειμμα σε σχέση με τη πρόσφατη μνήμη και ανάκληση πληροφοριών (Goldstein et al 2004, Moeller et al 2010, Reske et al 2010, Woicik et al 2009, Adi-Saab et al 2005, Fox et al 2009). Ανάλογα αποτελέσματα παρουσιάζονται και στην εργασιακή μνήμη με μεγαλύτερη

επίδραση κυρίως στην ανάκληση οπτικών δεδομένων παρά προφορικών πληροφοριών (Kubler et al 2005, Soar et al 2012, Tomasi et al 2007), ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει επίδραση της ουσίας στην εκμάθηση νέων στοιχείων (Ersche et al 2008, Camchong et al 2011) με εξαίρεση την εκμάθηση ιδιαίτερα απαιτητικών πληροφοριών, όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους μη χρήστες κοκαΐνης (Fernandez-Serrano et al 2012).

Παρόμοια αποτελέσματα έχουν εξαχθεί σε σχέση με την αντιληπτική ικανότητα, τη συμπεριφορά και τη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Μελέτες με τη βοήθεια μεθοδολογικών εργαλείων (Wisconsin Card Sorting Test/WCST, Dots Triangle Test, Intra-Extra Dimensional Shift Tasks, Error-Related-Negativity/ERN, Flanker Task, Stop Signal Task/SST, Error-awareness Task) έχουν δείξει επίδραση της χρήσης κοκαΐνης τόσο στους βαρείς χρήστες όσο και στη περιστασιακή για ψυχαγωγικούς λόγους χρήση, με μεσαίου βαθμού διαταραχή στην αντίληψη νέων και παλαιών δεδομένων (Woicik et 2009, 2011, Soar et al 2012, Colzato et al 2009, Ersche et al 2008) και παράλληλη μείωση της προσαρμοστικής ικανότητας της συμπεριφοράς σε διάφορες καταστάσεις (Nieuwenhuis et al 2001, Franken et al 2007, Sokhadze et al 2008, Li et al 2006). Ανάλογη επίδραση της ουσίας φαίνεται να υπάρχει και όσον αφορά στη λήψη αποφάσεων για την επίτευξη κοινών καθημερινών στόχων σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό (Camchong et al 2011, Kjome et al 2010, Lane et al 2010), ενώ διαφαίνεται προτίμηση και ευκολία στη λήψη απόφασης σε σχέση με τις εξαρτησιογόνες ουσίες (Moeller et al 2012).

Στην ψυχοκινητική κατάσταση, όσον αφορά στα άμεσα αποτελέσματα, μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της σε διάστημα τεσσάρων (4) ωρών από τη, διά της ρινικής κυρίως οδού, λήψη της ουσίας (Higgins et al 1990, 1993, Stillman et al 1993). Ενώ στη μακροχρόνια επίδραση, φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά

σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό τόσο στη διάθεση όσο και στη ψυχοσυναισθηματική κατάσταση με αρνητικά συναισθήματα και κατάθλιψη (Hanlon et al 2011, De Oliveira et al 2009, Soar et al 2012, Gooding et al 2008).

Παράλληλα με τις βλάβες και τις διαταραχές στην εγκεφαλική λειτουργία, αντίστοιχη συμπτωματολογία αναφέρεται και στα υπόλοιπα οργανικά συστήματα, ως απόρροια της χρήσης.

Σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα, κύριο σύμπτωμα αναφέρεται οπισθοστερνικό άλγος, ισχαιμία μυοκαρδίου, αρρυθμίες (Rump et al 1995, Fernandez et al 1983). Η μυοκαρδιακή ισχαιμία και το έμφραγμα συμβαίνουν συνήθως σε χρόνιους χρήστες κοκαΐνης (Fernandez et al 1983) με αύξηση των σφύξεων, της αρτηριακής πίεσης και των απαιτήσεων σε οξυγόνο (Knuepfer & Branch 1992, Howard et al 1985), ως συνέπεια της σταδιακής ανόδου της τελοδιαστολικής πίεσης της αριστεράς κοιλίας, της μείωσης του χρόνου επαναπλήρωσης της κοιλίας και του σπασμού της αορτής (Chegler & Mark 1985, Lange et al 1989). Ο αγγειόσπασμος επιτείνεται με τη παράλληλη χρήση κοινού καπνού (τσιγάρο), προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης και της γλοιότητας του αίματος, που έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση του παρεχόμενου οξυγόνου (Jaffe et al 1994, Kales et al 1994, Moliterno et al 1994). Το έμφραγμα του μυοκαρδίου εμφανίζεται κυρίως λόγω της επίδρασης της κοκαΐνης στη δημιουργία θρομβώσεων με συσσωμάτωση αιμοπεταλίων και μείωση των ινωδολυτικών μηχανισμών (Kugelmass et al 1993, Rezakalla et al 1993, Rinder et al 1994). Ο πόνος περιγράφεται ως οξύ, διαξιφιστικό άλγος οπισθοστερνικά και ο ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος εμφανίζει εικόνα οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (Hollander 1995). Σε σχέση με την εμφάνιση αρρυθμιών, η πιο συνήθης είναι η ταχυκαρδία (White & Lambe 2003), ενώ υπάρχουν αναφορές για την εμφάνιση βραδυκαρδικών φαινομένων αμέσως μετά τη χρήση της

ουσίας (Castro & Nacht 2000). Επιπλέον, υπερηχογραφικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι χρόνια εξαρτημένοι από την κοκαΐνη εμφανίζουν υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, υποκινησία του τοιχώματος καθώς και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ως αποτέλεσμα αρτηριοσκλήρυνσης των αγγείων (Chakko et al 1992, Barth et al 1986).

Ανάλογες βλάβες εμφανίζονται και στο αναπνευστικό σύστημα, σε συνάρτηση με την εισπνεόμενη οδό λήψης της ουσίας, συμπεριλαμβανομένου της πνευμονίτιδας, της πνευμονικής αιμορραγίας και του πνευμονικού οιδήματος. Η κοκαΐνη είναι ιδιαίτερος ερεθιστική στους αεραγωγούς, με πρόκληση έντονου βήχα και απόχρεμης μέχρι του σημείου έντονου βρογχόσπασμου, δύσπνοιας και αιμόπτυσης (Godwin et al 1989, Patel et al 1987, Rubin 1990, White & Lambe 2003). Επιπλέον, οι βλάβες στον πνεύμονα σε συνδυασμό με την υπερδραστηριότητα των βρόγχων είναι πιθανόν να οδηγήσουν σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια και εν συνεχεία σε πνευμονικό οίδημα καρδιακής αιτιολογίας (Baldwin et al 2002, Kline et al 1990).

Σε σχέση με το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, οι διαταραχές αφορούν στα εγκεφαλικά αγγεία, στη νευρολογική κατάσταση και στη ψυχική υγεία. Η ενδοκράνια αιμορραγία και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι οι κύριες συνέπειες της χρήσης ενώ φαίνεται ότι η υπαραχνοειδής αιμορραγία επισυμβαίνει περισσότερο σε όσους έχουν ήδη ιστορικό εγκεφαλικής βλάβης (Green et al 1990). Μελέτη των Levine et al (1993) έδειξε ότι η ενδορινική λήψη της ουσίας συνδέεται περισσότερο με αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο και λιγότερο με ισχαιμικό. Επιπλέον, επιληπτικές κρίσεις παρουσιάζονται σε μεγάλο βαθμό στους χρόνιους χρήστες, χωρίς βέβαια να αποκλείεται η εμφάνισή τους και κατά την πρώτη φορά (Konkol et al 1992) και φαίνεται να σχετίζονται με την υψηλή συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα μέσα σε λίγα λεπτά μετά τη χρήση. Επιπρόσθετα, έχουν αναφερθεί περιστατικά πολλαπλών επιληπτικών κρίσεων και status epilepticus (Dhuna et al 1991) σε συνδυασμό με



υπερπυρεξία, αρρυθμία και εγκεφαλική αιμορραγία. Τέλος, σε σχέση με την ψυχολογική κατάσταση, οι κύριες επιδράσεις περιλαμβάνουν σεξουαλικές διαταραχές (Siegel 1982), ψυχωτικά φαινόμενα (Harris & Batki 2000, Brady et al 1991), κατάθλιψη (Ellison 1994), αυτοκτονικό ιδεασμό (Roy 2001), διαταραχές ύπνου (Weddington et al 1990) και όρεξης (Kristensen et al 1998) με αποτέλεσμα μείωση σωματικού βάρους και αδυναμίας.

Συνέπεια αυτών, εμφανίζονται ισχαιμία εντέρου και δωδεκαδακτύλου εξαιτίας της μειωμένης παροχής αίματος των μεσεντέριων αρτηριών, που θα οδηγήσουν στην ανάπτυξη γαστρίτιδας και έλκους (Nalbandian et al 1985, Miller et al 1998). Η αγγειοσύσπαση των μεσεντερίων θα έχει σαν αποτέλεσμα ισχαιμία και φλεγμονή ή απόφραξη σε όλο το μήκος του εντερικού σωλήνα (Brown et al 1994). Επιπλέον, έχουν αναφερθεί περιστατικά με οξεία ή υποξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση, οξεία και χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, ισχαιμική ηπατίτιδα καθώς και ηπατική αιμορραγία (Van Thiel & Perper 1992, Mallat & Dhumeaux 1991).

Σε σχέση με τη λειτουργία των νεφρών, η κοκαΐνη προκαλεί νεφρική ανεπάρκεια λόγω αγγειοσύσπασης των νεφρικών αρτηριών (Sharff 1984), νεφροτοξικότητα (Roth et al 1988), υπερκαλιαιμία και φλεγμονή (Pogue & Nurse 1989).

Η χρόνια χρήση κοκαΐνης, επηρεάζει και τη λειτουργία του ανοσοενδοκρινολογικού συστήματος. Μελέτες σε ζώα (τροφικά) έχουν δείξει μείωση των κυτταροκινών IL6, IL 8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  και αύξηση των επιπέδων της IL-10 (Mao et al 1996, Gan et al 1998, Irwin et al 2007, Halpern et al 2003, Mao et al 1997) και της χημειοκίνης MCP-1 (Yao et al 2010). Παρόμοια αποτελέσματα με αύξηση της IL-10 και IL-4 (Stanulis et al 1997, Gardner et al 2004), της IL-1 $\beta$  (Cearley et al 2011), του FGF-2 (Giannotti et al 2013, Fumagalli et al 2008) έχουν παρουσιαστεί σε μελέτες

σε ζώα. Αντίθετα, σε μελέτη των Fox et al (2012), σε χρονιοεξαρτώμενους από κοκαΐνη και ομάδα ελέγχου υγιούς πληθυσμού, διαπιστώθηκε ότι το στρες και η αναζήτηση της ουσίας προκαλούν μείωση της αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-1 και IL10, ενώ αύξηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου εμφάνισε ο TNFα. Σε μελέτη των Kubera et al (2008), σε τρωκτικά υπό χρόνια χορήγηση κοκαΐνης, βρέθηκε αύξηση του TNFα και μείωση της IL-10. Τα διαφορετικά αποτελέσματα μεταξύ των μελετών πιθανόν να οφείλονται στη ποικίλου βαθμού απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος σε σχέση με την χρόνια και την περιστασιακή λήψη της ουσίας. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της κοκαΐνης και η αναζήτηση της ουσίας προκαλεί διαφοροποίηση στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια (ΥΥΕ) με αύξηση των επιπέδων του εκλυτικού παράγοντα της κορτικοτροπίνης (CRH), της αδρενοκορτικοτροπίνης (ACTH) και κατά συνέπεια της κορτιζόλης των επινεφριδίων (Goeders 1997, Elman et al 2003, Sinha et al 2003, Ward et al 1998, 1999).

#### 1.2.5. Κάνναβη

Η κάνναβη είναι από τις πιο ευρέως διαδεδομένες τοξικές ουσίες παγκοσμίως (Degerhardt et al 2008). Αποτελεί ένα γένος ανθοφόρων φυτών που περιλαμβάνει τα τρία είδη: *Cannabis sativa* (κάνναβη η ήμερη), *Cannabis indica* (ινδική κάνναβη) και *Cannabis ruderalis* Janisch. Πρόκειται για φυτά αυτοφυή της Κεντρικής και της Δυτικής Ασίας, που ωστόσο μπορούν να αναπτυχθούν και να καλλιεργηθούν σε εύκρατα και ξηρά κλίματα σε όλο τον κόσμο. Τα φυτά αυτά καλλιεργούνται από την αρχαιότητα και μέχρι σήμερα χρησιμοποιούνται τόσο για τις ίνες τους (κατασκευή σχοινιών και υφασμάτων), όσο και για φαρμακευτικούς σκοπούς, εφόσον οι ίνες τους περιέχουν σχετικά μεγάλες ποσότητες μιας μεγάλης οικογένειας ενώσεων, γνωστών

ως κανναβινοειδή (cannabinoids) που χαρακτηρίζονται από ισχυρή καταπραϋντική δράση.

Είναι φυτό μονοετές που μπορεί να φθάσει σε ύψος 4 έως 6 μέτρα. Οι ίνες του μίσχου (που μπορεί να φθάσει σε διάμετρο 10 cm) είναι μακριές και ανθεκτικές και χρησιμοποιούνται για την κατασκευή σχοινίων και ταπήτων. Τα σπέρματα περιέχουν συγκεκριμένο έλαιο το οποίο χρησιμοποιείται σε ποικιλία βιομηχανικών εφαρμογών. Το είδος είναι δίοικο (dioecious), δηλαδή εμφανίζει αρσενικά και θηλυκά άνθη σε διαφορετικά φυτά. Τα φύλλα και τα βράκτια (σέπαλα) διαθέτουν αδενώδη τριχίδια, τα οποία εκκρίνουν ρητίνη πλούσια σε κανναβινοειδή (Dewick 1997, Samuelson 1992). Υπάρχουν εκατοντάδες ποικιλιών κάνναβης, που χαρακτηρίζονται από διαφορετική περιεκτικότητα σε κανναβινοειδή. Δεδομένης της χρησιμότητας των ινών του φυτού για την κατασκευή χρήσιμων προϊόντων (ανθεκτικότερα σκοινιά και υφάσματα, όπως ο γνωστός "καμβάς" ή "καναβάτσο"), αλλά και της επικινδυνότητάς της λόγω της παράνομης χρήσης των ινών αυτών για την απομόνωση των ψυχοτρόπων ενώσεων, έχουν καταβληθεί προσπάθειες δημιουργίας ποικιλιών κάνναβης με μικρή περιεκτικότητα σε κανναβινοειδή. Έτσι, ανάλογα με την περιεκτικότητα, οι διάφοροι τύποι κάνναβης χαρακτηρίζονται ως "ναρκωτικός τύπος", "ενδιάμεσος τύπος" και "ινώδης ή κλωστικός τύπος".

Η ινδική κάνναβη είναι μια άγρια ποικιλία του φυτού, που αποτελεί και τη συνηθέστερη ποικιλία του φυτού που καλλιεργείται παράνομα με σκοπό την παραγωγή ναρκωτικών ουσιών, λόγω της μεγαλύτερης περιεκτικότητάς της σε κανναβινοειδή σε σχέση με την ήμερη κάνναβη που είναι καταλληλότερη για βιομηχανικές εφαρμογές. Πρωταρχικό ψυχοδραστικό κανναβινοειδές συστατικό είναι η τετραϋδροκανναβινόλη (tetrahydrocannabinol,  $\Delta^9$ -THC). Η μεγαλύτερη περιεκτικότητα της ουσίας βρίσκεται στα άνθη, στα φύλλα, στο κορμό και στους

σπόρους του φυτού. Η μαριχουάνα, η οποία παράγεται από την αποξήρανση των ανθέων και των φύλλων περιέχει 0,5-5% THC, το χασίς 2-20% και το χασισέλαιο 15-50% THC (Adams & Martin 1996). Ο πιο διαδεδομένος τρόπος λήψης της ουσίας είναι διαμέσου του καπνίσματος, όμως μπορεί και να μασηθεί ή να αναμιχθεί με κοινό καπνό (Hall et al 1994).

Οι άμεσες συνέπειες λήψης της ουσίας συνίστανται αρχικά στην αύξηση της αυτοπεποίθησης, της ευφορίας, της χαλάρωσης και στην ανάπτυξη θετικής διάθεσης, οι οποίες όμως αντικαθίστανται από ψυχιατρικές και συμπεριφορικές διαταραχές, όπως άγχος, αίσθημα πανικού και διάσπαση προσοχής (Hall & Degenhardt 2009).

Η κάνναβη δρα μέσω της ενεργοποίησης των υποδοχέων των κανναβινοειδών από την THC (Elsohly & Slade 2005). Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι CB1 και CB2, οι οποίοι βρίσκονται στον εγκέφαλο και συνδέονται με το σύστημα ανταμοιβής και τον εθισμό (Maldonado et al 2011). Ο CB1 ανιχνεύθηκε στις προσυναπτικές τελικές απολήξεις ρυθμίζοντας τη νευροδιαβίβαση με αναστολή της ενεργοποίησης της αδενυλοκυκλάσης και του cAMP, εμποδίζοντας την είσοδο του  $Ca^{++}$  και αυξάνοντας την αγωγιμότητα των ιόντων  $K^{+}$  (McAllister & Glass 2002). Ο υποδοχέας αυτός ανευρίσκεται σε μεγάλη συγκέντρωση κυρίως στο πρόσθιο εγκέφαλο και συγκεκριμένα στο θάλαμο, στον υποθάλαμο, στον ιππόκαμπο, στη φαιά ουσία γύρω από τον υδραγωγό, στο φλοιό, στην αμυγδαλή (Glass et al 1997) καθώς σε περιφερειακούς ιστούς σε μικρότερες όμως συγκεντρώσεις (Munro et al 1993) στα κύτταρα του λιπώδους ιστού, στο ήπαρ, στο πάγκρεας και στους σκελετικούς μύες (Bacci et al. 2004, Canuoto et al. 2007, Cota, 2007). Ο δεύτερος υποδοχέας CB2 έχει ανιχνευθεί κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Van Sickle et al., 2005, Munro et al 1993, Cadet et al 2014), ενώ άλλες μελέτες έχουν δείξει τη

παρουσία του και στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) (Xi et al 2011, Galiegue et al., 1995; Ofek et al., 2006).

Επιπλέον, αν και ερευνητικά δεδομένα καταδεικνύουν το ρόλο της κάνναβης τόσο στην επίδραση στο σύστημα ανταμοιβής όσο και στην επιθυμία λήψης της ουσίας και ανάπτυξη συμπεριφορών αναζήτησης της (Padula et al 2015, Maldonado et al 2011), ωστόσο υπάρχουν ακριβείς ενδείξεις χρήσης της για τον έλεγχο παθολογικών καταστάσεων, όπως πόνος, αϋπνία, άγχος (Webb & Webb 2014, Murineddu & Asproni 2012), έμετος (Bueb et al. 2001, Parker et al. 2004), καρκίνος (Whiting et al 2015), αυτοάνοσα νοσήματα (Rog et al. 2005, Croxford et al. 2008, Baker et al. 2007, Mach and Steffens 2008, Richardson et al. 2008), σακχαρώδης διαβήτης (Croxford & Yamamura 2005, van Diepen et al. 2008 ), αλλεργικό άσθμα (Croxford and Yamamura 2005) και σε φλεγμονώδεις εξεργασίες του εντέρου και του ήπατος ((Izzo & Camilleri 2008, Hegde et al. 2008).

Η δυσμενής, όμως, επίδραση της ουσίας φαίνεται σε όλα σχεδόν τα οργανικά συστήματα με κυριότερα το καρδιαγγειακό, το αναπνευστικό, την ψυχική υγεία και την ψυχοκινητική κατάσταση καθώς και αλλαγές στην ιστική μορφολογία της εγκεφαλικής ουσίας.

Σε σχέση με το καρδιαγγειακό σύστημα, προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης με διέγερση του συμπαθητικού νευρικού (Sidney 2002), αύξηση των καρδιακών σφύξεων και εμφάνιση αρρυθμιών εξαιτίας της απελευθέρωσης κατεχολαμινών (Caldicott et al 2005). Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει τη σχέση της ουσίας με την εμφάνιση μυοκαρδιακής ισχαιμίας (Mittleman et al 2001), ορθοστατικής υπότασης, αύξηση των επιπέδων ανθρακυλαιμοσφαιρίνης (Sidney 2002), αύξηση των επιπέδων της απολιποπρωτεΐνης III (apoC-III) στον ορό (Jayanthi 2010) και οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (Singla et al 2012).

Ανάλογη επίδραση υφίσταται και το αναπνευστικό σύστημα, όπου η ουσία εισέρχεται άμεσα μέσω του καπνίσματος. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, και σε αντίθεση με τον κοινό καπνό, που προκαλεί βρογχόσπασμο, η κάνναβη προάγει τη βρογχοδιαστολή (Tashkin et al 1973, Vachon et al 1973, Tashkin et al 1974) και κατά το 19<sup>ο</sup> αιώνα χρησιμοποιούταν για τη θεραπεία του άσθματος (Grinspoon 1969). Μελέτες έχουν δείξει τη σχέση της κάνναβης με την εμφάνιση ή και την ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων όπως αύξηση του χρόνιου βήχα και των βρογχικών εκκρίσεων (Taylor et al 2000, Moore et al 2004), αναπνευστικού συριγμού, δύσπνοιας (Taylor et al 2000) και αναπνευστικών λοιμώξεων (Polen et al 1993). Επίσης, άλλα ερευνητικά δεδομένα επισημαίνουν τη δράση της ουσίας στις λειτουργικές δοκιμασίες του πνεύμονα με αύξηση της ζωτικής χωρητικότητας-FVC, του εκνεόμενου όγκου/δευτερόλεπτο-FEV<sub>1</sub>, της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας-FRC, της ολικής χωρητικότητας-TLC, του υπολειπόμενου αέρα-RV (Tan et al 2009, Hancox et al 2010, Pletcher et al 2012) και μείωση λόγου FEV<sub>1</sub>/FVC (Taylor et al 2000). Διφορούμενα ερευνητικά δεδομένα (Tashkin 2013) υπάρχουν για την επίδραση της κάνναβης στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα (Hashibe et al 2006, Aldington et al 2008) και του ανώτερου αναπνευστικού (Hashibe et al 2006, Llewellyn et al 2004), ενώ οι μελέτες φαίνεται να συμφωνούν στη σχέση της ουσίας με την εμφάνιση ή την προαγωγή ανάπτυξης πνευμονικών λοιμώξεων (Denning et al 1991, Chusid et al 1975, Hamadeh et al 1988, Sutton et al 1986, Marks 1996), πνευμοθώρακα (Goodyear et al 2004) και φυσαλιδώδους πνευμονοπάθειας (Hii et al 2008).

Όσον αφορά στην εμφάνιση ψυχικών διαταραχών, βιβλιογραφικά δεδομένα έχουν δείξει τη συσχέτιση της χρήσης κάνναβης με την ανάπτυξη ψυχωτικών διαταραχών κυρίως σχιζοφρένειας (Degenhardt et al 2001, Tien & Anthony 1990, Barbee et al 1989) προάγοντας την εμφάνιση της σε άτομα που είναι δυνητικά πιθανόν

να αναπτύξουν ή ενισχύοντας τα ψυχωτικά φαινόμενα αυτών που έχουν ήδη αναπτύξει τη νόσο (Ghosh & Basu 2015). Η παραπάνω άποψη υποστηρίζεται και από τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών, όπου σε σύγκριση με τη χρήση αλκοόλ, η ανάπτυξη ψυχωτικής διαταραχής συνέβη 2,7 έτη νωρίτερα (McGrath et al 2010, Large et al 2011, Galvez-Buccollini et al 2012). Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν και για τη σχέση της κάνναβης με την εμφάνιση καταθλιπτικής συνδρομής (Lev-Ran et al 2014), αυτοκτονικού ιδεασμού (Brook et al 2011) και της μείωσης των φαινομένων αυτών με την παύση της χρήσης (Pedersen 2008, Lev-Ran et al 2013). Επιπλέον, επίδραση υπάρχει και στην γνωσιακή και αντιληπτική λειτουργία τόσο στα αρχικά στάδια όσο και σε χρόνια χρήση με έλλειμμα στη βραχυπρόθεσμη μνήμη, στην ανάκληση πληροφοριών, στην ικανότητα εκμάθησης νέων δεδομένων και την απόδοση προσοχής (Ghosh & Basu 2015). Σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, δυσμενής επίδραση φαίνεται να υφίστανται οι ικανότητες λήψης αποφάσεων, εκτέλεσης λειτουργικών δραστηριοτήτων (Bartholomew et al 2010), προφορικής μάθησης και αντίληψης σύνθετων καταστάσεων (Pope et al 2001, Lane et al 2005).

Ενδιαφέροντα είναι και τα δεδομένα ερευνητικών μελετών, τα οποία έχουν δείξει την επίδραση της κάνναβης στη μορφολογική διαφοροποίηση της εγκεφαλικής ουσίας με αλλαγές στον ιππόκαμπο (Yücel et al 2008) και την παρεγκεφαλίδα (Cousijn et al 2012) λόγω της μείωσης των νεύρων και των συνάψεων που προκαλεί η THC (Landfield et al 1988, Cadet et al 2014). Αλλαγές, επίσης, παρατηρούνται και στην περιεκτικότητα της φαιάς ουσίας, με μικρότερη στην δεξιά παραϊπποκαμπική έλικα και προσθίως του ιππόκαμπου (Bolla et al 2005), καθώς επίσης σε χρόνιους χρήστες εμφανίζεται μείωση του όγκου του ιππόκαμπου και του αμυγδαλοειδή πυρήνα (Cousijn et al 2012, Ashtari et al 2011).

Σε σχέση με το ενδοκρινικό και το ανοσοποιητικό σύστημα, η Δ<sub>9</sub>THC ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ κινητοποιώντας την CRH είτε μέσω του CB1 υποδοχέα είτε ακολουθώντας άλλους μηχανισμούς (Steiner et al 2008, Herkenham et al 1991, Murphy et al 1998 Ranganathan et al 2009) προκαλώντας αύξηση των επιπέδων κορτιζόλης (Ranganathan et al 2009) όμοια με την αύξηση της κορτιζόλης στο χρόνια στρες (Hill et al 2005). Επιπλέον, η απορύθμιση του άξονα ΥΥΕ συμβάλλει στην μείωση της αντιληπτικοκινητικής και ψυχοκινητικής ικανότητας (McEwen 2004, King et al 2011) με έκκριση γλυκοκορτικοειδών και δραστηριοποίηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών (MacPherson et al 2005). Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη των Moretti et al, σε τρωκτικά, η χορήγηση της THC δεν επηρέασε τα επίπεδα των κυτταροκινών, αλλά αντίθετα προκάλεσε μείωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών με αύξηση των επιπέδων της IL-10 (Moretti et al 2015). Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε η μελέτη των Cloak et al, όπου τα επίπεδα κορτιζόλης και κυτταροκινών (IL-1β, TNF-α, IL-6) δεν διέφεραν στους χρήστες κάνναβης και στο δείγμα υγιούς πληθυσμού (Cloak et al 2015). Παρόλ' αυτά, χρειάζεται περαιτέρω ερευνητική μελέτη για την κατανόηση της κάνναβης στην εκδήλωση της ανοσιακής απάντησης (Cabral et al 2015).



### 1.2.6. Νεώτερες Ψυχοδραστικές Ουσίες

Οι Νεώτερες Ψυχοδραστικές Ουσίες (ΝΨΟ) αποτελούν συνθετικά παράγωγα των ήδη γνωστών ψυχοτρόπων ουσιών με παγκόσμια εξάπλωση (Miliano et al 2016). Το 2014, στην Ευρώπη αναγνωρίστηκαν 101 νέες ΝΨΟ σηματοδοτώντας αύξηση κατά 25% σε σχέση με το 2013 (EMCDDA 2015b). Μιμούνται τις παλαιότερες ουσίες όσον αφορά στην επίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό με εξάπλωση σχεδόν σε όλα τα κοινωνικοοικονομικά στρώματα (Miliano et al 2016) λόγω της νόμιμης κυκλοφορίας τους, της εύκολης προσβασιμότητας και διαθεσιμότητας μέσω του διαδικτύου, του χαμηλότερου οικονομικού κόστους, της αδυναμίας ανίχνευσης τους και των ισχυρών ψυχοτρόπων επιδράσεων (Gonzalez et al 2013, Helander et al 2013, 2014). Στις πιο διαδεδομένες, σύμφωνα με στοιχεία του EMCDDA, περιλαμβάνονται οι συνθετικές καθινόνες, τα συνθετικά κανναβινοειδή και οι φαιναιθυλαμίνες (EMCDDA 2015a, 2015b). Το πρώτο συνθετικό κανναβινοειδές αναγνωρίστηκε το 2008, με την επωνομασία «φυτικό μίγμα» (herbal mixture-Spice), ως αποσμητικό χώρου, με αποτελέσματα παρόμοια με της κάνναβης (Hohmann et al 2014, Khullar et al 2014, Mills et al 2015). Σε μελέτη των Johnston et al, το 7,4-7,9% των νέων ηλικίας 15-18 ετών έκαναν χρήση τέτοιων ουσιών (Johnston et al 2013) με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ψυχιατρικών διαταραχών και ψυχοδιανοητικών ελλειμμάτων (Sussman et al 2008).

Οι ΝΨΟ μπορούν να διακριθούν σε έξι (6) χημικές κατηγορίες: τις φαιναιθυλαμίνες, τις πιπεραζαμίνες, τις τρυπταμίνες, τις συνθετικές καθινόνες, τα συνθετικά κανναβινοειδή και τις κυκλοεξυλαμίνες (Martinotti et al 2015, Schifano et al 2015).

Οι φαιραιθυλαμίνες, οι πιπεραζαμίνες, οι τρυπταμίνες και οι συνθετικές καθινόνες ανήκουν στις διεγερτικές και παραισθησιογόνες ουσίες προάγοντας εμπαιθρογενή συναισθήματα αγάπης και εγγύτητας προς τους άλλους (Schifano et al 2007).

Οι φαιραιθυλαμίνες αποτελούν χημικές ενώσεις, γνωστές ως δισκία για πάρτυ (party pills) και κυκλοφορούν σε διάφορους χρωματικούς συνδυασμούς και σχήματα σε κρυσταλλοειδή μορφή ή σε μορφή σκόνης. Η δράση τους έγκειται στην ενεργοποίηση του υποδοχέα της σεροτονίνης όπως και της MDMA προκαλώντας ψυχεδελικά φαινόμενα, υποτασικά επεισόδια, παραισθήσεις, αναπνευστική δυσχέρεια, υπερθερμία, νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο σε περίπτωση υπερβολικής λήψης (Nelson et al 2014, Winstock & Schifano 2009, Corazza et al 2011, Bersani et al 2014, Le Roux et al 2015, Maas et al 2015).

Οι πιπεραζαμίνες διεγείρουν το ΚΝΣ προκαλώντας απελευθέρωση ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης με συμπεριφορά ανάλογη των αμφεταμινών (Smith et al 2015, Kersten & McLaughlin 2015).

Οι τρυπταμίνες (γνωστότερο το διαιθυλαμίδιο του λυσεργικού οξέος – LSD) ανήκουν στην ομάδα των αλκαλοειδών μονοαμινών, παρόμοιες με τη σεροτονίνη, προκαλώντας οπτικές παραισθήσεις, διαφοροποιήσεις στην αντιληπτική ικανότητα και αποπροσωποποίηση (Fontanilla et al 2010, Sogawa et al 2007, Cozzi et al 2009).

Οι συνθετικές καθινόνες (μεφεδρόνη, μεθυλόνη, MDPV,  $\alpha$ -PVP) αποτελούν δομικά ανάλογα των καθινονών και κυκλοφορούν σε δισκία, κάψουλες σε κρυσταλλική μορφή ή σε σκόνη, ως άλατα μπάνιου (bath salt) (Fass et al 2012, Karila et al 2015) προκαλώντας άγχος, διάσπαση προσοχής, διαταραχή μνήμης, ευερεθιστότητα, ταχυκαρδία, υπέρταση (Valente et al 2014, Baumann et al 2013). Επιπλέον, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία έχουν παρατηρηθεί ψυχοδραστικές

επιπτώσεις, έμετος, κοιλιακά άλγη, ραβδομύλυση, ανησυχία, σπασμοί και θάνατος (Corkery et al 2014, Loi et al 2015).

Οι κυκλοεξυλαμίνες, οι οποίες ανήκουν στις αναισθητικές ουσίες, προκαλούν διαστρέβλωση της όρασης, της ακοής εγείροντας συναισθήματα απόσυρσης από το περιβάλλον και αδιαφορίας για τον εαυτό (Nishimura & Sato 1999, ACMD 2013).

Τα συνθετικά κανναβινοειδή ανήκουν στις αλκυλινδόλες και στις κυκλοεξυφαινόλες με μεγάλη συγγένεια στη Δ9-THC, αλλά με μεγαλύτερα και παρατεταμένα ψυχοδραστικά αποτελέσματα και με ισχυρότερες παρενέργειες (Fattore et al 2011, Brents & Prather 2014). Διακρίνονται στις κατηγορίες των ναπτοϋλινδολών (JWH-018, JWH-210, JWH-073, WIN-55212), των φαινυλακετυλινδολών (JWH-250, JWH-251), των βενζοϊνδολών (WIN-48,098, AM-694, RSC-4) και των κυκλοεξυφαινολών (CP-47,497, CP-55940, CP-55244) (Smith et 2015). Προσλαμβάνονται διά της αναπνευστικής οδού αναμειγνυόμενες με καπνό για τη διατήρηση της αγχολυτικής και αντικαταθλιπτικής επίδρασης καθώς και για την πρόκληση ευφορικών φαινομένων (Miliano et al 2016). Στις παρενέργειες, σύμφωνα με ερευνητικές μελέτες συγκαταλέγονται ταχυκαρδία, αίσθημα πανικού, ακουστικές και οπτικές παραισθήσεις, έμετος, επιληπτικές κρίσεις, ψυχωτικά φαινόμενα και παρανοειδής συμπεριφορά (Hermanns-Clausen et al 2013, Winstock & Barratt 2013). Νεώτερης γενιάς κανναβινομιμητικοί παράγοντες με τις ονομασίες «Spice» και «K2» κυκλοφορούν ευρέως στο εμπόριο, κυρίως μέσω του διαδικτύου. Εμφανίζουν πολύ μεγάλη συγγένεια με τους υποδοχείς CB1 και CB2 των κανναβινοειδών εγείροντας ακόμα πιο σημαντικά αποτελέσματα από την ίδια την Δ9-THC. Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι οι ουσίες της 3<sup>ης</sup> γενιάς των κανναβομιμητικών παραγόντων (PB-22, 5F-PB-22, BB-22) εμφανίζουν κατά 25-30 φορές μεγαλύτερη συγγένεια με τον CB1 υποδοχέα από ότι οι 1<sup>ης</sup> γενιάς (JWH-018) (Marshall et al 2014, De Luca et al 2015)

καθώς επίσης και η ανάμιξη τους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρού βαθμού τοξική αντίδραση (Santacroce et al 2015) με αποτέλεσμα οξύ στερητικό σύνδρομο και εξάρτηση (McFarlane & Christie 2015).

Η οικονομική κρίση, η μη ανιχνευσιμότητα τους στους μέχρι γνωστούς ελέγχους, η εύκολη πρασβασιμότητα και η νόμιμη διαθεσιμότητα αυτών των ΝΨΟ αποτελούν παράγοντες που ευνοούν την παγκόσμια εξάπλωση τους παρά τις αυξανόμενες αναφορές σχετικά με τη θνησιμότητα και τη θνητότητα που προκαλούν. Μόνο η επαγρύπνηση, η αναγνώριση της σοβαρής συμπτωματολογίας καθώς και η επαρκής πληροφόρηση για τις οξύτερες παρενέργειες μπορεί να μειώσει τη χρήση τους (Schiffano et al 2015, Papanti et al 2013).

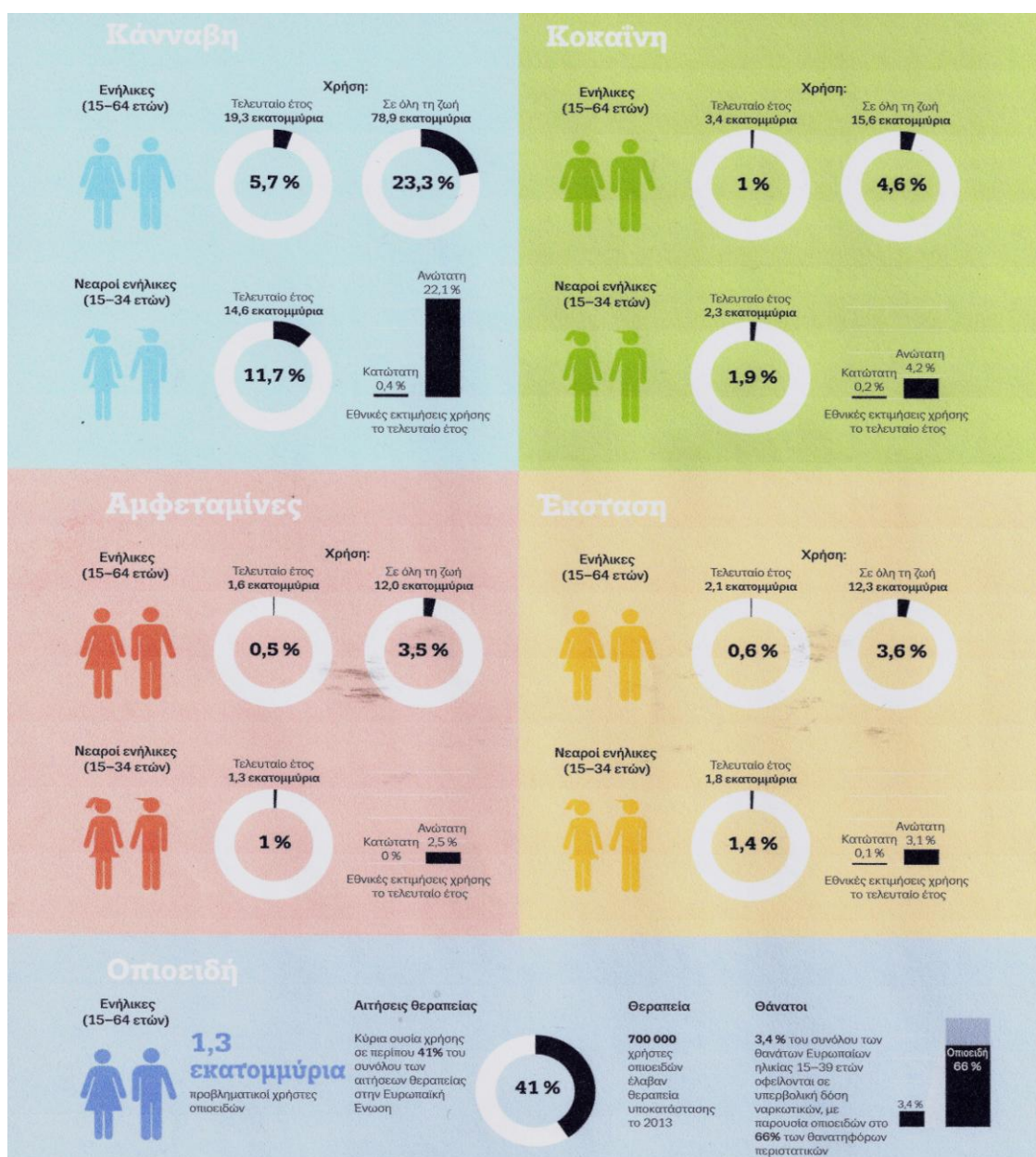
### 1.3. Επιδημιολογικά Δεδομένα

Σύμφωνα με την τελευταία έκθεση του Ευρωπαϊκού Κέντρου Παρακολούθησης των Ναρκωτικών και της Τοξικομανίας (EMCDDA 2015), το πρόβλημα των ναρκωτικών στην Ευρώπη παραμένει σε υψηλά επίπεδα, με αυξανόμενη τάση στη χρήση νέων συνδυασμένων ψυχοδραστικών ουσιών, οι οποίες μιμούνται τα καθιερωμένα είδη των ήδη υπαρχόντων.

Πρωταρχικό ρόλο διαδραματίζει η κάνναβη, η οποία εξαπλώνεται σε όλη την Ευρώπη, καθώς σχεδόν όλες οι χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης αναφέρουν εγχώρια καλλιέργεια (EMCDDA 2013). Τα στοιχεία αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο της ουσίας όσον αφορά στη σχετιζόμενη με τα ναρκωτικά εγκληματικότητα, αφού αντιπροσωπεύει το 80% των κατασχέσεων και η χρήση κάνναβης ή η κατοχή για προσωπική χρήση αντιστοιχεί σε ποσοστό άνω του 60% του συνόλου των αδικημάτων που εμπίπτουν στη νομοθεσία περί ναρκωτικών.

Σύμφωνα με την έκθεση (EMCDDA 2015), διαπιστώνεται η αύξηση τόσο στη καθαρότητα όσο και στη δραστικότητα των ουσιών ως απόρροια των τεχνολογικών καινοτομιών και του μεγάλου ανταγωνισμού των αγορών. Όσον αφορά στην κάνναβη, τα εγχώρια παραγόμενα υψηλής δραστικότητας φυτικά προϊόντα κερδίζουν αυξανόμενο μερίδιο της αγοράς. Επίσης διαφαίνεται όμως πλέον και αύξηση της δραστικότητας της εισαγόμενης ρητίνης, η οποία πιθανότατα σχετίζεται με μεταβολές στις μεθόδους παραγωγής. Καινοτομίες στην αγορά και αυξημένη καθαρότητα διαπιστώνονται και στην περίπτωση της MDMA. Τα δισκία που πωλούνταν, ως Έκσταση, για ένα διάστημα, θεωρούνταν από τους καταναλωτές νοθευμένα προϊόντα κακής ποιότητας, μια αντίληψη που επιβεβαιωνόταν και από τους εργαστηριακούς ελέγχους. Πλέον όμως κυκλοφορεί ευρύτερα υψηλής καθαρότητας MDMA σε σκόνη

και δισκία. Η διάθεση υψηλής καθαρότητας MDMA τόσο σε μορφή σκόνης όσο και σε κρυσταλλική μορφή μοιάζει να είναι μία σκόπιμη στρατηγική, με στόχο να διαφοροποιηθεί η MDMA αυτής της μορφής και να καταστεί ελκυστικότερη για τους καταναλωτές και εμφανίζονται δισκία υψηλής δοσολογίας με διάφορα σχήματα και λογότυπους. Καινοτομίες παρατηρούνται και στον τομέα αυτό, ιδίως όσον αφορά τις μεθόδους παραγωγής, γεγονός που διαπιστώνεται και από τις συνθετικές οδούς και από τη μεγάλη δυναμικότητα κάποιων εργαστηρίων παραγωγής.



Εικόνα 1: Εκτιμήσεις για τη χρήση ναρκωτικών στην Ευρώπη. Πηγή: EMCDDA 2015

Σε σχέση με την ηρωίνη, εξακολουθεί να αντιπροσωπεύει μεγάλο μέρος του υγειονομικού και κοινωνικού κόστους της χρήσης ναρκωτικών στην Ευρώπη, αν και οι πρόσφατες τάσεις είναι σχετικά θετικές. Με βάση πρόσφατα δεδομένα (EMCDDA 2013), συνεχίζεται η πτωτική τάση τόσο των αιτήσεων θεραπείας όσο και των επιβλαβών συνεπειών που συνδέονται με αυτή την ουσία, αλλά κάποιοι δείκτες της αγοράς δημιουργούν προβληματισμό. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με εκτιμήσεις των Ηνωμένων Εθνών, αυξάνεται σημαντικά η παραγωγή οπίου στο Αφγανιστάν, τη χώρα από την οποία προέρχεται το μεγαλύτερο μέρος της ηρωίνης που καταναλώνεται στην Ευρώπη. Δεν αποκλείεται, επομένως, η αυξημένη παραγωγή να οδηγήσει σε αυξημένη διαθεσιμότητα ηρωίνης. Ανησυχία δημιουργούν και οι εκτιμήσεις ότι αυξάνεται η καθαρότητα της ηρωίνης που κυκλοφορεί στην Ευρώπη. Σε κάποιες χώρες στις οποίες παρατηρήθηκε αύξηση της καθαρότητας, αυξήθηκαν και οι θάνατοι από υπερβολική δόση, σύμφωνα με τα πρόσφατα στοιχεία (EMCDDA 2015).

Όσον αφορά στο πληθυσμό που κάνει χρήση ναρκωτικών, σύμφωνα με στοιχεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης (E.E.), ανά ουσία, φαίνεται ότι η πλειοψηφία καταναλώνει κάνναβη όπου για το 2014, έφτανε στο 5,7% (19300000) του συνόλου των πολιτών της E.E., ενώ στους νεαρούς ενήλικες (15-34 ετών) το ποσοστό, για την ίδια χρονική περίοδο, διπλασιάζεται στο 11,7% (1460000). Σε σχέση με την κοκαΐνη, η κατανάλωση αγγίζει το 1% (3400000) του πληθυσμού και στους νεαρούς ενήλικες φτάνει στο 1,9% (2300000). Ανάλογα ποσοστά εμφανίζουν τόσο οι αμφεταμίνες όσο και η MDMA (έκσταση) όπου η κατανάλωση αγγίζει το 0,5% (1600000) και 0,6% (2100000) αντίστοιχα. Αναφορικά με τα οπιοειδή, επτακόσιες χιλιάδες (700000) χρήστες έκαναν αίτηση και έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης το 2013, το 41% (1300000) του συνόλου των χρηστών τοξικών ουσιών αναφέρει τα οπιοειδή ως κύρια

ουσία χρήσης και από το σύνολο των θανάτων (3,4%) λόγω υπερβολικής δόσης ναρκωτικών, η παρουσία των οπιοειδών καταλαμβάνει το 66% (EMCDDA 2015).

Σε σχέση με την Ελλάδα, ένας στους 10 εφήβους ηλικίας 15 ετών (9,6%) έχει κάνει χρήση κάνναβης έστω και μία φορά στη ζωή του. Η κάνναβη ήταν η συχνότερα ουσία, ενώ ακολουθούν με χαμηλότερα ποσοστά: η χρήση φαρμάκων εκτός ηρεμιστικών / υπνωτικών για την αλλαγή της διάθεσης («φτιάξιμο») (5,1%), οι εισπνεόμενες ουσίες (κόλλα, βενζίνη, διαλύτες κτλ. 4,2%), η χρήση άλλων παράνομων ουσιών (εκτός κάνναβης, έκστασης ή κάποιας άλλης συνθετικής ουσίας, 2,9%), τα ηρεμιστικά ή υπνωτικά (χωρίς τη σύσταση γιατρού, 2,4%) και η έκσταση ή κάποια άλλη συνθετική ουσία (1,5%) (Κοκκέβη και συν 2015). Όσον αφορά στην ηρωίνη, τα στοιχεία δείχνουν πτωτική τάση, όπου το 2009 οι χρήστες ανέρχονταν σε 24000 (0,24%), ενώ το 2013 σε 16162 (0,16%) (ΕΠΙΨΥ 2015). Στην πλειονότητά τους (71,7%) ανέφεραν χρήση πολλών εξαρτησιογόνων ουσιών – πολλαπλή χρήση. Πολλαπλή χρήση ανέφεραν σε υψηλότερο ποσοστό οι χρήστες με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία συγκριτικά με τις νέες αιτήσεις, καθώς και οι χρήστες κοκαΐνης (80,8%) και οπιοειδών (76,8%). Η μέση ηλικία έναρξης χρήσης της κύριας ουσίας ήταν το 2013 τα 19,9 έτη και στους χρήστες οπιοειδών (20,8) συγκριτικά με τους χρήστες άλλων ουσιών (16,2). Η μέση διάρκεια χρήσης της κύριας ουσίας έως και την είσοδο στη θεραπεία είναι τα 10,1 έτη (ΕΚΤΕΠΙΝ 2015).



## Κεφάλαιο 2: Θεραπευτικά προγράμματα φαρμακευτικής υποστήριξης εξαρτημένων από οπιοειδή

Η χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών αποτελεί ένα σύνθετο πεδίο στο οποίο διασταυρώνονται η δημόσια υγεία, η δημόσια τάξη και η δικαιοσύνη. Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του '70, οι διεθνείς συμβάσεις ελάχιστα έκαναν λόγο για κάποια μορφή θεραπευτικής αντιμετώπισης, δίνοντας κυρίως έμφαση στην καταστολή της χρήσης και της διακίνησης των ναρκωτικών (Μαρσέλλος 1997).

Το 1914, επιβάλλεται για πρώτη φορά στις εξαρτησιογόνες ουσίες το νομικό καθεστώς της απαγόρευσης με τη Πράξη του Harrison, που απαγορεύει τη χορήγηση ηρωΐνης χωρίς ιατρική συνταγή. Στα τέλη της δεκαετίας του '30 ανακαλύπτεται η μεθαδόνη στη Γερμανία, για την αντιμετώπιση ενδεχόμενης έλλειψης σε ακατέργαστο όπιο κατά τον επικείμενο πόλεμο. Το 1947 η μεθαδόνη εισήχθη στην Αμερική, ως αναλγητικό και μετά από σειρά μελετών στο Πανεπιστήμιο Rockefeller της Νέας Υόρκης από τον καθηγητή Vincent Dole σε συνεργασία με τη Marie Nyswander και τη Mary Jeanne Kreek, διαπιστώθηκε η δυνατότητα χρήσης της στη θεραπεία ατόμων εξαρτημένων από ηρωΐνη. Κατά τη δεκαετία του '50, η εξάρτηση αρχίζει να αντιμετωπίζεται ως ψυχική νόσος και οι εξαρτημένοι από ηρωΐνη παραπέμπονται σε ψυχιατρικά νοσηλευτικά ιδρύματα, όπου υποβάλλονται σε φαρμακευτική θεραπεία (Γλυκιώτη 2011).

Η έναρξη για την αλλαγή πολιτικής σηματοδοτείται το 1971 με τη σύμβαση για τις ψυχοτρόπες ουσίες του ΟΗΕ (Ν. 348/1976, Ν.1105/1972), όπου δίνεται έμφαση στη λήψη θεραπευτικών μέτρων από την πλευρά των κρατών μελών του οργανισμού. Το 1987, η Διεθνής Διάσκεψη για την Τοξικοεξάρτηση και το Παράνομο Εμπόριο υπό την αιγίδα του ΟΗΕ, υιοθετεί το Ολοκληρωμένο Διεπιστημονικό Πλαίσιο Μελλοντικών Δραστηριοτήτων για τον Έλεγχο της Κατάχρησης Ναρκωτικών

(UNGASS 1999). Σήμερα, τα 2/3 των χωρών μελών του ΟΗΕ διαθέτουν κρατικές υπηρεσίες για τη θεραπεία των εξαρτήσεων (WHO 2010), ενώ υπολογίζεται ότι 1,6 εκατομμύρια χρήστες ναρκωτικών παρακολούθησαν θεραπευτικά προγράμματα στην Ευρώπη (1,4 εκατομμύρια στην Ευρωπαϊκή Ένωση) το 2013, αριθμός αυξημένος κατά 0,3 εκατομμύρια σε σύγκριση με την εκτίμηση του 2012 (EMCDDA 2015).

Οι βασικοί τύποι θεραπείας απεξάρτησης, που παρέχονται, στον ευρωπαϊκό χώρο, συμπεριλαμβάνουν τις ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις, τη θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών και τη σωματική αποτοξίνωση. Οι υπηρεσίες παρέχονται σε εξειδικευμένες μονάδες (κέντρα εξωτερικής και εσωτερικής παραμονής), ψυχιατρικές κλινικές και νοσοκομεία, μονάδες σε φυλακές, υπηρεσίες άμεσης πρόσβασης και ιδιωτικά ιατρεία για συνταγογραφούμενη θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών. Σημαντικό είναι το ποσοστό των χρηστών στην Ευρώπη που παρακολουθούν θεραπευτικό πρόγραμμα σε κέντρα εσωτερικής διαμονής, όπως κέντρα ενταγμένα σε νοσοκομεία (π.χ. ψυχιατρεία), θεραπευτικές κοινότητες και εξειδικευμένα κέντρα εσωτερικής διαμονής. Σύμφωνα με τα στοιχεία των εισαγωγών σε θεραπεία, μετά τα άτομα που καταναλώνουν οπιοειδή, τη δεύτερη πολυπληθέστερη ομάδα αποτελούν αυτοί που καταναλώνουν κάνναβη, ακολουθούμενοι από αυτούς της κοκαΐνης. Η θεραπεία υποκατάστασης συνιστά την επικρατέστερη θεραπευτική επιλογή, κατά κανόνα σε συνδυασμό με ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις. Τα διαθέσιμα στοιχεία συνηγορούν υπέρ αυτής της προσέγγισης, καθώς διαπιστώνεται θετική επίδραση όσον αφορά την παραμονή των ασθενών σε θεραπεία, τη μείωση της χρήσης παράνομων οπιοειδών, τη μείωση των επικίνδυνων συμπεριφορών και τη μείωση της βλάβης και της θνησιμότητας λόγω υπερδοσολογίας (EMCDDA 2015).

Σε σχέση με τα φαρμακευτική υποκατάσταση, το πιο συχνά συνταγογραφούμενο υποκατάστατο είναι η μεθαδόνη, η οποία χορηγείται στο 69%

(άνω των 2/3) των θεραπευομένων, στο 28% βουπρενορφίνη, και στο υπόλοιπο ποσοστό άλλες ουσίες υποκατάστασης, όπως μορφίνη βραδείας αποδέσμευσης ή διακετυλμορφίνη (ηρωίνη). Ο αριθμός των χρηστών οπιοειδών που έλαβαν θεραπεία υποκατάστασης υπολογίζεται ότι το 2013 ανήλθε σε 700000, τα δε στοιχεία αποτυπώνουν μια ελαφρώς πτωτική τάση από το 2011. Σε σχέση με τη χρήση ουσιών, σε ποσοστό 71,7% βρέθηκε χρήση πολλών εξαρτησιογόνων ουσιών. Πολλαπλή χρήση ανέφεραν σε υψηλότερο ποσοστό τα άτομα με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία συγκριτικά με τις νέες αιτήσεις, καθώς και οι χρήστες κοκαΐνης (80,8%) και οπιοειδών (76,8%) (EMCDDA 2015).

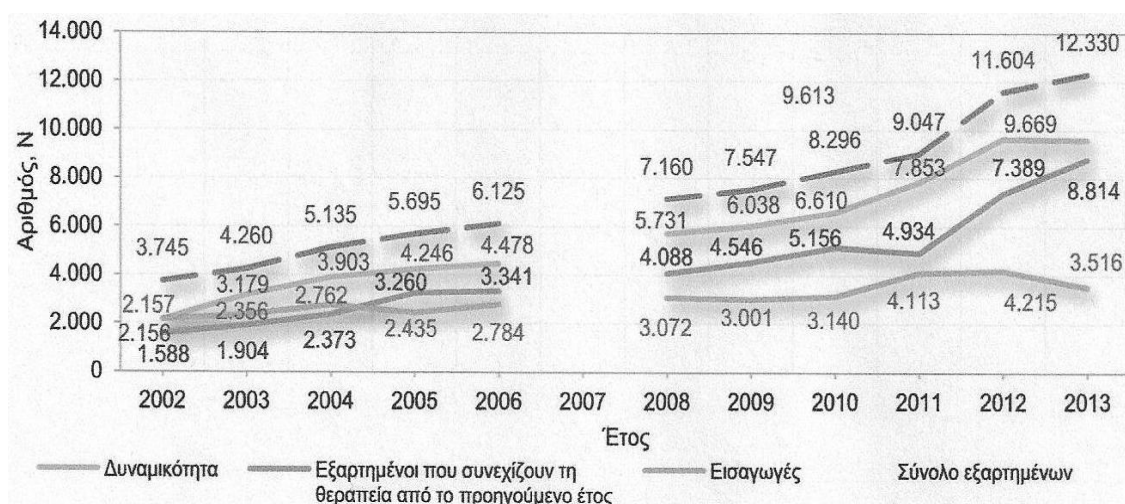
Όσον αφορά στη θεραπεία, οι εισοδοί αφορούσαν στην πλειονότητά τους (69,2%) προβλήματα από τη χρήση οπιοειδών, η κάνναβη αναφέρθηκε σε ποσοστό 21,5%, με την κοκαΐνη και τις άλλες ουσίες να ακολουθούν σε χαμηλότερα ποσοστά (5,1% και 4,1%, αντίστοιχα). Η χρήση οπιοειδών αναφέρεται σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό στις νέες αιτήσεις θεραπείας συγκριτικά με τις αιτήσεις με ιστορικό προηγούμενης εισόδου σε θεραπεία (54,9% και 80,0%, αντίστοιχα). Στις νέες αιτήσεις, αντίθετα, περιλαμβάνεται σημαντικά υψηλότερο ποσοστό χρηστών κάνναβης (35,3%) (EMCDDA 2015).

## **2.1 Θεραπευτικές Μονάδες Φαρμακευτικής Αντιμετώπισης της Εξάρτησης στην Ελλάδα**

Τα προγράμματα υποκατάστασης ανήκουν στην πολιτική μείωσης της βλάβης, μείωση της χρήσης ναρκωτικών, καθώς και των συναφών με τη χρήση προβλημάτων (κοινωνικών και υγείας), τη διασφάλιση της δημόσιας υγείας από τη μετάδοση

μολυσματικών ασθενειών, καθώς και τη παροχή υποστήριξης σε άτομα τα οποία επιθυμούν να απαξαρτηθούν από τις ουσίες (EMCDDA 2015).

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία της τελευταίας έκθεσης του ΕΚΤΕΙΠΝ (2013), 4.894 άτομα εισήλθαν σε θεραπεία για χρήση ουσιών. Τρεις στις 5 εισόδους έγιναν σε μονάδες εξωτερικής παραμονής (61,0%, μείωση συγκριτικά με το 2012), μία στις 3 σε εσωτερικής παραμονής (33,1%, αύξηση σε σύγκριση με το 2012), ενώ το 5,9% αφορούσε χρήστες που έλαβαν υπηρεσίες σε μονάδες άμεσης πρόσβασης. Στην πλειονότητά τους (71,7%), οι εισοδοί στη θεραπεία αφορούσαν ένταξη σε «στεγνά» προγράμματα, ενώ σε ποσοστό 22,5% εισήχθησαν σε προγράμματα υποκατάστασης (μείωση συγκριτικά με το 2012).



Γράφημα 1: Διαχρονική τάση της δυναμικότητας και του αριθμού των θεραπευομένων.  
Πηγή: ΕΚΤΕΙΠΝ (2015).

Δύο στις 5 εισόδους (43,1%) αφορούσαν χρήστες ουσιών οι οποίοι δεν είχαν ζητήσει θεραπεία ποτέ στο παρελθόν, ενώ η «οικογένεια» ή οι «φίλοι» (39,9%) αποτέλεσαν τις συχνότερα αναφερόμενες πηγές παραπομπής σε θεραπεία και σε ποσοστό 33,2% ανέλαβαν οι ίδιοι οι χρήστες πρωτοβουλία να ενταχθούν σε πρόγραμμα θεραπείας (ΕΚΤΕΙΠΝ 2015).

Όπως ορίζεται στο άρθρο 48 της Υπουργικής Απόφασης αριθμ.Υ5γ/Γ.Π.οικ.100847 (ΦΕΚ 1343/Β/2002) και (ΦΕΚ 191/Α/2007) Κεφάλαιο 1 και στο Πλαίσιο Λειτουργίας των Θεραπευτικών Δομών του ΟΚΑΝΑ (2012), οι στόχοι των προγραμμάτων υποκατάστασης είναι οι εξής:

*α) σε σχέση με την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από τη χρήση:*

- η συγκράτηση του ασθενούς στο πρόγραμμα με θέσπιση κινήτρων,
- η μείωση της παράλληλης χρήσης,
- η μείωση της παραβατικότητας,
- ο περιορισμός του ενδεχόμενου προσβολής από μολυσματικές ασθένειες και η μετάδοσή τους σε τρίτους,
- η σταθεροποίηση σε έναν κανονικό τρόπο ζωής που συνοδεύεται από βελτίωση των οικογενειακών και κοινωνικών σχέσεων, καθώς και από ενδιαφέρον για εκπαίδευση/κατάρτιση, με σκοπό την επαγγελματική αποκατάσταση

*β) σε σχέση με την απεξάρτηση*

- η αποχή από τη χρήση οπιοειδών,
- η αποχή από τη χρήση άλλων ναρκωτικών,
- η αποχή από την κατάχρηση αλκοόλ,
- η μείωση της παραβατικότητας και η διασφάλιση της υγείας,
- η εξεύρεση εργασίας/παραγωγικής απασχόλησης, η βελτίωση του επιπέδου σπουδών και η επαγγελματική αποκατάσταση».

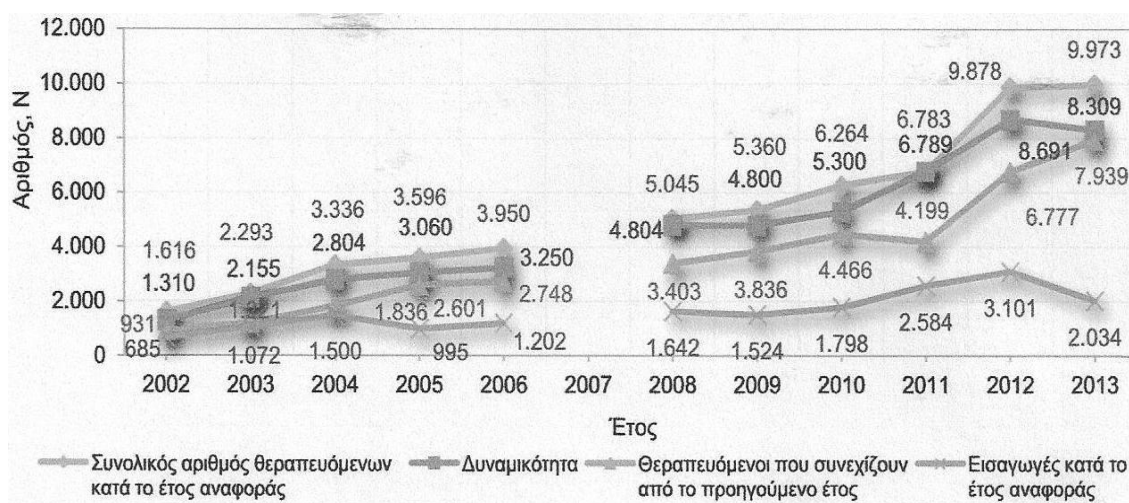
Κύρια επιδίωξη αποτελεί η ιατρική συντήρηση, η σταθεροποίηση σε έναν ομαλό τρόπο ζωής, που θα συνοδεύεται από βελτίωση των οικογενειακών και κοινωνικών σχέσεων, καθώς και από ενδιαφέρον για ανάπτυξη κοινωνικών

δραστηριοτήτων. Καθίσταται σαφές ότι οι στόχοι του προγράμματος είναι πολύπλευροι, δίνοντας έμφαση στην ολιστική αντιμετώπιση με βάση το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο θεώρησης της υγείας και της ασθένειας.

Οι επίσημα αναγνωρισμένοι φορείς οι οποίοι παρέχουν τους τύπους θεραπείας στη χώρα μας είναι ο ΟΚΑΝΑ, το ΚΕΘΕΑ, η Μονάδα Ανεξάρτησης 18 ΑΝΩ του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής (ΨΝΑ), το Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (ΨΝΘ), η Ψυχιατρική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, γενικά δημόσια νοσοκομεία (σε συνεργασία με τον ΟΚΑΝΑ), το ανεξάρτητο σωματείο ΘΗΣΕΑΣ στο πλαίσιο του Δήμου Καλλιθέας, το Ελληνικό Κέντρο Ψυχικής Υγιεινής και Ερευνών και το Υπουργείο Δικαιοσύνης (φυλακές Ελεώνα). Το 2013 στην Ελλάδα λειτουργούσαν συνολικά 105 θεραπευτικά προγράμματα/μονάδες που παρείχαν θεραπεία, εκ των οποίων 53 Θεραπευτικές Μονάδες Φαρμακευτικής Αντιμετώπισης της Εξάρτησης – ΘΜΦΑΕ (44 μονάδες χορηγούν κυρίως βουπρενορφίνη και 9 μονάδες μεθαδόνη), 44 θεραπευτικά προγράμματα ψυχοκοινωνικών παρεμβάσεων – «στεγνά» (11 εσωτερικής διαμονής ενηλίκων, 21 εξωτερικής παραμονής ενηλίκων, 11 εξωτερικής παραμονής εφήβων και 1 πρόγραμμα σωματικής αποτοξίνωσης), καθώς και 8 θεραπευτικά προγράμματα για φυλακισμένους και αποφυλακισμένους χρήστες (Σκανδάμη και συν 2016, ΕΚΤΕΠΝ 2015).

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι από το 2010 ξεκίνησε το τεράστιο εγχείρημα λειτουργίας νέων θεραπευτικών μονάδων υποκατάστασης σε όλη τη χώρα με ένταξη και σύνδεση με τα νοσηλευτικά ιδρύματα. Δημιουργήθηκαν 42 νέες μονάδες υποκατάστασης του ΟΚΑΝΑ, σε νοσοκομεία της Αθήνας και της Θεσσαλονίκης, και από το 2012 και σε άλλες επαρχιακές πόλεις, έτσι ώστε να δοθεί η δυνατότητα σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερο αριθμό χρηστών να εισέλθουν σε θεραπεία (ΕΚΤΕΠΝ 2012).

Όσον αφορά το σύνολο των ατόμων που παρακολούθησαν την κυρίως θεραπευτική φάση πρόκειται για 12.330 άτομα, εκ των οποίων ποσοστό 71,5% αφορούσε σε άτομα που βρίσκονταν ήδη υπό θεραπεία, ενώ ο συνολικός αριθμός των εισαγωγών ανέρχεται σε ποσοστό 28,5%. Επιπρόσθετα, το 80,9% (Γράφημα 6.5) από τον συνολικό αριθμό των θεραπευομένων για το 2013 βρίσκονταν σε ΘΜΦΑΕ, ενώ το υπόλοιπο 19,1% σε «στεγνό» θεραπευτικό πρόγραμμα.



Γράφημα 2: Διαχρονική εξέλιξη της δυναμικότητας και του αριθμού των θεραπευομένων στις ΘΜΦΑΕ. Πηγή: ΕΚΤΕΠΝ 2015.

Σε σχέση με την έκβαση της θεραπευτικής διαδικασίας, 9.105 θεραπευόμενοι (73,8%) συνέχιζαν την παρακολούθηση του προγράμματος μέχρι το τέλος του 2013, ενώ 587 θεραπευόμενοι (4,8%) ολοκλήρωσαν τη θεραπεία. Οι υπόλοιποι 2.638 θεραπευόμενοι (21,4%) που αποχώρησαν από τα θεραπευτικά προγράμματα είχαν ως κυριότερους λόγους: α) την οικειοθελή αποχώρηση (10,1%, 1.240 άτομα), β) την πρόωρη χορήγηση εξιτηρίου (6,4%, 789 άτομα) και γ) την παραπομπή σε άλλη μονάδα ή υπηρεσία (2,7%, 334 άτομα) (ΕΚΤΕΠΝ 2015).

## 2.2 Θεραπεία υποκατάστασης οπιοειδών

Οι χρήστες οπιοειδών αντιπροσωπεύουν την πολυπληθέστερη ομάδα χρηστών σε θεραπεία σε εξειδικευμένα κέντρα (μονάδες) και απορροφούν το μεγαλύτερο μέρος των διαθέσιμων θεραπευτικών πόρων. Η θεραπεία υποκατάστασης εφαρμόζεται με φαρμακευτικές ουσίες που σκοπό έχουν να συνδεθούν με τους υποδοχείς των οπιοειδών και να παράγουν παρόμοια αποτελέσματα με τα ενδογενή οπιοειδή (Julien 1998), για μείωση της βλάβης και βελτίωση του επιπέδου ποιότητας της ζωής. Στην Ελλάδα για τη θεραπεία υποκατάστασης χρησιμοποιούνται οι ουσίες – μεθαδόνη (διάλυμα) και βουπρενορφίνη (δισκία) αποκλειστικά από τον ΟΚΑΝΑ και σε ειδικά προφυλαγμένους χώρους εντός των θεραπευτικών μονάδων.

### 2.2.1 Αγωνιστής οπιοειδών: Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές, το οποίο δεσμεύεται στους  $\mu$ ,  $\kappa$  και  $\delta$  υποδοχείς των οπιοειδών. Η μεγαλύτερη δράση της ασκείται στους  $\mu$  υποδοχείς, η ενεργοποίηση των οποίων προκαλεί αναλγησία, αναπνευστική καταστολή, φυσική εξάρτηση και ανοχή (Harvey & Champe 1995). Αποτελείται από δύο εναντιομερή σε ίση ποσότητα: το ενεργό  $l(R)$ , το οποίο έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 36-48 ώρες και το ανενεργό  $d(S)$  εναντιομερές με χρόνο περίπου δεκαέξι (16) ώρες (Hachey et al 1977, Kreek et al 1979, Ferrari et al 2004). Παρουσιάζει πολύ μεγάλη βιοδιαθεσιμότητα (>90%) διά της πεπτικής οδού χορήγησης με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής για εκτεταμένο θεραπευτικό διάστημα (Nilsson et al 1982, Wollff et al 1993). Εμφανίζει υψηλή απορρόφηση ανιχνεύσιμη στο πλάσμα μέσα σε 30min από την ώρα χορήγησης ανερχόμενη στα ανώτερα επίπεδα μέσα σε 2-4 ώρες με χρονική



διάρκεια 24 ωρών (Ear et al 2002, Kling et al 2000) και λόγω του NMDA υποδοχέα παρουσιάζει σημαντική επίδραση στην ανάπτυξη ανοχής (Davis & Inturrisi 1999).

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος απεξάρτησης, τα επίπεδα της ουσίας διατηρούνται σταθερά εξαιτίας της σταδιακής απελευθέρωσης της στην αιματική κυκλοφορία από το ήπαρ (Kreek et al 1978). Η μεθαδόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP3A4, CYP2D6, CYP2B6, CYP1A2) σε δύο μεταβολίτες, την πυρρολίνη και την πυρρολιδίνη (Lugo et al 2005) και απεκκρίνεται στα ούρα και στα κόπρανα (Kreek et al 2010).

Κατά την είσοδο στο πρόγραμμα, χορηγούνται αρχικά 20-40mg/24ωρο με σταδιακή αύξουσα πορεία μέχρι τα 80-150mg/24ωρο περίπου, προκειμένου να μην ξεπεραστεί το επίπεδο ανοχής με αποτέλεσμα να υπάρξει αθροιστική δράση και να προκληθεί καταστολή και αναπνευστική ανεπάρκεια (Kreek et al 2010). Μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη διάρκεια της σταθεροποίησης της δοσολογίας μπορεί να υπάρχουν φαινόμενα συνδρόμου στέρησης είτε λόγω της αλληλεπίδρασης με άλλες ουσίες είτε λόγω ψυχοπαθολογικού υπόβαθρου (McCance-Katz et al 2010). Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί η δόση συντήρησης, σπάνια χρειάζεται αύξηση της δοσολογίας εξαιτίας ανάπτυξης ανοχής (Davis & Inturrisi 1999).

Επιπλέον, λόγω του ότι αποκλείει κατά 30% τους μ υποδοχείς, επιτρέπει τη φυσιολογική λειτουργία τους έναντι του πόνου, του συστήματος ανταμοιβής και των αλλαγών της διάθεσης (Kling et al 2000). Ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει την επίδραση της μεθαδόνης στην ανακούφιση των ψυχοκοινωνικών προβλημάτων της εξάρτησης και της μείωσης του στρες με μείωση των επιπέδων της κορτιζόλης και της ACTH (Kreek et al 1983, Facchinetti et al 1984, Schluger et al 2003). Μελέτη των Walter et al σχετικά με τα επίπεδα κορτιζόλης σε δείγμα ασθενών υπό υποκατάσταση με μεθαδόνη, έδειξε μείωση της κορτιζόλης σιέλου μετά τη χορήγηση μεθαδόνης,

μείωση της επιθυμίας για χρήση ηρωίνης και μετριασμό των αρνητικών σκέψεων με παράλληλη σταθεροποίηση της διάθεσης (Walter et al 2008).

Ανάλογα δεδομένα έδειξε και η μελέτη των Jaremko et al (2016) σε δείγμα 58 ασθενών ενταγμένων σε πρόγραμμα μεθαδόνης με ομάδα ελέγχου υγιούς πληθυσμού, όπου παρουσιάστηκε μείωση της κορτιζόλης σιέλου στην ομάδα μελέτης. Επίσης σύμφωνα με τη μελέτη των Corsi et al, σχετικά με την υποστήριξη των προγραμμάτων υποκατάστασης με μεθαδόνη, τα ευρήματα έδειξαν μείωση των βίαιων συμπεριφορών, βελτίωση της ποιότητας ζωής και μείωση των συμπεριφορών σχετιζομένων με την HIV λοίμωξη (Corsi et al 2009). Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και τα αποτελέσματα των Shi et al σχετικά με την κατάσταση του ύπνου και τη διάθεση, όπου φάνηκε αύξηση των ωρών ύπνου, μείωση των αρνητικών σκέψεων και μείωση της επιθυμίας για λήψη ηρωίνης στους μακράς διάρκειας στο πρόγραμμα ασθενείς (Shi et al 2007).

Ερευνητής	Σκοπός	Μεθοδολογία Εργαλεία	Πληθυσμός μελέτης	Αποτελέσματα
Shi et al 2007	Η μακροχρόνια χορήγηση μεθαδόνης επιδρά στην εμφάνιση στερητικών συμπτωμάτων	Δομημένο ερωτηματολόγιο	104 ασθενείς	Αύξηση των ωρών ύπνου  Μείωση των αρνητικών σκέψεων Μείωση της επιθυμίας για λήψη ηρωίνης στους μακράς διάρκειας στο πρόγραμμα ασθενείς
Walter et al 2008	Βιοψυχοκοινωνική απόκριση χρηστών ηρωίνης σε πρόγραμμα υποκατάστασης με μεθαδόνη	Ερωτηματολόγιο (HCQ) – (BF-S) Μέτρηση επιπέδων κορτιζόλης σιέλου πριν και μετά τη χορήγηση	16 άτομα	Μείωση των αρνητικών συναισθημάτων Μείωση της επιθυμίας για λήψη ηρωίνης Μείωση των επιπέδων κορτιζόλης 1h μετά τη χορήγηση
Corsi et al 2009	Η επίδραση της μεθαδόνης σε θεραπευόμενους προγραμμάτων υποκατάστασης	Risk Behavior Assessment (RBA) Anti-Social  Personality Disorder	592 ασθενείς	Μείωση των βίαιων συμπεριφορών Βελτίωση της ποιότητας ζωής Μείωση των συμπεριφορών σχετιζομένων με την HIV λοίμωξη
Jaremko et al 2016	Η επίδραση του stress σε θεραπευόμενους με μεθαδόνη	Κλίμακα stress (PSS)  Ερωτηματολόγιο μετατραυματικού-stress  Μέτρηση επιπέδων κορτιζόλης σιέλου μετά τη χορήγηση με ομάδα ελέγχου	58 ασθενείς	Μείωση των επιπέδων κορτιζόλης στην ομάδα μελέτης

Πίνακας 1: Συνοπτική παρουσία των μελετών με ασθενείς υπό μεθαδόνη

### 2.2.2 Αγωνιστής οπιοειδών: Βουπρενορφίνη

Αντίστοιχα με τη μεθαδόνη, εφαρμόζεται και η βουπρενορφίνη (Prenorvine), ως ουσία υποκατάστασης, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Αποτελεί μερικό αγωνιστή των  $\mu$  υποδοχέων των οπιοειδών και ανταγωνιστή των  $\kappa$  υποδοχέων (Strain 2006). Η ενεργοποίηση των  $\kappa$  υποδοχέων παίζει ρόλο στην εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης και κατάθλιψης. Ανταγωνιζόμενη όμως αυτή τούς την δραστηριότητα, επιβραδύνοντας την ουσιαστικά, η βουπρενορφίνη συμβάλλει στην ανάπτυξη θετικής διάθεσης και ευχάριστων συναισθημάτων. Λαμβάνεται υπογλωσσίως υπό τη μορφή δισκίου και συγκρινόμενη με τη μεθαδόνη (πλήρης αγωνιστής) εμφανίζει μικρότερου βαθμού ευφορικά φαινόμενα (Saidak et al 2006) με μικρού βαθμού κίνδυνο υπερδοσολογίας ή καρδιοαναπνευστικής καταπληξίας (Helm et al 2008). Επειδή είναι διαλυτή στο νερό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για ενδοφλέβια (IV) χρήση (Strain 2006). Για την αποφυγή αυτού του φαινομένου κυκλοφορεί συνδυασμένη με τον ανταγωνιστή των οπιοειδών, τη ναλοξόνη (Suboxone) σε ενοποιημένο δισκίο, όπου στην περίπτωση που χρησιμοποιηθεί IV, τότε αναπτύσσονται οι ιδιότητες του ανταγωνιστή (Strain 2006, Helm et al 2008, Larance et al 2011). Αντίθετα, η ναλοξόνη εμφανίζει ελάχιστη βιοδιαθεσιμότητα από την υπογλώσσια οδό, για να παρουσιάσει κάποιο κλινικό αποτέλεσμα (Comer et al 2010).

Τα δισκία βουπρενορφίνης παρέχονται στη δοσολογία των 8mg και 2mg, καθώς και τα δισκία βουπρενορφίνης/ναλοξόνης διατίθενται σε περιεκτικότητα των 8mg βουπρενορφίνης/2mg ναλοξόνης και των 2mg βουπρενορφίνης/0.5mg ναλοξόνης. Στο εξωτερικό κυκλοφορούν τα φιλμ βουπρενορφίνης/ναλοξόνης, τα οποία τοποθετούνται εντός του στοματικού βλεννογόνου για ταχεία διάλυση. Επιπλέον, ερευνητικές δοκιμές πραγματοποιούνται για την παρασκευή υποδόριου

εμφυτεύματος βουπρενορφίνης με σταδιακή απελευθέρωση της ουσίας διάρκειας 6 μηνών (Ling et al 2010).

Εμφανίζει εκτεταμένης διάρκειας χρόνο ημίσειας ζωής – περίπου 32 ώρες, σε αντίθεση με τη μεθαδόνη, που παρουσιάζει 24 ώρες (Chiang & Hawks 2003). Εξαιτίας αυτού, υπάρχει η δυνατότητα υπέρβασης της 24ωρης δοσολογίας και μπορεί να χορηγείται ανά διήμερο, ενισχύοντας την κοινωνική ζωή των θεραπευομένων, το αίσθημα αυτοφροντίδας και την ανάπτυξη δραστηριοτήτων για μια πιο φυσιολογική ζωή (Nutt 2015). Η επίδραση της ουσίας εμφανίζεται περίπου σε 30min μετά τη χορήγηση, ανερχόμενη στα υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα σε περίπου 1-3 ώρες (Bart 2012). Αξιοσημείωτο είναι ότι, λόγω του υψηλού βαθμού συγγένειας με τους υποδοχείς των οπιοειδών, παρουσιάζει βραδεία αποδέσμευση (Cowan 2003) αναστέλλοντας τη δράση άλλων οπιοειδών όπως της ηρωίνης ή της μεθαδόνης (Maremmani et 2011) μειώνοντας, κατά αυτό τον τρόπο, τον κίνδυνο υποτροπών, ιδιαίτερα των θεραπευομένων που εμφανίζουν τη τάση αυτοδιαχείρισης της θεραπείας (Walsh & Eissenberg 2003).

Η έναρξη στη θεραπεία χαρακτηρίζεται από χαμηλή αρχική δοσολογία (2-4mg), η οποία σταδιακά αυξάνεται μέχρι να φτάσει στα 14-16mg/24ωρο (Saxon et al 2013a). Όταν τα συμπτώματα του συνδρόμου στέρησης υποχωρήσουν, τότε δίνεται η δυνατότητα αύξησης της με διακύμανση από 2-32mg/24ωρο (Nutt 2015, Saxon et al 2013b). Αν και, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η θεραπεία συντήρησης με τη βουπρενορφίνη είναι αρκετά ασφαλής (Fudala et al 2003, Ling et al 1996, Johnson et al 2000), ωστόσο έχουν αναφερθεί θάνατοι κυρίως είτε λόγω IV έγχυσης της ουσίας είτε σε συνδυασμό με βενζοδιαζεπίνες (Kintz 2001).

Ερευνητής	Σκοπός	Μεθοδολογία Εργαλεία	Πληθυσμός μελέτης	Αποτελέσματα
Neri et al 2005	Σύγκριση αποτελεσματικότητας Βουπρενορφίνης έναντι μεθαδόνης	Ερωτηματολόγιο HCQ (heroin craving questionnaire) Μέτρηση TNF-α, IL-2b, IL-1b, CD14	62 ασθενείς	Αύξηση κυτταροκινών Μείωση επιθυμίας και καταθλιπτικής διάθεσης
Seifert et al 2005	Σύγκριση βουπρενορφίνης έναντι μεθαδόνης σε σχέση με τη διάθεση	Ερωτηματολόγιο EWL 60S SOWS (short opioids withdrawal scale) BDI (Beck depression inventory)	49 ασθενείς	Μείωση των συμπτωμάτων στέρησης, Περισσότερη ενεργητικότητα Μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε σχέση με τους χορηγούμενους μεθαδόνη
Gerra et al 2006	Επίδραση βουπρενορφίνης σε σχέση με τη συγκράτηση σε πρόγραμμα αποκατάστασης και την αποχή από ουσίες	Έλεγχος υποτροπών με ανάλυση δειγμάτων ούρων	202 ασθενείς	Συγκράτηση: 54,1%, Αρνητικές ουροανλύσεις: 34,4%, Μικρή επίδραση βουπρενορφίνης στη διάθεση
Nielsen et al 2012	Σύγκριση βουπρενορφίνης με συνταγογραφούμενα οπιοειδή	VAS (visual analog scale) COWS (clinica opioids withdrawal scale) Opioid Questionnaire BDI (Beck depression inventory)	228 ασθενείς	<b>Ομάδα βουπρενορφίνης:</b> Μείωση της επιθυμίας λήψης ηρωίνης. Συγκράτηση: 89% σε σχέση με την ομάδα των χορηγούμενων ηρωίνης (78%)
Donovan et al 2013	Επίδραση της βουπρενορφίνης στη ταχεία αποτοξίνωση για εισαγωγή ασθενών σε «στεγνό» πρόγραμμα	Ερωτηματολόγια Αντίληψη για τη χρήση Αυτοεκτίμηση Ικανότητα αποχής από τη χρήση	91 ασθενείς	31,9% ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα 25% απείχαν από τη χρήση ένα χρόνο μετά 54% αύξηση ικανότητας ελέγχου της χρήσης 68,1% δεν ολοκλήρωσε το πρόγραμμα
Hser et al 2014	Σύγκριση βουπρενορφίνης – μεθαδόνης	Ουροανάλυση Ερωτηματολόγιο SF-36 (Short form 36 item Health Survey)	1269 ασθενείς	<b>Ολοκλήρωση προγράμματος:</b> 74% μεθαδόνης, 46% βουπρενορφίνης. <b>Παράλληλη χρήση:</b> Αρνητικά αποτελέσματα ασθενείς βουπρενορφίνης με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς της μεθαδόνης. <b>Αλλαγή σεξ.</b> <b>Συμπεριφοράς:</b> 6,8% της βουπρενορφίνης και το 8,2% της μεθαδόνης ανέφεραν πολλαπλούς συντρόφους, ενώ μετά τα ποσοστά έπεσαν στο 5,2% και 5,1% αντίστοιχα.
Bershad et al 2015	Επίδραση της βουπρενορφίνης σε σχέση με τη βιοψυχοκοινωνική απόκριση	Ερωτηματολόγιο PMS (Profile of Mood State) DEQ (Drug Effects Questionnaire) Μέτρηση Ζ.Σ. Μέτρηση κορτιζόλης σέλου	48 ασθενείς	Μείωση κορτιζόλης Καμμία επίδραση στα ζωτικά σημεία

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των μελετών με ασθενείς υπό βουπρενορφίνη

Σε σχέση με την επίδραση της θεραπείας στην επιθυμία λήψης ηρωίνης, η μελέτη των Neri et al (2005) σε δείγμα 62 θεραπευομένων υπό βουπρενορφίνη, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της επιθυμίας και της καταθλιπτικής διάθεσης.

Ανάλογα ευρήματα αναδεικνύονται από τη μελέτη των Seifert et al (2005) σε σχέση με τις διαταραχές της διάθεσης σε ασθενείς υπό σωματική αποτοξίνωση με βουπρενορφίνη και μεθαδόνη, όπου σε δείγμα 49 ατόμων έδειξε ότι οι χορηγούμενοι με βουπρενορφίνη εμφάνισαν σημαντική μείωση των συμπτωμάτων στέρησης, περισσότερη ενεργητικότητα και σημαντική μείωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας σε σχέση με τους χορηγούμενους μεθαδόνη. Ενδιαφέροντα είναι και τα αποτελέσματα, των Donovan et al (2013) σε 91 θεραπευόμενους με βουπρενορφίνη για ταχεία αποτοξίνωση, όπου το 31,9% ολοκλήρωσαν το πρόγραμμα, το 25% απείχαν από τη χρήση ένα χρόνο μετά την αποφοίτηση από το πρόγραμμα και το 54% εμφάνισε αύξηση της ικανότητας ελέγχου της χρήσης, αν και ποσοστό 68,1% δεν ολοκλήρωσε το πρόγραμμα, εξαιτίας δυσκολίας αποχής από τη χρήση κυρίως κοκαΐνης.

Επιπλέον μελέτη, σε δείγμα 228 θεραπευόμενων που παρακολουθούσαν προγράμματα συνταγογραφούμενης ηρωίνης και βουπρενορφίνης, έδειξε ότι η ομάδα της βουπρενορφίνης εμφάνισε στατιστικά σημαντική μείωση της επιθυμίας λήψης ηρωίνης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ποσοστό της συγκράτησης στα προγράμματα, όπου η ομάδα βουπρενορφίνης παρουσίασε 89% συγκράτηση στο σε σχέση με την ομάδα των χορηγούμενων ηρωίνης που το ποσοστό ανήλθε στο 78% (Nielsen et al 2012).

Ανάλογα ευρήματα ανδεικνύονται από τη μελέτη των Gerra et al 2006, όπου σε δείγμα 202 θεραπευόμενων υπό βουπρενορφίνη, σε διάρκεια 1 έτους, το ποσοστό συγκράτησης ήταν 54,1%, και από τον έλεγχο των ουροαναλύσεων για υποτροπή, το ποσοστό των αρνητικών, για ουσίες, δειγμάτων έφτανε το 34,4%, αν και η επίδραση της βουπρενορφίνης στη διάθεση φαίνεται να παίζει ρόλο μόνο στους θεραπευόμενους με συμπτωματολογία κατάθλιψης (Gerra et al 2006). Σε μελέτη

σχετικά με την επίδραση της βουπρενορφίνης στο στρες μετά από δοκιμασία στρες (stress test) και τα επίπεδα της κορτιζόλης σιέλου με παράλληλη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού σε δείγμα 48 ατόμων φάνηκε ότι η βουπρενορφίνη αναστέλλει την αύξηση της κορτιζόλης, ενώ δεν επηρεάζει τα ζωτικά σημεία (Bershad et al 2015).

Η μελέτη των Hser et al (2014), σε δείγμα 1269 θεραπευομένων υπό μεθαδόνη και βουπρενορφίνη διάρκειας 24 εβδομάδων, έδειξε ότι το 74% των ατόμων της μεθαδόνης αποπεράτωσε το πρόγραμμα, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό της βουπρενορφίνης έφτασε το 46%. Από τα αποτελέσματα των ουροανάλυσεων για παράλληλη χρήση, οι ασθενείς της βουπρενορφίνης εμφάνισαν αρνητικά αποτελέσματα με στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς της μεθαδόνης. Αξιοσημείωτη είναι και η αλλαγή των θεραπευομένων κατά τη διάρκεια του προγράμματος ως προς τη σεξουαλική τους συμπεριφορά, όπου κατά την έναρξη το 6,8% της βουπρενορφίνης και το 8,2% της μεθαδόνης ανέφεραν πολλαπλούς συντρόφους, ενώ μετά τις 24 εβδομάδες τα ποσοστά έπεσαν στο 5,2% και 5,1% αντίστοιχα.

Η συνδυασμένη θεραπευτική προσέγγιση – φαρμακευτική υποστήριξη μέσω των υποκατάστατων και ψυχοθεραπευτική συμβουλευτική στο πλαίσιο της ολιστικής αντιμετώπισης στόχο έχουν τη μείωση της βλάβης με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των θεραπευομένων.



### 2.3. Ποιότητα Ζωής και Θεραπευτική Υποκατάσταση

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η ποιότητα ζωής ορίζεται ως η υποκειμενική αντίληψη που έχουν οι άνθρωποι για τη θέση τους στη ζωή, μέσα στα πλαίσια των πολιτισμικών χαρακτηριστικών και του συστήματος αξιών της κοινωνίας στην οποία ζουν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες τους (WHOQOL 1995). Στην κλινική πρακτική έχει αναπτυχθεί ο όρος «η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής» (Μαντζάνα & Μπελλάλη 2014), όπου αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς αντιλαμβάνονται και αντιδρούν στην κατάσταση της υγείας τους και στις άλλες, μη ιατρικές, πλευρές της ζωής τους (Gill & Feinstein 1994). Ο πολυδιάστατος χαρακτήρα του όρου, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, σηματοδοτείται από κάποιους προσδιοριστικούς αντικειμενικούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία και την ποιότητα ζωής, και οι οποίοι κατηγοριοποιούνται ως εξής: α) κοινωνικο-οικονομική δομή και λειτουργία της κοινωνίας β) οικονομικο-πολιτικοί παράγοντες γ) κοινωνικο-οικονομικοί παράγοντες, δ) ψυχο-κοινωνικοί και πολιτισμικοί παράγοντες, ε) περιβαλλοντολογικοί παράγοντες, στ) γεωφυσικοί παράγοντες, ζ) δημογραφικοί παράγοντες, η) υγειονομικοί και ιατρικοί παράγοντες (Σαρρής 2001).

Σε σχέση με την εξάρτηση, τα ερευνητικά δεδομένα των μελετών για την ποιότητα ζωής προσανατολίζονται κυρίως στην ανάδειξη κοινωνικών επιθυμητών αποτελεσμάτων όπως είναι η διακοπή της χρήσης ουσιών, η αναζήτηση εργασίας, η απουσία παραβατικότητας (Ward et al 1999, Mattick et al 2003, Fischer et al 2005) καθώς και σε αποτελέσματα σχετικά με την υγεία για την πρόληψη των μολυσματικών ασθενειών (Farrell et al 2005, Verrando et al 2005).

Οι έρευνες που ασχολούνται με την ποιότητα ζωής των ατόμων ενταγμένων σε θεραπευτικές μονάδες είναι σχετικά περιορισμένες και έχουν χρησιμοποιηθεί μεθοδολογικά εργαλεία, τα οποία εστιάζουν περισσότερο στο επίπεδο ζωής και στη θέση του ατόμου στη κοινωνία παρά στη συσχέτιση του επιπέδου ζωής του με τη θεραπευτική παρέμβαση (Torrens et al 1997, Feelemyer et al 2014) και συγκεκριμένα με το χορηγούμενο υποκατάστατο.

Ωστόσο, η ημερήσια ή η διήμερη λήψη των υποκατάστατων, που θεωρούνται στρεσογόνοι παράγοντες, κινητοποιεί βιολογικούς μηχανισμούς προάγοντας τη απόκριση του οργανισμού για τη διατήρηση της ομοιόστασης και της ζωής.

## Κεφάλαιο 3: Stress και βιολογική απόκριση

Η διατήρηση της ομοιόστασης και κατ' επέκταση της ζωής, εξαρτάται από την ικανότητα του σώματος να αντιδρά και να προσαρμόζεται στις συνεχείς απειλές και επιθέσεις από στρεσογόνους παράγοντες του εξωτερικού ή του εσωτερικού περιβάλλοντος (Chrousos 2009). Για την επίτευξη του στόχου αυτού, όλα τα έμβια όντα έχουν αναπτύξει ένα πολύπλοκο σύστημα αντίδρασης και προσαρμογής σε εξωγενείς και ενδογενείς καταστάσεις stress. Πρόκειται για μια συντονισμένη αντίδραση, που περιλαμβάνει το ενδοκρινικό με την ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ, το νευρικό και το ανοσολογικό σύστημα. Στόχος είναι μια επαρκής, αλλά όχι υπερβολική, χρονικά περιορισμένη αντίδραση στο στρες. Ανεπαρκής ή περίσσεια σε ένταση και χρονική διάρκεια αντίδραση, οδηγεί σε ασθένεια ή και πρόιμο θάνατο (Stratakis & Chrousos 1995, Chrousos & Gold 1998). Το σύστημα του stress είναι ενεργό και σε συνθήκες ηρεμίας, λόγω της δράσης νευροορμονικών και άλλων ενδογενών παραγόντων.

### 3.1. Άξονας Υποθάλαμος – Υπόφυση – Επινεφρίδια

Ο άξονας αποτελείται από τον Υποθάλαμο, ο οποίος βρίσκεται στη βάση του εγκεφάλου και συνδέεται με την Υπόφυση μέσω του μίσχου της, εγκατεστημένη στο βόθρο του τουρκικού επιπίου. Ο υποθάλαμος και η υπόφυση, αποτελώντας μία μονάδα, ασκούν έλεγχο σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών λειτουργιών με επίδραση στα επινεφρίδια, στις γονάδες και τον θηροειδή αδένα. Η υπόφυση από τον πρόσθιο λοβό εκκρίνει την κορτινοτρόπο ορμόνη (ACTH) η οποία ενεργοποιείται από τον εκκλυτικό παράγοντα της κορτινοτρόπου ορμόνης (CRH). Τα επινεφρίδια, τα οποία

βρίσκονται στον άνω πόλο των νεφρών εξαρτώνται από την ACTH και εκκρίνουν την κορτιζόλη, η οποία συντίθεται στο φλοιό των επινεφριδίων. Οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται κατά τις πρωινές ώρες ενώ από το απόγευμα τα επίπεδα μειώνονται φτάνοντας περίπου στο 50% των πρωινών τιμών (Orth & Kovacs 1998, Knutsson et al 1997). Σε υγιή άτομα, η έκκριση κορτιζόλης ρυθμίζεται από την έκκριση της ACTH από την υπόφυση, η οποία εξαρτάται πρωτίστως από τον εκλυτικό παράγοντα CRH, που εκκρίνεται από τον υποθάλαμο. Η έκκριση του CRH γίνεται κατά ώσεις και ακολουθείται από την κατά ώσεις απελευθέρωση ACTH από την υπόφυση. Ο παράγων CRH είναι ένα πολυπεπτιδίο με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 60 λεπτά. Η ACTH ενεργοποιεί τη σύνθεση και την έκκριση της κορτιζόλης από τα επινεφρίδια. Ο ρυθμός και το μέγεθος της κατά ώσεις έκκρισης CRH ρυθμίζεται από το κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς επίσης και από τα επίπεδα της κορτιζόλης και της ACTH (αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση). Η δράση της ACTH στο φλοιό των επινεφριδίων οδηγεί σε γρήγορη σύνθεση και έκκριση των στεροειδικών ορμονών με αποτέλεσμα, μέσα σε λίγα λεπτά, τα επίπεδα των ορμονών στην κυκλοφορία να αυξάνονται. Χρόνια διέγερση με ACTH οδηγεί σε υπερπλασία και υπερτροφία του αδένου, ενώ αντίθετα χρόνια ανεπάρκεια ACTH οδηγεί σε ατροφία των επινεφριδίων. Νευροπεπτιδία, κυτταροκίνες και αγγειοδραστικά πεπτιδία φαίνεται ότι ενέχονται στη ρύθμιση έκκρισης κορτικοειδών ανεξάρτητα της ACTH (Μαργέλη 2009).

### **3.2. Ανοσολογική Απόκριση**

Οι κυτταροκίνες αποτελούν πρωτεΐνες που παράγονται κυρίως από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, αλλά και από κύτταρα άλλων ιστών (π.χ. λιποκύτταρα). Χαρακτηρίζονται από ένα ευρύ φάσμα βιολογικών δράσεων για τη

διαμόρφωση μιας οργανωμένης απάντησης έναντι διαφόρων φλεγμονωδών ερεθισμάτων. Στο πλαίσιο αυτό υπάρχει στενή αμφίδρομη σχέση μεταξύ των κυκλοφορούντων κυτταροκινών και του άξονα ΥΥΕ για τη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού που απειλείται άμεσα σε εξωγενούς ή ενδογενούς αιτιολογίας, φλεγμονώδεις καταστάσεις (Τσίγκος & Κύρου 2014). Ανάλογα με τη λειτουργία τους χαρακτηρίζονται ως: **προφλεγμονώδεις** (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), **αντιφλεγμονώδεις** και αναστολείς παραγόντων διαφοροποίησης (IL-4, IL-10, IL-13), **ανοσορυθμιστικές** (IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL11-18, IFN-γ), **παράγοντες που διεγείρουν αποικίες** (GM-CSF, M-CSF) και **παράγοντες ανάπτυξης και διαφοροποίησης** (PDGF, EGF, FGF, TGF) (Dinarello 2007). Οι κυτταροκίνες ανάλογα με τη δομή τους διακρίνονται σε ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, αυξητικοί παράγοντες (EGF, FGF, TGF-α, TGF-β, TGF-γ), χημειοκίνες (IL-8, MCP1-5, RANTES), παράγοντες νέκρωσης του όγκου (TNFa, TNFb).

Η IL-1α και IL-1β συντίθενται ως προκυτοκίνες και παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, μονοκυττάρων, αστροκυττάρων, κερατινοκυττάρων, λιποκυττάρων, T-κυττάρων, ινοβλαστών, επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων και ηωσινόφιλων. Αν και η IL-1α και IL-1β παρουσιάζουν μόνο 27% ομολογία στα αμινοξέα τους, συνδέονται με τους ίδιους κυτταρικούς υποδοχείς, τον IL-1 RI (CD121a, κυρίως στα T-λεμφοκύτταρα,) και τον IL-1 RII (CD121b, κυρίως στα B-λεμφοκύτταρα, τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα), που βρίσκονται σε μια ποικιλία κυττάρων που εμπλέκονται σε ανοσολογικές ή φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Η IL-5 διαδραματίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο στη διαφοροποίηση και την ωρίμανση των ηωσινόφιλων (Broughton et al 2015, Shahabuddin et al 2000), και στην πρόληψη της απόπτωσης τους (Ochiai et al 1997).

Η IL-8 παράγεται από τα μακροφάγα, πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα και ενδοθηλιακά κύτταρα. Διεγείρει τη δραστηριότητα των κοκκιοκυττάρων λειτουργώντας ως χημειοτακτικός παράγοντας (Bayraktarogğlu et al 2007).

Η IL-10 παράγεται από τα T και B λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα με αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η IL-10 κατέχει ένα πολύ σημαντικό ρόλο περιορίζοντας τη φλεγμονώδη απάντηση (Fuss et al 2002), διεγείροντας τη δυσλειτουργία των T λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων και μειώνοντας την απόπτωση των T λεμφοκυττάρων (Oberholzer et al 2002).

Η IFN $\alpha$  ανήκει στον τύπο I με ισχυρή αντι-ικική δράση και παράγεται από πολλούς τύπους κυττάρων μετά από ιικές λοιμώξεις (Stark et al 1998, Diebold et al 2003). Οι τύπου I ιντερφερόνες εμφανίζουν σημαντικές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες επηρεάζοντας τη διαφοροποίηση, ενεργοποίηση, πολλαπλασιασμό και επιβίωση κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος (Biron 2001). Οι ιντερφερόνες τύπου I προάγουν τη διαφοροποίηση των βοηθητικών T λεμφοκυττάρων σε Th1 κύτταρα, ενισχύουν την παραγωγή αντισωμάτων και την ανοσολογική μνήμη. Οι ιντερφερόνες τύπου I προάγουν τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων οδηγώντας σε πιο αποτελεσματική παρουσίαση των αντιγόνων και έτσι σε πιο ισχυρή ειδική ανοσολογική απόκριση (Le Bon et al 2001). Άλλες δράσεις των ιντερφερονών τύπου I στο ανοσολογικό σύστημα περιλαμβάνουν: καταστολή της απόπτωσης των λεμφοκυττάρων και ενεργοποίηση των φυσικών κυτταροκτόνων κυττάρων (NK cells) που έχει σαν αποτέλεσμα την παραγωγή IFN- $\gamma$  και χημειοκινών.

Η IFN- $\gamma$  παράγεται από τα T και τα NK (natural killers) λεμφοκύτταρα. Αποτελεί ισχυρό ενεργοποιητικό παράγοντα των μονοπύρηνων μακροφάγων, ενισχύοντας τη χυμική και κυτταρική ανοσία, προάγοντας τη διαφοροποίηση των B

και T λεμφοκυττάρων και συμβάλλοντας στην ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων και του ενδοθηλίου (Kim et al 2009).

Η MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) ανήκει στις χημειοτακτικές χημειοκίνες και παράγεται από τα διεγερμένα μονοκύτταρα. Δρα ως προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με στόχο τη στρατολόγηση μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο σημείο της φλεγμονής (Callewaere et al 2007, Deshmane et al 2009).

Ο TGF $\alpha$  (Transforming Growth Factor -  $\alpha$ ) ανήκει στην κατηγορία των αυξητικών παραγόντων και συμβάλλει στο πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη και την κυτταρική διαφοροποίηση καθώς και στη μετάδοση του κυτταρικού σήματος (Singh 2014).

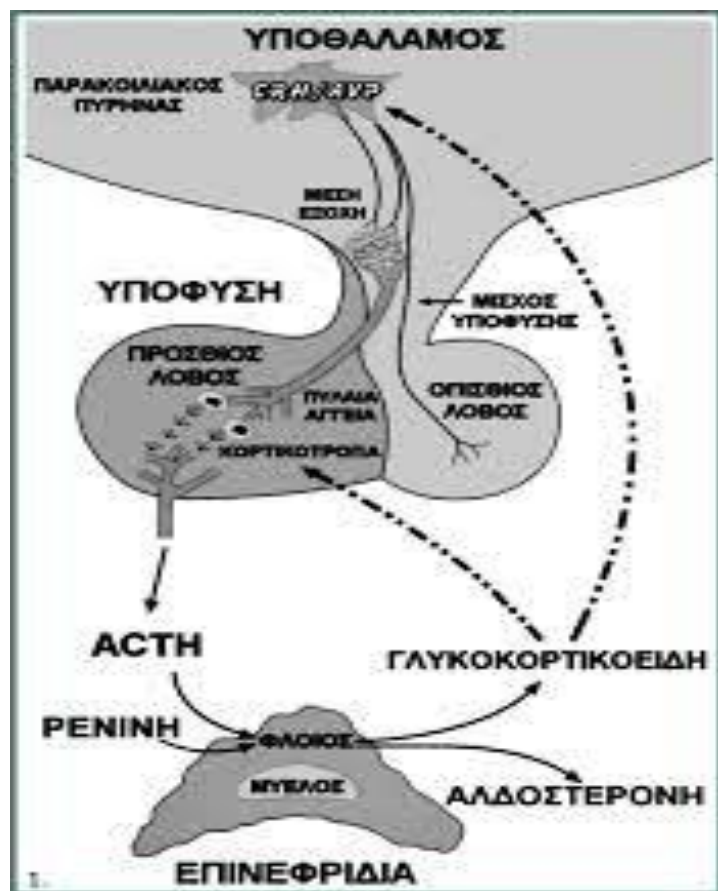
Ο EGF (Epidermal Growth Factor), όπως και ο TGF $\alpha$  προάγει τον πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη και την κυτταρική διαφοροποίηση συνδεδεμένος με υποδοχέα του EGFR (Harris et al 2003).

Η οικογένεια FGF (Fibroblast Growth Factor) αποτελείται από δεκακαοχτώ (18) παράγοντες (FGF1-10, FGF16-23) (Itoh & Ornitz 2004). Παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην οργανογένεση κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης, ενώ μελέτες έχουν δείξει τη συμβολή τους στη ρύθμιση των χολικών οξέων, της χοληστερόλης, της γλυκόζης, της βιταμίνης D και στην ομοιόσταση του φωσφόρου (Kharitononkov et al 2005, Razzaque & Lanske 2007).

### 3.3. Μηχανισμός Βιολογικής Απόκρισης και Χρήση Εξαρτησιογόνων Ουσιών

Η χρήση τοξικών ουσιών αποτελεί ισχυρό στρεσογόνο παράγοντα για τον ανθρώπινο οργανισμό και προκαλεί άμεσα προσαρμοστικές αλλαγές με κινητοποίηση του άξονα ΥΥΕ (νευροενδοκρινικό επίπεδο) και με ενεργοποίηση των κυτταροκινών (ανοσολογική απόκριση).

Το stress ενεργοποιεί την απελευθέρωση CRH και AVP (βαζοπρεσίνη) από τον υποθάλαμο, με επακόλουθη έκκριση ACTH από την υπόφυση και τελικά ενεργοποίηση των επινεφριδίων για έκκριση γλυκοκορτικοειδών. Από την άλλη πλευρά, η κεντρική διέγερση των συμπαθητικών νευρώνων οδηγεί σε ενεργοποίηση του



Εικόνα 2. Άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια. Πηγή; Μαργέλη 2009

συμπαθητικού νευρικού συστήματος αλλά και του μυελού των επινεφριδίων μέσω σπλαγχνικών νευρικών συνδέσεων (Reichlin 1993, Preston & Epstein 2011). Ο παράγων CRH και οι νοραδρενεργικοί νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος αλληλοενεργοποιούνται, κυρίως μέσω των  $\alpha 1$ -νοραδρενεργικών υποδοχέων και υποδοχέων για τον παράγοντα CRH αντίστοιχα. Επιπλέον, διάφοροι παράγοντες όπως η σεροτονίνη και η ακετυλοχολίνη, διεγείρουν και τους δύο τύπους νευρώνων (CRH



και συμπαθητικούς), ενώ και οι δύο υφίστανται αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση από τα γλυκοκορτικοειδή καθώς και από άλλες ουσίες (GABA, ACTH, οπιοειδή) (Bershad et al 2015).

Η έκθεση σε στρες, μέσω της δράσης των κυτταροκινών και των πολυπεπτιδίων που παράγονται από ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, ενεργοποιεί τον άξονα ΥΥΕ σε όλα τα επίπεδα (Chrousos & Gold 1998, Stratakis & Chrousos 1995). Οι κατεχολαμίνες, οι οποίες βρίσκονται στο φλοιό των επινεφριδίων (ντοπαμίνη, αδρεναλίνη, νορεπινεφρίνη) αποτελούν παράγοντα απελευθέρωσης των κυτταροκινών από τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος, αλλά και από άλλα περιφερικά κύτταρα, μέσω  $\beta$  – αδρενεργικών υποδοχέων (Chrousos & Gold 1998, Basedowsky H.O. & DelRey A. 1996) .

Επιπλέον, οι ορμόνες του υποθαλάμου (CRH) και της υπόφυσης (ACTH) αποτελούν προφλεγμονώδεις παράγοντες. Ειδικά ο CRH φαίνεται ότι παράγεται και εξωυποθαλαμικά, από μεταγαγγλιακούς συμπαθητικούς νευρώνες κατά τη διάρκεια φλεγμονώδους απάντησης (Μαργέλη 2009).

Επίσης, τα κορτικοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική απάντηση, αφού αποτελούν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτικό παράγοντα αναστέλλοντας τη σύνθεση των κυτταροκινών (ιντερλευκίνες, TNFa) και τη δράση τους στους ιστούς, και εμποδίζοντας τις διεργασίες των διαμεσολαβητών της φλεγμονής (λευκοτριένιων, προσταγλανδινών, λιποπρωτεϊνών) (Barnes & Adcock 1993). Τα κορτικοειδή επηρεάζουν την κυκλοφορία των λευκοκυττάρων και αναστέλλουν πολλές λειτουργίες τους, όπως η έκφραση της συνθετάσης του νιτρικού οξέος και η παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO). Αναστέλλουν τη συσσώρευσή τους στις περιοχές της φλεγμονής, μέσω προσωρινής διακοπής της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, αλλά και μειώνουν τον αριθμό των κυκλοφορούντων

λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων και ηωσινοφίλων, μέσω της ενεργοποίησης της απόπτωσής τους (Μαργέλη 2009).

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, το τελικό προϊόν του άξονα ΥΥΕ, η κορτιζόλη, παίζει κεντρικό ρόλο στην καταστολή της ανοσολογικής – φλεγμονώδους απάντησης που προκαλείται από το στρες. Η επίδραση των ορμονών στο ανοσολογικό σύστημα γίνεται άμεσα, σε κυτταρικό επίπεδο, αφού στα λεμφοκύτταρα έχουν εντοπιστεί υποδοχείς ορμονών του υποθαλάμου και της υπόφυσης καθώς και υποδοχείς νευροπεπτιδίων. Η αλληλεπίδραση ανοσολογικού και νευροενδοκρινικού συστήματος περιπλέκεται περισσότερο καθώς τα ανοσολογικά κύτταρα μπορούν να παράγουν νευροπεπτίδια και ορμόνες (Basedowsky H.O. & DelRey A. 1996).

Επιπλέον, στο επίπεδο των επινεφριδίων φαίνεται να υπάρχει σημαντική αλληλεπίδραση ανοσολογικού και νευροενδοκρινικού συστήματος. Κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που είτε εδράζονται μέσα στο φλοιό των επινεφριδίων, είτε κυκλοφορούν στα επινεφριδιακά τριχοειδή, ρυθμίζουν την παραγωγή επινεφριδιακών ορμονών μέσω κυτταροκινών όπως ο TNF $\alpha$ , η IL-1, η IL-6 και ο TGF- $\beta$  (Callewaere et al 2007). Ο TGF- $\beta$  φαίνεται πως δρα ανασταλτικά στην παραγωγή κορτικοστεροειδών, ενώ οι υπόλοιπες προαναφερθείσες κυτταροκίνες έχουν θετική δράση. Κυτταροκίνες όμως φαίνεται ότι παράγουν και τα ίδια τα επινεφριδιακά κύτταρα (Gonzalez-Hernandez et al 1996, Gonzalez-Hernandez et al 1995, Path et al 1997) υποκινώντας μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση ανοσολογικού και νευροενδοκρινικού συστήματος στην απάντηση στο στρες.

Εκτός από την επίδραση του ανοσοποιητικού στον άξονα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση του άξονα στις κυτταροκίνες σε στρεσογόνες καταστάσεις από την κορτιζόλη (Desantis et al. 2012). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η κορτιζόλη αναστέλλει τη παραγωγή των φλεγμονωδών κυτταροκινών και τη δράση τους στα

κύτταρα στόχους (Munck et al 1984). Η ενέργεια αυτή ασκείται τόσο σε κατάσταση ηρεμίας (κirkάδιος ρυθμός) όσο και συνθήκες φλεγμονής, με αποτέλεσμα η παραγωγή αυτών των κυτταροκινών και οι συγκεντρώσεις τους στην κυκλοφορία να είναι σημαντικά μειωμένες σε σχέση με τα επίπεδα της κορτιζόλης (Vgontzas et al 2005). Η κορτιζόλη καταστέλλει τις κυτταροκίνες που προάγουν την κυτταρική ανοσία (Th1 λεμφοκύτταρα) και διεγείρει εκείνες που προωθούν την χυμική ανοσία (Th2), όπως η IL-4, IL-3, IL-10 για τη διατήρηση της ομοιοστασίας προκειμένου να προστατευθούν οι ιστοί από τις δυνητικά επιβλαβείς συνέπειες των ενεργοποιημένων μακροφάγων (Elenkov & Chrousos 2002). Αν και ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει την επίδραση των στρεσογόνων παραγόντων στην αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης και τη διαφοροποίηση των κυτταροκινών (Wolkow et al 2015, 2016, Abdelmalek et al. 2013), υπάρχει διχογνωμία σε ποιο βαθμό και ποιες κυτταροκίνες επηρεάζονται (Wolkow et al 2016) από αυτή την επίδραση του άξονα. Η κατανόηση αυτών των φυσιολογικών μηχανισμών διασύνδεσης του ενδοκρινικού με το ανοσοποιητικό σύστημα θα βοηθήσει στην αναγνώριση των παραγόντων εκείνων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής (Lutgendorf et al 2008, Nijm and Jonasson 2009, Wolkow et al 2016, 2015).

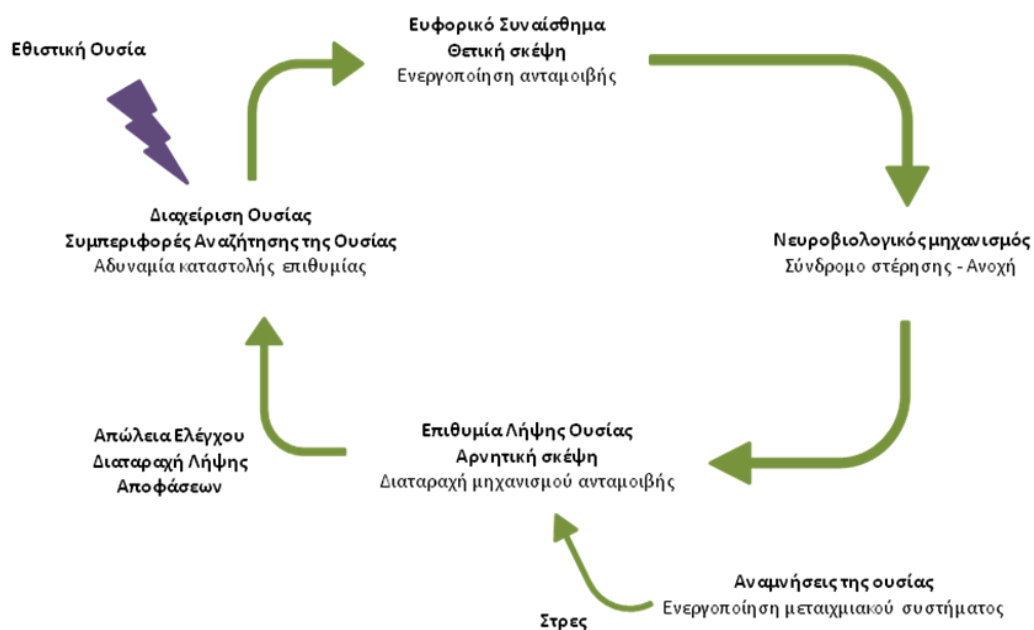
Ανάλογα στρεσογόνα ερεθίσματα βιώνουν και οι χρήστες οπιοειδών είτε ενδογενώς από την επίδραση των ουσιών είτε εξωγενώς αυξάνοντας την εξάρτηση τους και την επιθυμία για χρήση (craving) και τον κίνδυνο υποτροπής (Preston & Epstein 2011, Kosten 2011).

### 3.3.1. Εξάρτηση – Επιθυμία (craving)

Εξάρτηση είναι το αποτέλεσμα των συμπεριφορικών, νοητικών και ψυχοσωματικών προβλημάτων που αναπτύσσονται μετά από επαναλαμβανόμενη χρήση τοξικών ουσιών. Σύμφωνα με τον ICD-10, τα κριτήρια για την εξάρτηση είναι τα εξής: α) έντονη επιθυμία για την ουσία, β) απώλεια ελέγχου υπερδοσολογίας, γ) συμπτώματα στέρησης, δ) ανοχή (λήψη αυξανόμενης ποσότητας για να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα), ε) παραμέληση άλλων ενδιαφερόντων με μόνο πρωταρχικό σκοπό την ανεύρεση της ουσίας, στ) επίμονη χρήση παρά την εμφάνιση αρνητικών σωματικών ή ψυχολογικών επιδράσεων, ζ) λήψη μεγάλων ποσοτήτων φαρμακευτικών ουσιών, η) ανεπιτυχείς προσπάθειες ελέγχου της χρήσης ή έλλειψη επιθυμίας ελέγχου της χρήσης, θ) μείωση των κοινωνικών και εργασιακών δραστηριοτήτων, ως συνέπεια της χρήσης και ι) αφιέρωση σημαντικού χρόνου για την ανεύρεση και λήψη της ουσίας (Cami & Farre 2003). Θα πρέπει να πληρούνται τρία (3) από τα έξι (6) κριτήρια, για ένα (1) μήνα μέσα στο τελευταίο χρόνο. Η επαναλαμβανόμενη χρήση της ουσίας έχει σαν αποτέλεσμα νευροχημικές δραστηριότητες, οι οποίες οδηγούν σε νευροβιολογικές αλλαγές στην εγκεφαλική ουσία με ενεργοποίηση του «συστήματος ανταμοιβής» και την εμφάνιση χαρακτηριστικών συμπεριφορών εθισμού: ανοχή στην ουσία, ευαισθητοποίηση, εξάρτηση, στέρηση και έντονη επιθυμία χρήσης (Kreek et al 2002).

Τα ναρκωτικά αυξάνουν την έκλυση ενός νευροδιαβιβαστή, της ντοπαμίνης, στον επικλινή πυρήνα (Sturm et al 2003), που βρίσκεται στο κατώτερο τμήμα του ραβδωτού σώματος και συνδέεται με το μεταιχμιακό και το εξωπυραμιδικό σύστημα (Nolte & Angevine 2007, Neto et al 2008, Herrero et al 2002). Ο επικλινής πυρήνας θεωρείται ως ο νευρικός διαμεσολαβητής μεταξύ κινήτρων και δράσης, παίζοντας

σημαντικό ρόλο στη πρόσληψη τροφής, στη σεξουαλική συμπεριφορά, στη συμπεριφορά με κίνητρο την ανταμοιβή, στη σχετιζόμενη με το στρες συμπεριφορά και στην εξάρτηση από ουσίες (Μαυρίδης 2012, Kauer 2004). Η εξάρτηση φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη έκλυση της ντοπαμίνης σε ερεθίσματα, που σχετίζονται με την πρόκληση ευχαρίστησης από την ουσία, απομνημονεύοντας σήματα που αναγγέλουν την ανταμοιβή. Επομένως όταν το σύστημα της ντοπαμίνης υπερδιεγείρεται, λόγω της χρήσης ναρκωτικών, η επιθυμία επανάληψης της συγκεκριμένης εμπειρίας μπορεί να επικρατήσει σε βάρος άλλων σημαντικών στοχοθετημένων δραστηριοτήτων (Cami & Farre 2003).



Εικόνα 3: Ο κύκλος της εξάρτησης. Μετάφραση από: Dackis & O'Brien 2005.

Η εξάρτηση είναι μία διαδικασία κατά την οποία μεσολαβούν τρία (3) στάδια: α) το στάδιο της σποραδική χρήσης ουσιών (χρήση ουσιών για διασκέδαση), β) το στάδιο της εμμένουσας και εντεινόμενης χρήσης και γ) το στάδιο της απώλειας του ελέγχου και του εθισμού.

Το πρώτο στάδιο, της σποραδικής χρήσης, συνίσταται στην αύξηση ή και την ταχύτατη μετατροπή και βελτίωση της διάθεσης για ψυχαγωγία, ευφορία, αλλαγή συναισθημάτων. Στο στάδιο αυτό, η χρήση ουσιών εκτελείται μόνο όταν το άτομο δεν μπορεί από μόνος του και χρειάζεται κάτι για να αλλάξει τη διάθεση του προκειμένου να συμμετέχει κυρίως σε ψυχαγωγικές δραστηριότητες. Στη φάση αυτή δεν εμφανίζονται οργανικά ή ψυχοπαθολογικά φαινόμενα. Η έναρξη του σταδίου σηματοδοτείται όταν το άτομο μαθαίνει να λαμβάνει ουσίες για ευφορία, αλλά ακόμα η ουσία καταλαμβάνει μικρό μέρος της ζωής του. Η συμπεριφορά είναι φυσιολογική χωρίς να δίνεται η εντύπωση της χρήσης ουσιών (Piazza & Deroche-Gamonet 2013).

Στο δεύτερο στάδιο της εμμένουσας χρήσης, η ανεύρεση και η λήψη της ουσίας αποτελεί την κύρια δραστηριότητα για την έλευση ευφορίας. Η αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα λόγω της ουσίας ενισχύει τόσο την επιθυμία για λήψη της όσο και τη δυνατότητα του ατόμου να λειτουργήσει φυσιολογικά. Η έναρξη του σταδίου σηματοδοτείται με την αύξηση της συχνότητας, της ποσότητας και της κινητοποίησης του ατόμου για την ανεύρεση της ουσίας. Επιπλέον, τα ψυχοπαθολογικά προβλήματα σχετιζόμενα με την ουσία αρχίζουν να εμφανίζονται, χωρίς να είναι ικανά για να οδηγήσουν το άτομο σε εκούσια διακοπή της λήψης της. Η φάση αυτή χαρακτηρίζεται από μέτρια παθολογική κατάσταση, κατά την οποία ο χρήστης λαμβάνει μεγάλη ποσότητα ουσίας, χωρίς να εμφανίζει αποδιοργανωμένη συμπεριφορά και το άτομο διάγει ακόμα φυσιολογική κοινωνική ζωή (Piazza & Deroche-Gamonet 2013).

Το τρίτο στάδιο, της εξάρτησης, αποτελεί την κύρια παθολογική κατάσταση όπου το άτομο προοδευτικά και σε μεγάλο βαθμό χαρακτηρίζεται από την απώλεια του ελέγχου της δόσης και μεταπίπτει σε πλήρως εξαρτημένο. Η αναζήτηση και η λήψη της ουσίας γίνεται αυτοσκοπός παρεκτοπίζοντας όλες τις άλλες προσωπικές,

οικογενειακές, εργασιακές και κοινωνικές δραστηριότητες. Επακόλουθο της κατάστασης αυτής είναι η αναπόφευκτη κοινωνική απομόνωση. Στη φάση του εθισμού, η ουσία είναι απαραίτητη όχι μόνο για να μπορεί το άτομο να εμφανίζει φυσιολογική συμπεριφορά αλλά η οποιαδήποτε έλλειψη της αποτελεί αναντικατάστατη απώλεια με συνοδά οργανικά και ψυχοσωματικά συμπτώματα συνδρόμου στέρησης (Kalivas 2009, Pickens et al 2011, Piazza & Deroche-Gamonet 2013).

Σύμφωνα με μελέτες, έχουν προταθεί δύο θεωρητικά μοντέλα για τη μετατροπή του ατόμου σε εξαρτημένο από ουσίες: η θεωρία όπου πρωτεύοντα ρόλο κατέχει η ουσία και η θεωρία όπου πρωταρχική σημασία δίνεται στο άτομο που λαμβάνει την ουσία. Στο πρώτο θεωρητικό μοντέλο, η μετατροπή τίθεται μετά από παρατεταμένη χρήση ουσιών, ενώ στο δεύτερο μοντέλο, η μετατροπή παρατηρείται σε περιορισμένο αριθμό χρηστών.

Στο θεωρητικό πλαίσιο, όπου η ουσία κατέχει πρωταρχική σημασία, η εξάρτηση είναι το αποτέλεσμα της επαναλαμβανόμενης χρήσης ουσιών, ως συνέπεια των ψυχονευροφαρμακολογικών αλλαγών. Ως εκ τούτου, καταστάσεις, όπως ανοχή (Roberts et al 2002), ευαισθητοποίηση (Wise & Bozarth 1987, Robinson & Berridge 2008), απόσυρση και αλλόσταση (Koob & LeMoal 2008), παρορμητικότητα λόγω χρήσης ουσιών (Jentsch & Taylor 1999) και δυσκολία στη λήψη αποφάσεων (Bechara 2005) αιτιολογούνται ως αποτέλεσμα νευροβιολογικών αλλαγών στο μοριακό, κυτταρικό και συναπτικό επίπεδο εξαιτίας της χρόνιας χρήσης ουσιών (Nestler 2000, Hyman et al 2006, Kauer & Malenka 2007, Wolf 2010). Άλλες μελέτες βασισμένες σε αυτό το θεωρητικό πλαίσιο, έχουν δείξει ότι όσο περισσότερο εκτίθεται το άτομο σε μια ουσία, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα λήψης της ουσίας και η εμφάνιση σημείων απώλειας του ελέγχου (Ahmed & Koob 1998, Deroche-Gamonet et al 2004).

Σύμφωνα με τη δεύτερη θεωρία, οι ουσίες είναι απαραίτητες αλλά όχι ικανές για την ανάπτυξη της εξάρτησης, η οποία αιτιολογείται ως αποτέλεσμα ιδιαιτεροτήτων της προσωπικότητας του χρήστη. Ερευνητικές παρατηρήσεις, έχουν δείξει ότι οι ιδιαιτερότητες της προσωπικότητας παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη λήψη ουσιών, η οποία ενισχύεται από γενετικούς παράγοντες (Foroud et al 2010, Meyer et al 2010), περιβαλλοντικούς παράγοντες (Goeders 2002, Bardo et al 2013), αναπτυξιακούς παράγοντες (Barron et al 2005, Doemus-Fitzwater et al 2010) και την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Van der Kam et al 2005).

Μελέτες, κυρίως σε ζώα, έχουν δείξει ότι μεταξύ των δύο θεωριών υπάρχει μία μέση οδός υποδεικνύοντας ότι και η ουσία παίζει πολύ σημαντικό ρόλο αλλά και η προσωπικότητα του ατόμου, που εμπλέκεται στη χρήση (Hooks et al 1992, Rouge-Pont et al 1993, Marusich and Bardo 2009, Schramm-Sapyta et al 2011). Χαρακτηριστικές είναι οι παρατηρήσεις ότι κάποιοι χρήστες ελάμβαναν για χρόνια ηρωίνη ή κοκαΐνη μόνο το Σαββατοκύριακο, πριν οδηγηθούν στη καθημερινή χρήση (εξάρτηση), ενώ άλλοι με την πρώτη δόση, είχαν τέτοια θετική απάντηση, που έγιναν αμέσως εξαρτημένοι (O'Braien et 1986, Ellenbroek et al 2005). Εξωτερικοί στρεσογόνοι παράγοντες είναι δυνατόν να προκαλέσουν έντονες ψυχοκινητικές αλλαγές, όπου σε συνδυασμό με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας του ατόμου θα το οδηγήσουν στη λήψη ουσίας. Το στοιχείο αυτό δεν επάγει την εξάρτηση του ατόμου από την ουσία ως αναγκαία συνθήκη. Σ' αυτό το σημείο υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνητών: από τη λήψη της πρώτης ουσίας ξεκινούν οι ψυχονευροβιολογικοί μηχανισμοί με την έκλυση ντοπαμίνης (Marusich and Bardo 2009, Schramm-Sapyta et al 2011) και την ενεργοποίηση των



γλυκοκορτικοειδών (κορτιζόλη), ως απάντηση στο στρες από την είσοδο της ουσίας (Piazza & Deroche-Gamonet 2013).

Συνακόλουθα, σύμφωνα με το μηχανισμό του στρες και τη σύνδεση με τους παράγοντες της φλεγμονής σε συνδυασμό με τον νευροβιολογικό μηχανισμό της εξάρτησης, τίθεται η άποψη ότι η επίδραση αυτή των γλυκοκορτικοειδών επιδρά και στην επιθυμία για λήψη ουσιών επηρεάζοντας επιπλέον το μηχανισμό της φλεγμονής.

Ως εκ τούτου, αν κατανοηθούν επαρκώς οι συνδυασμένοι μηχανισμοί και μέσα από ερευνητικά δεδομένα, με την υποστήριξη οργανωμένου θεραπευτικού πλαισίου, αναδειχθεί η επίδραση του άξονα στην επιθυμία για λήψη οπιοειδών, τότε η διαχείριση της κορτιζόλης και του άξονα μπορεί να οδηγήσει στη μείωση της επιθυμίας και στη πρόληψη των υποτροπών.

## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### Κεφάλαιο 4: Σκοπός

Ερευνητικά δεδομένα έχουν αναδείξει τη σημαντική επίδραση τόσο των ψυχοκοινωνικών δεδομένων και επιρροών όσο και της νευροβιολογικής απόκρισης (Kakko et al 2003, Marusich and Bardo 2009, Schramm-Sapyta et al 2011, Saxon et al 2013) στη έναρξη χρήσης τοξικών ουσιών και τη συνακόλουθη αύξηση της επιθυμίας για επανάληψη νέας ουσίας.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία:

- Έχει αναγνωρισθεί το ψυχοκοινωνικό πλαίσιο που ωθεί στη λήψη της ουσίας.
- Έχουν αναληφθεί δράσεις για την πρόληψη έναρξης χρήσης ουσιών.
- Έχει πλήρως κατανοηθεί ο νευροβιολογικός μηχανισμός της ανταπόκρισης στα οπιοειδή.
- Έχουν εφαρμοσθεί ποικίλες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις για τη διόρθωση του παθολογικού ψυχοκοινωνικού πλαισίου (θεραπείες συμπεριφοράς, ψυχαναλυτική θεραπεία, συμβουλευτική κ.α.).
- Έχει ελεγχθεί η επίδραση του παθολογικού ψυχιατρικού ιστορικού με τη χορήγηση ανάλογων φαρμακευτικών ουσιών για την αλλαγή της συναισθηματικής κατάστασης.
- Έχουν ανακαλυφθεί και εφαρμοσθεί στη κλινική πρακτική φαρμακευτικές ουσίες (υποκατάστατα) για την απεξάρτηση και τη μείωση της βλάβης.

Τίθεται όμως το εξής ερώτημα:

Αφού εφαρμόζονται όλες αυτές οι παρεμβάσεις, γιατί παραμένει μικρό το ποσοστό των θεραπευομένων που επανεισέρχονται στον κοινωνικό ιστό και

συνεχίζονται οι υποτροπές ακόμη και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισης, ως αποτέλεσμα της επιθυμίας λήψης οπιοειδών;

Παρόλο που έχουν κατανοηθεί οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη θεραπευτική αντιμετώπιση, η επίδραση του stress στην ενεργοποίηση του άξονα ΥΥΕ και στην παραγωγή των γλυκοκορτικοειδών επιτείνουν τη διαδικασία της φλεγμονής, που έχει ήδη προκληθεί από τη χρήση ουσιών, ενισχύοντας έτσι την επιθυμία για λήψη ουσίας και τη συνακόλουθη πρόκληση υποτροπής, δεν έχει επαρκώς μελετηθεί.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η βιοψυχοκοινωνική ανταπόκριση (craving) και η συσχέτιση βιολογικών παραμέτρων και ψυχοκοινωνικών παραγόντων σε χρήστες οπιοειδών ενταγμένους σε προγράμματα υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.

Επιμέρους στόχοι της μελέτης αποτελούν τα κάτωθι:

- Αναγνώριση των ψυχοκοινωνικών παραμέτρων (ψυχική υγεία – κοινωνική ζωή) των χρηστών τοξικών ουσιών υπό υποκατάσταση με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη.
- Συσχέτιση της επιθυμίας για υποκατάστατο με τη λήψη μεθαδόνης – βουπρενορφίνης.
- Συσχέτιση της ψυχικής διάθεσης με τη λήψη υποκατάστατου.
- Προσδιορισμός της βιολογικής απόκρισης πριν και μετά τη λήψη υποκατάστατου
- Συσχέτιση της επιθυμίας με τις βιολογικές παραμέτρους πριν και μετά τη λήψη υποκατάστατου κατά τη θεραπεία ημέρας και σε διάρκεια εξαμήνου.

- Σύγκριση των δύο παρεχόμενων στον ελλαδικό χώρο υποκατάστατων ως προς την επίδραση τους στη ποιότητα ζωής και τη βιολογική απόκριση των θεραπευόμενων.

## **Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία**

Η μελέτη είναι τυχαιοποιημένη περιγραφική συσχέτισης με ομάδα ελέγχου. Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από θεραπευόμενους ασθενείς οπιοειδών ενταγμένους σε πρόγραμμα υποκατάστασης του ΟΚΑΝΑ με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη επιλεγμένους με τυχαίο τρόπο, με βάση τον μοναδικό για κάθε ασθενή αριθμό πρωτοκόλλου κατά την αίτηση εισαγωγής του στα προγράμματα του Οργανισμού. Όλοι οι θεραπευόμενοι ανά μονάδα είχαν άμεση επικοινωνία με τον ερευνητή για την ενημέρωση σχετικά με το σκοπό και τους στόχους της μελέτης καθώς και πλήρης αναφορά όλων των απαραίτητων πληροφοριών και ασφαλιστικών δικλείδων για την εξασφάλιση του απορρήτου των στοιχείων και των δεδομένων. Επιπλέον, κάθε θεραπευόμενος και ο ερευνητής υπέγραφαν το έντυπο συναίνεσης της μελέτης.

### **5.1 Κριτήρια επιλογής του δείγματος**

Τα κριτήρια επιλογής του δείγματος είναι ίδια με τα κριτήρια εισαγωγής στα προγράμματα υποκατάστασης του Ο.ΚΑ.ΝΑ. (ΟΚΑΝΑ 2011, Υ5γ/Γ.Π.οικ.100847 - ΦΕΚ 1343/ Β'/2002).

Οι προϋποθέσεις για την ένταξη εξαρτημένων ατόμων σε πρόγραμμα υποκατάστασης είναι οι εξής:

- Ο εξαρτημένος να είναι άνω των 20 ετών

- Να κάνει μακροχρόνια ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης ή άλλου οπιοειδούς
- Η χρήση να έχει προκαλέσει σωματική και ψυχική εξάρτηση
- Για άτομα που δεν έχουν συμπληρώσει το 35ο έτος ηλικίας να υπάρχει αποτυχία σοβαρής προσπάθειας απεξάρτησης σε άλλο εγκεκριμένο από το Υπουργείο Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης πρόγραμμα που αποδεικνύεται με βεβαίωση που χορηγείται αρμοδίως από αυτό
- Ο χρήστης να αποδεχθεί εγγράφως τους όρους του θεραπευτικού συμβολαίου, η παραβίαση των οποίων επιφέρει κυρώσεις κατά την κρίση της θεραπευτικής ομάδας του προγράμματος υποκατάστασης,
- Ο εξαρτημένος να μην παρουσιάζει βαριά ψυχοπαθολογία η οποία καθιστά ασύμβατη την παρακολούθηση του προγράμματος.
- Ο εξαρτημένος να είναι άνω των 20 ετών
- Μακροχρόνια ενδοφλέβια χρήση ηρωίνης ή άλλου οπιοειδούς,
- Ο εξαρτημένος να μην παρουσιάζει βαριά ψυχοπαθολογία, που να καθιστά ασύμβατη τη παρακολούθηση του προγράμματος,
- Σε άτομα ηλικίας κάτω των 35 ετών, να υπάρχει αποτυχία σοβαρής προσπάθειας απεξάρτησης σε άλλο εγκεκριμένο πρόγραμμα του Υπουργείου Υγείας,
- Η χρήση να έχει προκαλέσει σοβαρή σωματική και ψυχική εξάρτηση.
- Κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι χρόνια HIV και HCV λοίμωξη, η κύηση και η αγωγή με κορτικοστεροειδή

Οι θεραπευόμενοι προέρχονταν από όλες τις μονάδες κατόπιν σχετικής άδειας για την διεξαγωγή της μελέτης από τη διοίκηση του Οργανισμού, χωρίς όριο ηλικίας. Ωστόσο απαραίτητη ήταν η επικοινωνία με τους υπευθύνους των μονάδων και η

συναίνεση τους, διότι χρειάστηκε να μετακινηθούν ασθενείς άλλων μονάδων στη μονάδα διεξαγωγής της μελέτης και να χορηγηθούν το υποκατάστατο. Επιπλέον, λόγω αλλαγών στον Οργανισμό (διάνοιξη νέων μονάδων και μετακίνησης παλαιών σε νέους χώρους), η συνέχιση της μελέτης με το ίδιο δείγμα ολοκληρώθηκε στις ΘΜΦΑΕ των νοσηλευτικών ιδρυμάτων – Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» και Γ.Ν.Α. «Η Ελπίς».

## 5.2. Εργαλεία μελέτης

Για τη διενέργεια της έρευνας χρησιμοποιήθηκαν μετά από επισταμένη μελέτη της βιβλιογραφίας το Ερωτηματολόγιο Επιθυμίας Λήψης Ηρωίνης (Heroin Craving Questionnaire) για την αξιολόγηση της επιθυμίας και το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής (Nottingham Health Profile) για την επίδραση του υποκατάστατου στη ποιότητα ζωής τους.

- Ερωτηματολόγιο Επιθυμίας Λήψης Ηρωίνης (Ε.Λ.Η - Heroin Craving Questionnaire): Αποτελείται από 45 ερωτήσεις για τη μέτρηση των αρνητικών και θετικών διαστάσεων της επιθυμίας για λήψη ηρωίνη. Η βαθμολογία υπολογίζεται με διαβάθμιση 7-σημείων της κλίμακας Likert, από το ένα (1) – διαφωνώ κάθετα μέχρι το επτά (7) – συμφωνώ απόλυτα (Tiffany et al 1993). Στο ερωτηματολόγιο έγινε διπλή μετάφραση από τα αγγλικά στα ελληνικά και από τα ελληνικά στα αγγλικά και αξιολογήθηκε από έγκριτους επιστήμονες που ασχολούνται στο χώρο και με εμπειρία στη λήψη ανάλογων εργαλείων σε αυτή τη πληθυσμιακή ομάδα, μετά από σχετική άδεια της συγγραφέως, και σταθμίστηκε στα ελληνικά (Παράρτημα Ι).
- Ερωτηματολόγιο Nottingham Health Profile: Αξιολογεί τη δυσφορία του ατόμου έναντι προβλημάτων υγείας και το βαθμό κατά τον οποίον τα

προβλήματα αυτά επηρεάζουν τις φυσιολογικές του δραστηριότητες. Αποτελείται από δύο (2) μέρη, όπου στο πρώτο μέρος αξιολογούνται οι διαστάσεις: ενεργητικότητα, πόνος, συναισθηματική αντίδραση, ύπνος, κοινωνική απομόνωση, κινητικότητα και στο δεύτερο μέρος εκτιμάται η επίδραση του επιπέδου υγείας στις ακόλουθες παραμέτρους: εργασία, νοικοκυριό, κοινωνική ζωή, ζωή στο σπίτι, σεξουαλική ζωή, ενδιαφέροντα και διακοπές ( Βιδάλης και Συγγελάκης 2000). Εφαρμόστηκε στη μελέτη μετά από σχετική άδεια των συγγραφέων. (Παράρτημα II)

- **Δημογραφικά δεδομένα.** Περιλαμβάνονται τα εξής στοιχεία: Φύλο, ηλικία, εκπαιδευτικό επίπεδο, εθνικότητα, ασφαλιστικός φορέας, κοινωνική κατάσταση, τόπος κατοικίας, περιοχή, χρονικό διάστημα στα προγράμματα του OKANA, ηλικία έναρξης ουσιών, χρονική διάρκεια χρήσης ουσιών (πριν την εισαγωγή).
- **Μέτρηση βιολογικών παραμέτρων:** Μετρήθηκαν ζωτικά σημεία και ελήφθησαν δείγματα αίματος για τον προσδιορισμό των εξής βιολογικών παραγόντων:
  - Κορτιζόλη
  - Σεροτονίνη
  - EGF, FGF-2, IFN $\gamma$ , IFN $\alpha$ 2
  - IL-1 $\beta$ , IL-1a, IL-5, IL-8, IL-10
  - MCP-1, TGF-a

Για τη λήψη των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση και σφύξεις) χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικό σφυγμομανόμετρο (monitor).

Προκειμένου για την αιμοληψία, χρησιμοποιήθηκαν ειδικές πεταλούδες ασφαλείας με το σύστημα κενού Vacutainer με διάμετρο βελόνας 24-26G, φιαλίδια

συλλογής αίματος χωρίς αντιπηκτικό και κυτία ασφαλείας για την απόρριψη αιχμηρών αντικειμένων. Επιπλέον για την απόρριψη υγειονομικού υλικού (επιθέματα απολύμανσης και αιματηρά επιθέματα) χρησιμοποιήθηκαν χάρτινα κυτία με την ειδική επισήμανση «Μολυσματικό – Βιολογικό Υλικό».

### 5.3. Σχεδιασμός της μελέτης

Ο πληθυσμός αποτελούνταν από δύο (2) ομάδες – ομάδα ελέγχου και ομάδα μελέτης. Η ομάδα ελέγχου απαρτιζόταν από παλαιούς θεραπευόμενους με παραμονή στα προγράμματα άνω των έξι (6) μηνών. Η ομάδα μελέτης περιελάμβανε νέους θεραπευόμενους κάτω των έξι (6) μηνών, με την προϋπόθεση να ήταν σταθεροποιημένοι στις δοσολογίες τους.

Η μελέτη διαχωρίστηκε σε τέσσερις ενότητες, ως εξής:

Ενότητα Α (ομάδα ελέγχου-μελέτης): Οι προγραμματισμένοι ασθενείς προσέρχονταν στις 7:00π.μ. στη μονάδα, όπου διενεργούνταν λήψη των ζωτικών σημείων, συμπλήρωση ερωτηματολογίου Ε.Λ.Η. και αιμοληψία. Αμέσως μετά ακολουθούσε η χορήγηση των υποκατάστατων. Μετά τη χορήγηση και αφού είχε παρέλθει διάστημα δύο (2) ωρών ακολουθούσαν η ίδια διαδικασία, όπως και πριν τη χορήγηση (ζωτικά σημεία, συμπλήρωση ΕΛΗ και αιμοληψία).

Ενότητα Β (ομάδα μελέτης): Η ομάδα αυτή υποβλήθηκε σε μετρήσεις και έξι (6) μήνες μετά την έναρξη της μελέτης, προκειμένου να αντιπαρατεθούν τα αποτελέσματα με την ομάδα ελέγχου της Α' Ενότητας.

Ενότητα Γ (ομάδες ελέγχου και μελέτης): Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη θεραπευόμενοι συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο Ποιότητας ζωής



(Nottingham Health Profile) για την επίδραση του υποκατάστατου στη ποιότητα ζωής τους.

Ενότητα Δ (ομάδα μελέτης): Οι ασθενείς της ομάδας μελέτης συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής (Nottingham Health Profile) για την επίδραση του υποκατάστατου στη ποιότητα ζωής τους και 12 μήνες μετά την έναρξη της μελέτης.

## 5.4 Διαδικασία

Όλοι οι ασθενείς (ομάδα ελέγχου – ομάδα μελέτης) υποβλήθηκαν στα εξής:

- Λήψη ζωτικών σημείων, συμπλήρωση του ερωτηματολογίου E.A.H. και λήψη αίματος πριν την χορήγηση του υποκατάστατου.
- Λήψη ζωτικών σημείων, συμπλήρωση ερωτηματολογίου E.A.H. και λήψη αίματος δύο (2) ώρες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου.
- Συμπλήρωση του ερωτηματολογίου Ποιότητας Ζωής από όλους τους θεραπευόμενους.
- Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων και οι αιμοληψίες πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ωρών 7.00 έως 10.30 το πρωί.

### Χώρος διεξαγωγής της μελέτης

Η πραγματοποίηση των αιμοληψιών, η λήψη των ζωτικών σημείων και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων διεξήχθησαν σε ειδικά διαμορφωμένο χώρο τόσο για τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων και τη συλλογή των δειγμάτων αίματος όσο και για τη φύλαξη των αρχείων της μελέτης. Ο χώρος περιελάμβανε έναν προθάλαμο με ένα γραφείο, όπου ο θεραπευόμενος συμπλήρωνε μόνος του τα

ερωτηματολόγια και έναν κυρίως χώρο με τον απαραίτητο εξοπλισμό για τις μετρήσεις και τις αιμοληψίες.

### **Συμπλήρωση ερωτηματολογίων (ΕΛΗ και Ποιότητας Ζωής)**

Ο κάθε θεραπευόμενος συμπλήρωνε μόνος του τα ερωτηματολόγια και εάν υπήρχε ανάγκη, δίνονταν διευκρινήσεις από τον ερευνητή. Ο χρόνος που είχε στη διάθεση του ο κάθε θεραπευόμενος για τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου ήταν 10 λεπτά, έτσι ώστε οι απαντήσεις να είναι αυθόρμητες, χωρίς ιδιαίτερη σκέψη.

### **Μέτρηση Αρτηριακής Πίεσης και Σφύξεων**

Οι ασθενείς προσέρχονταν στις 7.00π.μ. για τη λήψη των ζωτικών σημείων και την αιμοληψία πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου. Εν συνεχεία χορηγούνταν τη μεθαδόνη ή τη βουπρενορφίνη και δύο (2) ώρες αργότερα διενεργούνταν εκ νέου μέτρηση των ζωτικών σημείων, συμπλήρωση ερωτηματολογίου ΕΛΗ και αιμοληψία.

### **Διαδικασία αιμοληψίας**

Σε κάθε ασθενή γινόταν λήψη 8ml αίματος από σημείο που ήταν προσβάσιμο, χωρίς θρομβώσεις, ουλές, σκληρίες, τραύματα, οιδήματα. Το επιλεγμένο σημείο απολυμαινόταν προηγουμένως με αιθυλική αλκοόλη. Τα δείγματα εισάγονταν σε φιαλίδια χωρίς αντιπηκτικό και εν συνεχεία εκτελούνταν φυγοκέντριση στις 3000rpm (στροφές), για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου για την απομόνωση του πλάσματος από τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος. Στη συνέχεια τοποθετήθηκαν σε σωληνάρια τύπου Eppendorf, (1,5mL) και φυλάσσονταν σε βαθιά κατάψυξη, στους  $-70^{\circ}\text{C}$  μέχρι να γίνει η ανάλυση τους.

## 5.5 Μετρήσεις βιολογικών παραγόντων

- Μέτρηση κορτιζόλης

Οι μετρήσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα πραγματοποιήθηκαν με το Cortizol EIA kit της Cayman Chemical Company. Η δοκιμασία βασίζεται στην ανταγωνιστική σύζευξη της κορτιζόλης με την κορτιζολο-ακετυλοχολινεστεράση (AChE/cortisol-acetylcholinesterase) ειδικού στη κορτιζόλη μονοκλωνικού αντισώματος επίμυος.

Σε πλακίδιο 96 θέσεων τοποθετήθηκαν 100μl ειδικού διαλύματος στις μη ειδικές θέσεις (NSB – χωρίς αντίσωμα) και 50μl ειδικού διαλύματος στις θέσεις μέγιστης σύζευξης (B<sub>0</sub>). Ακολούθως προστέθηκαν 50μl του πρότυπου διαλύματος κορτιζόλης στις θέσεις S<sub>1</sub> – S<sub>8</sub> και 50μl του δείγματος σε κάθε θέση. Μετά από τριπλές διαλύσεις, εγχύθηκαν 50μl σε κάθε θέση εκτός από τις θέσεις ολικής ενζυμικής δραστηριότητας (TA) και τις κενές θέσεις (Blk) και προστέθηκαν 50μl του μονοκλωνικού αντισώματος σε όλες τις θέσεις, εκτός από τις TA, NSB και Blk. Το πλακίδιο καλύφθηκε με πλαστική μεμβράνη και παρέμεινε στους 4°C για όλη τη νύχτα. Ακολούθησε κένωση των θέσεων και ξέπλυμα με ειδικό πλυτικό υγρό (5 φορές). Εν συνεχεία προστέθηκαν 200μl του αντιδραστηρίου Ellman σε κάθε θέση και 5μl της ανιχνευτικής ουσίας (AChE) στη θέση TA. Το πλακίδιο ακολούθως επικαλύφθηκε με πλαστική μεμβράνη και παρέμεινε σε ειδικό ανακινητή σε σκοτεινό σημείο για 90 έως 120 λεπτά. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, σκουπίστηκε ελαφρά η κάτω επιφάνεια του πλακιδίου και αφαιρέθηκε το κάλυμμα. Μετρήθηκε η απορρόφηση σε μήκος κύματος 405-420 nm σε σπεκτροφωτόμετρο.

- Μέτρηση σεροτονίνης

Οι μετρήσεις της σεροτονίνης στο πλάσμα πραγματοποιήθηκαν με Serotonin Elisa Kit Abnova Company με βάση την ανοσοενζυμική δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού της σεροτονίνης στο πλάσμα.

Σε ειδικό δοκιμαστικό πλακίδιο προστέθηκαν 25μl των προτύπων, 25μl διαλύματος ελέγχου ποιότητας (controls) και 25 μl ορού. Εν συνεχεία, έγινε έγχυση 500μl ρυθμιστικού διαλύματος ακυλίωσης και 25 μl του αντιδραστηρίου ακυλίωσης σε όλες τις θέσεις. Ακολούθησε πλήρης ανάμιξη και επώαση 15 min στους 20-25°C για ακυλίωση. Αναρροφήθηκαν 25μl από το πρότυπο διάλυμα, τα controls και τα δείγματα για τη δοκιμασία της σεροτονίνης.

Στο ειδικό πλακίδιο 96 θέσεων έγινε έγχυση των ακυλιωτικών προτύπων, των controls και των δειγμάτων και προστέθηκαν 100μl του αντιορού σεροτονίνης σε όλες τις θέσεις. Επώαστηκαν για 30min στους 20-25 °C με φυγοκέντρηση (περίπου 600rpm). Ακολούθησε εκκένωση όλων των πλακιδίων, τρεις φορές πλύσεις με 300 μl ειδικού διαλύματος και απορρόφηση των τυχόν υπολειμμάτων με απορροφητικό χαρτί. Προστέθηκαν 100 μl του υποστρώματος (διάλυμα τετραμεθυλοβενζιδίνης / TMB) σε όλες τις θέσεις και έγινε επώαση για 15min σε σκοτεινό σημείο. Εν συνεχεία έγινε έγχυση 100μl διαλύματος θειικού οξέος σε κάθε θέση και ακολούθησε ανακίνηση για ομογενοποίηση. Μετρήθηκε η απορρόφηση σε μήκος κύματος 405-420 nm με σπεκτροφωτόμετρο.

- Μέτρηση κυτταροκινών

Οι μετρήσεις των κυτταροκινών πραγματοποιήθηκαν με το Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel Kit με τη μέθοδο multiplex. Η δοκιμασία στηρίζεται στη κυτταρομετρία σφαιριδίων, όπου τα αποτελέσματα εξάγονται με

βάση τα εκπεμπόμενα ανοσοφθορίζοντα σήματα των σφαιριδίων. Αρχικά προετοιμάστηκε η πρότυπη καμπύλη των 11 κυτταροκινών που επρόκειτο να μετρηθούν.

Αμέσως μετά, σε πλακίδιο 96 θέσεων προστέθηκαν 200μl ειδικού ρυθμιστικού διαλύματος σε κάθε θέση και καλύφθηκε με διάφανη μεμβράνη για ανακίνηση 10min στους 20-25°C. Ακολούθως αφαιρέθηκε το διάλυμα και τοποθετήθηκε επάνω σε απορροφητικό χαρτί. Εν συνεχεία, προστέθηκαν 25μl από τα πρότυπα διαλύματα και των controls στις κατάλληλες θέσεις του πλακιδίου. Ακολούθως εγχύθηκαν επιπλέον 25μl δοκιμαστικού ρυθμιστικού διαλύματος σε όλες τις θέσεις του πλακιδίου και αμέσως μετά 25μl διαλύματος αζιδίου του νατρίου (matrix solution) στη θέση 0 (background), στις θέσεις των controls και των προτύπων. Αμέσως μετά προστέθηκαν 25μl πλάσματος στις θέσεις των δειγμάτων και 25μl των σφαιριδίων σε όλες τις θέσεις. Το πλακίδιο τοποθετήθηκε σε αλουμινόχαρτο και παρέμεινε για επώαση στους 4 °C για επώαση. Μετά τη διαδικασία αυτή, αφαιρέθηκε το περιεχόμενο και διενεργήθηκαν πλύσεις δύο φορές. Προστέθηκαν 25μl των αντισωμάτων σε κάθε θέση του πλακιδίου, το οποίο τοποθετήθηκε για ελαφριά εναιώρηση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Αμέσως μετά, προστέθηκαν 25μl διαλύματος στρεπταβιδίνης-φυκοερυθρίνης στις θέσεις που υπήρχαν ήδη τα αντισώματα. Το πλακίδιο καλύφθηκε με αλουμινόχαρτο και επώαστηκε με ανάδευση για 30min σε θερμοκρασία δωματίου. Με ήπιες κινήσεις αφαιρέθηκε το κάλυμμα και το περιεχόμενο και ακολούθησε διαδικασία πλύσης δύο φορές. Προστέθηκαν 150μl του κυτταρομετρικού διαλύματος σε όλες τις θέσεις του πλακιδίου. Ακολούθησε εναιώρηση των ανοσοσφαιριδίων για 5min και πραγματοποιήθηκε η μέτρηση σε μηχανήμα κυτταρομετρίας ροής Luminex 200.

## 5.6 Στατιστική Ανάλυση

Οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (Standard Deviation=SD) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's  $\chi^2$  test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ περισσότερων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (ANOVA). Για τον έλεγχο του σφάλματος τύπου I, λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων χρησιμοποιήθηκε η διόρθωση κατά Bonferroni σύμφωνα με την οποία το επίπεδο σημαντικότητας είναι  $0,05/k$  ( $k$ = αριθμός των συγκρίσεων).

Η σύγκριση των παραγόντων μεταξύ των χρονικών μετρήσεων πραγματοποιήθηκε με το paired t-test. Η ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) εφαρμόστηκε προκειμένου να ελεγχθούν διαφορές στις μετρήσεις μεταξύ των ομάδων αλλά και χρονικά. Επίσης, με την ανωτέρω μέθοδο εκτιμήθηκε εάν ο βαθμός μεταβολής στο χρόνο των υπό μελέτη παραμέτρων ήταν διαφορετικός μεταξύ των ομάδων.

Συγκεκριμένα για το ερωτηματολόγιο επιθυμίας λήψης ηρωίνης που υπήρχαν τόσο μετρήσεις πριν και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου όσο και στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες έγινε διπλής κατεύθυνσης ανάλυση διασποράς για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (two-way repeated measures ANOVA) Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson ( $r$ ). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης ( $r$ )

κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5 και υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,5. Η εσωτερική αξιοπιστία του ερωτηματολογίου ελέγχθηκε με τη χρήση του συντελεστή Cronbach's- $\alpha$ . Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 18.0.

## Κεφάλαιο 6: Αποτελέσματα

Προσεγγίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια 474 θεραπευόμενοι, εκ των οποίων συναίνεσαν 88 (Ποσοστό απαντητικότητας-Response Rate, RR-18,6%) ασθενείς. 47 (53,4%) λάμβαναν μεθαδόνη και 41 (46,6%) βουπρενορφίνη ως υποκατάστατο.

### Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων ήταν άντρες και στις δύο ομάδες (55,6% σε εκείνους που έπαιρναν μεθαδόνη και 75,6% σε εκείνους που έπαιρναν βουπρενορφίνη). 46,7% των συμμετεχόντων που έπαιρναν μεθαδόνη ήταν μεταξύ 31 και 40 ετών και 43,9% των συμμετεχόντων που έπαιρναν βουπρενορφίνη ήταν μεταξύ 41 και 50 ετών. Οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ήταν απόφοιτοι γυμνασίου/λυκείου (55,6% αυτών που έπαιρναν μεθαδόνη και 56,1% αυτών που έπαιρναν βουπρενορφίνη).

Οι συμμετέχοντες στην πλειοψηφία τους ήταν άγαμοι ανεξάρτητα με το υποκατάστατο που έπαιρναν. Οι περισσότεροι έμεναν σε αστική περιοχή (88,9% αυτών που έπαιρναν μεθαδόνη και 95,1% αυτών που έπαιρναν βουπρενορφίνη).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων ανάλογα με το υποκατάστατο που λάμβαναν.



Πίνακας 3: Συνοπτική παρουσίαση των δημογραφικών δεδομένων του δείγματος

		Υποκατάστατο				P Pearson's $\chi^2$ test
		Μεθαδόνη		Βουπρενορφίνη		
		N	%	N	%	
<b>Φύλο</b>	Άντρες	25	55,6	31	75,6	0,051
	Γυναίκες	20	44,4	10	24,4	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	18-24	1	2,2	0	0,0	0,274*
	25-30	5	11,1	2	4,9	
	31-40	21	46,7	17	41,5	
	41-50	11	24,4	18	43,9	
	51-60	7	15,6	4	9,8	
	61-70	0	0,0	0	0,0	
<b>Ηλικία (έτη)</b>	<=40	27	60,0	19	46,3	0,205
	>40	18	40,0	22	53,7	
<b>Εκπαιδευτικό επίπεδο</b>	Αναλφάβητοι	1	2,2	0	0,0	0,454*
	Δημοτικό	7	15,6	11	26,8	
	Γυμνάσιο	9	20,0	13	31,7	
	Λύκειο	16	35,6	10	24,4	
	ΤΕΙ	7	15,6	3	7,3	
	ΑΕΙ	4	8,9	3	7,3	
	Μεταπτυχιακό	1	2,2	1	2,4	
<b>Εκπαιδευτικό επίπεδο</b>	Αναλφάβητοι/ Δημοτικό	8	17,8	11	26,8	0,429
	Γυμνάσιο/ Λύκειο	25	55,6	23	56,1	
	ΤΕΙ/ ΑΕΙ/ Μεταπτυχιακό	12	26,7	7	17,1	
<b>Εθνικότητα</b>	Ελληνική	43	95,6	40	97,6	1,000*
	Αλβανική	1	2,2	1	2,4	
	Αραβική	1	2,2	0	0,0	
<b>Ασφαλιστικός φορέας</b>	ΙΚΑ	8	17,8	17	41,5	<b>0,003*</b>
	ΤΕΒΕ	2	4,4	1	2,4	
	Δημόσιο	1	2,2	1	2,4	
	ΟΓΑ	1	2,2	0	0,0	
	Πρόνοια	22	48,9	21	51,2	
	Ανασφάλιστος	10	22,2	0	0,0	
	Ιδ. ασφάλεια	1	2,2	1	2,4	
<b>Κοινωνική κατάσταση</b>	Έγγαμοι	8	18,2	10	24,4	0,104*
	Άγαμοι	27	61,4	18	43,9	
	Χήροι	4	9,1	1	2,4	
	Διαζευγμένοι	3	6,8	10	24,4	
	Σε διάσταση	2	4,5	2	4,9	
<b>Άγαμοι</b>	Όχι	17	38,6	23	56,1	0,107
	Ναι	27	61,4	18	43,9	
<b>Τόπος κατοικίας</b>	Δυτική Αττική	11	24,4	14	35,0	<b>0,008*</b>
	Νομ. Πειραιά	1	2,2	9	22,5	
	Ανατολική Αττική	9	20,0	5	12,5	
	Αθήνα	21	46,7	12	30,0	
	Επαρχία	3	6,7	0	0,0	
<b>Περιοχή</b>	Αστική περιοχή	40	88,9	39	95,1	0,437*
	Μη αστική περιοχή	5	11,1	2	4,9	

\*Fisher's exact test

Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις δύο ομάδες ως προς τα δημογραφικά τους στοιχεία με εξαίρεση τον ασφαλιστικό φορέα και τον τόπο κατοικίας.

Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες που έπαιρναν βουπρενορφίνη ήταν σε υψηλότερο ποσοστό ασφαλισμένοι στο ΙΚΑ και σε χαμηλότερο ποσοστό ανασφάλιστοι συγκριτικά με τους συμμετέχοντες που έπαιρναν μεθαδόνη. Επίσης, η πλειοψηφία των συμμετεχόντων που έπαιρναν μεθαδόνη έμενε στην Αθήνα (46,7%), αυτών που έπαιρναν βουπρενορφίνη έμενε στη δυτική Αττική (35,0%) ενώ υψηλότερο ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων που έπαιρναν βουπρενορφίνη και έμεναν στον Πειραιά σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έπαιρναν μεθαδόνη.

Η πλειονότητα των συμμετεχόντων που έπαιρναν μεθαδόνη ήταν πάνω από 6 μήνες σε πρόγραμμα υποκατάστασης (66,0%). Όμοια, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων που έπαιρναν βουπρενορφίνη ήταν πάνω από 6 μήνες στον ΟΚΑΝΑ (58,5%), χωρίς να διαφέρει σημαντικά από αυτό των ατόμων που έπαιρναν μεθαδόνη. Ακόμα, η μέση ηλικία έναρξης χρήσης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων και συγκεκριμένα τα 18,6 έτη ( $\pm 5,9$  έτη) για αυτούς που έπαιρναν μεθαδόνη και τα 18,9 έτη ( $\pm 5,7$  έτη) για αυτούς που έπαιρναν βουπρενορφίνη. Τα έτη χρήσης των ουσιών διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ομάδων, με τα άτομα που έπαιρναν βουπρενορφίνη να κάνουν χρήση 19,8 έτη ( $\pm 8,0$  έτη) ενώ τα άτομα που έπαιρναν μεθαδόνη να κάνουν χρήση 15,2 έτη ( $\pm 7,7$  έτη).

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία των συμμετεχόντων για την εξάρτησή τους ανάλογα με το υποκατάστατο που λάμβαναν.

Πίνακας 4: Χρονική διάρκεια χρήσης και θεραπείας σε πρόγραμμα

		Υποκατάστατο				P Pearson's $\chi^2$ test
		Μεθαδόνη		Βουπρενορφίνη		
		N	%	N	%	
Χρονικό διάστημα εισαγωγής στον ΟΚΑΝΑ	0-6 μήνες	16	34,0	17	41,5	0,902*
	6-12 μήνες	4	8,5	4	9,8	
	12-24 μήνες	13	27,7	11	26,8	
	2-4 χρόνια	9	19,1	7	17,1	
	4-6 χρόνια	3	6,4	2	4,9	
	>6 χρόνια	2	4,3	0	0,0	
Χρονικό διάστημα εισαγωγής στον ΟΚΑΝΑ	0-6 μήνες	16	34,0	17	41,5	0,473
	>6 μήνες	31	66,0	24	58,5	
Ηλικία έναρξης ουσιών, μέση τιμή±SD		18,6±5,9		18,9±5,7		0,784**
Χρονική διάρκεια χρήσης ουσιών (πριν την εισαγωγή), μέση τιμή±SD		15,2±7,7		19,8±8,0		<b>0,008**</b>

\*Fisher's exact test \*\*Student's t-test

Βάσει του υποκατάστατου που λάμβαναν οι συμμετέχοντες και του χρόνου που είναι στα προγράμματα δημιουργήθηκαν 4 ομάδες οι οποίες δίνονται αναλυτικά στον ακόλουθο πίνακα.

Πίνακας 5: Ομάδες δείγματος

Λήψη υποκατάστατου (Χρονικό διάστημα εισαγωγής στον ΟΚΑΝΑ)	Υποκατάστατο	
	Μεθαδόνη	Βουπρενορφίνη
	N	N
Ομάδα μελέτης (Νεοεισερχόμενοι Ασθενείς: 0-6 μήνες)	16	17
Ομάδα ελέγχου (Ασθενείς > 6 μήνες)	31	24

### Ερωτηματολόγιο Επιθυμίας Λήψης Ηρωίνης (Ε.Ε.Λ.Η).

Οι συντελεστές αξιοπιστίας  $\alpha$  του Cronbach για το ΕΕΛΗ δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 6: Διαστάσεις μέτρησης του ΕΕΛΗ

	<b>Cronbach's <math>\alpha</math></b>
Επιθυμία χρήσης ηρωΐνης	0,77
Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης	0,77
Αναμονή θετικής έκβασης	0,74
Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	0,71
Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας	0,73
<b>Συνολικά</b>	<b>0,90</b>

Οι συντελεστές αξιοπιστίας ήταν άνω του αποδεκτού ορίου (0,7), άρα υπάρχει αποδεκτή αξιοπιστία του ερωτηματολογίου.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων στις διαστάσεις του Ε.Ε.Λ.Η πριν και μετά τη χορήγηση κατά την έναρξη της μελέτης, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 7: Βαθμολογίες των διαστάσεων του ΕΕΛΗ ανά ομάδα

έναρξη μελέτης		Πριν τη χορήγηση		Μετά τη χορήγηση		P**	P‡
		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD		
Επιθυμία χρήσης ηρωΐνης	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	16,7	9,7	13,3	6,5	<b>0,047</b>	0,313
	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	13,3	5,7	11,8	4,0	0,236	
	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	23,2	14,0	19,8	13,1	<b>0,002</b>	
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	20,8	9,6	16,5	8,2	<b>0,046</b>	
	<b>P*</b>	<b>0,012</b>		<b>0,014</b>			
Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	16,9	9,8	13,9	7,2	<b>0,021</b>	0,604
	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	14,0	6,2	12,1	4,1	<b>0,041</b>	
	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	21,1	12,9	18,8	11,0	<b>0,023</b>	
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	21,2	11,1	17,9	8,7	0,124	
	<b>P*</b>	0,078		<b>0,020</b>			
Αναμονή θετικής έκβασης	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	21,4	10,5	16,4	11,2	0,079	0,135
	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	19,6	11,1	15,4	9,9	0,070	
	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	22,7	11,9	22,8	13,8	0,935	
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	23,8	12,3	16,4	6,8	<b>0,008</b>	
	<b>P*</b>	0,686		0,164			
Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	29,0	13,0	24,5	11,5	<b>0,044</b>	0,532
	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	25,9	10,0	25,5	10,9	0,608	
	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	29,8	12,2	29,9	10,8	0,532	
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	29,9	12,8	24,7	10,2	0,155	
	<b>P*</b>	0,703		0,433			
Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	26,9	8,6	23,0	6,8	<b>0,046</b>	0,820
	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	22,8	7,0	20,3	6,1	0,158	
	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	26,6	9,9	25,1	11,0	0,299	
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	30,5	9,6	26,9	9,7	0,058	
	<b>P*</b>	0,059		0,081			

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων

\*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

‡ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

Τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Επιθυμία χρήσης ηρωΐνης» μεταξύ των ομάδων. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι, **πριν τη χορήγηση, η επιθυμία χρήσης ηρωΐνης στα άτομα της ομάδας ελέγχου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα που ελάμβαναν μεθαδόνη σε σύγκριση με εκείνα που χορηγούνταν βουπρενορφίνη ( $p=0,016$ ).**

Επίσης, η επιθυμία χρήσης ηρωΐνης μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου σε όλες τις ομάδες εκτός από την ομάδα ελέγχου εκείνων που έπαιρναν βουπρενορφίνη, στην οποία δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά. Ο βαθμός μεταβολής της επιθυμίας χρήσης ηρωΐνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης» μεταξύ των ομάδων. Όμοια, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης» μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου μεταξύ των ομάδων. **Η πρόθεση για χρήση ηρωΐνης μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου σε όλες τις ομάδες εκτός από την ομάδα μελέτης εκείνων λάμβαναν βουπρενορφίνη, στην οποία δεν βρέθηκε κάποια σημαντική διαφορά.** Ο βαθμός μεταβολής της πρόθεσης για χρήση ηρωΐνης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Επίσης δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Αναμονή θετικής έκβασης» μεταξύ των ομάδων ούτε πριν ούτε μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου. Εντούτοις, **η αναμονή θετικής έκβασης μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση μόνο στην ομάδα μελέτης των ατόμων που ελάμβανε**

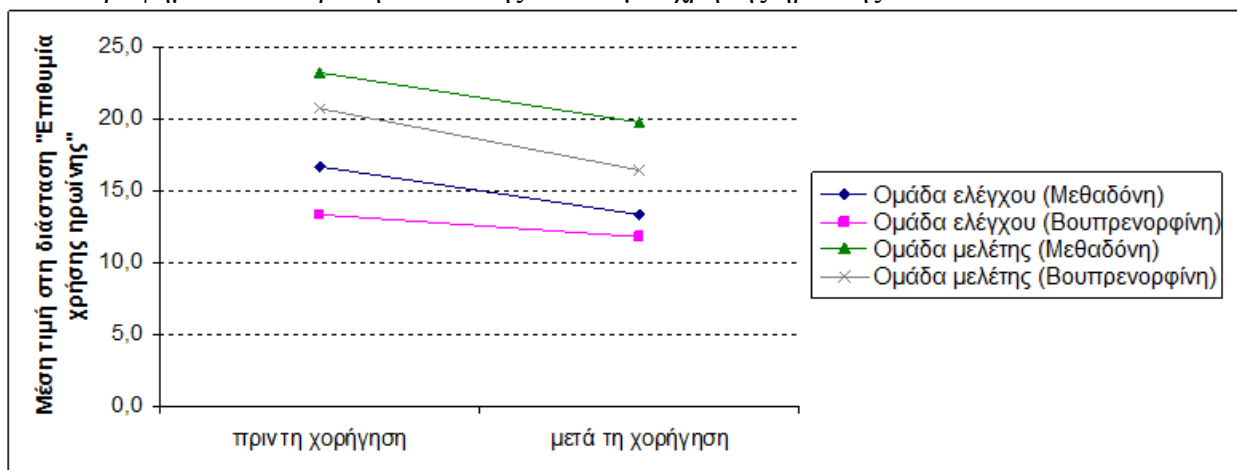
**βουπρενορφίνη**, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες παρέμεινε αμετάβλητη. Ο βαθμός μεταβολής της αναμονής θετικής έκβασης δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Επιπλέον, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία» μεταξύ των ομάδων ούτε πριν ούτε μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου. **Εντούτοις, η ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση μόνο στην ομάδα ελέγχου των ατόμων που έπαιρναν μεθαδόνη**, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες παρέμεινε αμετάβλητη. Ο βαθμός μεταβολής της ανακούφισης από απόσυρση ή δυσφορία δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

Ανάλογα, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη βαθμολογία στη διάσταση «Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας» μεταξύ των ομάδων ούτε πριν ούτε μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου. **Εντούτοις η έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση μόνο στην ομάδα ελέγχου των ατόμων που χορηγούνταν μεθαδόνη**, ενώ στις υπόλοιπες ομάδες παρέμεινε αμετάβλητη. Ο βαθμός μεταβολής της έλλειψης ελέγχου υπερδοσολογίας δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

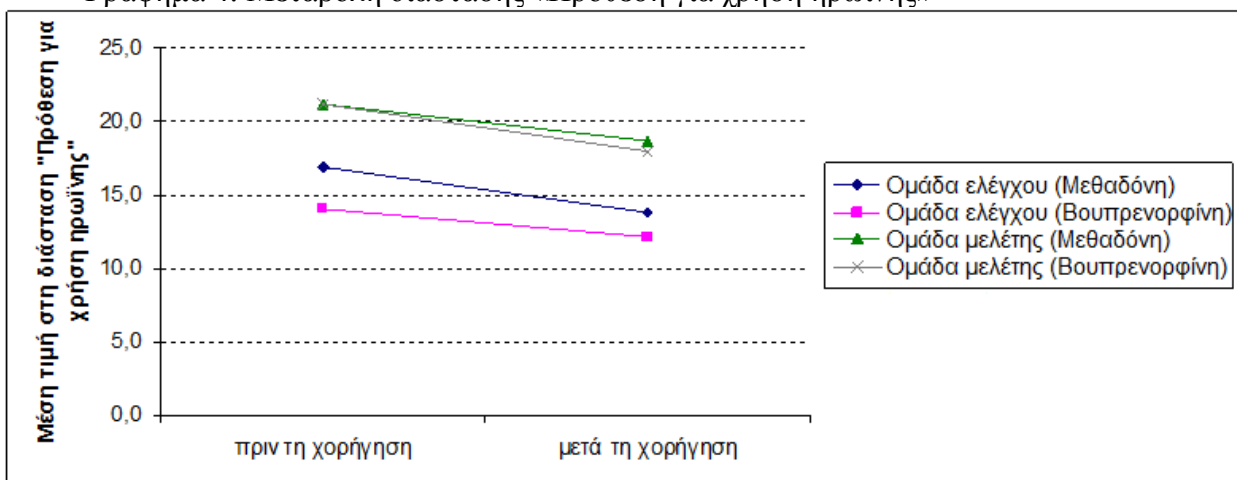
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή της βαθμολογίας των συμμετεχόντων στη διάσταση «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 3: Μεταβολή διάστασης «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης»



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή της βαθμολογίας των συμμετεχόντων στη διάσταση «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης» ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Γράφημα 4: Μεταβολή διάστασης «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης»





Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων (ομάδα μελέτης) στις διαστάσεις του Ε.Ε.Λ.Η πριν και μετά τη χορήγηση κατά την έναρξη της μελέτης καθώς και στους 6 μήνες, ανάλογα με το αν ξεκίνησαν μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη. Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν μόνο τα άτομα που είχαν μετρήσεις και στην αρχή της μελέτης και στους 6 μήνες (N=9 για την ομάδα της μεθαδόνης και N=12 για την ομάδα της βουπρενορφίνης).

Πίνακας 8: Συγκριτική παρουσίαση των διαστάσεων του ΕΕΛΗ στην ομάδα μελέτης

	Αρχή μελέτης			6 μήνες			P** A vs Γ	P** B vs Δ	P‡
	Πριν τη χορήγηση Α	Μετά τη χορήγηση Β	P** A vs B	Πριν τη χορήγηση Γ	Μετά τη χορήγηση Δ	P** Γ vs Δ			
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD				
<b>Επιθυμία χρήσης ηρωΐνης</b>									
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	25,9±16,4	20,4±13	<b>0,005</b>	18,6±8,4	18,7±9,7	0,120	0,608	0,718	0,724
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	20,5±10,8	13,8±5,7	<b>0,046</b>	19,2±8	14,1±7,9	<b>0,033</b>	0,706	0,930	
<b>P*</b>	0,385	0,130		0,887	0,260				
<b>Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης</b>									
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	24,9±13,8	23,2±12,1	0,077	17,6±10,5	21,6±12,8	0,135	0,439	0,902	0,338
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	20,8±12,1	15±6,2	0,086	18,8±8,5	16,6±8,3	<b>0,050</b>	0,758	0,545	
<b>P*</b>	0,507	0,056		0,795	0,298				
<b>Αναμονή θετικής έκβασης</b>									
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	27±13	27,1±14,1	0,962	19,4±13,3	22,9±12,6	0,085	0,116	0,287	0,237
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	24,2±13,8	14,8±6,2	<b>0,020</b>	20,8±15,1	18,5±12,5	0,374	0,142	0,257	
<b>P*</b>	0,647	<b>0,014</b>		0,837	0,443				
<b>Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία</b>									
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	30,6±11,2	32,8±12,1	1,000	30,9±16,4	27,9±9,3	0,267	0,928	0,077	0,067
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	31,3±14,3	22,3±10,5	0,065	22,4±11,2	24,8±12	0,194	0,056	0,272	
<b>P*</b>	0,912	<b>0,047</b>		0,186	0,538				
<b>Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας</b>									
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	29,2±10	26,4±8,8	0,359	27,8±10,7	20,6±4,5	0,161	0,938	0,139	0,417
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	31,2±10	25,1±10,4	<b>0,029</b>	28,2±7,9	22,4±8,5	<b>0,015</b>	0,520	0,415	
<b>P*</b>	0,665	0,760		0,921	0,559				

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων. \*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων. ‡ Two-way Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Αλληλεπίδραση χρόνου χορήγησης, χρόνου μέτρησης και ομάδας.

Πριν τη χορήγηση, τόσο στην αρχή της μελέτης όσο και στους 6 μήνες δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες των διαστάσεων του Ε.Ε.Λ.Η μεταξύ των ατόμων (ομάδα μελέτης) που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη.

Μετά τη χορήγηση, βρέθηκε διαφορά μόνο στην αρχική μέτρηση όπου η αναμονή θετικής έκβασης και η ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη σε σύγκριση με τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν βουπρενορφίνη.

Η επιθυμία χρήσης ηρωΐνης μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου και στις δύο ομάδες κατά την αρχική μέτρηση αλλά μόνο στην ομάδα της βουπρενορφίνης κατά τη μέτρηση των 6 μηνών. Ακόμα, η αναμονή θετικής έκβασης μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου κατά την αρχική μέτρηση μόνο στην ομάδα της βουπρενορφίνης. Η έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας μειώθηκε σημαντικά μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου μόνο στην ομάδα της βουπρενορφίνης τόσο κατά την αρχική μέτρηση όσο και στους 6 μήνες.

Επιπροσθέτως, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες του Ε.Ε.Λ.Η των συμμετεχόντων πριν τη χορήγηση μεταξύ της αρχικής μέτρησης και της μέτρησης στους 6 μήνες ανεξάρτητα από το υποκατάστατο που ελάμβαναν. Όμοια, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες του Ε.Ε.Λ.Η των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση μεταξύ της αρχικής μέτρησης και της μέτρησης στους 6 μήνες ανεξάρτητα από το υποκατάστατο που χορηγούνταν. Τέλος, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στο βαθμό μεταβολής των βαθμολογιών του Ε.Ε.Λ.Η μεταξύ των μετρήσεων και των ομάδων καθώς όλες οι ανά δύο αλληλεπιδράσεις των χρόνων χορήγησης και

μέτρησης με την ομάδα αλλά και η τριπλή αλληλεπίδραση των χρόνων χορήγησης, μέτρησης και της ομάδας δεν ήταν σημαντική σε καμία διάσταση.

### Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής (NHP)

#### Ομάδα μελέτης

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή στην ποιότητα ζωής (Π.Ζ.) των θεραπευομένων της ομάδας μελέτης από τους 6 στους 12 μήνες που άρχισαν να παίρνουν υποκατάστατα (ομάδα μελέτης). Στην ανάλυση αυτή συμπεριλήφθηκαν μόνο τα άτομα που είχαν μετρήσεις και στους 6 και στους 12 μήνες (N=11 για την ομάδα της μεθαδόνης και N=15 για την ομάδα της βουπρενορφίνης).

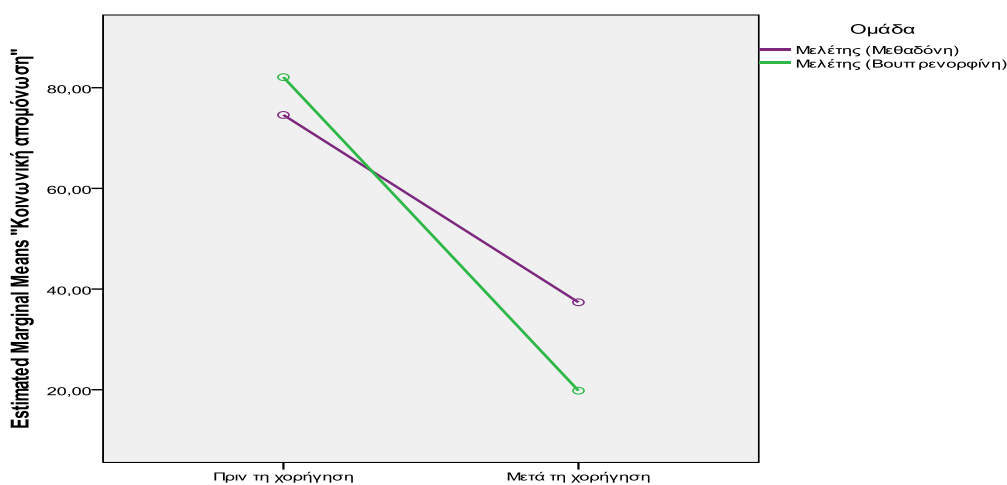
Πίνακας 9: Συγκριτική παρουσίαση των μεταβολών στην Π.Ζ. της ομάδας μελέτης

		6 μήνες		12 μήνες		P**	P‡
		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD		
Ενεργητικότητα	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	70,6	20,4	15,4	15,5	<0,001	0,142
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	74,7	27,5	3,2	8,4	<0,001	
	P*	0,670		0,016			
Πόνος	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	40,7	25,4	7,2	9,4	0,001	0,224
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	26,4	13,3	1,8	3,1	<0,001	
	P*	0,074		0,047			
Συναισθηματικές αντιδράσεις	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	72,0	18,6	22,7	19,5	<0,001	0,604
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	60,2	22,6	16,1	13,0	<0,001	
	P*	0,168		0,310			
Ύπνος	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	58,8	9,5	28,0	17,8	<0,001	0,435
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	63,1	16,9	25,8	17,4	<0,001	
	P*	0,459		0,754			
Κοινωνική απομόνωση	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	74,6	17,8	37,4	30,6	0,001	0,012
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	82,1	15,4	19,8	15,0	<0,001	
	P*	0,261		0,064			
Κινητικότητα	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	30,1	26,8	8,0	8,7	0,008	0,546
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	21,3	19,5	3,8	5,6	0,001	
	P*	0,336		0,145			

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων \*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

‡ Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Διαφορές στη μεταβολή από τη μια μέτρηση στην άλλη μεταξύ των ομάδων.

Στους 6 μήνες, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στη ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων που άρχισαν να παίρνουν τα δύο υποκατάστατα(ομάδα μελέτης). Αντίθετα, στους 12 μήνες, οι συμμετέχοντες που άρχισαν να παίρνουν μεθαδόνη στην έναρξη της μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες «Ενεργητικότητα» και «Πόνος», που υποδηλώνει μεγαλύτερη δυσφορία των ατόμων να αναφέρουν προβλήματα στους παράγοντες αυτούς, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που άρχισαν να παίρνουν βουπρενορφίνη. Εντούτοις, ανεξάρτητα με το υποκατάστατο που έπαιρναν οι συμμετέχοντες σημειώθηκε σημαντική μείωση στις βαθμολογίες όλων των διαστάσεων, που υποδηλώνει μείωση της δυσφορίας των ατόμων να αναφέρουν προβλήματα, από τους 6 στους 12 μήνες. Τέλος, ο βαθμός μείωσης των βαθμολογιών διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων μόνο στη διάσταση «Κοινωνική απομόνωση», όπου σημειώθηκε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση στα άτομα που άρχισαν να παίρνουν βουπρενορφίνη συγκριτικά με τα άτομα που χορηγούνταν μεθαδόνη. Στο παρακάτω γράφημα δίνεται η μεταβολή της βαθμολογίας στην κλίμακα «Κοινωνική απομόνωση» ξεχωριστά για εκείνους που έπαιρναν βουπρενορφίνη και εκείνους που έπαιρναν μεθαδόνη.



Γράφημα 5: Μεταβολή της παραμέτρου «Κοινωνική Απομόνωση»

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιρροής της υγείας στην ποιότητα ζωής στους 6 και στους 12 μήνες των συμμετεχόντων της ομάδας μελέτης.

Πίνακας 9: Επίδραση της υγείας σε τομείς της καθημερινής ζωής (ομάδα μελέτης)

Η παρούσα κατάσταση της υγείας επηρεάζει:		6 μήνες		12 μήνες		P**
		N	%	N	%	
Την εργασία	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	12	100,0	6	54,5	<b>0,014</b>
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	15	100,0	1	6,7	<b>&lt;0,001</b>
	P*	- <sup>+</sup>		<b>0,021</b>		
Το νοικοκυριό	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	10	83,3	0	0,0	<b>&lt;0,001</b>
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	14	93,3	1	6,7	<b>&lt;0,001</b>
	P*	0,569		1,000		
Τη κοινωνική σας ζωή	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	11	91,7	4	36,4	<b>0,009</b>
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	12	80,0	2	13,3	<b>&lt;0,001</b>
	P*	0,605		0,348		
Τη ζωή στο σπίτι σας	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	5	41,7	2	18,2	0,371
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	9	60,0	1	6,7	<b>0,002</b>
	P*	0,343		0,556		
Τη σεξουαλική σας ζωή	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	11	91,7	1	9,1	<b>&lt;0,001</b>
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	15	100,0	1	6,7	<b>&lt;0,001</b>
	P*	0,444		1,000		
Τα ενδιαφέροντα και τα χόμπι σας	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	10	83,3	4	36,4	<b>0,036</b>
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	10	66,7	4	26,7	<b>0,028</b>
	P*	0,408		0,683		
Τις διακοπές σας	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	10	83,3	9	81,8	1,000
	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	14	93,3	1	6,7	<b>&lt;0,001</b>
	P*	0,569		<b>&lt;0,001</b>		

\*Διαφορά μεταξύ των ομάδων

\*\*Διαφορά μεταξύ των μετρήσεων.

<sup>+</sup> Δεν υπολογίστηκε λόγω μη ύπαρξης κατανομής

Στους 6 μήνες, τα ποσοστά επιρροής της υγείας των συμμετεχόντων στην ποιότητα ζωής τους ήταν παρόμοια μεταξύ των συμμετεχόντων που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη και εκείνων που ξεκίνησαν να παίρνουν βουπρενορφίνη. Στους 12 μήνες, το ποσοστό των συμμετεχόντων που επηρεαζόταν από την κατάσταση

της υγείας τους στην εργασία και στις διακοπές τους ήταν σημαντικά υψηλότερο σε εκείνους που έπαιρναν μεθαδόνη σε σύγκριση με εκείνους που έπαιρναν βουπρενορφίνη. Ακόμα, από τους 6 στους 12 μήνες βρέθηκε σημαντική μείωση των ποσοστών επιρροής σε όλους τους τομείς ανεξάρτητα από το υποκατάστατο που έπαιρναν οι συμμετέχοντες. Εξαιρέση αποτελεί η επιρροή στη ζωή στο σπίτι και στις διακοπές των συμμετεχόντων που έπαιρναν μεθαδόνη η οποία δεν βρέθηκε να μεταβλήθηκε σημαντικά εντός του εξαμήνου.

#### Ομάδα ελέγχου

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων (ομάδα ελέγχου) στις διαστάσεις ποιότητας ζωής στους 6 μήνες ξεχωριστά για κάθε υποκατάστατο που ελάμβαναν.

Πίνακας 10: Βαθμολογίες παραμέτρων Π.Ζ. για την ομάδα ελέγχου

6 μήνες	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)		Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)		P Student's t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Ενεργητικότητα	35,5	36,9	37,6	33,0	0,837
Πόνος	14,7	20,9	8,2	10,9	0,176
Συναισθηματικές αντιδράσεις	43,9	30,9	30,5	21,7	0,082
Ύπνος	50,5	30,8	35,4	27,4	0,073
Κοινωνική απομόνωση	52,8	33,5	23,1	28,4	<b>0,001</b>
Κινητικότητα	17,8	19,2	12,7	15,5	0,303

Στους 6 μήνες, βρέθηκε σημαντική διαφορά μόνο στη διάσταση «Κοινωνική απομόνωση» μεταξύ των ατόμων (ομάδα ελέγχου) που έπαιρναν μεθαδόνη και

εκείνων που έπαιρναν βουπρενορφίνη, με αυτούς που χορηγούνταν μεθαδόνη να έχουν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία (δηλαδή μεγαλύτερη δυσφορία στην αναφορά προβλημάτων κοινωνικής απομόνωσης) σε σύγκριση με αυτούς που ελάμβαναν βουπρενορφίνη.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιρροής της υγείας στην ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων (ομάδα ελέγχου) στους 6 μήνες ξεχωριστά για κάθε υποκατάστατο που χορηγούνταν.

Πίνακας 11: Επίδραση της υγείας σε τομείς της καθημερινής ζωής (ομάδα ελέγχου)

	Ομάδα				P Pearson's $\chi^2$ test
	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)		Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)		
	N	%	N	%	
<b>Η παρούσα κατάσταση της υγείας επηρεάζει:</b>					
Την εργασία	12	44,4	10	41,7	0,842
Το νοικοκυριό	11	40,7	7	29,2	0,388
Τη κοινωνική σας ζωή	11	40,7	9	37,5	0,813
Τη ζωή στο σπίτι σας	10	37,0	7	29,2	0,552
Τη σεξουαλική σας ζωή	12	44,4	10	41,7	0,842
Τα ενδιαφέροντα και τα χόμπι σας	14	51,9	11	45,8	0,668
Τις διακοπές σας	16	59,3	10	41,7	0,210

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά επιρροής της υγείας στην ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων στους 6 μήνες ανάλογα με το αν έπαιρναν μεθαδόνη ή βουπρενορφίνη.

Σύγκριση των διαστάσεων ποιότητας ζωής στους 6 μήνες μεταξύ των ομάδων.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι βαθμολογίες των συμμετεχόντων στις διαστάσεις ποιότητας ζωής στους 6 μήνες, ξεχωριστά για κάθε ομάδα.

Πίνακας 12: Σύγκριση των διαστάσεων Π.Ζ. ανά υποκατάστατο

6 μήνες	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)		Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)		P Student's t-test	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)		Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)		P Student's t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD		Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
Ενεργητικότητα	35,5	36,9	66,7	23,6	<b>0,011</b>	37,6	33,0	74,7	27,5	<b>0,001</b>
Πόνος	14,7	20,9	38,5	25,4	<b>0,004</b>	8,2	10,9	26,4	13,3	<b>&lt;0,001</b>
Συναισθηματικές αντιδράσεις	43,9	30,9	72,6	17,9	<b>0,005</b>	30,5	21,7	60,2	22,6	<b>&lt;0,001</b>
Ύπνος	50,5	30,8	60,0	9,9	0,306	35,4	27,4	63,1	16,9	<b>0,001</b>
Κοινωνική απομόνωση	52,8	33,5	76,7	18,5	<b>0,027</b>	23,1	28,4	82,1	15,4	<b>&lt;0,001</b>
Κινητικότητα	17,8	19,2	28,6	26,1	0,157	12,7	15,5	21,3	19,5	0,135

Οι συμμετέχοντες που πήραν μεθαδόνη – ομάδα μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στις διαστάσεις «Ενεργητικότητα», «Πόνος», «Συναισθηματικές αντιδράσεις» και «Κοινωνική απομόνωση» στους 6 μήνες, που υποδηλώνει μεγαλύτερη δυσφορία των ατόμων να αναφέρουν προβλήματα στους παράγοντες αυτούς, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έπαιρναν μεθαδόνη – ομάδα ελέγχου.

Οι συμμετέχοντες που πήραν βουπρενορφίνη – ομάδα μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερες βαθμολογίες στις διαστάσεις «Ενεργητικότητα», «Πόνος», «Συναισθηματικές αντιδράσεις», «Ύπνος» και «Κοινωνική απομόνωση» στους 6 μήνες, που υποδηλώνει μεγαλύτερη δυσφορία των ατόμων να αναφέρουν προβλήματα



στους παράγοντες αυτούς, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που έπαιρναν βουπρενορφίνη – ομάδα ελέγχου.

### Συσχέτιση του ερωτηματολογίου Ποιότητας Ζωής με τις διαστάσεις του ΕΕΛΗ

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των βαθμολογιών ποιότητας ζωής και των μεταβολών των διαστάσεων του ΕΕΛΗ (πριν και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου) στους 6 μήνες.

Πίνακας 13: Συσχέτιση της Π.Ζ. με το ΕΕΛΗ

		Μεταβολή πριν και μετά την χορήγηση				
6 μήνες		Επιθυμία χρήσης ηρωΐνης	Πρόθεση για χρήση ηρωΐνης	Αναμονή θετικής έκβασης	Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας
Ενεργητικότητα	r	0,23	0,09	0,20	-0,19	-0,15
	P	0,352	0,720	0,420	0,441	0,525
Πόνος	r	0,00	-0,07	-0,18	-0,40	-0,10
	P	0,995	0,763	0,462	0,088	0,672
Συναισθηματικές αντιδράσεις	r	0,28	0,14	0,09	-0,55	-0,04
	P	0,244	0,564	0,705	<b>0,015</b>	0,854
Ύπνος	r	0,41	0,03	0,19	-0,15	0,26
	P	0,079	0,890	0,440	0,545	0,263
Κοινωνική απομόνωση	r	-0,29	-0,27	-0,22	-0,39	-0,43
	P	0,226	0,267	0,367	0,100	0,056
Κινητικότητα	r	-0,01	0,08	0,11	-0,19	-0,40
	P	0,977	0,744	0,653	0,446	0,078

Υπήρξε σημαντική θετική συσχέτιση της διάστασης «Συναισθηματικές αντιδράσεις» με τη μεταβολή της διάστασης «Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία». Οπότε, όσο αυξάνεται η δυσφορία των ατόμων να αναφέρουν

προβλήματα αναφορικά με τις συναισθηματικές τους αντιδράσεις τόσο μικρότερη είναι η μείωση που παρουσιάζεται στην ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία μετά τη χορήγηση στους 6 μήνες.

### Αρτηριακή πίεση και σφύξεις

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μεταβολές της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) στην έναρξη της μελέτης και στους 6 μήνες τόσο στο σύνολο των συμμετεχόντων όσο και ανάλογα με την ομάδα που ανήκαν.

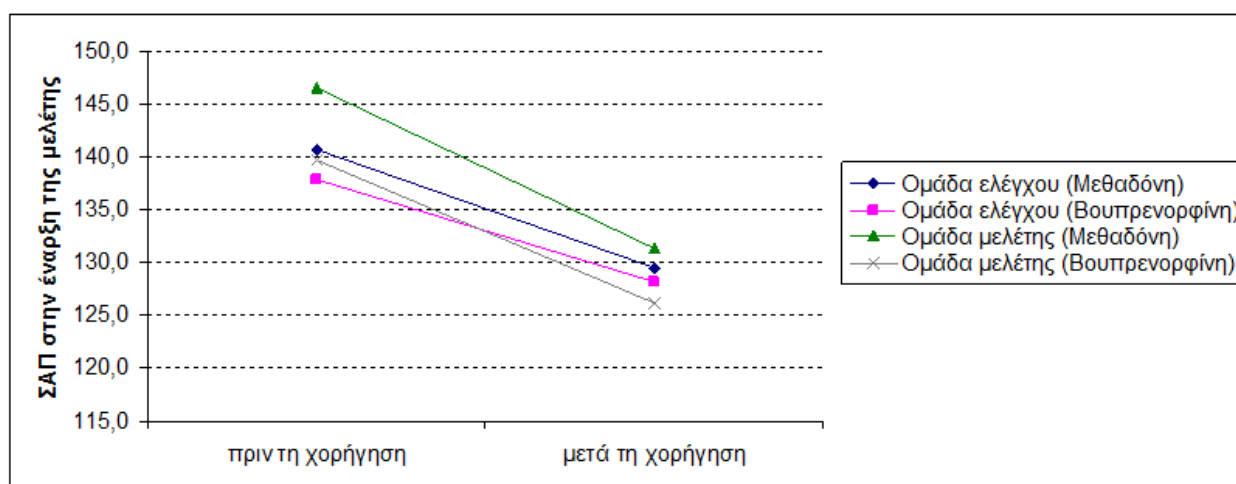
Πίνακας 14: Μεταβολές ΣΑΠ

ΣΑΠ	πριν τη χορήγηση		μετά τη χορήγηση		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
<i>έναρξη μελέτης</i>					
Σύνολο δείγματος	140,9	12,3	128,8	9,9	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	140,7	13,2	129,5	11,0	<b>&lt;0,001</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	137,9	8,6	128,1	8,2	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	146,5	14,3	131,4	10,7	<b>&lt;0,001</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	139,6	12,7	126,1	9,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>P ANOVA</b>	0,178		0,461		
<i>6 μήνες</i>					
Σύνολο δείγματος	141,9	9,6	131,0	11,9	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-*
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-*
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	150,1	8,5	139,9	7,8	<b>0,006</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	136,4	4,2	123,5	8,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>P ANOVA</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		

Στην ομάδα μελέτης, υπήρξε σημαντική μείωση στην ΣΑΠ των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,245$ ). Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη ΣΑΠ των συμμετεχόντων ούτε πριν αλλά ούτε και μετά τη χορήγηση μεταξύ των ομάδων.

Στους 6 μήνες, υπήρξε σημαντική μείωση στην ΣΑΠ των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,320$ ). Επίσης, τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη στην αρχή της μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερη ΣΑΠ σε σύγκριση με τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν βουπρενορφίνη στην αρχή της μελέτης.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή της ΣΑΠ των συμμετεχόντων στην έναρξη της μελέτης ξεχωριστά για κάθε ομάδα.



Γράφημα 6: Μεταβολές ΣΑΠ ανά ομάδα

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μεταβολές της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στην έναρξη της μελέτης και στους 6 μήνες τόσο στο σύνολο των συμμετεχόντων όσο και ανάλογα με την ομάδα που ανήκαν.

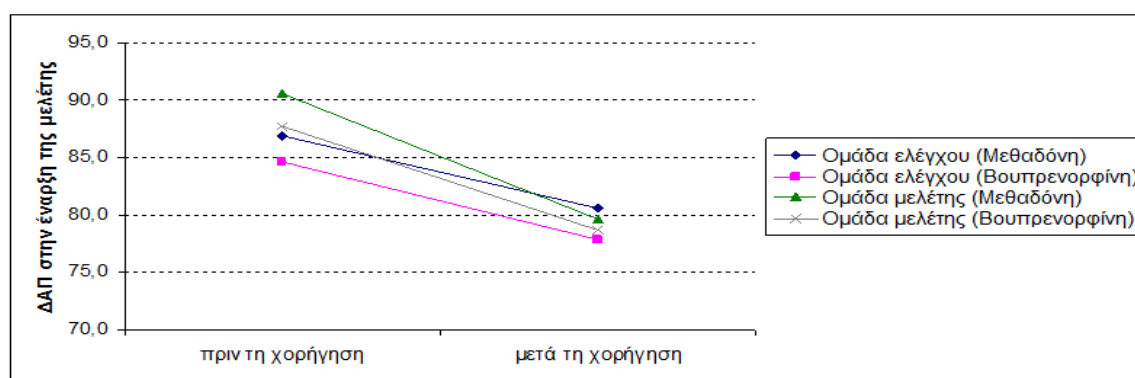
Πίνακας 15: Μεταβολές ΔΑΠ

ΔΑΠ	πριν τη χορήγηση		μετά τη χορήγηση		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
<b>έναρξη μελέτης</b>					
Σύνολο δείγματος	87,2	7,0	79,3	6,3	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	86,9	7,1	80,6	7,1	<b>&lt;0,001</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	84,6	6,5	77,8	4,9	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	90,6	7,5	79,6	6,5	<b>&lt;0,001</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	87,7	6,1	78,7	6,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>P ANOVA</b>	0,065		0,211		
<b>6 μήνες</b>					
Σύνολο δείγματος	87,0	4,8	81,8	5,6	<b>&lt;0,001</b>
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	89,7	3,6	84,9	5,6	<b>0,048</b>
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	85,2	5,1	78,9	4,2	<b>0,001</b>
<b>P ANOVA</b>	0,131		<b>0,027</b>		

Στην ομάδα μελέτης, υπήρξε σημαντική μείωση στη ΔΑΠ των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,152$ ). Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στη ΔΑΠ των συμμετεχόντων ούτε πριν αλλά ούτε και μετά τη χορήγηση μεταξύ των ομάδων. Στους 6 μήνες, υπήρξε σημαντική μείωση στη ΔΑΠ των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα

ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,519$ ). Επίσης, μετά τη χορήγηση τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη στην αρχή της μελέτης είχαν σημαντικά υψηλότερη ΔΑΠ σε σύγκριση με τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν βουπρενορφίνη στην αρχή της μελέτης.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή της ΔΑΠ των συμμετεχόντων στην έναρξη της μελέτης ξεχωριστά για κάθε ομάδα.



Γράφημα 7: Μεταβολές ΔΑΠ ανά ομάδα

## Σφύξεις

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι μεταβολές των σφύξεων στην έναρξη της μελέτης και στους 6 μήνες τόσο στο σύνολο των συμμετεχόντων όσο και ανάλογα με την ομάδα που ανήκαν.

Πίνακας 16: Μεταβολές των σφύξεων

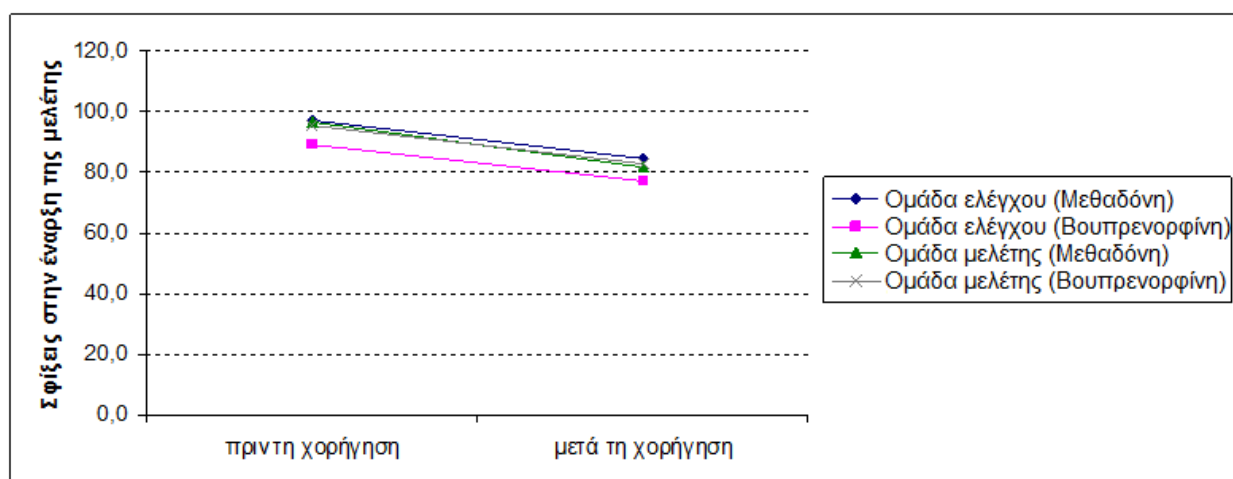
Σφύξεις	πριν τη χορήγηση		μετά τη χορήγηση		P Paired t-test
	Μέση τιμή	SD	Μέση τιμή	SD	
<b>έναρξη μελέτης</b>					
Σύνολο δείγματος	94,7	10,1	81,5	7,9	<0,001
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	97,2	9,9	84,6	6,7	<0,001
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	89,1	9,6	76,9	9,3	<0,001
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	96,8	8,6	81,8	6,5	<0,001
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	95,5	10,0	82,6	6,5	<0,001
<b>P ANOVA</b>	<b>0,011</b>		<b>0,004</b>		
<b>6 μήνες</b>					
Σύνολο δείγματος	93,7	7,8	81,4	6,3	<0,001
Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-
Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)	-	-	-	-	-
Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)	99,1	6,0	85,6	5,5	<0,001
Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)	91,5	7,0	78,1	5,3	<0,001
<b>P ANOVA</b>	<b>0,020</b>		<b>0,027</b>		

Στην έναρξη της μελέτης, υπήρξε σημαντική μείωση στις σφύξεις των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,768$ ). Επίσης, βρέθηκε σημαντική διαφορά στις σφύξεις των συμμετεχόντων πριν και μετά τη χορήγηση μεταξύ των ομάδων.

Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου τα άτομα που λάμβαναν μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου) είχαν σημαντικά περισσότερες σφύξεις σε σύγκριση με τα άτομα που έπαιρναν βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου) ( $p=0,010$ ). Όμοια, μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τα άτομα που λάμβαναν μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου) είχαν σημαντικά περισσότερες σφύξεις σε σύγκριση με τα άτομα που έπαιρναν βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου) ( $p=0,002$ ).

Στους 6 μήνες, υπήρξε σημαντική μείωση στις σφύξεις των συμμετεχόντων μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και σε κάθε ομάδα ξεχωριστά, χωρίς όμως να διαφέρει σημαντικά ο βαθμός μείωσης μεταξύ των ομάδων ( $p=0,116$ ). Επίσης, τόσο πριν όσο και μετά τη χορήγηση τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν μεθαδόνη (ομάδα μελέτης) είχαν σημαντικά περισσότερες σφύξεις σε σύγκριση με τα άτομα που ξεκίνησαν να παίρνουν βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης).

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται η μεταβολή των σφύξεων των συμμετεχόντων στην έναρξη της μελέτης ξεχωριστά για κάθε ομάδα.



Γράφημα 8: Μεταβολές σφύξεων ανά ομάδα

## Αιματολογικές μετρήσεις

### Ομάδα ελέγχου (> 6 μήνες σε πρόγραμμα υποκατάστασης)

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις διάφορες μετρήσεις στο αίμα των συμμετεχόντων που ελάμβαναν τα υποκατάστατα (ομάδα ελέγχου), πριν και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου.

Πίνακας 17: Μετρήσεις αιματολογικών παραγόντων (ομάδα ελέγχου)

	Μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)		P paired t-test	Βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)		P paired t-test
	Πριν τη χορήγηση	Μετά τη χορήγηση		Πριν τη χορήγηση	Μετά τη χορήγηση	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<b>Cortisol</b>	1086,11±514,48	818,83±363,35	<b>0,037</b>	1678,43±1549,71	769,81±336,89	0,150
<b>Serotonin</b>	161,89±194,63	147,49±140,7	0,619	168,36±103,41	190±118,01	0,268
<b>EGF</b>	192,89±117,52	140,33±98,72	<b>&lt;0,001</b>	299,89±118,49	230,09±132,39	0,239
<b>FGF-2</b>	86,89±64,05	60,39±45,47	<b>0,006</b>	52,85±53,67	42,54±48,67	<b>0,045</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	47,89±135,14	16,67±28,53	0,250	24,37±33,74	15,29±16,84	0,283
<b>IFNa2</b>	14,2±25,77	9,7±20,22	<b>0,021</b>	59,38±154,67	52,3±142,23	0,170
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	0,18±0,45	0,13±0,4	<b>0,018</b>	0,04±0,05	0,03±0,04	0,081
<b>IL-1a</b>	0±0	22,48±103,03	0,329	0±0	14,56±41,19	0,351
<b>IL-5</b>	0,52±0,33	0,6±0,65	0,521	2,52±3,85	1,46±1,18	0,441
<b>IL-8</b>	26,35±25,48	18,17±11,92	<b>0,030</b>	20,17±14,95	13,01±10,22	0,099
<b>IL-10</b>	1,95±3,52	0,82±2,18	<b>0,041</b>	3,47±7,52	2,83±6,92	0,083
<b>MCP-1</b>	909,83±613,49	817,12±498,83	0,324	808,27±313,98	592,59±102,35	0,054
<b>TGF-a</b>	8,25±12,64	10,13±12,91	0,455	10,56±16,74	8,53±15,87	0,174

Στους συμμετέχοντες με μεθαδόνη, οι τιμές των Cortisol, EGF, FGF-2, IFNa2, IL-1 $\beta$ , IL-8 και IL-10 ήταν σημαντικά μειωμένες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν. Στους συμμετέχοντες με βουπρενορφίνη, οι τιμές του FGF-2 ήταν σημαντικά μειωμένες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν.



Ομάδα μελέτης (< 6 μήνες σε πρόγραμμα υποκατάστασης)

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις διάφορες μετρήσεις στο αίμα των συμμετεχόντων που έλαβαν τα υποκατάστατα κατά την εισαγωγή στο πρόγραμμα μετά το διάστημα σταθεροποίησης (εισαγωγή), πριν και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου (ομάδα μελέτης).

Πίνακας 18: Μετρήσεις αιματολογικών παραγόντων (ομάδα μελέτης)

	Μεθαδόνη (κατά την εισαγωγή)		P paired t-test	Βουπρενορφίνη (κατά την εισαγωγή)		P paired t-test
	Πριν τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)	Μετά τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)		Πριν τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)	Μετά τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<b>Cortisol</b>	872,42±284,63	736,26±248,82	<b>0,046</b>	773,29±517,5	719,09±354,37	0,753
<b>Serotonin</b>	250,22±160,29	219,68±137,87	0,432	134,14±107,83	160,29±155,54	0,321
<b>EGF</b>	217,23±83,25	146,78±67,41	<b>0,009</b>	291,54±164,84	136,78±55,12	<b>0,001</b>
<b>FGF-2</b>	120,4±143,42	87,79±79,76	0,139	111,64±79,18	82,84±74,76	<b>0,001</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	15,11±15,55	12,35±18,65	0,412	39,95±100,02	16,53±35,46	0,199
<b>IFN<math>\alpha</math>2</b>	144,89±250,71	98,83±174,58	0,081	30,91±47,17	19,23±41,14	<b>0,031</b>
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	8,73±28,6	5,32±17,15	0,325	0,37±1,05	0,31±1,13	0,407
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	26,57±92,03	0±0	0,339	51,8±136,21	19,05±71,29	0,173
<b>IL-5</b>	0,82±1,86	0,51±1,03	0,241	0,83±0,73	0,51±0,37	0,069
<b>IL-8</b>	33,46±47,4	15,93±24,84	0,132	20,67±22,95	11,82±18,25	<b>0,005</b>
<b>IL-10</b>	3,41±7,39	0,5±1,18	0,197	2,24±4,08	1,09±3,68	<b>0,033</b>
<b>MCP-1</b>	690,54±301,33	599,93±268,06	0,124	620,3±428,82	446,31±264,41	<b>0,032</b>
<b>TGF-<math>\alpha</math></b>	16,35±22,22	8,09±19,17	<b>0,043</b>	19,12±22,96	7,5±11,33	0,090

Στους θεραπευόμενους με μεθαδόνη, οι τιμές των Cortisol, EGF και TGF- $\alpha$  ήταν σημαντικά μειωμένες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν, κατά την έναρξη της μελέτης. Στους συμμετέχοντες με βουπρενορφίνη, οι τιμές των EGF, FGF-2, IFN $\alpha$ 2, IL-8, IL-10 και MCP-1 ήταν σημαντικά μειωμένες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν, κατά την έναρξη της μελέτης.

Ομάδα μελέτης (> 6 μήνες μετά την εισαγωγή)

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις αιματολογικές μετρήσεις στην ομάδα μελέτης πριν και μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου (> 6 μήνες μετά την εισαγωγή).

Πίνακας 19: Μετρήσεις αιματολογικών παραγόντων > 6 μήνες (ομάδα μελέτης)

	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test
	Πριν τη χορήγηση (>6 μήνες)	Μετά τη χορήγηση (>6 μήνες)		Πριν τη χορήγηση (>6 μήνες)	Μετά τη χορήγηση (>6 μήνες)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<b>Cortisol</b>	872,34±344,7	621,61±187,61	<b>0,022</b>	833,7±479,83	599,18±333,97	<b>0,048</b>
<b>Serotonin</b>	183,11±88,81	163,25±54,88	0,467	107,45±87,93	108,65±69,71	0,928
<b>EGF</b>	260,37±143,93	175,78±92,12	<b>0,004</b>	265,67±130,5	184,6±86,65	<b>0,001</b>
<b>FGF-2</b>	109,23±137,14	56,73±47,26	0,169	92,64±68,75	69,98±51,81	<b>0,043</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	13,25±17,54	12,04±22,46	0,624	9,22±13,12	9,3±13,54	0,961
<b>IFN<math>\alpha</math>2</b>	133,66±245,57	88,87±158,36	0,151	49,34±88,24	28,3±49,65	0,144
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	9,53±28,01	4,69±13,67	0,315	0,03±0,06	0,62±2,12	0,343
<b>IL-1a</b>	25,91±81,93	8,55±27,03	0,343	13,99±48,46	3,66±12,67	0,339
<b>IL-5</b>	0,24±0,26	0,14±0,19	<b>0,006</b>	0,81±0,84	0,71±0,64	0,315
<b>IL-8</b>	498,09±350,5	104,44±109,83	<b>0,003</b>	164,03±146,5	44,22±28,59	<b>0,006</b>
<b>IL-10</b>	2,01±2,58	0,79±1,47	<b>0,028</b>	1,86±5,9	1,63±5,65	0,164
<b>MCP-1</b>	784,16±433,13	640,58±304,74	0,124	490,98±268,92	507,81±345,29	0,819
<b>TGF-a</b>	30,1±19,08	16,9±19,41	<b>0,004</b>	9,48±13,41	11,74±13,11	0,524

Οι θεραπευόμενοι που λάμβαναν μεθαδόνη εμφάνισαν σημαντικά μειωμένες τιμές στις παραμέτρους Cortisol, EGF, IL-5, IL-8, IL-10 και TGF-a μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν, μετά τους 6 μήνες από την εισαγωγή τους. Ανάλογες μετρήσεις εμφάνισαν και οι θεραπευόμενοι με βουπρενορφίνη, όπου οι τιμές των Cortisol, EGF, FGF-2 και IL-8 ήταν σημαντικά μειωμένες μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου συγκριτικά με πριν, μετά τους 6 μήνες από την εισαγωγή τους.

### Συγκρίσεις στην ομάδα μελέτης

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις αιματολογικές μετρήσεις της ομάδας μελέτης, τόσο κατά την εισαγωγή όσο και 6 μήνες μετά (πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου).

Πίνακας 20: Σύγκριση αιματολογικών παραγόντων πριν τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)

	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test
	Πριν τη χορήγηση (εισαγωγή)	Πριν τη χορήγηση (6 μήνες μετά)		Πριν τη χορήγηση (εισαγωγή)	Πριν τη χορήγηση (6 μήνες μετά)	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<b>Cortisol</b>	805,18±262,26	872,34±344,7	0,577	735,26±551,36	833,7±479,83	0,636
<b>Serotonin</b>	268,34±166,17	183,11±88,81	0,129	115,63±86,05	107,45±87,93	0,513
<b>EGF</b>	210,75±90,84	260,37±143,93	0,342	293,19±175,05	265,67±130,5	0,559
<b>FGF-2</b>	124,89±157,45	109,23±137,14	0,127	119,33±81,34	92,64±68,75	<b>0,020</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	16,21±16,34	13,25±17,54	0,559	40,09±107,57	9,22±13,12	0,285
<b>IFN<math>\alpha</math>2</b>	164,34±272,26	133,66±245,57	0,142	35,71±49,54	49,34±88,24	0,293
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	10,48±31,3	9,53±28,01	0,387	0,36±1,13	0,03±0,06	0,314
<b>IL-1a</b>	31,88±100,81	25,91±81,93	0,343	60,43±146,14	13,99±48,46	0,166
<b>IL-5</b>	0,89±2,04	0,24±0,26	0,302	0,87±0,75	0,81±0,84	0,565
<b>IL-8</b>	35,45±50,96	498,09±350,5	<b>0,003</b>	18,36±23,4	164,03±146,5	<b>0,002</b>
<b>IL-10</b>	3,58±8,16	2,01±2,58	0,583	2,21±4,43	1,86±5,9	0,884
<b>MCP-1</b>	736,41±315,68	851,9±399,29	0,240	629,97±465,37	490,98±268,92	0,255
<b>TGF-a</b>	14,1±23,86	30,1±19,08	0,056	19,65±23,97	9,48±13,41	0,089

Στους συμμετέχοντες με μεθαδόνη της ομάδας μελέτης, οι τιμές της IL-8 πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου ήταν σημαντικά αυξημένες στους 6 μήνες μετά σε σχέση με τις τιμές κατά την εισαγωγή τους.

Στους συμμετέχοντες της ομάδας μελέτης που λάμβαναν βουπρενορφίνη, οι τιμές της FGF-2 πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου ήταν σημαντικά μειωμένες στους 6 μήνες μετά συγκριτικά με τις τιμές κατά την εισαγωγή. Επίσης, οι τιμές της IL-8 πριν

τη χορήγηση του υποκατάστατου ήταν σημαντικά αυξημένες στους 6 μήνες μετά σε σύγκριση με το αποτέλεσμα κατά την εισαγωγή.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις αιματολογικές μετρήσεις της ομάδα μελέτης, κατά την εισαγωγή και 6 μήνες μετά ύστερα από τη χορήγηση του υποκατάστατου.

Πίνακας 21: Σύγκριση αιματολογικών παραγόντων μετά τη χορήγηση (ομάδα μελέτης)

	Μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test	Βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)		P paired t-test
	Μετά τη χορήγηση (εισαγωγή)	Μετά τη χορήγηση (6 μήνες μετά)		Μετά τη χορήγηση (εισαγωγή)	Μετά τη χορήγηση (6 μήνες μετά )	
	Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD		Μέση τιμή±SD	Μέση τιμή±SD	
<b>Cortisol</b>	697,32±225,66	621,61±187,61	0,391	681,58±370,14	599,18±333,97	0,639
<b>Serotonin</b>	218,29±134,51	163,25±54,88	0,274	121,43±57,46	108,65±69,71	0,182
<b>EGF</b>	158,43±55,72	176,79±97,65	0,697	129,21±55,92	184,6±86,65	<b>0,018</b>
<b>FGF-2</b>	88,63±87,24	56,73±47,26	0,106	89,4±78,29	69,98±51,81	0,123
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	13,04±20,11	12,04±22,46	0,753	16,29±38,41	9,3±13,54	0,401
<b>IFN<math>\alpha</math>2</b>	112,3±189,77	88,87±158,36	0,094	22,34±43,89	28,3±49,65	0,554
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	6,38±18,76	4,69±13,67	0,322	0,36±1,22	0,62±2,12	0,338
<b>IL-1a</b>	0±0	8,55±27,03	0,343	22,23±77,01	3,66±12,67	0,339
<b>IL-5</b>	0,56±1,13	0,14±0,19	0,220	0,53±0,36	0,71±0,64	0,209
<b>IL-8</b>	18,33±26,69	104,44±109,83	<b>0,043</b>	11,58±19,82	44,22±28,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-10</b>	0,6±1,28	0,79±1,47	0,146	1,27±3,96	1,63±5,65	0,864
<b>MCP-1</b>	647,81±274,81	685,58±285,81	0,707	461,93±283,06	507,81±345,29	0,404
<b>TGF-a</b>	9,7±20,77	16,9±19,41	0,245	8,75±11,82	11,74±13,11	0,599

Στους θεραπευόμενους που λάμβαναν μεθαδόνη, οι τιμές της IL-8 μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου ήταν σημαντικά αυξημένες στους 6 μήνες μετά την εισαγωγή στο πρόγραμμα συγκριτικά με τις αρχικές τους μετρήσεις κατά την εισαγωγή. Ανάλογες μετρήσεις και στους συμμετέχοντες που λάμβαναν βουπρενορφίνη, οι τιμές των EGF και IL-8 μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου

ήταν σημαντικά αυξημένες στους 6 μήνες μετά την εισαγωγή συγκριτικά με τις μετρήσεις κατά την εισαγωγή τους.

#### Σύγκριση ομάδας ελέγχου με ομάδα μελέτης

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται οι τιμές στις αιματολογικές μετρήσεις των συμμετεχόντων ξεχωριστά για κάθε ομάδα, πριν τη χορήγηση του υποκατάστατου.

Πίνακας 22: Σύγκριση αιματολογικών παραγόντων σε σχέση με τις ομάδες πριν τη χορήγηση

Πριν τη χορήγηση	Μεθαδόνη			Βουπρενορφίνη		
	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα μελέτης	P Student's t-test	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα μελέτης	P Student's t-test
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)		Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	
<b>Cortisol</b>	1086,11 (514,48)	872,34 (344,7)	0,245	1678,43 (1549,71)	833,7 (479,83)	0,091
<b>Serotonin</b>	161,89 (194,63)	183,11 (88,81)	0,746	168,36 (103,41)	107,45 (87,93)	0,181
<b>EGF</b>	192,89 (117,52)	260,37 (143,93)	0,175	299,89 (118,49)	265,67 (130,5)	0,559
<b>FGF-2</b>	86,89 (64,05)	109,23 (137,14)	0,537	52,85 (53,67)	92,64 (68,75)	0,185
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	47,89 (135,14)	13,25 (17,54)	0,430	24,37 (33,74)	9,22 (13,12)	0,173
<b>IFNa2</b>	14,2 (25,77)	133,66 (245,57)	<b>0,033</b>	59,38 (154,67)	49,34 (88,24)	0,855
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	0,18 (0,45)	9,53 (28,01)	0,130	0,04 (0,05)	0,03 (0,06)	0,710
<b>IL-1a</b>	0 (0)	25,91 (81,93)	0,150	0 (0)	13,99 (48,46)	0,429
<b>IL-5</b>	0,52 (0,33)	0,24 (0,26)	<b>0,023</b>	2,52 (3,85)	0,81 (0,84)	0,150
<b>IL-8</b>	26,35 (25,48)	498,09 (350,5)	<b>&lt;0,001</b>	20,17 (14,95)	164,03 (146,5)	<b>0,013</b>
<b>IL-10</b>	1,95 (3,52)	2,01 (2,58)	0,960	3,47 (7,52)	1,86 (5,9)	0,598
<b>MCP-1</b>	909,83 (613,49)	784,16 (433,13)	0,566	808,27 (313,98)	490,98 (268,92)	<b>0,026</b>
<b>TGF-a</b>	8,25 (12,64)	30,1 (19,08)	<b>0,001</b>	10,56 (16,74)	9,48 (13,41)	0,875

*Πριν τη χορήγηση της μεθαδόνης, οι τιμές των IFN $\alpha$ 2, IL-8 και TGF- $\alpha$  ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα μελέτης. Αντίθετα, οι τιμές της IL-5 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ελέγχου.*

*Πριν τη χορήγηση της βουπρενορφίνης, οι τιμές της IL-8 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα μελέτης. Αντίθετα, οι τιμές της MCP-1 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ελέγχου.*

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές στις διάφορες μετρήσεις στο αίμα των συμμετεχόντων ξεχωριστά για κάθε ομάδα, μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου.

Πίνακας 23: Σύγκριση αιματολογικών παραγόντων σε σχέση με τις ομάδες μετά τη χορήγηση

Μετά τη χορήγηση	Μεθαδόνη			Βουπρενορφίνη		
	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα μελέτης	P Student's t-test	Ομάδα ελέγχου	Ομάδα μελέτης	P Student's t-test
	Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)		Μέση τιμή (SD)	Μέση τιμή (SD)	
<b>Cortisol</b>	818,83 (363,35)	621,61 (187,61)	0,119	769,81 (336,89)	599,18 (333,97)	0,279
<b>Serotonin</b>	147,49 (140,7)	163,25 (54,88)	0,737	190 (118,01)	108,65 (69,71)	0,066
<b>EGF</b>	140,33 (98,72)	175,78 (92,12)	0,348	230,09 (132,39)	184,6 (86,65)	0,363
<b>FGF-2</b>	60,39 (45,47)	56,73 (47,26)	0,838	42,54 (48,67)	69,98 (51,81)	0,250
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	16,67 (28,53)	12,04 (22,46)	0,656	15,29 (16,84)	9,3 (13,54)	0,390
<b>IFNa2</b>	9,7 (20,22)	88,87 (158,36)	<b>0,029</b>	52,3 (142,23)	28,3 (49,65)	0,594
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	0,13 (0,4)	4,69 (13,67)	0,130	0,03 (0,04)	0,62 (2,12)	0,445
<b>IL-1a</b>	22,48 (103,03)	8,55 (27,03)	0,679	14,56 (41,19)	3,66 (12,67)	0,397
<b>IL-5</b>	0,6 (0,65)	0,14 (0,19)	<b>0,039</b>	1,46 (1,18)	0,71 (0,64)	0,081
<b>IL-8</b>	18,17 (11,92)	104,44 (109,83)	<b>0,001</b>	13,01 (10,22)	44,22 (28,59)	<b>0,009</b>
<b>IL-10</b>	0,82 (2,18)	0,79 (1,47)	0,970	2,83 (6,92)	1,63 (5,65)	0,675
<b>MCP-1</b>	817,12 (498,83)	640,58 (304,74)	0,313	592,59 (102,35)	507,81 (345,29)	0,512
<b>TGF-a</b>	10,13 (12,91)	16,9 (19,41)	0,256	8,53 (15,87)	11,74 (13,11)	0,628

Μετά τη χορήγηση της μεθαδόνης, οι τιμές των IFNa2 και IL-8 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα μελέτης. Αντίθετα, οι τιμές της IL-5 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα ελέγχου.

Μετά τη χορήγηση της βουπρενορφίνης, οι τιμές της IL-8 ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα μελέτης.

Συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων του Ε.Ε.Λ.Η. και των μεταβολών των αιματολογικών εξετάσεων.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων του ερωτηματολογίου λήψης ηρωίνης και των μεταβολών των αιματολογικών εξετάσεων για τα άτομα που έπαιρναν **μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου)**. Οι μεταβολές έχουν υπολογιστεί κατά την έναρξη και αφορούν πριν και μετά τη λήψη του υποκατάστατου.

Πίνακας 24: Συσχέτιση ΕΕΛΗ και αιματολογικών παραγόντων (μεθαδόνη/ομάδα ελέγχου)

Μεταβολές:		Μεταβολές:				
		Επιθυμία χρήσης ηρωίνης	Πρόθεση για χρήση ηρωίνης	Αναμονή θετικής έκβασης	Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας
<b>Cortisol</b>	r	-0,50	-0,52	-0,25	-0,15	-0,18
	P	<b>0,017</b>	<b>0,015</b>	0,303	0,527	0,457
<b>Serotonin</b>	r	-0,14	-0,08	-0,15	-0,10	-0,27
	P	0,561	0,739	0,552	0,672	0,258
<b>EGF</b>	r	0,01	0,03	0,27	0,57	-0,11
	P	0,983	0,904	0,256	<b>0,004</b>	0,648
<b>FGF</b>	r	0,24	0,20	0,13	0,56	-0,02
	P	0,298	0,397	0,591	<b>0,013</b>	0,934
<b>IFNγ</b>	r	0,49	0,27	0,17	0,62	0,04
	P	<b>0,028</b>	0,257	0,484	<b>0,004</b>	0,854
<b>IFNa</b>	r	-0,07	-0,15	0,12	0,17	-0,23
	P	0,755	0,526	0,639	0,495	0,333
<b>IL1b</b>	r	-0,05	-0,08	0,08	0,11	0,53
	P	0,835	0,750	0,736	0,645	<b>0,018</b>
<b>IL1a</b>	r	0,07	0,13	-0,02	0,00	-0,05
	P	0,765	0,589	0,938	0,986	0,838
<b>IL5</b>	r	0,02	0,07	0,00	-0,15	0,12
	P	0,924	0,778	0,993	0,548	0,608
<b>IL8</b>	r	0,25	0,29	0,31	0,47	-0,25
	P	0,280	0,215	0,203	<b>0,043</b>	0,297
<b>IL10</b>	r	0,20	0,15	0,08	0,10	-0,04
	P	0,397	0,536	0,734	0,694	0,862
<b>MCP1</b>	r	0,18	0,27	0,56	-0,16	-0,14
	P	0,435	0,246	<b>0,013</b>	0,511	0,556
<b>TGFa</b>	r	0,12	0,25	0,21	0,14	0,11
	P	0,610	0,296	0,386	0,555	0,632

Μεγαλύτερη μείωση στα FGF, IFNγ και IL8 σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση στη διάσταση «Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία». Επίσης, μεγαλύτερη



μείωση στο MCP1 σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση στη διάσταση «Αναμονή θετικής έκβασης». Ακόμα η μεταβολή στην IL1b συσχετίστηκε θετικά με τη μεταβολή στη διάσταση έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας, ενώ η μεταβολή στην IFN $\gamma$  συσχετίστηκε θετικά με τη μεταβολή στη διάσταση Επιθυμία χρήσης ηρωίνης. Επιπλέον, η μεταβολή στην κορτιζόλη συσχετίστηκε με τις μεταβολές στις διαστάσεις Επιθυμία χρήσης ηρωίνης και Πρόθεση για χρήση ηρωίνης. Ακόμα, η μεταβολή του EGF συσχετίζεται με τις μεταβολές στη διάσταση Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων του ερωτηματολογίου λήψης ηρωίνης και των μεταβολών των αιματολογικών εξετάσεων για τα άτομα που έπαιρναν *βουπρενορφίνη (ομάδα ελέγχου)*. Οι μεταβολές έχουν υπολογιστεί κατά την έναρξη της μελέτης και αφορούν πριν και μετά τη λήψη του υποκατάστατου.

Πίνακας 25: Συσχέτιση ΕΕΛΗ και αιματολογικών παραγόντων (βουπρενορφίνη/ομάδα ελέγχου)

Μεταβολές:		Μεταβολές:				
		Επιθυμία χρήσης ηρωίνης	Πρόθεση για χρήση ηρωίνης	Αναμονή θετικής έκβασης	Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας
<b>Cortisol</b>	r	-0,74	-0,76	-0,05	-0,07	0,04
	P	<b>0,041</b>	<b>0,045</b>	0,918	0,869	0,930
<b>Serotonin</b>	r	-0,13	-0,05	-0,19	-0,14	-0,21
	P	0,788	0,911	0,758	0,764	0,656
<b>EGF</b>	r	-0,16	-0,02	-0,01	-0,42	0,15
	P	0,699	0,955	0,983	0,305	0,731
<b>FGF</b>	r	-0,19	-0,14	-0,13	-0,29	-0,05
	P	0,656	0,748	0,804	0,491	0,910
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	r	0,82	0,53	0,91	0,69	0,57
	P	<b>0,013</b>	0,174	<b>0,012</b>	<b>0,049</b>	0,143
<b>IFNa</b>	r	-0,29	-0,38	-0,34	-0,20	-0,16
	P	0,492	0,351	0,516	0,640	0,697
<b>IL1b</b>	r	-0,30	-0,10	-0,23	-0,72	-0,08
	P	0,465	0,805	0,667	<b>0,046</b>	0,848
<b>IL1a</b>	r	0,11	0,30	0,17	0,19	0,18
	P	0,802	0,466	0,752	0,652	0,674
<b>IL5</b>	r	0,36	-0,22	0,33	0,31	0,03
	P	0,385	0,598	0,523	0,459	0,944
<b>IL8</b>	r	0,55	0,10	0,57	0,63	0,06
	P	0,158	0,822	0,235	0,094	0,890
<b>IL10</b>	r	0,81	0,29	0,95	0,61	0,45
	P	<b>0,015</b>	0,488	<b>0,004</b>	0,105	0,262
<b>MCP1</b>	r	0,11	0,39	0,28	-0,03	-0,18
	P	0,793	0,340	0,587	0,948	0,667
<b>TGFa</b>	r	-0,14	-0,22	-0,16	-0,11	0,02
	P	0,746	0,600	0,767	0,801	0,969

Μεγαλύτερη μείωση στα IFN $\gamma$  και IL10 σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση στη διάσταση «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης», στην διάσταση Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία και στη διάσταση «Αναμονή θετικής έκβασης». Αντίθετα, μεγαλύτερη μεταβολή στο IL1b σχετίζεται με μικρότερη μεταβολή στη διάσταση «Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία». Επίσης, η μεταβολή στην κορτιζόλη συσχετίστηκε με τις μεταβολές στις διαστάσεις Επιθυμία χρήσης ηρωίνης και Πρόθεση για χρήση ηρωίνης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων του ερωτηματολογίου λήψης ηρωίνης και των μεταβολών των αιματολογικών εξετάσεων για τα άτομα που πήραν **μεθαδόνη (ομάδα μελέτης)**. Οι μεταβολές έχουν υπολογιστεί από τη μέτρηση πριν τη λήψη του υποκατάστατου κατά την έναρξη μέχρι τη μέτρηση μετά τη λήψη του υποκατάστατου στους 6 μήνες.)

Πίνακας 26: Συσχέτιση ΕΕΛΗ και αιματολογικών παραγόντων (μεθαδόνη/ομάδα μελέτης)

Μεταβολές:		Μεταβολές:				
		Επιθυμία χρήσης ηρωίνης	Πρόθεση για χρήση ηρωίνης	Αναμονή θετικής έκβασης	Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας
<b>Cortisol</b>	r	-0,75	-0,75	-0,47	-0,23	-0,13
	P	<b>0,032</b>	<b>0,034</b>	0,207	0,626	0,742
<b>Serotonin</b>	r	0,23	0,22	-0,08	0,34	0,06
	P	0,580	0,594	0,829	0,457	0,869
<b>EGF</b>	r	0,03	0,31	0,55	0,36	0,32
	P	0,948	0,458	0,127	0,422	0,396
<b>FGF</b>	r	-0,49	-0,27	-0,01	0,25	-0,12
	P	0,215	0,511	0,982	0,596	0,751
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	r	-0,05	0,05	-0,16	-0,71	-0,70
	P	0,914	0,900	0,673	<b>0,042</b>	<b>0,043</b>
<b>IFNa</b>	r	-0,80	-0,45	-0,08	0,17	-0,05
	P	<b>0,017</b>	0,263	0,841	0,709	0,890
<b>IL1b</b>	r	-0,02	-0,03	-0,12	-0,13	-0,09
	P	0,962	0,951	0,760	0,780	0,812
<b>IL1a</b>	r	0,02	-0,01	0,12	-0,68	-0,12
	P	0,961	0,989	0,750	0,093	0,751
<b>IL5</b>	r	-0,47	-0,50	-0,56	-0,40	0,35
	P	0,245	0,209	0,113	0,380	0,357
<b>IL8</b>	r	-0,37	-0,29	-0,09	-0,23	0,06
	P	0,367	0,486	0,827	0,622	0,882
<b>IL10</b>	r	-0,01	-0,04	0,10	-0,68	-0,16
	P	0,985	0,926	0,800	0,094	0,674
<b>MCP1</b>	r	-0,47	-0,64	-0,38	-0,44	0,13
	P	0,290	0,124	0,357	0,377	0,765
<b>TGFa</b>	r	-0,21	-0,18	0,10	-0,35	0,06
	P	0,620	0,673	0,800	0,446	0,887

Μεγαλύτερη μείωση στην κορτιζόλη σχετίζεται με μικρότερη μείωση στη διάσταση «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» και στη διάσταση «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης». Οι μεταβολές στην IFN $\gamma$  συσχετίστηκαν με αντίστοιχες μεταβολές στις διαστάσεις Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία και Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας, ενώ οι μεταβολές στην IFN $\alpha$  συσχετίστηκαν με αντίστοιχες μεταβολές στη διάσταση Επιθυμία χρήσης ηρωίνης.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι συντελεστές συσχέτισης του Pearson μεταξύ των μεταβολών των διαστάσεων του ερωτηματολογίου λήψης ηρωίνης και των μεταβολών των αιματολογικών εξετάσεων για τα άτομα που πήραν **βουπρενορφίνη (ομάδα μελέτης)**. Οι μεταβολές έχουν υπολογιστεί από τη μέτρηση πριν τη λήψη του υποκατάστατου κατά την έναρξη μέχρι τη μέτρηση μετά τη λήψη του υποκατάστατου στους 6 μήνες.)

Πίνακας 27: Συσχέτιση ΕΕΛΗ και αιματολογικών παραγόντων (βουπρενορφίνη/ομάδα μελέτης)

Μεταβολές:		Μεταβολές:				
		Επιθυμία χρήσης ηρωίνης	Πρόθεση για χρήση ηρωίνης	Αναμονή θετικής έκβασης	Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία	Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας
<b>Cortisol</b>	r	-0,61	-0,66	-0,29	0,29	0,01
	P	<b>0,037</b>	<b>0,041</b>	0,380	0,415	0,981
<b>Serotonin</b>	r	-0,32	-0,28	-0,37	-0,04	-0,08
	P	0,337	0,408	0,267	0,920	0,799
<b>EGF</b>	r	-0,14	-0,04	-0,05	0,36	0,09
	P	0,681	0,918	0,873	0,305	0,779
<b>FGF</b>	r	-0,05	-0,21	-0,19	0,08	0,15
	P	0,882	0,533	0,568	0,828	0,632
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	r	-0,22	-0,15	-0,22	0,01	-0,26
	P	0,508	0,668	0,520	0,984	0,420
<b>IFNa</b>	r	-0,18	0,02	0,03	-0,65	0,15
	P	0,588	0,955	0,926	<b>0,037</b>	0,652
<b>IL1b</b>	r	-0,12	0,06	-0,62	0,14	-0,13
	P	0,729	0,869	<b>0,045</b>	0,708	0,691
<b>IL1a</b>	r	0,00	-0,10	0,14	-0,11	0,01
	P	0,991	0,780	0,679	0,764	0,971
<b>IL5</b>	r	-0,01	-0,04	-0,13	-0,21	-0,22
	P	0,973	0,906	0,714	0,565	0,487
<b>IL8</b>	r	-0,60	-0,35	-0,68	-0,13	-0,22
	P	<b>0,045</b>	0,297	<b>0,011</b>	0,711	0,495
<b>IL10</b>	r	0,18	0,25	-0,02	-0,53	0,09
	P	0,596	0,459	0,952	0,114	0,770
<b>MCP1</b>	r	-0,82	-0,57	-0,68	-0,44	-0,47
	P	<b>0,002</b>	0,070	<b>0,022</b>	0,201	0,119
<b>TGFa</b>	r	-0,17	-0,02	0,02	0,07	-0,23
	P	0,620	0,945	0,953	0,840	0,463

Μεγαλύτερη μείωση στο MCP1 σχετίζεται με μικρότερη μείωση στη διάσταση «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» και στη διάσταση «Αναμονή θετικής έκβασης». Ακόμα, οι μεταβολές στην κορτιζόλη συσχετίζονται με αντίστοιχες μεταβολές στις διαστάσεις Επιθυμία χρήσης ηρωίνης και Πρόθεση για χρήση ηρωίνης. Επιπρόσθετα, οι μεταβολές στην IL1b συσχετίζονται με αντίστοιχες μεταβολές στη διάσταση Αναμονή θετικής έκβασης. Τέλος, οι μεταβολές στην IL8 συσχετίστηκαν με αντίστοιχες μεταβολές στις διαστάσεις Επιθυμία χρήσης ηρωίνης και Αναμονή θετικής έκβασης, ενώ οι μεταβολές στην IFN $\alpha$  συσχετίζονται με αντίστοιχες μεταβολές στη διάσταση Ανακούφιση από απόσυρση ή δυσφορία.

## Κεφάλαιο 7: Συζήτηση-Συμπεράσματα

Οι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες (διαταραχή διαπροσωπικών σχέσεων, θάνατος αγαπημένου προσώπου, απώλεια μέλους της οικογένειας, σοβαρά οικονομικά προβλήματα, ανεργία) προκαλούν νευροβιολογικές διαταραχές και κινητοποιούν τους προσαρμοστικούς μηχανισμούς του στρες για την αποκατάσταση της ομοιόστασης (Charmandari et al 2005, McEwen 2002). Επιπλέον, οι ψυχοδραστικές ουσίες λειτουργούν ως εκλυτικοί στρεσογόνοι παράγοντες κινητοποιώντας τους μηχανισμούς του στρες, οι οποίοι εκδηλώνονται με δύο δίοδους – ενεργοποιώντας από τη μια τον εκλυτικό παράγοντα CRF από τον υποθάλαμο επηρεάζοντας τον άξονα ΥΥΕ με απελευθέρωση κορτιζόλης και από την άλλη το νευρικό σύστημα μέσω του συμπαθο-αδρενεργικού συστήματος (Charmandari et al 2005).

Επίσης, ο παράγοντας CRF και οι κατεχολαμίνες (κυρίως η νοραδρεναλίνη και η ντοπαμίνη) εμπλέκονται στους ρυθμιστικούς μηχανισμούς της εγκεφαλικής ουσίας (συμπεριλαμβανομένου του επικλινή πυρήνα, του αμυγδαλοειδή πυρήνα και του προμετωπιαίου φλοιού) για την εκκίνηση των προσαρμοστικών μηχανισμών και τη διατήρηση της ομοιόστασης (Berridge 2007). Όσο μεγαλύτερης έντασης και διάρκειας είναι οι στρεσογόνοι παράγοντες τόσο μειώνεται η νευροβιολογική λειτουργία του λιμβικού συστήματος εκδηλώνοντας συμπεριφορικά και αντιληπτικά ελλείμματα (Armsten & Goldman-Rakic 1998, Li & Sinha 2008). Σύμφωνα με αυτό, τα ναρκωτικά, ως έντονης ισχύος στρεσογόνοι παράγοντες, εκκινούν τον νευροβιολογικό μηχανισμό μέσω της απελευθέρωσης ντοπαμίνης (μηχανισμός μάθησης και ανταμοιβής) και της διέγερσης του υποθαλάμου (Sinha 2008). Εν συνεχεία ενεργοποιείται ο CRF διεγείροντας τον άξονα ΥΥΕ προκαλώντας την



έκκριση της ACTH και ενεργοποίηση του φλοιού των επινεφριδίων για παραγωγή γλυκοκορτικοειδών/κορτιζόλης, ως απάντηση στο στρεσογόνο παράγοντα.

Παράλληλα με την ενεργοποίηση του άξονα διεγείρεται το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της σύνθεσης των κυτταροκινών, οι οποίες έχουν τη δυνατότητα να επιδρούν στην έκκριση γλυκοκορτικοειδών (Callewaere et al 2007) επιτείνοντας τη φλεγμονή με επακόλουθο την ενίσχυση του στρες και της αναζήτησης της ουσίας (craving/υποτροπή) για τη μεταβολή της αρνητικής ψυχοσυναισθηματικής κατάστασης σε ευχάριστο συναίσθημα (μηχανισμός ανταμοιβής) και τη μείωση των οργανικών διαταραχών από την έκκριση κορτιζόλης (Sinha 2008) και τη δράση των κυτταροκινών (Peterson et al 1998).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης φαίνεται να συμφωνούν με αυτό το θεωρητικό πλαίσιο. Τα επίπεδα κορτιζόλης μειώνονται σημαντικά και στις δύο ομάδες (ελέγχου και μελέτης) μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου. Το αποτέλεσμα αυτό ενισχύει την άποψη για την ενεργοποίηση του άξονα προς αναζήτηση της υποκατάστατης ουσίας και συμφωνεί με ανάλογες μελέτες για την ραγδαία πτώση των τιμών κορτιζόλης μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου (Walter et al 2008, Jaremko et al 2016, Bershad et al 2015). Εξαίρεση αποτελεί το εύρημα για τους θεραπευόμενους με βουπρενορφίνη και στις δύο ομάδες (ελέγχου – μελέτης στην εισαγωγή), όπου η κορτιζόλη δεν σημείωσε στατιστικά σημαντική φθίνουσα μεταβολή και αυτό μπορεί να εξηγηθεί, διότι η βουπρενορφίνη έχει μακρά διάρκεια δράσης >32 ώρες και είναι μερικός αγωνιστής των  $\mu$  υποδοχέων και ανταγωνιστής των  $\kappa$  υποδοχέων, οπότε εμποδίζει την εμφάνιση συμπτωμάτων στέρησης και αρνητικής διάθεσης με αποτέλεσμα να μην τίθεται επιτακτική η ανάγκη για αναζήτηση της ουσίας (Strain 2006). Αντίθετα η μεθαδόνη με διάρκεια δράσης 24 ωρών (Ear et al 2002) και ως πλήρης αγωνιστής των  $\mu$  υποδοχέων φαίνεται να

εμφανίζει στερητικά φαινόμενα (McCance-Katz et al 2010) λαμβάνοντας υπόψη και τη σύγκριση του ερωτηματολογίου E.Λ.Η. με τις αιματολογικές παραμέτρους όπου οι μετρήσεις της κορτιζόλης εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις παραμέτρους «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» και «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης». Στη σύγκριση του ΕΕΛΗ με τις αιματολογικές μετρήσεις και σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που χορηγείται βουπρενορφίνη, φαίνεται να υπάρχει και σ' αυτούς τους θεραπευόμενους στατιστική σημαντική συσχέτιση στις ίδιες ακριβώς παραμέτρους (επιθυμία χρήσης ηρωίνης – πρόθεση για χρήση ηρωίνης). Αν και η βουπρενορφίνη λόγω του χρόνου δράσης της δεν εμφανίζει στερητικά φαινόμενα, ωστόσο εξαιτίας της εκτεταμένης διάρκειας της, οι θεραπευόμενοι χορηγούνται ανά διήμερο και υπάρχει πιθανότητα να αναζητούν την ουσία (Nutt 2015).

Ανάλογο είναι και το εύρημα για την επίδραση της κορτιζόλης στην ομάδα μελέτης στους 6 μήνες μετά, όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική πτώση των επιπέδων. Το εύρημα αυτό είναι συναφές και στη σύγκριση ΕΕΛΗ και αιματολογικών δεικτών, όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κορτιζόλης και των δύο παραμέτρων «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» και «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης».

Η επίδραση της κορτιζόλης και εν γένει της ενεργοποίησης του άξονα φαίνεται και στο μακρό χρονικό διάστημα μετά από έξι μήνες στην ομάδα μελέτης, όπου υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση μετά τη χορήγηση των υποκαταστάτων αναδεικνύοντας το ρόλο που παίζει και στην επιθυμία τους για λήψη ουσίας (στατιστικά σημαντική συσχέτιση κορτιζόλης με «Επιθυμία χρήσης ηρωίνης» και κορτιζόλης με «Πρόθεση για χρήση ηρωίνης»). Η πτώση αυτή της κορτιζόλης υποδεικνύει την επίδραση του υποκατάστατου και την ομαλοποίηση της λειτουργίας του άξονα ΥΥΕ (Walter et al 2008), αφού τα οπιοειδή επιδρούν στην αύξηση της ACTH (Vuong et al 2010), αν και οι τιμές που βρέθηκαν ήταν ιδιαίτερα υψηλές με

πτωτική βέβαια τάση στους 6 μήνες, κάτι το οποίο υποδηλώνει την ανάγκη για μακράς διάρκειας θεραπευτικά προγράμματα (Kreek 2000). Η μακρά χρονική διάρκεια των προγραμμάτων υποκατάστασης έχει πολύ μεγάλη επίδραση στην ομαλοποίηση των διαταραχών του άξονα από τη χρήση των οπιοειδών (Stewart 2000, Preston & Epstein 2011) και στην πρόληψη των υποτροπών των θεραπευομένων με υποκατάστατα (Walter et al 2015).

Η ενεργοποίηση του άξονα με ιδιαίτερα αυξημένες τιμές στις αρχικές μετρήσεις της κορτιζόλης επηρεάζει και την ανοσιακή απάντηση με μείωση των κυτταροκινών. Χαρακτηριστικά είναι τα αποτελέσματα σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου υπό μεθαδόνη, όπου παρουσιάζεται μείωση με στατιστικά σημαντική διαφορά στις κυτταροκίνες FGF<sub>2</sub>, EGF, IL-1 $\beta$ , IFN $\alpha$ 2 και η IL-8. Υπό φυσιολογικές συνθήκες και ακολουθώντας τον κερκάρδιο ρυθμό, η κορτιζόλη αναστέλλει την παραγωγή των κυτταροκινών (Vgontzas et al 2005) που προάγουν την κυτταρική ανοσία και διεγείρει αυτές που προωθούν τη χυμική ανοσία (IL-4, IL-3, IL-10) για τη διατήρηση της ομοιόστασης (Elenkov & Chrousos 2002). Η χορήγηση του υποκατάστατου (μεθαδόνη) φαίνεται να παίζει πολύ μεγάλο ρόλο στην ομαλοποίηση των τιμών, εύρημα που συμφωνεί και με τους Zajicova et al (2004), όπου είχε δείξει μείωση των κυτταροκινών μετά τη χορήγηση μεθαδόνης. Ανάλογο εύρημα παρατηρήθηκε και μετά τους 6 μήνες στην ομάδα μελέτης υπό μεθαδόνη, όπου όλες οι μελετούμενες κυτταροκίνες δείχνουν σαφή μείωση αλλά με στατιστική σημαντικότητα οι EGF, IL5 και TGF $\alpha$ , IL8 μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου.

Αντίστοιχα, και στις ομάδες της βουπρενορφίνης (ελέγχου – μελέτης) φαίνεται στατιστικά σημαντική μείωση των κυτταροκινών τόσο κατά την έναρξη της μελέτης όσο και στους 6 μήνες μετά στις EGF, FGF<sub>2</sub>, IL-8. Μπορεί να υποστηριχτεί η άποψη ότι τα υποκατάστατα μειώνουν δραματικά τους παράγοντες άμεσα μετά τη χορήγηση,

αφού προκαλούν σαφή μείωση όλων των κυτταροκινών και στους EGF, FGF<sub>2</sub>, IFN<sub>α2</sub>, IL-8 και MCP-1 με στατιστικά σημαντική διαφορά.

Ωστόσο στη σύγκριση πριν τη χορήγηση μεθαδόνης κατά την εισαγωγή και πριν τη χορήγηση στους 6 μήνες μετά, φαίνεται σαφής στατιστικά σημαντική αύξηση της τιμής της IL-8. Αντίστοιχο εύρημα παρατηρείται και στους θεραπευόμενους υπό βουπρενορφίνη στην ομάδα μελέτης στους 6 μήνες μετά καθώς και στη συσχέτιση της ομάδας ελέγχου με την ομάδα μελέτης 6 μήνες μετά την εισαγωγή με αύξηση σχεδόν όλων των κυτταροκινών πριν τη χορήγηση και με στατιστικά σημαντική διαφορά των IFN<sub>α2</sub>, TGF-α και IL-8 για την ομάδα μεθαδόνης, ενώ στην ομάδα της βουπρενορφίνης στατιστικά σημαντική διαφορά με αύξηση των επιπέδων της παρατηρείται μόνο στην IL-8. Η IL-8 είναι μία χημιοτακτική πρωτεΐνη, που προάγει τη φλεγμονώδη απάντηση και φαίνεται να δρα κατά τη διάρκεια της συντήρησης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται και από τη μελέτη των Chen et al (2012), όπου έδειξε υψηλά επίπεδα IL8 σε βάθος χρόνου 12 εβδομάδων (3 μήνες) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε ασθενείς υπό οπιοειδή (ηρωίνη) και με τη χορήγηση μεθαδόνης μαζί με αντιφλεγμονώδες τα επίπεδα μειώθηκαν σημαντικά. Κυτταροκίνες έχουν ανιχνευθεί στους νοραδρενεργικούς νευρώνες του υπομέλανα τόπου του εγκεφάλου σε άτομα εξαρτημένα από οπιοειδή (Dyuiszen and Lamash 2009). Παράλληλα, η παρουσία υποδοχέων των οπιοειδών στα αστροκύτταρα ποντικών (Ruzicka et al 1995) και η ικανότητα των οπιοειδών να διεγείρουν τα νευρογλοιακά κύτταρα αυξάνοντας την έκφραση κυτταροκινών, πιθανόν να αποτελεί ένα συνδετικό στοιχείο μεταξύ των νευρογλοιακών κυττάρων και του ΚΝΣ (Chen et al 2012). Συνακόλουθα, η χρόνια χορήγηση οπιοειδών (μεθαδόνη – βουπρενορφίνη) πιθανόν να προάγει την έκφραση κυτταροκινών τόσο στο περιφερικό όσο και στο ΚΝΣ, προκαλώντας συστηματική φλεγμονή (Chen et al 2012) ή ενισχύοντας την ήδη

υπάρχουσα. Φαίνεται και από τα αποτελέσματα της μελέτης, όσον αφορά στην αυξημένη έκφραση της IL8, στη σύγκριση κατά την εισαγωγή και 6 μήνες μετά στην ομάδα μελέτης μετά τη χορήγηση των δύο υποκατάστατων, ότι μόνα τους τα υποκατάστατα σε βάθος χρόνου δεν μειώνουν τη φλεγμονή, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της βλάβης, την αύξηση του στρες και τη διαφυγή σε υποτροπή. Η παραπάνω άποψη υποστηρίζεται και από τις υπόλοιπες μετρήσεις των κυτταροκινών σε βάθος χρόνου, όπου παρατηρείται μεγάλη αύξηση, αν και μη στατιστικά σημαντική. Η χρόνια χορήγηση οπιοειδών, συμπεριλαμβανομένου και της μεθαδόνης, ασκεί αρνητική επίδραση στους μεταφορείς της ντοπαμίνης (Shi et al 2008) επηρεάζοντας τη γνωσιακή και την αντιληπτική λειτουργία (Prosser et al 2009, Mintzer & Stitzer 2002).

Η άμεση επίδραση της μεθαδόνης αντικατοπτρίζεται και στη σύγκριση των αιματολογικών δεικτών με τις διαστάσεις του ΕΕΛΗ. Φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ανακούφιση από την μείωση των κυτταροκινών τόσο στην ομάδα ελέγχου και στα δύο υποκατάστατα όσο και στην ομάδα μελέτης. Συγκεκριμένα, η μείωση της επιθυμίας για χρήση ηρωίνης καθώς και η πρόθεση για χρήση εμφανίζονται με στατιστικά σημαντική διαφορά ιδιαίτερα στους θεραπευόμενους με μεθαδόνη (ομάδα ελέγχου). Η μεθαδόνη, ως αποκλειστικός αγωνιστής των οπιοειδών δρα στους μ υποδοχείς αποκλείοντας τούς, κατά 30% έτσι ώστε να μπορούν να λειτουργούν φυσιολογικά έναντι του πόνου, της δυσφορίας και των αλλαγών της διάθεσης (Kling et al 2000). Σε μελέτη των Walter et al (2008) με δείγμα ασθενών υπό υποκατάσταση με μεθαδόνη, φάνηκε αντίστοιχη μείωση των συμπτωμάτων επιθυμίας για χρήση ηρωίνης και μετριασμό των αρνητικών σκέψεων με παράλληλη σταθεροποίηση της διάθεσης.

Επιπλέον, στην ομάδα μελέτης και στη σύγκριση των μετρήσεων μετά τους 6 μήνες από την εισαγωγή, φαίνεται, όσον αφορά στην ομάδα της βουπρενορφίνης, μείωση τόσο της επιθυμίας όσο και της πρόθεσης για χρήση ηρωίνης με στατιστικά σημαντική διαφορά.. Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρούνται και στη συσχέτιση των αιματολογικών δεικτών με τις διαστάσεις του ΕΕΛΗ στην ομάδα μελέτης στο χρονικό διάστημα των 6 μηνών, όπου η βουπρενορφίνη σε σχέση με τη μεθαδόνη δείχνει να επιδρά περισσότερο στη μείωση των αιματολογικών δεικτών με αποτέλεσμα τη θετική μεταβολή των διαστάσεων του ερωτηματολογίου. Όσο δηλαδή, τα υποκατάστατα χορηγούνται τόσο αυξάνεται το αίσθημα ανακούφισης και η προσδοκία τους για βελτίωση της κατάστασης των χορηγούμενων. Στα ευρήματα αυτά συντείνουν και τα αποτελέσματα ανάλογων μελετών (Neri et al 2005, Seifert et al 2005, Donovan et al 2013, Walter et al 2008, Shi et al 2007, Hser et al 2014), όπου η χορήγηση των υποκαταστάτων συμβάλλει στη μείωση της επιθυμίας για χρήση ηρωίνης και το μετριασμό των αρνητικών σκέψεων. Το ίδιο θετικό αποτέλεσμα παρατηρείται και στη διάσταση «Έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας» κυρίως στην ομάδα μελέτης υπό βουπρενορφίνη με στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο κατά την εισαγωγή όσο και στους 6 μήνες μετά τη χορήγηση σε αντίθεση με την αντίστοιχη ομάδα της μεθαδόνης, όπου δεν φαίνεται κάτι ανάλογο. Σε αντίστοιχο συμπέρασμα καταλήγει και η μελέτη των Donovan et al (2013), όπου το 54% των υπό βουπρενορφίνη θεραπευομένων εμφάνισε αύξηση της ικανότητας ελέγχου της χρήσης.

Παρόλο που εμφανίζεται αυτό το θετικό αποτέλεσμα, στη σύγκριση της ομάδας μελέτης και στα δύο υποκατάστατα κατά την αλληλεπίδραση του χρόνου χορήγησης και του χρόνου μέτρησης ανά ομάδα δε φαίνεται η επίδραση των δύο υποκαταστάτων στην αλλαγή της αντίληψης τους απέναντι στην ηρωίνη. Ενώ στις μετρήσεις, πριν και μετά τη χορήγηση ανά ομάδα (ελέγχου – μελέτης) ανά ουσία,

φαίνεται να επιδρούν πρόσκαιρα τα δύο υποκατάστατα με μείωση του στρες (μείωση κορτιζόλης) και αλλαγή στη διάθεση έναντι της χρήσης (μείωση επιθυμίας και πρόθεσης χρήσης ηρωίνης) και πτώση των ζωτικών σημείων (αρτηριακή πίεση – σφύξεις) με στατιστική σημαντική διαφορά, ωστόσο στις μεταξύ τους συγκρίσεις με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε καμία από τις 5 διαστάσεις του ΕΕΛΗ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά.

Επιπλέον, αν και οι συσχετισμοί των ζωτικών σημείων με τη χορήγηση των υποκαταστάτων δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά με πτώση των τιμών μετά τη χορήγηση, στη σύγκριση των ζωτικών σημείων με τα αιματολογικά δεδομένα δεν εμφανίζεται κάτι ανάλογο. Συγκεκριμένα, ενώ η κορτιζόλη, ως η ορμόνη του στρες φθίνει μετά τη χορήγηση των υποκατάστατων τόσο στην ομάδα μελέτης όσο και στην ομάδα ελέγχου, που υποδηλώνει την επίδραση του υποκατάστατου, στη σύγκριση της με τις τιμές των ζωτικών σημείων πριν και μετά τη χορήγηση, δεν εμφανίζεται στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία ομάδα (ελέγχου – μελέτης). Ανάλογο αποτέλεσμα έδειξε και η μελέτη των Bershad et al (2015), όπου σε δείγμα 48 θεραπευομένων, η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις δεν φάνηκε να συσχετίζονται με τη χορήγηση του υποκατάστατου (βουπρενορφίνη) και την μείωση της κορτιζόλης.

Επίσης, η μη ύπαρξη σημαντικής στατιστικής διαφοράς στις 5 διαστάσεις του ΕΕΛΗ στο βάθος του χρόνου μπορεί να εξηγηθεί και από το γεγονός ότι παρά τη συνεχή χορήγηση των υποκαταστάτων, ο παράγοντας φλεγμονή συνεχίζει να υπάρχει και μάλιστα όπως έχουν δείξει τα αποτελέσματα με αύξουσα τάση. Το αίσθημα ευφορίας μετά τη χορήγηση του υποκατάστατου επισκιάζει άμεσα την επιθυμία (craving) αλλά οι άλλες διαστάσεις (αναμονή θετικής έκβασης, ανακούφιση από δυσφορία, έλλειψη ελέγχου υπερδοσολογίας) στο βάθος του χρόνου δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά με την επί μακρού χρονικού διαστήματος χορήγηση

λόγω της γενικότερης κατάπτωσης που εμφανίζει αυτή η κοινωνική ομάδα (Bershad et al 2015). Εκτός αυτού, ο παράγοντας φλεγμονή που υπάρχει και το συνακόλουθο στρες, ενισχύουν τη δυσφορία τους, καθοδηγούν την σκέψη τους και τους ωθούν σε υποτροπή (Lijffijt et al 2014).

Βέβαια, η θετική επίδραση των υποκατάστατων είναι ιδιαίτερα σημαντική και αυτό φαίνεται από τα αποτελέσματα του ερωτηματολογίου σχετικά με τη ποιότητα ζωής (NHP). Συγκεκριμένα, στην ομάδα μελέτης υπάρχει σαφής επίδραση και των δύο υποκατάστατων στη σύγκριση μεταξύ των 6 και 12 μηνών από την έναρξη της μελέτης με στατικά σημαντική διαφορά σε όλους τους τομείς (ενεργητικότητα, πόνος, συναισθηματικές αντιδράσεις, ύπνος, κοινωνική απομόνωση, κινητικότητα). Αντίστοιχο αποτέλεσμα εμφανίζεται και στη σύγκριση των 6 με τους 12 μήνες σε σχέση με το εάν επηρεάζει η χορήγηση του υποκατάστατου την κατάσταση της υγείας τους αναδεικνύοντας με στατιστικά σημαντική διαφορά την επίδραση των φαρμάκων στη διαχείριση της εργασίας, του σπιτιού, της κοινωνικής και σεξουαλικής ζωής, των ενδιαφερόντων και των διακοπών. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε πλήρη συμφωνία και υποστηρίζονται και από τα αποτελέσματα ανάλογων μελετών (Corsi et al 2009, Shi et al 2007, Nutt 2015, Seifert et al 2005, Hser et al 2014) και ενισχύουν έτσι την άποψη της χρονιότητας της νόσου και της ανάγκης για μακροχρόνια συντήρηση και θεραπεία (Kreek 2000).

Χαρακτηριστικό είναι το αποτέλεσμα στη παράμετρο της «Κοινωνικής Απομόνωσης», όπου μετά από επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε σχέση με το χρόνο, το υποκατάστατο και τις ομάδες, δείχνει στατιστικά σημαντική μείωση της δυσφορίας τους στην ομάδα υπό βουπρενορφίνη. Η βουπρενορφίνη εμφανίζει εκτεταμένο χρόνο δράσης – περίπου 32 ώρες (Chiang & Hawks 2003) παρέχοντας τη δυνατότητα υπέρβασης της 24ωρης δοσολογίας και μπορεί να χορηγείται ανά διήμερο,



ενισχύοντας την κοινωνική ζωή των θεραπευομένων, το αίσθημα αυτοφροντίδας και την ανάπτυξη δραστηριοτήτων για μια πιο φυσιολογική ζωή (Nutt 2015). Εξαιτίας αυτής της ιδιαιτερότητας του φαρμάκου, δίνεται η δυνατότητα στους θεραπευόμενους να προγραμματίσουν τις διακοπές τους σε αντίθεση με τη μεθαδόνη, όπου λόγω της 24ωρης δράσης της και άρα της καθημερινής χορήγησης της, καθιστάται λιγότερο διαχειρίσιμη και αυτό το στοιχείο φάνηκε και στα αποτελέσματα της μελέτης. Το ίδιο αποτέλεσμα φάνηκε και στην ομάδα ελέγχου, όπου οι χορηγούμενοι με βουπρενορφίνη εμφάνισαν μεγαλύτερη βελτίωση της κοινωνικής τους ζωής (λιγότερη κοινωνική απομόνωση) σε σχέση με τους χορηγούμενους υπό μεθαδόνη, ενώ στις υπόλοιπες παραμέτρους δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση των δύο ουσιών στη ποιότητα ζωής. Αυτό φαίνεται και από τη συσχέτιση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής του NHP με τις διαστάσεις του EEAH σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη, όπου δεν υπάρχει καμία σημαντική στατιστική διαφορά παρά μόνο στη σύγκριση της παραμέτρου των συναισθηματικών αντιδράσεων με τη διάσταση της ανακούφισης από τη δυσφορία. Όσο η ποιότητα ζωής βελτιώνεται τόσο μειώνονται οι συναισθηματικές διαταραχές και συνεπώς τόσο αυξάνεται η ανακούφιση που επιτυγχάνεται από τα χορηγούμενα υποκατάστατα. Ανάλογες μελέτες έχουν δείξει παρόμοια αποτελέσματα, χωρίς να παρουσιάζεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην επίδραση των δύο υποκατάστατων στη ποιότητα ζωής των ασθενών (Maremmanni et al 2007, Nosyk et al 2011).

Ο ρόλος των προγραμμάτων υποκατάστασης δεν περιορίζεται μόνο στη χορήγηση των θεραπευτικών σκευασμάτων, αλλά λόγω του ιδιαίτερου πληθυσμού των θεραπευομένων τους, αποτελούν φορείς ολιστικής κλινικής θεραπευτικής πρακτικής (Lin et al 2011) καθώς και οχήματα ερευνητικών μελετών για τη δράση των εξαρτησιογόνων ουσιών στον ανθρώπινο οργανισμό, στη ποιότητα ζωής καθώς

και φορείς διερεύνησης νέων θεραπευτικών επιλογών με στόχο τη μείωση της βλάβης και την επανένταξη των ατόμων υπό εξάρτηση στον κοινωνικό ιστό.

### Περιορισμοί

Η παρούσα μελέτη εμφανίζει αρκετούς περιορισμούς:

- Μικρό σχετικά δείγμα. Αποκλείστηκαν ασθενείς με HIV, HCV, έγκυες και ασθενείς υπό αγωγή κορτικοστεροειδών. Αποτελεί όμως το μεγαλύτερο δείγμα στις μέχρι σήμερα ανάλογες μελέτες και λόγω της ιδιαίτερης και καθημερινής σχέσης που αναπτύσσεται μεταξύ των νοσηλευτών και των ασθενών αυτών. Αυτή η κοινωνική ομάδα, αν και είναι εξοικιωμένοι με τη θέα του αίματος και των συρίγγων, ωστόσο, ως θεραπευόμενοι, τους είναι ιδιαίτερα ενοχλητικό η ανάμνηση της παλαιότερης κατάστασης τους και αποτελεί έναν ή ίσως τον πιο σημαντικό λόγο άρνησης συμμετοχής στη μελέτη.
- Δεν λήφθηκε υπόψη η δοσολογία των υποκαταστάτων. Εντούτοις οι χορηγούμενες δόσεις ήταν σύμφωνες με τα διεθνή πρότυπα.
- Δεν λήφθηκε υπόψη το ψυχιατρικό υπόβαθρο. Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει διαφορά στη ανταπόκριση του οργανισμού στα υποκατάστατα ανάλογα με τη ψυχική νόσο (Gera et al 2006).

### ***Συμπεράσματα***

Η έρευνα αυτή αποτελεί την πρώτη μελέτη στον ελλαδικό χώρο σε ασθενείς υπό χορήγηση υποκατάστατων μεθαδόνης – βουπρενορφίνης με λήψη αίματος για τη μέτρηση βιολογικών παραμέτρων. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εφαρμόσει για τις βιολογικές αναλύσεις κυρίως τη λήψη σιέλου.

Αναδεικνύεται η σημαντική επίδραση του stress στους ασθενείς υπό υποκατάσταση και η σαφής επιρροή του στη θεραπευτική παρέμβαση μέσω της επίδρασης του άξονα ΥΥΕ στη πορεία των ασθενών αυτών. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να καταστεί δυνατή η εξήγηση της ακριβούς επίδρασης του.

Τονίζεται η σημαντική επίδραση των υποκαταστάτων και εν γένει των θεραπευτικών προγραμμάτων στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών ενώ η βιολογικώς παρατεταμένη ύπαρξη φλεγμονής στον οργανισμό των ασθενών που λαμβάνουν υποκατάστατα φαίνεται να συνηγορεί στην εξώθηση τους σε υποτροπή και αντίστροφα.

Συμπερασματικά η προοπτική για μια νέα θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών με στόχο τη μείωση της βλάβης, την πρόληψη των υποτροπών και τέλος την κοινωνική τους επανένταξη απαιτεί ακριβείς μετρήσεις κατά την παρακολούθηση της αγωγής τους και αгаστή συνεργασία της διεπιστημονικής ομάδας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Abbadie C., Pan Y.X., Pasternak G.W. (2004). Immunohistochemical study of the expression of exon11-containing mu opioid receptor variants in mouse brain. *Neuroscience*. 127(2):419-30.

Abedelmalek S., Souissi N., Chtourou H., Denguezli M., Aouichaoui C., Ajina M., et al. (2013). Effects of partial sleep deprivation on proinflammatory cytokines, growth hormone, and steroid hormone concentrations during repeated brief sprint interval exercise. *Chronobiol. Int.* 30:502–509.

Abi-Saab D., Beauvais J., Mehm J., Brody M., Gottschalk C., Kosten T.R. (2005). The effect of alcohol on the neuropsychological functioning of recently abstinent cocaine-dependent subjects. *American Journal of Addiction*. 14:166-178.

Abs R., Verhelst J., Maeyaert J., Van Buyten J.P., Opsomer F., Adriaensen H., erlooy J., Van Havenbergh T., Smet M., Van Acker K. (2000). Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 85: 2215-2222.

ACMD (Advisory Council on the Misuse of Drugs) (2013). *Ketamine: A Review of Use and Harm*, London.

Adams IB, Martin BR. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 91: 1585–1614.

Ahmed S.H., Koob G.F. (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*. 282:298-300.

Aldington S., Harwood M., Cox B., Weatherall M., Beckert L., Hansell A., Pritchard A., Robinson G., Beasley R. (2008). Cannabis and Respiratory Disease Research Group. Cannabis use and risk of lung cancer: a case–control study. *Eur Respir J*. 31:280–286.

Al-Mazroa A.A., Abdel Halim R.E. (1989). Anesthesia 1000 years ago, Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series. 134:46-47.

Arnsten A.F.T., Goldman-Rakic P.S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: Evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Arch. Gen. Psychiatry*. 55:362-369.

Ashtari M., Avants B., Cyckowski L., Cervellione K.L., Roofeh D., Cook P. et al (2011). Medial temporal structures and memory functions in adolescents with heavy cannabis use. *J Psychiatr Res* 45: 1055–1066.

Ανισόγλου-Αναστασιάδου Γ. (1994). Υποδοχείς οπιοειδών. Θέματα αναισθησιολογίας και εντατικής ιατρικής. 25-38.

Bacci A., Huguenard J.R., Prince D.A. (2004). Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. *Nature* 431, 312–316.

Baker D., Jackson S.J., Pryce G. (2007). Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 152, 649–654.

Baldwin G.C., Choi R., Roth M.D., Shay A.H., Kleerup E.C., Simmons M.S., Tashkin D.P. (2002). Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloidal (“crack”) cocaine. *Chest.* 121:1231-1238.

Banooni P., Rickman L.S., Ward D.M. (2000). Pott puffy tumor associated with intranasal methamphetamine. *JAMA.* 283(10):1293.

Baraka A. (2000). Historical aspects of opium. *Middle East J Anesthesiol.* 15:423-436.

Barbee J.G., Clark P.D., Crapanzano M.S., Heintz G.C., Kehoe C.E. (1989). Alcohol and substance abuse among schizophrenic patients presenting to an emergency psychiatric service. *J Nerv Ment Dis.* 177:400–7.

Bardo M.T., Neisewander J.L., Kelly T.H. (2013). Individual differences and social influences on the neurobehavioral pharmacology of abused drugs. *Pharmacol Rev.* 65:255-290.

Barnes PJ & Adcock I. (1993). “Anti – inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms” *TiPS.* 14:436-441.

Barrett P.J., Taylor G.T. (1993). “Ecstasy” ingestion: a case report of severe complications. *J R Soc Med.* 86:233-234.

Barron S., White A., Swartzwelder H.S., Bell R.L., Rodd Z.A., Slawecki C.J., Ehlers C.L., Levin E.D., Rezvani A.H., Spear L.P. (2005). Adolescent vulnerabilities to chronic alcohol or nicotine exposure: findings from rodent models. *Alcohol Clin Exp Res.* 29:1720-1725.

Barros-Loscertales A., Bustamante J.C., Ventura-Campos N., Llopis J.J., Parcet M.A., Avila C. (2011). Lower activation in the right frontoparietal network during a counting Stroop task in a cocaine-dependent group. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 194:111-118.

Barry U., Zuo Z. (2005). Opioids: old drugs for potential new applications. *Curr Pharm Des.* 11(10):1343-50.

Bart G. (2012). Maintenance medication for opiate addiction: The foundation of recovery. *J. Addict. Dis.* 31(3):207-225.

- Barth III C.W., Bray M., Roberts W.C. (1986). Rupture of the ascending aorta during cocaine intoxication. *Am J Cardiol.* 57: 496.
- Bartholomew J., Holroyd S., Heffernan T.M. (2010). Does cannabis use affect prospective memory in young adults? *J Psychopharmacol.* 24:241–246.
- Basedowsky H.O., DelRey A. (1996). “Immune- neuro- endocrine interactions: facts and hypotheses” *Endocrine Reviews.* 17:64-102.
- Battaglia G., Brooks B.P., Kulsakdinun C., De Souza E.B. (1988). Pharmacologic profile of MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine) at various brain recognition sites. *Eur J Pharmacol.* 149:159-163.
- Baucum A.J., Rau K.S., Riddle E.L., et al. (2004). Methamphetamine increases dopamine transporter higher molecular weight complex formation via a dopamine- and hyperthermia-associated mechanism. *J Neurosci.* 24(13):3436-43.
- Baumann M.H., Partilla J.S., Lehner K.R. (2013). Psychoactive “bath salts”: Not so soothing. *Eur. J. Pharmacol.* 698:1–5.
- Bayraktarogğlu Z., Yılmaz N., Çicek H.K., Karafak A., Gül E. (2007). Platelet storage time and cytokine (IL-2R, IL-8, TNF- $\alpha$ ) levels. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 13 (1): 79-84.
- Beadles-Bohling A.S., Wiren K.M. (2005). Alteration of kappa-opioid receptor system expression in distinct brain regions of a genetic model of enhanced ethanol withdrawal severity. *Brain Res.* 1046(1–2):77-89.
- Bechara A. (2005). Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci.* 8:1458-1463.
- Benson M.K., Bentley A.M. (1995). Lung disease induced by drug addiction. *Thorax.* 50:1125-1127.
- Berger U.V., Gu X.F., Azmitia E.C. (1992). The substituted amphetamines 3,4 methylenedioxymethamphetamine, methamphetamine, arachloroamphetamine and fenfluramine induce 5-hydroxytryptamine release via a common mechanism blocked by fluoxetine and cocaine. *Eur. J. Pharmacol.* 215:153-160.
- Bergstrom K.G. (2008). Cutaneous clues to drug addiction. *J Drugs Dermatol.* 7(3):303-5.
- Berridge C.W. (2007). Noradrenergic modulation of arousal. *Brain Res. Rev.* 58(1):1-17.
- Berrocoso E., et al. (2009). Opiates as antidepressants. *Curr Pharm Des.* 15:1612-1622.

- Bersani F.S., Corazza O., Albano G., Valeriani G., Santacroce R., Bolzan Mariotti Posocco F., et al. (2014). 25C-NBOME: preliminary data on pharmacology, psychoactive effects, and toxicity of a new potent and dangerous hallucinogenic drug. *Biomed Res. Int.* 2014:734-749.
- Bershad A.K., Jaffe J.H., Childs E., de Wit H. (2015). Opioid partial agonist buprenorphine dampens responses to psychosocial stress in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 52: 281–288.
- Blagrove M., Seddon J., George S., Parrott A.C., Stickgold R., Walker M.P., Jones K.A., Morgan M.J. (2011). Procedural and declarative memory task performance, and the memory consolidation function of sleep, in recent and abstinent ecstasy/MDMA users. *J. Psychopharmacol.* 25:465-477.
- Bohn L.M., Raehal K.M. (2006). Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 6(6):559-63.
- Bolla K., Ernst M., Kiehl K., Mouratidis M., Eldreth D., Contoreggi C., Matochik J., Kurian V., Cadet J., Kimes A., Funderburk F., London E. (2004). Prefrontal cortical dysfunction in abstinent cocaine abusers. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 16:456-464.
- Bolla K.I., Eldreth D.A., Matochik J.A., Cadet J.L. (2005). Neural substrates of faulty decision-making in abstinent marijuana users. *NeuroImage* 26:480–492.
- Booth M. (1998). *Opium - a History*, New York, St Martin's Griffin.
- Bornstein S.R., Chrousos G.P. (1999). "Adrenocorticotropin (ACTH)- and Non-ACTH Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs". *JCEM.* 84:1729-1736
- Borsodi A., Toth G. (1995). Characterization of opioid receptor types and subtypes with new ligands. *Ann NY Acad Sci.* 757:339-52.
- Bousman C.A., Cherner M., McEmory K.T., Barron D., Grebenstein P., Atkinson J.H., Heaton R.K., Grant I. (2010). Preliminary evidence of motor impairment among polysubstance 3,4-methylenedioxymethamphetamine users with intact neuropsychological functioning. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16:1047–1055.
- Boyle N.T., Connor T.J. (2010). Methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy')-induced immunosuppression: a cause for concern? *Br. J. Pharmacol.* 161:17-32.
- Brady K.T., Lydiard R.B., Malcolm R., Ballenger J.C. (1991). Cocaine-induced psychosis. *J Clin Psych.* 52:509-512.
- Brander P.E., Tukiainen P. (1993). Acute eosinophilic pneumonia in a heroin smoker. *European Respiratory Journal.* 6:750-752.

Brents L. K., Prather P. L. (2014). The K2/Spice phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metab. Rev.* 46, 72–85.

Brewer D., Fleming C.B., Haggerty P., Catalano F. (1998). Drug use predictors of partner violence in opiate-dependent women. *Violence and Victims*: 13: 107-115

Briere F.N., Fallu J.S., Janosz M., Pagani L.S. (2012). Prospective associations between meth/amphetamine (speed) and MDMA (ecstasy) use and depressive symptoms in secondary school students. *J. Epidemiol. Commun. Health*. 66:990-994.

Brook J.S., Lee J.Y., Brown E.N., Finch S.J., Brook D.W. (2011). Developmental trajectories of marijuana use from adolescence to adulthood: Personality and social role outcomes. *Psychol Rep*. 108:339–57.

Broughton S.E., Nero T.L., Dhagat U., et al. (2015). The betac receptor family: structural insights and their functional implications. *Cytokine*. 74:247–258.

Brown C., Osterloh J. (1987). Multiple severe complications from recreational ingestion of MDMA (“Ecstasy”). *J Am Med Assoc*. 258:780-781.

Brown D.N., Rosenholtz M.J., Marshall J.B. (1994). Ischaemic colitis related to cocaine abuse. *Am J Gastroenterol*. 89:1558-1561.

Brown L.S., Kritz S.A., Goldsmith R.J., Bini E.J., Rotrosen J., Baker S., Robinson J., McAuliffe P. (2006). Characteristics of substance abuse treatment programs providing services HIV/AIDS, hepatitis C virus infection, and sexually transmitted infections: The National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network. *Journal of Substance Abuse Treatment*: 30: 315-321.

Brownstein J. M. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 90:5391-5393.

Brownstein J. M. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 90:5391-5393.

Buchert R., Thiele F., Thomasius R., Wilke F., Petersen K., Brenner W., Mester J., Spies L., Clausen M. (2007). Ecstasy induced reduction of the availability of the brain serotonin transporter as revealed by [11C] (+) McN5652-PET and the multi-linear reference tissue model: loss of transporter or artifact of tracer kinetic modelling? *J. Psychopharmacol*. 21:628-634.

Buchert R., Thomasius R., Nebeling B., Petersen K., Obrocki J., Jenicke L., Wilke F., Wartberg L., Zapletalova P., Clausen M. (2003). Long-term effects of ecstasy” use on serotonin transporters of the brain investigated by PET. *J. Nucl. Med*. 44:375-384.



- Buchert R., Thomasius R., Wilke F., Petersen K., Nebeling B., Obrocki J., Schulze O., Schmidt U., Clausen M. (2004). A voxel-based PET investigation of the long-term effects of “Ecstasy” consumption on brain serotonin transporters. *Am J Psychiatry*. 161:1181–1189.
- Buckingham J.C., Cooper T.A. (1984). Differences in hypothalamo-pituitary-adrenocortical activity in the rat after acute and prolonged treatment with morphine. *Neuroendocrinology*. 38:411-417.
- Bueb J.L., Lambert D.M., Tschirhart E.J. (2001). Receptor-independent effects of natural cannabinoids in rat peritoneal mast cells in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* 1538, 252–259.
- Butelman E.R., Ko M.C., Sobczyk-Kojiro K., et al. (1998). Kappa-Opioid Receptor Binding Populations in Rhesus Monkey Brain: relationship to an Assay of Thermal Antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 285(2):595-601.
- Cabral G., Rogers T.R., Lichtman A.H. (2015) Turning Over a New Leaf: Cannabinoid and Endocannabinoid Modulation of Immune Function. *J Neuroimmune Pharmacol*. 10:193–203.
- Cadet J. L., Bisagno V., Milroy M.C. (2014). Neuropathology of substance use disorders. *Acta Neuropathologica*. 27(1): 91-107.
- Cadet J.L., Jayanthi S., Deng X. (2003). Speed kills: cellular and molecular bases of methamphetamine-induced nerve terminal degeneration and neuronal apoptosis. *FASEB J*. 17(13):1775-1788.
- Caldicott D.G.E., Holmes J., Roberts-Thomson K.C., Mahar L. (2005). Keep off the grass: marijuana use and acute cardiovascular events. *Eur J Emerg Med* 12:236–244.
- Callewaere C., Banisadr G., Rostene W., Parsadaniantz S.M. (2007). Chemokines and chemokine receptors in the brain: implication in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol*. 38:355–363.
- Camchong J., MacDonald III A.W., Nelson B., Bell C., Mueller B.A., Specker S., Lim K.O. (2011). Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biological Psychiatry*. 69:1117-1123.
- Camchong J., MacDonald III A.W., Nelson B., Bell C., Mueller B.A., Specker S., Lim K.O. (2011). Frontal hyperconnectivity related to discounting and reversal learning in cocaine subjects. *Biological Psychiatry*. 69:1117-1123.
- Cami J. & Farre M. (2003). Drug addiction. *N Engl J Med*. 349:975–986.
- Cappell M.S. (2004). Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. *Am J Gastroenterol*. 99(6):1175-90.

Castro V.J., Nacht R. (2000). Cocaine-induced bradyarrhythmia: an unsuspected cause of syncope. *Chest*. 117:275-277.

Caudle R.M., Finegold A.A., Mannes A.J., Tobias M.D., Kenshalo D.R., Iadarola M.J. (1998). Spinal kappa1 and kappa2 opioid binding sites in rats, guinea pigs, monkeys and humans. *Neuroreport*. 9(11):2523–5.

Cavuoto P., McAinch A.J., Hatzinikolas G., Janovska A., Game P., Wittert G.A. (2007). The expression of receptors for endocannabinoids in human and rodent skeletal muscle. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 364, 105–110.

Cearly N.C., Blindheim K., Sorg A.B., Krueger M.J., Churchill L. (2011). Acute cocaine increases interleukin-1 $\beta$  mRNA and immunoreactive cells in the cortex and nucleus accumbens. *Neurochemical Research*. 36(4):686-692.

Cervinski M.A., Foster J.D., Vaughan R.A. (2005). Psychoactive substrates stimulate dopamine transporter phosphorylation and down-regulation by cocaine-sensitive and protein kinase C-dependent mechanisms. *J Biol Chem*. 280(49):40442-40449.

Chadwick I.S., Linsley A., Freemont A.J., Doran B. (1991). Ecstasy, 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), a fatality associated with coagulopathy and hyperthermia. *J R Soc Med*. 84:371.

Chakko S. et al. (1992). Cardiac manifestations of cocaine abuse: a cross sectional study of asymptomatic men with a history of long term abuse of crack cocaine. *J Am Coll Cardiol*. 29:1168-1174.

Chan Y.Y., Yang S.N., Lin J.C., Chang J.L., Lin J.G., Lo W.Y. (2015). Inflammatory response in heroin addicts undergoing methadone maintenance treatment. *Psychiatry research*. 226(1):230-234.

Charmandari E., Tsigos C., Chrousos G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annu. Rev. Physiol*. 67:259-284.

Chen S.-L., Lee S.-L., Tao P.-L., Chang Y.-H., Chen S.-H., Chu C.-H. et al. (2012). Dextromethorphan Attenuated Inflammation and Combined Opioid Use in Humans Undergoing Methadone Maintenance Treatment. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 7:1025-1033.

Chiang C.N. & Hawks R.L. (2003). Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend*. 70(2 Suppl): S39-S47.

Cho A.K., Segal D.S. (1994). *Amphetamine and Its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology, and Abuse*. San Diego, CA: Academic Press.

Chrousos G.P. (1995). “The Hypothalamic–Pituitary– Adrenal Axis And Immune Mediated Inflammation” *N Engl J Med*. 332:1351-1362.

Chrousos G.P., Gold P.W. (1998). "A healthy body in a healthy mind – and vice versa – the damaging power of "uncontrollable" stress" *JCEM*. 83(6):1842-1845.

Chrousos GP. (2009). "Stress and disorders of the stress system" *Nat Rev Endocrinol*. 5:374-381.

Chusid M.J., Gelfland J.A., Nutter C., Fauci A.S. (1975). Pulmonary aspergillosis, inhalation of contaminated marijuana smoke, chronic granulomatous disease [letter]. *Ann Intern Med*. 82:682–683.

Cicero T.J., Bell R.D., Wiest W.G., Allison J.H., Polakoski K., Robins E. (1975). Function of the male sex organs in heroin and methadone users. *N. Engl. J. Med*. 292(17): 882-887.

Cloak C., Alicata D., Ernst T., Chang L. (2015). Psychiatric symptoms, salivary cortisol and cytokine levels in young marijuana users. *J Neuroimmune Pharmacol*. 10(2):380-390.

Cohen M.M. (1969). The history of opium and opiates. *Tex Med*. 65:76-85.

Coller J.K., Hutchinson M.R. (2012). Implications of central immune signaling caused by drugs of abuse: Mechanisms, mediators and new therapeutic approaches for prediction and treatment of drug dependence. *Pharmacology & Therapeutics*. 134: 219-245.

Colzato L.S., Huizinga M., Hommel B. (2009). Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. *Psychopharmacology (Berlin)*. 207: 225-234.

Comer S.D., Sullivan M.A., Vosburg S.K., et al. (2010). Abuse liability of intravenous buprenorphine/naloxone and buprenorphine alone in buprenorphine-maintained intravenous heroin abusers. *Addiction*. 105:709-18.

Conner K., Rosen D. (2008). "You're nothing but a junkie": multiple experiences of stigma in an aging methadone maintenance population. *Journal of Social Work Practice in the Addictions*. 8(2): 244-264.

Connor T.J. (2004). Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'): a stressor on the immune system. *Immunology*. 111:357-367.

Corazza O., Schifano F., Farre M., Deluca P., Davey Z., Torrens M., et al. (2011). Designer drugs on the internet: a phenomenon out-of-control? The emergence of hallucinogenic drug Bromo-Dragonfly. *Curr. Clin. Pharmacol*. 6:125–129.

Corbett C.E. (1966). Hipnoanalgésicos, em: Charles E Corbett, Elementos de Farmacodinâmica, 2ª Ed, São Paulo, Livraria Editora Artes Médicas.

Corkery J.M., Schifano F., Ghodse A.H. (2012). "Mephedrone - related fatalities in the United Kingdom: contextual, clinical and practical issues," in *Pharmacology*, ed L. Gallelli (Rijeka: In Tech), 355–380.

Corsi K.F., Lehman W.K., Booth E.R. (2009). The effect of methadone maintenance on positive outcomes for opiate injection drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 37: 120-126.

Cota D. (2007). CB1 receptors: emerging evidence for central and peripheral mechanisms that regulate energy balance, metabolism, and cardiovascular health. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 23, 507–517.

Cousijn J., Wiers R.W., Ridderinkhof K.R. et al (2012). Grey matter alterations associated with cannabis use: results of a VBM study in heavy cannabis users and healthy controls. *NeuroImage* 59:3845–3851.

Cowan A. (2003). Buprenorphine: New pharmacological aspects. *Int J Clin Pract. Suppl* (133): 3-8.

Cowan P.J., Lucki I. (2011). Serotonin revisited. *Psychopharmacology (Berl)*. 213: 167-169.

Cowan R.L. (2007). Neuroimaging research in human MDMA users: a review. *Psychopharmacology (Berl)*. 189: 539–556.

Cozzi N.V., Gopalakrishnan A., Anderson L.L., Feih J.T., Shulgin A.T., Daley P.F., et al. (2009). Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J. Neural Transm.* 116:1591–1599.

Cregler L.L., Mark H. (1985). Relation of acute myocardial infarction to cocaine abuse. *Am J Cardiol.* 56:794.

Cretzmeyer M., Walker J., Hall J.A., et al. (2007). Methamphetamine use and dental disease: results of a pilot study. *J Dent Child (Chic)*. 74(2):85-92.

Croxford J.L., Pryce G., Jackson S.J., Ledent C., Giovannoni G., Pertwee R.G., Yamamura T., Baker D. (2008). Cannabinoid-mediated neuroprotection, not immunosuppression, may be more relevant to multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 193, 120–129.

Croxford J.L., Yamamura T. (2005). Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J. Neuroimmunol.* 166, 3–18.

Cruz. R., Davis M., O’Neil H., Tamarin F., Brandstetter R.D., Karetzky M. (1998). Pulmonary manifestations of inhaled street drugs. *Heart and Lung*. 27(5):297-305.

- Cummings J.A., Mulkey R.M., Nicoll R.A., Malenka R.C. (1996). Ca<sup>++</sup> signaling requirements for long-term depression in the hippocampus. *Neuron*. 16:825-833.
- Curran H.V., Robjant K. (2006). Eating attitudes, weight concerns, and beliefs about drug effects in women who use ecstasy. *J. Psychopharm.* 20:425-431.
- Cygan J., Trunsky M., Corbridge T. (2000). Inhaled heroin-induced status asthmaticus: Five cases and a review of the literature. *Chest*. 117(1):272-275.
- Dafny N., Lee J.R., Dougherty P.M. (1988). Immune response products alter CNS activity: Interferon modulates central opioid functions. *J. Neurosci. Res.* 19: 130-139.
- Daniell H.W. (2002). Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 3:377-384.
- Dantzer R., Satinoff E., Kelley K.W. (1987). Cyclosporine and alpha-interferon do not attenuate morphine withdrawal in rats but do impair thermoregulation. *Physiol. Behav.* 39: 593-598.
- Das G. (1993). Cocaine abuse in North America: a milestone in history. *J Clin Pharmacol.* 33:296-310.
- Das G., Laddu A. (1993). Cocaine: friend or foe? (Part 1) *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicology.* 31:449-455.
- Davis A.M., Inturrisi C.E. (1999). d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 289:1048-1053.
- Davison D., Parrott A.C. (1997). Ecstasy (MDMA) in recreational users: self reported psychological and physiological effects. *Human Psychopharmacol* 12:221-226.
- De Lacedra L., Kowarski A., Migeon C.J. (1973). Integrated concentration and diurnal variation of plasma cortisol. *JCEM.* 36:227.
- De Luca M. A., Castelli M. P., Loi B., Porcu A., Martorelli M., Miliano C., et al. . (2015). Native CB1 receptor affinity, intrinsic activity and accumbens shell dopamine stimulant properties of third generation spice/K2 cannabinoids: BB-22, 5F-PB-22, 5F-AKB-48 and STS-135. *Neuropharmacology.* 105, 630–638.
- De Oliveira L.G., Barroso L.P., Silveira C.M., Sanchez Z.V., De Carvalho P.J., Vaz L.J., Nappo S.A. (2009). Neuropsychological assessment of current and past crack cocaine users. *Substance Use & Misuse.* 44:1941-1957.
- Debovic K., Duchesne A., Andrews J., Engert V., Pruessner J. (2009). The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress. *NeuroImage:* 47: 864-871

Degenhardt L, Chiu WT, Sampson N, Kessler RC, Anthony JC, Angermeyer M et al (2008). Toward a global view of alcohol, tobacco, cannabis, and cocaine use: findings from the WHO World Mental Health Surveys. *PLoS Med* 5: e141.

Degenhardt L., Hall W. (2009). The health and psychological effects of ecstasy (MDMA) use. In: NDARC Monograph no. 62. University of New South Wales, Australia.

Degenhardt L., Hall W., Lynskey M. (2001). Alcohol, cannabis and tobacco use among Australians: A comparison of their associations with other drug use and use disorders, affective and anxiety disorders, and psychosis. *Addiction*. 96:1603–14.

Deighan C.J., Wong K.M., McLaughlin K.J., Harden P. (2000). Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *Quarterly Journal of Medicine*, 93:29-33.

Denning D.W., Follansbee S.E., Scolaro M., Norris S., Edelstein H., Stevens D.A. (1991). Pulmonary aspergillosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 324:654–662.

Deroche-Gamonet V., Belin D., Piazza P.V. (2004). Evidence for addiction like behavior in the rat. *Science*. 305:1014–1017.

Desantis A.S., Diezroux A.V., Hajat A., Aiello A.E., Golden S.H., Jenny N.S., et al. (2012). Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology*. 37:1009–1018.

Deshmane L.S., Kremlev S, Amini S., Sawaya E.B. (2009). Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J Interferon Cytokine Res*. 29(6): 313-326.

Dettmeyer R., Friedrich K., Schmidt P., Madea B. (2009). Heroin-associated myocardial damages-conventional and immunohistochemical investigations. *Forensic Sci Int*. 187: 42-6.

Dettmeyer R., Wessling B., Madea B. (1998). Heroin associated nephropathy-A post-mortem study. *Forensic Science International*. 95(2):109-116.

Dewick P.M. (1997). "Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach", John Wiley & Sons, Chichester, pp. 77-80.

Dhuna A., Pascual Leone A., Langendorf F., Anderson D.C. (1991). Epileptogenic properties of cocaine in humans. *Neurotoxicology*. 12:621-626.

Dinarelo C.A. (2007). Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*. 37 (Suppl 1):S34–S45.

Dirkx C.A., Gerscovich E.O. (1998). Sonographic findings in methamphetamine-induced ischemic colitis. *J Clin Ultrasound*. 26(9):479-82.

Donovan M.D., Knox C.P., Skytta A.F.J., Blayney A.J., DiCenzo J. (2013). Buprenorphine from detox and beyond: preliminary evaluation of a pilot program to increase heroin dependent individuals' engagement in a full continuum of care. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 44: 426-432.

Doremus-Fitzwater T.L., Varlinskaya E.I., Spear L.P. (2010). Motivational systems in adolescence: possible implications for age differences in substance abuse and other risk-taking behaviors. *Brain Cogn*. 72:114-123.

Dossey B., Keegan L., Guzzetta C. (2005). *Holistic nursing: a handbook for practice*. 4<sup>th</sup> edition. Sudbury, Massachusetts: Jones and Bartlett Publishers.

Dossey L. (2002). The dark side of consciousness and the therapeutic relationship. *Alternative therapies in health and medicine*: 8(6):12-16.

Dowling G.P., McDonough E.T. III, Bost R.O. (1987). "Eve" and "Ecstasy." A report of five deaths associated with the use of MDEA and MDMA. *J Am Med Assoc*. 257:1615-1617.

Duarte F. D. (2005). Uma Breve História do Ópio e dos Opióides. Opium and Opioids: A Brief History. *Rev Bras Anesthesiol*. 55(1): 135-146.

Dyuzen I., Lamash N.E. (2009). Histo- and immunocytochemical detection of inducible NOS and TNF-alpha in the locus coeruleus of human opiate addicts. *J. Chem. Neuroanat*. 37:65-70

Eap C.B., Buclin T., Baumann P. (2002). Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 41:1153-1193.

Elenkov I.J., Chrousos G.P. (2002). Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 966:290-303.

El-Hage N., Gurwell J. A., Singh I. N., Knapp P. E., Nath A., Hauser K. F. (2005). Synergistic increases in intracellular Ca<sup>2+</sup>, and the release of MCP-1, RANTES, and IL-6 by astrocytes treated with opiates and HIV-1 Tat. *Glia*. 50: 91-106.

Ellenbroek B.A., van der Kam E.L., van der Elst M.C.J., Cools A.R. (2005). Individual differences in drug dependence in rats: the role of genetic factors and life events. *Eur J Pharmacol*. 526:251-258.

Ellison G. (1994). Stimulant-induced psychosis, the dopamine theory of schizophrenia, and the habenula. *Brain Res – Brain Res Rev*. 19:223-239.

Elman I., Lukas S.E., Karlsgodt K.H., Gasic G.P., Breiter H.C. (2003). Acute cortisol administration triggers craving in individuals with cocaine dependence. *Psychopharmacol (Bull)*. 37:84-89.

Elsohly MA, Slade D (2005) Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci* 78:539–548

EMCCDA. (2015c). Ευρωπαϊκή έκθεση για τα ναρκωτικά 2015: Τάσεις και εξελίξεις. Υπηρεσία Εκδόσεων της Ε.Ε., Λουξεμβούργο.

EMCDDA (European Drug Report) (2015a). Trends and Developments. Available online at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trendsdevelopments/2015> (Accessed November 14, 2015).

EMCDDA (New psychoactive substances in Europe) (2015b). An Update from the EU Early Warning System. Available online at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances> (Accessed December 14, 2015).

Erritzoe D., Frokjaer V.G., Holst K.K., Christoffersen M., Johansen S.S., Svarer C., Madsen J., Rasmussen P.M., Ramsøy T., Jernigan T.L., Knudsen G.M. (2011). In vivo imaging of cerebral serotonin transporter and serotonin (2A) receptor binding in 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or ecstasy) and hallucinogen users. *Arch. Gen. Psychiatry*. 68:562-576.

Ersche K.D., Jones P.S., Williams G.B., Smith D.G., Bullmore E.T., Robbins T.W. (2013). Distinctive personality traits and neural correlates associated with stimulant drug use versus familial risk of stimulant dependence. *Biological Psychiatry*. 74:137-144.

Ersche K.D., Roiser J.P., Robbins T.W., Sahakian B.J. (2008). Chronic cocaine but not chronic amphetamine use is associated with perseverative responding in humans. *Psychopharmacology (Berlin)*. 197:421-431.

Facchinetti F., Grasso A., Petraglia F., Parrini D., Volpe A., Genazzani A.R. (1984). Impaired circadian rhythmicity of beta-lipotrophin, beta-endorphin and ACTH in heroin addicts. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 105:149-155.

Fan Y., Tang Y., Lu Q., Feng S., Yu Q., Sui D., Zhao Q., Ma Y., Li S. (2008). Dynamic changed in salivary cortisol and secretory immunoglobulin A response to acute stress. *Stress and Health*: 25: 189-194

Farrell, M., Gowing, L., Marsden, J., Ling, W & Ali, R. (2005). Effectiveness of drug dependence treatment in HIV prevention. *International Journal of Drug Policy*. 16(Suppl.1): 67-75.

Fass J.A., Fass A.D., Garcia A.S. (2012). Synthetic Cathinones (Bath Salts): legal status and patterns of abuse. *Ann. Pharmacother*. 46:436–441.



Fattore L., Fratta W. (2011). Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front. Behav. Neurosci.* 5:60.

Feelemyer P. J., Des Jarlais D.C., Arasteh K., Phillips W.B., Hagan H. (2014). Changes in Quality of Life (WHOQOL-BREF) and Addiction Severity Index (ASI) among participants in Opioid Substitution Treatment (OST) in Low and Middle Income Countries: An International Systematic Review. *Drug and Alcohol Dependence.* (134): 251-258.

Feng Y., He X., Yang Y., Chao D., Lazarus H.L., Xia Y. (2012). Current Research on Opioid Receptor Function *Curr Drug Targets.* 13(2): 230-246.

Fernandez M.S., Pichard A.D., Marchant E., Lindsay Jr J. (1983). Acute myocardial infarction with normal coronary arteries: in vivo demonstration of coronary thrombosis during the acute episode. *Clin Cardiol.* 6:553-559.

Fernandez-Serrano M.J., Perales J.C., Moreno-Lopez L., Perez-Garcia M., Verdejo-Garcia A. (2012). Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology.* 219:673-683.

Ferrari A., Coccia C.P., Bertolini A., Sternieri E. (2004). Methadone - metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 50:551–559.

Feuerecker M., Mayer W., Kaufmann I., Gruber M., Muckenthaler F., Yi B. et al. (2012). A corticoid-sensitive cytokine release assay for monitoring stress-mediated immune modulation. *Clin Exp Immunol.* 172(2):290-9.

Feuerecker M., Mayer W., Kaufmann I., Gruber M., Muckenthaler F., Yi B. et al. (2012). A corticoid-sensitive cytokine release assay for monitoring stress-mediated immune modulation. *Clin Exp Immunol.* 172(2):290-9.

Fillmore M.T., Rush C.R., Hays L. (2005). Cocaine improves inhibitory control in a human model of response conflict. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 13: 327-335.

Fillmore M.T., Rush C.R., Hays L. (2006). Acute effects of cocaine in two models of inhibitory control: implications of non-linear dose effects. *Addiction.* 101:1323–1332.

Fillmore, M.T., Rush, C.R., Hays, L. (2002). Acute effects of oral cocaine on inhibitory control of behavior in humans. *Drug and Alcohol Dependence.* 67:157-167.

Finck A.D. (1979). Opioid receptor and endorphins: significance for Anesthesiology, *Refresher Courses in Anesthesiology.* 7:103-114.

Firoz S., Carlson G. (2004). Characteristics and treatment outcome of older methadone-maintenance patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 12: 539-541.

- Fischer B., Rehm J., & Kim G. (2001). Whose quality of life is it, really? *British Medical Journal*. 322: 1357-1360.
- Fisk J.E., Montgomery C., Wareing M., Murphy P.N. (2005). Reasoning deficits in ecstasy (MDMA) polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 181:550-559.
- Flavel S.C., Koch J.D., White J.M., Todd G. (2012). Illicit stimulant use in humans is associated with long-term increases in tremor. *PLoS One*. 7:e52025.
- Fleckenstein A.E., Volz T.J., Riddle E.L., et al. (2007). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 47:681-98.
- Fontanilla D., Johannessen M., Hajipour A.R., Cozzi N.V., Jackson B., & Ruoho A.E. (2010). NIH Public Access. *Science*. 323:934–937.
- Foroud T., Edenberg H.J., Crabbe J.C. (2010). Genetic research: who is at risk for alcoholism. *Alcohol Res Heal J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol*. 33:64-75.
- Fotiadou M., Livaditis M., Manou I., Kaniotou E., Samakouri M., Tzavaras N., Xenitidis K. (2004). Self-reported substance misuse in Greek male prisoners. *Eur Addict Res.*: 10 (2): 56-60.
- Fox H.C., Jackson E.D., Sinha R. (2009). Elevated cortisol and learning and memory deficits in cocaine dependent individuals: relationship to relapse outcomes. *Psychoneuroendocrinology*. 34:1198-1207.
- Fox H.C., McLean A., Turner J.J.D., Parrott A.C., Rogers R., Sahakian B.J. (2002). Neuropsychological evidence of a relatively selective profile of temporal dysfunction in drug-free MDMA (ecstasy) polydrug users. *Psychopharmacology (Berl)*. 162: 203-214.
- Fox H.C., D'Sa C., Kimmerling A., Siedlarz K.M., Tuit K.L., Stowe R., Sinha R. (2012). Immune system inflammation in cocaine dependent individuals: implications for medications development. *Hum Psychopharmacol*. 27(2):156-166.
- Franken I.H., van Strien J.W., Franzek E.J., van de Wetering B.J. (2007). Errorprocessing deficits in patients with cocaine dependence. *Biological Psychology*. 75:45-51.
- Fudala P.J., Bridge T.P., Herbert S., et al. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*. 349:949-958.
- Fugamalli F., Di Pasquale L., Caffino L., Racagni G., Riva M.A. (2008). Stress and cocaine interact to modulate basic fibroblast growth factor (FGF-2) expression in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 196(3):357-364.

Fuss I.J., Boirivant M., Lacy B., Strober W. (2002). The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis. *J Immunol.* 168(2):900–908.

Galiegue S., Mary S., Marchand J., Dussosoy D., Carriere D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P. (1995). Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 232, 54–61.

Galvez-Buccollini J.A., Proal A.C., Tomaselli V., Trachtenberg M., Coconcea C., Chun J., et al. (2012). Association between age at onset of psychosis and age at onset of cannabis use in non-affective psychosis. *Schizophr Res.* 139:157–60.

Gan X., Zhang L., Newton T., Chang S. L., Ling W., Kermani V., et al. (1998). Cocaine infusion increases interferon-gamma and decreases interleukin-10 in cocaine dependent subjects. *Clin Immunol Immunopathol.* 89:181-190.

Ganniotti G., Caffino L., Calabrese F., Racagni G., Fugamalli F. (2013). Dynamic modulation of basic Fibroblast Growth Factor (FGF-2) expression in the rat brain following repeated exposure to cocaine during adolescence. *Psychopharmacology (Berl).* 225(3):553-560.

Garavan H., Kaufman J.N., Hester R. (2008). Acute effects of cocaine on the neurobiology of cognitive control. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 363:3267-3276.

Gardner B., Zhu L.X., Roth M.D., Tashkin D.P., Dubinett S.M., Sharma S. (2004). Cocaine modulates cytokine and enhances tumor growth through sigma receptors. *J Neuroimmunol.* 147(1-2):95-98.

Geitona M., Carayanni V., Petratos P. (2012). Economic evaluation of opioid substitution treatment in Greece. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 14(3):77-88.

Geng Y.J., Henderson L.E., Levesque E.B., Muszynski M., Libby P. (1997). Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 17:2200-2208.

Gerra G., Bassignana S., Zaimovic A., Moi G., Bussandri M., Caccavari C., Brambilla F. (2003). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis responses to stress in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (‘ecstasy’) use history: correlation with dopamine receptor sensitivity. *Psychiatry Res.* 120:115-124.

Gerra G., Zaimovic A., Ampollini P., Giusti F., Delsignore R., Raggi M.A., Laviola G., Macchia T., Brambilla F. (2001). Experimentally induced aggressive behaviours in subjects with 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (Ecstasy) use history: psychobiological correlates. *J. Subst. Abuse.* 13:471-491.

- Gerra G., Leonardi C., D'Amore A., Strepparola G., Fagetti R., Assi C., Zaimovic A., Lucchini A. (2006). Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30(2):265-72.
- Ghosh A. & Basu D. (2015). Cannabis and psychopathology: The meandering journey of the last decade. *Indian J Psychiatry*. 2015 Apr-Jun; 57(2): 140–149.
- Gill TM & Feinstein AR. (1994). A critical appraisal of the quality of life measurements. *JAMA*. 272: 619-625.
- Glass M., Dragunow M., Faull R.L. (1997). Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 77:299–318
- Godwin J.E., Harley R.A., Miller K.S., Hefner J.E. (1989). Cocaine, pulmonary haemorrhage and haemoptysis. *Ann Intern Med*. 110:843-844.
- Goeders N.E. (1997). A neuroendocrine role in cocaine reinforcement. *Psychoneuroendocrinology*. 22:237-259.
- Goeders N.E. (2002). Stress and cocaine addiction. *J Pharmacol Exp Ther*. 301:785-789
- Goldstein R.Z., Leskovjan A.C., Hoff A.L., Hitzemann R., Bashan F., Khalsa S.S.,
- Gonzales R., Marinelli-Casey P., Hillhouse M., et al. (2008). Hepatitis A and B infection among methamphetamine-dependent users. *J Subst Abus Treat*. 35(3):351-352.
- González D., Ventura M., Caudevilla F., Torrens M., Farre, M. (2013). Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users. *Hum. Psychopharmacol*. 28, 332–340.
- Gonzalez-Hernandez J.A., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Gschwend J.E., Gwosdow A., Jirikowski G., Scherbaum W.A. (1995). “IL-1 is expressed in human adrenal gland in vivo. Possible role in a local immune-adrenal axis”. *Clin Exp Immunol*. 99:137-141 118.
- Gonzalez-Hernandez J.A., Ehrhart-Bornstein M., Spath-Schwalbe E., Scherbaum W.A. (1996). “Human adrenal cells express tumor necrosis factor- $\alpha$  messenger ribonucleic acid: Evidence for paracrine control of adrenal function” *JCEM*. 81:807-813.
- Goodchild J.H., Donaldson M., Mangini D.J. (2007). Methamphetamine abuse and the impact on dental health. *Dent Today*. 26(5):124-131.

- Gooding D.C., Burroughs S., Boutros N.N. (2008). Attentional deficits in cocaine dependent patients: converging behavioral and electrophysiological evidence. *Psychiatry Research*. 160:145-154.
- Goodyear K., Laws D., Turner J. (2004). Bilateral spontaneous pneumothorax in a cannabis smoker. *J R Soc Med*. 97:435-436
- Gozzani J.L. (1994). Opióides e antagonistas. *Rev Bras Anesthesiol*. 44:65-73.
- Grau L.E., Green T.C., Torban M., Blinnikova K., Krupitsky E., Ilyuk R., Kozlov A.P., Heimer R. (2009). Psychosocial and contextual correlates of opioid overdose risk among drug users in St. Petersburg, Russia. *Harm Reduct J*.: 24:6-17.
- Green A.R., Cross A.J., Goodwin G.M. (1995). Review of the pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or “ecstasy”). *Psychopharmacology*. 119:247-260.
- Green R.M., Kelly K.M., Gabrielsen T., Levine S.R., Vanderzant C. (1990). Multiple intracerebral haemorrhages after smoking crack cocaine. *Stroke*. 21:957-962.
- Grinspoon L. (1969). Marijuana. *Sci Am*. 221:17-25.
- Grinspoon L., Hedblom P. (1975). *The Speed Culture: Amphetamine Use and Abuse in America*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Grob S.C., Russell E.P., Chang L., Ernst T. (1996). Psychobiological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behav Brain Res*. 73: 103-107.
- Gutstein H.B., Akil H. (2001). Opioid Analgesics, em: Hardman JG, Limbird LL - Goodman and Gilman’s *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th Ed, New York, McGraw-Hill.
- Hachey D.L., Kreek M.J., Mattson D.H. (1977). Quantitative analysis of methadone in biological fluids using deuterium-labeled methadone and GLC-chemical-ionization mass spectrometry. *J Pharm Sci*. 66:1579-1582.
- Hadjiefthyvoulou F., Fisk J.E., Montgomery C., Bridges N. (2011a). Everyday and prospective memory deficits in ecstasy/polydrug users. *J. Psychopharmacol*. 25, 453-464.
- Hadjiefthyvoulou F., Fisk J.E., Montgomery C., Bridges N. (2011b). Prospective memory functioning among ecstasy/polydrug users: evidence from the Cambridge Prospective Memory Test (CAMPROMPT). *Psychopharmacology (Berl)*. 215:761-774.
- Hadjizacharia P., Green D.J., Plurad D., et al. (2009). Methamphetamines in trauma: effect on injury patterns and outcome. *J Trauma*. 66(3):895-898.

Hall W, Solowij N, Lemon J. (1994). The health and psychological consequences of cannabis use. National Drug Strategy Monograph Series no 25. Canberra: Australian Government Publishing Service.

Hall W., Degenhardt L. (2009). Adverse health effects of nonmedical cannabis use. *Lancet* 374:1383–1391

Halpern J. H., Sholar M. B., Glowacki J., Mello N. K. Mendelson J. H., Siegel A. J. (2003). Diminished interleukin-6 response to proinflammatory challenge in men and women after intravenous cocaine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:1188-1193.

Hamadeh R., Ardehali A., Locksley R.M., York M.K. (1988). Fatal aspergillosis associated with smoking contaminated marijuana in a marrow transplant recipient. *Chest.* 94:432–433.

Hamilton G.R., Baskett T.F. (2000). In the arms of Morpheus the development of morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth.* 47:367-374.

Hancox R.J., Poulton R., Ely M., Welch D., Taylor D.R., McLachlan C.R., Greene J.M., Moffitt T.E., Caspi A., Sears M.R. (2010). Effects of cannabis on lung function: a population-based cohort study. *Eur Respir J.* 35:42–47.

Haney M., Hart C., Collins E.D., Foltin R.W. (2005). Smoked cocaine discrimination in humans: effects of gabapentin. *Drug and Alcohol Dependence.* 80:53-61.

Hanlon C.A., Wesley M.J., Stapleton J.R., Laurienti P.J., Porrino L.J. (2011). The association between frontal-striatal connectivity and sensorimotor control in cocaine users. *Drug and Alcohol Dependence.* 11(3):240-243.

Harris D., Batki S.L. (2000). Stimulant psychosis: symptom profile and acute clinical course. *Am J Add.* 9: 28-37.

Harris D.S., Baggott M., Mendelson J.H., Mendelson J.E., Jones R.T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology.* 162:396-405.

Harris R.C., Chung E., Coffey R.J. (2003). "EGF receptor ligands". *Experimental Cell Research* 284 (1): 2–13.

Harvey R. & Champe P. (1995). *Φαρμακολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Μ. Παρισιάνου. Αθήνα, Ελλάδα.*

Hashibe M., Morgenstern H., Cui Y., Tashkin D.P., Zhang Z-F., Cozen W., Mack T.M., Greenland S. (2006). Marijuana use and the risk of lower and upper aerodigestive tract cancers: results of a population-based case–control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 15: 1829–1834.

- Heffernan T.M., Jarvis H., Rodgers J., Scholey A.B., Ling J. (2001b). Prospective memory, everyday cognitive failures, and central executive function in recreational users of ecstasy. *Hum. Psychopharmacol.* 16:607-612.
- Heffernan T.M., Ling J., Scholey A.B. (2001a). Subjective ratings of prospective memory deficits in MDMA ('ecstasy') users. *Hum. Psychopharmacol.* 16:339-344.
- Hegde V.L., Hegde S., Cravatt B.F., Hofseth L.J., Nagarkatti M., Nagarkatti P.S. (2008). Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells. *Mol. Pharmacol.* 74, 20–33.
- Helander A., Bäckberg M., Hultén P., Al-Saffar Y., Beck O. (2014). Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci. Int.* 243, 23–29.
- Helander A., Beck O., Hägerkvist R., Hultén P. (2013). Identification of novel psychoactive drug use in Sweden based on laboratory analysis—initial experiences from the STRIDA project. *Scand. J. Clin. Lab Invest.* 73, 400–406.
- Helm S., Trescot A. M., Colson J., Sehgal N., Silverman S. (2008). Opioid antagonists, partial agonists and agonists/antagonists: The role of office-based detoxification. *Pain Physician.* 11: 225-235.
- Henry J.A., Jeffreys K.J., Dawling S. (1992). Toxicity and deaths from 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet.* 340:384-387.
- Herkenham M., Lynn A.B., Johnson M.R., Melvin L.S., de Costa B.R., Rice K.C. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci.* 11(2):563–583.
- Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V. (2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction* 108, 534–544.
- Herning R.I., Hooker W.D., Jones R.T. (1987). Cocaine effects on electroencephalographic cognitive event-related potentials and performance. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 66:34-42.
- Herning R.I., Jones R.T., Hooker W.D., Tulunay F.C. (1985). Information-processing components of the auditory event related potential are reduced by cocaine. *Psychopharmacology.* 87:178-185.
- Herrero M.T., Barcia C., Navarro J.M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst.* 18(8): 386-404.

Hester R., Dixon V., Garavan H. (2006). A consistent attentional bias for drug-related material in active cocaine users across word and picture versions of the emotional Stroop task. *Drug and Alcohol Dependence*. 81:251-257.

Hester R., Garavan H. (2004). Executive dysfunction in cocaine addiction: evidence for discordant frontal, cingulate, and cerebellar activity. *Journal of Neuroscience*. 24: 11017–11022.

Higgins S.T., Bickel W.K., Hughes J.R., Lynn M., Capeless M.A., Fenwick J.W. (1990). Effects of Intranasal Cocaine on Human Learning. *Performance and Physiology. Psychopharmacology*. 102:451-458.

Higgins S.T., Rush C.R., Bickel W.K., Hughes J.R., Lynn M., Capeless M.A. (1993). Acute behavioral and cardiac effects of cocaine and alcohol combinations in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 111:85-294.

Hii W.S., Tam J.D.C., Thompson B.R., Naughton M.T. (2008). Bullous lung disease due to marijuana. *Respirology*. 13:122–127.

Hill M.N., Patel S., Carrier E.J., Rademacher D.J., Ormerod B.K., Hillard C.J., Gorzalka B.B. (2005). Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology*. 30:508–515.

Ho F.M., Liu S.H., Liao C.S., Huang P.J., Lin-Shiau S.Y. (2000). High glucose-induced apoptosis in human endothelial cells is mediated by sequential activations of c-Jun NH(2)-terminal kinase and caspase-3. *Circulation*. 101:2618-2624.

Hohmann N., Mikus G., Czock D. (2014). Effects and risks associated with novel psychoactive substances: mislabeling and sale as bath salts, spice, and research chemicals. *Dtsch. Arztebl. Int*. 111, 139–147.

Hollander J.E. (1995). The management of cocaine associated myocardial ischaemia. *NEJM*. 333(19):1267-1272.

Hooks M.S., Colvin A.C., Juncos J.L., Justice J.B. Jr. (1992). Individual differences in basal and cocaine-stimulated extracellular dopamine in the nucleus accumbens using quantitative microdialysis. *Brain Res*. 587:306-312.

Hopper J.W., Karlsgodt K.H., Adler C.M., Macklin E.A., Lukas S.E., Elman I. (2004). Effects of acute cortisol and cocaine administration on attention, recall and recognition task performance in individuals with cocaine dependence. *Human Psychopharmacology-Clinical and Experimental* 19:511-516.

Houshyar H., Cooper Z.D., Woods J.H. (2001). Paradoxical effects of chronic morphine treatment on the temperature and pituitary-adrenal responses to acute restraint stress: a chronic stress paradigm. *J Neuroendocrinol*. 13:862-874.



- Howard R.E., Hueter D.C., Davis G.J. (1985). Acute myocardial infarction following cocaine abuse in a young woman with normal coronary arteries. *JAMA*. 254:95-96.
- Howard-Jones N. (1947). A critical study and the origins and early development of hypodermic medication. *J Hist Med Allied Sci*. 2:201-249.
- Howe C.J., Fuller C.M., Ompad D.C., et al. (2005). Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 79(3):389-395.
- Hser Y. I., Hoffman V., Grella C. E., Anglin M. D. (2001). A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Archives of General Psychiatry*. 58(5): 503-508.
- Hser Y. I., Huang D., Chou C. P., Anglin M. D. (2007). Trajectories of heroin addiction. Growth mixture modeling results based on a 33-year follow-up study. *Evaluation Review*. 31(6): 548-563.
- Hser Y., Gelberg L., Hoffman V., et al (2004). Health conditions among aging narcotics addicts: medical examination results. *J Behav Med*. 27:607-622.
- Hser YI, Saxon AJ, Huang DY, Hasson A., Thomas C., Hillhouse M., et al. (2014). Treatment retention among patients randomized to buprenorphine/naloxone compared to methadone in a multi-site trial. *Addiction*. 109(1): 79-87.
- Huddleston C., Marlowe D. (2011). *Painting the current picture: A national report card on drug courts and other problem-solving court programs in the U.S.* Alexandria, V.A.: National Drug Court Institute.
- Hughes J. (1975). Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res*. 88:395-308.
- Hunt D., Kuck S., Truitt L. (2006). *Methamphetamine Use: Lessons Learned*. Cambridge, MA: Abt Associates Inc.
- Hyman S.E., and Malenka R.C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2(10):695-703.
- Hyman S.E., Malenka R.C., Nestler E.J. (2006). Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci*. 29:565-598.
- Inamasu J., Nakamura Y., Saito R., et al. (2003). Subcortical hemorrhage caused by methamphetamine abuse: efficacy of the triage system in the differential diagnosis-case report. *Neurol Med Chir*. 43(2):82-84.
- Inturrisi C.E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 18(4 suppl): S3-13.

Irwin M. R., Olmos L., Wang M., Valladares E. M., Motivala S. J., Fong T., et al. (2007). Cocaine dependence and acute cocaine induce decreases of monocyte proinflammatory cytokine expression across the diurnal period: autonomic mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 320:507-515.

Ito Y., Jono H., Shojo H. (1997). A histopathological study of pancreatic lesions after chronic administration of methamphetamine to rats. *Kurume Med J.* 44 (3):209-215.

Ito Y., Jono H., Shojo H. (1998). Ultrastructural findings of the endothelial cells in pancreatic lesions after chronic administration of methamphetamine in rats. *Kurume Med J.* 45(3):243-6.

Itoh N., Ornitz D.M. (2004). Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet.* 20:563–569.

Izzo A.A., Camilleri M. (2008). Emerging role of cannabinoids in gastrointestinal and liver diseases: basic and clinical aspects. *Gut* 57: 1140–1155.

Jacobs B.L., Fornal C.A. (1995). Serotonin and behaviour: a general hypothesis. In: Bloom, F.E., Kupfer, D.J. (Eds.), *Psychopharmacology: A Fourth Generation of Progress.* Raven Press, New York.

Jaffe B.D., Broderick T.M., Leier C.V. (1994). Cocaine induced coronary artery dissection. *NEJM.* 330:510-511.

Janssen P.A. (1982). Potent new analgesics tailor-made for different purposes. *Acta Anaesthesiol Scand.* 26:262-268.

Jaremko K.M., Sterling C.R., Van Bockstaele J.E. (2016). Psychological and physiological stress negatively impacts early engagement and retention of opioid-dependent individuals on methadone maintenance. *J Subst Abuse Treat.* 48(1): 117-127.

Jayanthi S., Buie S., Moore S., Herning R.I., Better W., Wilson N.M., Contoreggi C., Cadet J.L. (2010). Heavy marijuana users show increased serum apolipoprotein C-III levels: evidence from proteomic analyses. *Mol Psychiatry* 15:101–112.

Jentsch J.D., Taylor J.R. (1999). Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli. *Psychopharmacology (Berl).* 146:37-390.

Jezová D., Vígás M., Jurcovicová J. (1982). ACTH and corticosterone response to naloxone and morphine in normal, hypophysectomized and dexamethasone-treated rats. *Life Sci.* 31:307-314.

Johnson B., Overton D., Wells L., Kenny P., Abramson D., Dhoother S., Chen Y.R., Bordnick P. (1998). Effects of acute intravenous cocaine on cardiovascular function, human learning, and performance in cocaine addicts. *Psychiatry Research*.77:35-42.

Johnson R.E., Chutuape M.A., Strain E.C., Walsh S.L., Stitzer M.L., Bigelow G.E. (2000). A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 343:1290-1297.

Johnston, L. D., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., and Schulenberg, J. E. (2013). *Monitoring the Future National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings*. Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 2013.

Jones S.R., Gainetdinov R.R., Wightman R.M., et al. (1998). Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci*. 18(6): 1979-1986.

Julien R. M. (1998). Opioid analgesics. *A primer of drug action: A concise, nontechnical guide to the actions, uses, and side effects of psychoactive drugs* (pp. 282–318). New York, NY: WH Freeman & Co.

Kajantie E., Phillips D. (2006).The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress.*Psychoneuroendocrinology*: 31 (2): 151-178

Kakko J., Svanborg K.D., Kreek M.J., et al. (2003). 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 361:662-668.

Kakko J., Svanborg K.D., Kreek M.J., et al. (2003). 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*. 361:662-668.

Kalechstein A.D., Newton T.F., Longshore D., et al. (2000). Psychiatric comorbidity of methamphetamine dependence in a forensic sample. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 12(4):480-484.

Kales S.N. et al. (1994). Carboxyhaemoglobin levels in patients with cocaine related chest pain. *Chest*. 106:147-150.

Kalivas P.W. & McFarland K. (2003). Brain circuitry and the reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Psychopharmacology (Berlin)*. 168(1-2):44-56.

Kalivas P.W. (2009). The glutamate homeostasis hypothesis of addiction. *Nat Rev Neurosci*. 10:561-572.

Kamijyo Y., Soma K., Nishida M., et al. (2002). Acute liver failure following intravenous methamphetamine. *Vet Hum Toxicol*. 44(4):216-227.

Karageorgiou J., Dietrich M.S., Charboneau E.J., Woodward N.D., Blackford J.U., Salomon R.M., Cowan R.L. (2009). Prior MDMA (Ecstasy) use is associated with increased basal ganglia-thalamocortical circuit activation during motor task performance in humans: an fMRI study. *Neuroimage*. 46:817-826.

Karch S.B., Stephens B.G. (2000). Toxicology and pathology of deaths related to methadone: Retrospective review. *Western Journal of Medicine*. 172:11-14.

Karila L., Megarbane B., Cottencin O., Lejoyeux M. (2015). Synthetic cathinones: a new public health problem. *Curr. Neuropharmacol*. 13:12–20.

Karne S., D'Ambrosio C., Einarsson O., O'Connor P.G. (1999). Hypersensitivity pneumonitis induced by intranasal heroin use. *The American Journal of Medicine*. 107:392-395.

Kaspers F., Scholz B. O. (2004) Stress-induced increase in morning cortisol variance. *Stress and Health*: 20: 127-139

Kauer J.A. (2004). Learning mechanisms in addiction: synaptic plasticity in the ventral tegmental area as a result of exposure to drugs of abuse. *Annu Rev Physiol*.66:447–475.

Kauer J.A., Malenka R.C. (2007). Synaptic plasticity and addiction. *Nat. Rev. Neurosci*. 8:844-858.

Kaufman J.N., Ross T.J., Stein E.A., Garavan H. (2003). Cingulate hypoactivity in cocaine users during a GO-NOGO task as revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neuroscience*. 23:7839-7843.

Kavaliers M. (1987). Stimulatory influences of calcium channel antagonists on stress-induced opioid analgesia and locomotor activity. *Brain Res*. 408: 403-407.

Kendler K.S., Jacobson K.C., Prescott C.A., Neale M.C. (2003). Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry*. 2003 Apr;160(4):687-95.

Kersten B.P. & McLaughlin M.E. (2015). Toxicology and management of novel psychoactive drugs. *J. Pharm. Pract*. 28:50–65.

Kharitonkov A, Shiyanova L.T., Koester A., Ford M.A., Micanovic R., Galbreath E.J. et al. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. 115:1627–1635.

Khullar V., Jain A., Sattari M. (2014). Emergence of New Classes of Recreational Drugs—Synthetic Cannabinoids and Cathinones. *J. Gen. Intern. Med*. 29, 1200–1204.

Kim K.S., Kang K. W., Seu Y.B., Baek S-H, Kim J-R. (2009). Interferon-g induces cellular senescence through p53-dependent DNA damage signaling in human endothelial cells *Mechanisms of Ageing and Development*. 130: 179–188

Kim S.J., Lyoo I.K., Hwang J., et al. (2006). Prefrontal grey-matter changes in short-term and long-term abstinent methamphetamine abusers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 9(2):221-8.

King G.R., Ernst T., Deng W., Stenger A., Gonzales R.M.K., Nakama H., Chang L. (2011). Effects of Chronic Active Cannabis Use on Visuomotor Integration, in Relation to Brain Activation and Cortisol Levels *J Neurosci*. December 7; 31(49): 17923–17931.

King L.A., McDermott S.D., Jickells S., Negrusz A. (2008). Drugs of abuse. In eds Clarke's Analytical Forensic Toxicology. Pharmaceutical Press. London, U.K.

Kintz P. (2001). Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int*. 121:65-69.

Kirkpatrick M.G., Metcalfe J., Greene M.J., et al. (2008). Effects of intranasal methamphetamine on metacognition of agency. *Psychopharmacol Berl*. 197(1):137-44.

Kish S.J. (2008). Pharmacologic mechanisms of crystal meth [see comment]. *CMAJ*. 178(13):1679-82.

Kish S.J., Furukawa Y., Ang L., Vorce S.P., Kalasinsky K.S. (2000). Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (Ecstasy) user. *Neurology*. 55:294–296.

Kish S.J., Lerch J., Furukawa Y., Tong J., McCluskey T., Wilkins D., Houle S., Meyer J., Mundo E., Wilson A.A., Rusjan P.M., Saint-Cyr J.A., Guttman M., Collins D.L., Shapiro C., Warsh J.J., Boileau I. (2010). Decreased cerebral cortical serotonin transporter binding in ecstasy users: a positron emission tomography/[<sup>11</sup>C]DASB and structural brain imaging study. *Brain*. 133:1779-1797.

Kita T., Takeshima M., Wagner G.C., et al. (2008). [New perspectives on the mechanism of methamphetamine-induced neurotoxicity]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 28(2):49-61.

Kita T., Wagner G.C., Nakashima T. (2003). Current research on methamphetamine-induced neurotoxicity: animal models of monoamine disruption. *J Pharmacol Sci*. 92 (3):178-95.

Kitahata IM., Kosaka Y, Taub A et al: Lamina specific suppression of dorsal horn activity by morphine sulphate. *Anesthesiology* 41 : 39-48 1 974.

- Kjome K.L., Lane S.D., Schmitz J.M., Green C., Ma L.S., Prasla I., Swann A.C., Moeller F.G. (2010). Relationship between impulsivity and decision making in cocaine dependence. *Psychiatry Research*. 178:299-304.
- Kline J.N., Hirasuna J.D. (1990). Pulmonary edema after freebase cocaine smoking – not due to an adulterant. *Chest*. 97:1009-1010.
- Kling M.A., Carson R.E., Borg L., Zametkin A., Matochik J.A., Schluger J., Herscovitch P., Rice K.C., Ho A., Eckelman W.C., Kreek M.J. (2000). Opioid receptor imaging with PET and [<sup>18</sup>F]cyclofoxy in long-term methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exp Ther*. 295:1070-1076.
- Knuepfer M.M., Branch C.A. (1992). Cardiovascular responses to cocaine are initially mediated by the central nervous system in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 263:734-741.
- Knutsson U., Dahlgren J., Marcus C., Rosberg S., Brönnegård M., Stiernä P., Albertsson-Wikland K. (1997). Circadian cortisol rhythms in healthy boys and girls: relationship with age, growth, body composition, and pubertal development. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 82: 536–40.
- Kokkevi A., Arapaki A., Richardson C., Florescu S., Kuzman M., Stergar E. (2007). Further investigation of psychological and environmental correlates of substance use in adolescence in six European countries. *Drug Alcohol Depend.*: 88 (2-3): 308-12
- Kokkevi A., Fotiou A., Arapaki A., Richardson C. (2008). Prevalence, patterns, and correlates of tranquilizer and sedative use among European adolescents. *J Adolesc Health*: 43 (6):584-92.
- Konkol R.J., Erickson B.A., Doerr J.K., Hoffman R.G., Madden J.A. (1992). Seizures induced by the cocaine metabolite benzoylecgonine in rats. *Epilepsia*. 33:420-427.
- Koob G.F., Le Moal M. (2008). Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 363:3113-3123.
- Koob G.F., Sanna P.P., Bloom F.E. (1998). Neuroscience of addiction. *Neuron*. 21(3):467-476.
- Kosten T.R. (2011). Stress and addiction. *Am J Psychiatry*. 168: 566–568.
- Kosten T.R., George T.P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. *Science and Practice Perspectives*: 13: 13-20
- Kreek M.J., Borg L., Ducat E., Ray B. (2010). Pharmacotherapy in the Treatment of Addiction: Methadone. *J Addict Dis*. 29(2):200-216.
- Kreek M.J., Hachey D.L., Klein P.D. (1979). Stereoselective disposition of methadone in man. *Life Sci*. 24:925–932.

Kreek M.J., LaForge K.S., Butelman E. (2002). Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 1:710–726.

Kreek M.J., Oratz M., Rothschild M.A. (1978). Hepatic extraction of long- and short-acting narcotics in the isolated perfused rabbit liver. *Gastroenterology.* 75:88-94.

Kreek M.J., Wardlaw S.L., Hartman N., et al. (1983). Circadian rhythms and levels of beta-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Life Sci.* 33(Suppl 1):409-411.

Kreek, M.J. (2000). Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 909: 186-216.

Kristensen P., Judge M.E., Thim L. et al. (1998). Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 393:72-76.

Kritikos P.G. (1968). The history of opium in antiquity. *J Am Pharm Assoc.* 8:446-447.

Kritikos P.G., Papadaki S.P. (1967). The history of poppy and opium and their expansion in antiquity in the Eastern Mediterranean Area. *Bull. Narcotics.* 19:5-10.

Krystal J.H., Price L.H., Opsahl C., Ricaurte G.A., Heninger G.R. (1992). Chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (mdma) use-effects on mood and neuropsychological function. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 18:331-341.

Kubera M, Filip M, Budziszewska B, et al. (2008). Immunosuppression induced by a conditioned stimulus associated with cocaine self-administration. *J Pharmacol Sci.* 107(4):361-369.

Kugelmass A.D., Oda A., Monahan K., Cabral C., Ware A.J. (1993). Activation of human platelets by cocaine. *Circulation.* 88:876-883.

Kuntsche E., Simons-Morton B., Fotiou A., ter Bogt T., Kokkevi A. (2009). Decrease in adolescent cannabis use from 2002 to 2006 and links to evenings out with friends in 31 European and North American countries and regions. *Health Behavior in School-Aged Children Study.* *Arch Pediatr Adolesc Med.*: 163 (2): 119-25.

Kurina L., Schneider B., Waite L.J. (2004). Stress, symptoms of depression and anxiety, and cortisol levels in working parents. *Stress and Health:* 20: 53-63

Kóbler A., Murphy K., Garavan H. (2005). Cocaine dependence and attention switching within and between verbal and visuospatial working memory. *European Journal of Neuroscience.* 21:1984-1992.

Landfield P.W., Cadwallader L.B., Vinsant S. (1988). Quantitative changes in hippocampal structure following long-term exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol: possible mediation by glucocorticoid systems. *Brain Res* 443:47–62.

Lane S.D., Cherek D.R., Lieving L.M., Tcheremissine O.V. (2005). Marijuana effects on human forgetting functions. *J Exp Anal Behav.* 83:67–83.

Lane S.D., Steinberg J.L., Ma L., Hasan K.M., Kramer L.A., Zuniga E.A., Narayana P.A., Moeller F.G. (2010). Diffusion tensor imaging and decision making in cocaine dependence. *PLoS ONE* 5. e11591.

Lange R.A. et al. (1989). Cocaine induced coronary artery vasoconstriction. *NEJM.* 321:1557-1562.

Larance B., Degenhardt L., Lintzeris N., et al. (2011). Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug Alcohol Depend.* 118(2-3): 265-273.

Large M., Sharma S., Compton M.T., Slade T., Nielssen O. (2011). Cannabis use and earlier onset of psychosis: A systematic meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 68:555–61.

Latkin C.A., Hua W., Tobin K. (2004). Social network correlates of self-reported nonfatal overdose. *Drug Alcohol Depend.* 73: 61-67.

Law P.Y., Loh H.H. (1999). Regulation of Opioid Receptor Activities. *J Pharmacol Exp Ther.* 289(2): 607-24.

Laws K.R., Kokkalis J. (2007). Ecstasy (MDMA) and memory function: a meta-analytic update. *Hum. Psychopharmacol.* 22:381-388.

Le Roux G., Bruneau, C., Lelièvre B., Deguigne M.B., Turcant A., Harry P., et al. (2015). Recreational phenethylamine poisonings reported to a French poison control center. *Drug Alcohol Depend.* 154: 46–53.

Levine S.R. et al. (1991). A comparative study of the cerebrovascular complications of cocaine: alkaloidal versus hydrochloride. *Neurology.* 141:1173-1177.

Lev-Ran S., Le Foll B., McKenzie K., George T.P., Rehm J. (2013). Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: Characteristics, co-morbidities and clinical correlates. *Psychiatry Res.* 209:459–65.

Lev-Ran S., Roerecke M., Le Foll B., George T.P., McKenzie K., Rehm J. (2014). The association between cannabis use and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Psychol Med.* 44:797–810.

Lewis S. S., Hutchinson M. R., Rezvani N., Loram L. C., Zhang Y., Maier S. F. et al. (2010). Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain



enhancement via toll-like receptor 4/MD-2 and interleukin-1beta. *Neuroscience*. 165: 569-583.

Li C.S., Huang C., Yan P., Bhagwagar Z., Milivojevic V., Sinha R. (2008). Neural correlates of impulse control during stop signal inhibition in cocaine-dependent men. *Neuropsychopharmacology*. 33:1798-1806.

Li C.S., Milivojevic V., Kemp K., Hong K., Sinha R. (2006). Performance monitoring and stop signal inhibition in abstinent patients with cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*. 85:205-212.

Li C.S., Sinha R. (2008). Inhibitory control and emotional stress regulation: Neuroimaging evidence for frontallimbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 581-597.

Lieb R., Schuetz C.G., Pfister H., von Sydow K., Wittchen H.U. (2002). Mental disorders in ecstasy users: a prospective-longitudinal investigation. *Drug Alc. Depend.* 68:195-207.

Liechti M.E., Geyer M.A., Hell D., Vollenweider F.X. (2001). Effects of MDMA (Ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatment with citalopram, haloperidol, or ketanserin. *Neuropsychopharmacology*. 24:240-252.

Liechti M.E., Saur M.R., Gamma A., Hell D., and Vollenweider F.X. (2000). Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT<sub>2</sub> antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*. 23:396-404.

Liechti M.E., Vollenweider F.X. (2000). The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("Ecstasy") in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*. 14:269-274.

Liechti M.E., Vollenweider F.X. (2000a). The serotonin uptake inhibitor citalopram

Liechti M.E., Vollenweider F.X. (2000b). Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 10:289-295.

Lijffijt M., Hu K., Swann A.C. (2014). Stress modulates illness-course of substance use disorders: a translational review. *Front Psychiatry*. 5:1-20.

Lin C., Wu Z., Detels R. (2011). Family support, quality of life and concurrent substance use among methadone maintenance therapy clients in China. *Public Health*. 125(5):269-74.

Ling W., Casadonte P., Bigelow G., et al. (2010). Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 304:1576-83.

Ling W., Wesson D.R., Charuvastra C., Klett C.J. (1996). A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 53:401-407.

Lingford-Hughes A. & Clementi N. (2008). Addiction and substance misuse. *Medicine*. 36(8): 422-429.

Little P.J., Kuhn C.M. (1995). Ontogenetic studies of tolerance development: effects of chronic morphine on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychopharmacology (Berl)*. 122:78-84.

Liu L., Hutchinson M. R., White J. M., Somogyi A. A., Collier J. K. (2009). Association of IL-1B genetic polymorphisms with an increased risk of opioid and alcohol dependence: proinflammatory cytokine linkage to drug dependence. *Pharmacogenet Genomics*. 19: 869-876.

Liu S.J., Lane S.D., Schmitz J.M., Green C.E., Cunningham K.A., Moeller F.G., (2012). Increased intra-individual reaction time variability in cocaine-dependent subjects: role of cocaine-related cues. *Addictive Behaviors*. 37:193-197.

Liu S.J., Lane S.D., Schmitz J.M., Waters A.J., Cunningham K.A., Moeller F.G. (2011). Relationship between attentional bias to cocaine-related stimuli and impulsivity in cocaine-dependent subjects. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 37:117-122.

Llewellyn C.D., Johnson N.W., Warnakulasuriya A.A.S. (2004). Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in southern England. *J Oral Pathol Med*. 33:525-532.

Lofwall M. R., Brooner R. K., Bigelow G. E., Kindbom K., Strain E. C. (2005). Characteristics of older opioid maintenance patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 28(3): 265-272.

Loi B., Corkery J.M., Claridge H., Goodair C., Chiappini S., Gimeno Clemente C., et al. (2015). Deaths of individuals aged 16-24 years in the UK after using mephedrone. *Hum. Psychopharmacol*. 30:225-232.

Lugo R.A., Satterfield K.L., Kern S.E. (2005). Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 19:13-24.

Lutgendorf S.K., Weinrib A.Z., Penedo F., Russell D., Degeest K., Costanzo E.S., et al. (2008). Interleukin-6, cortisol, and depressive symptoms in ovarian cancer patients. *J. Clin. Oncol*. 26:4820-4827.

Maas A., Wippich C., Madea B., Hess C. (2015). Driving under the influence of synthetic phenethylamines: a case series. *Int. J. Legal Med.* 129: 997–1003.

Macfarlane V., Christie G. (2015). Synthetic cannabinoid withdrawal: a new demand on detoxification services. *Drug Alcohol Rev.* 34, 147–153.

Mach F. & Steffens S. (2008). The role of the endocannabinoid system in atherosclerosis. *J. Neuroendocrinol.* 20 (Suppl 1), 53–57.

Macht D.I. (1915). The history of opium and some of its preparation and alkaloids. *JAMA.* 64:477-461.

MacPherson A., Dinkel K., Sapolsky R. (2005). Glucocorticoids worsen excitotoxin-induced expression of proinflammatory cytokines in hippocampal cultures. *Exp Neurol.* 194:376–383.

Maldonado R, Berrendero F, Ozaita A, Robledo P (2011) Neurochemical basis of cannabis addiction. *Neuroscience* 181:1–17

Mallat A., Dhumeaux D. (1991). Cocaine and the liver. *J Hepatol.* 12(3):275-278.

Mansour A., Fox C.A., Akil H., Watson S.J. (1995). Opioid-receptor mRNA expression in the rat CNS: anatomical and functional implications. *Trends Neurosci.* 18(1):22-9.

Mao J. T., Huang M., Wang J., Sharma S., Tashkin D. P., Dubinett S. M. (1996). Cocaine down-regulates IL-2-induced peripheral blood lymphocyte IL-8 and IFN $\gamma$  production. *Cell Immunol.* 172:217-223.

Mao J.T., Zhu L.X., Sharma S., Chen K., Huang M., Santiago S.J., Gulsurd J., Tashkin D.P., Dubinett S.M. (1997). Cocaine inhibits human endothelial cell IL-8 production: the role of transforming growth factor-beta. *Cellular Immunology.* 181(1):38-43.

Maremmani I., Pacini M. Pani P. (2011). Basics on addiction: A training package for medical practitioners or psychiatrists who treat opioid dependence. *Heroin Addict Relat Clin Probl.* 13(2): 5-40.

Maremmani I., Pani P.P., Pacini M., Perugi G. (2007). Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 33(1):91-8.

Marks D., Miller S., Schulz K., Newcorn J., Halperin J. (2007). The interaction of psychosocial adversity and biological risk in childhood aggression *Psychiatry Research:* 151(3): 221-230

Marks W.H., Florence L., Lieberman J., Chapman P., Howard D., Roberts P., Perkinson D. (1996). Successfully treated invasive pulmonary aspergillosis associated

with smoking marijuana in a renal transplant recipient. *Transplantation*. 61:1771–1783.

Marshall J.F., Belcher A.M., Feinstein E.M., et al. (2007). Methamphetamine-induced neural and cognitive changes in rodents. *Addiction*. 102(Suppl 1):61-9.

Marshall R., Kearney-Ramos T., Brents L. K., Hyatt W. S., Tai S., Prather P. L., et al. (2014). In vivo effects of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 and phytocannabinoid  $\Delta(9)$ -THC in mice: inhalation versus intraperitoneal injection. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 124, 40–47.

Martin W.R. (1983). Pharmacology of opioids. *Pharmacol Ver.* 35:283-303.

Martinotti G., Lupi M., Carlucci L., Cinosi E., Santacroce R., Acciavatti T., et al. (2015). Novel psychoactive substances: use and knowledge among adolescents and young adults in urban and rural areas. *Hum Psychopharmacol.* 30, 295–301.

Marusich J.A., Bardo M.T. (2009). Differences in impulsivity on a delay discounting task predict self-administration of a low unit dose of methylphenidate in rats. *Behav Pharmacol.* 20:447-454.

Mas M., Farre´ M., de la Torre R., Roset P.N., Ortun˜ o J., Segura J., Cami´ J. (1999). Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 290:136-145.

Mattick. R. P., Breen, C., Kimber, J.& Davoli, M. (2009). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database of systematic Reviews* 3 (CD002209).

Mayerhofer A., Kovar K.A., Schmidt W.J. (2001). Changes in serotonin, dopamine and noradrenaline levels in striatum and nucleus accumbens after repeated administration of the abused drug MDMA in rats. *Neurosci Lett.* 308:99-102.

McAllister SD, Glass M (2002) CB(1) and CB(2) receptormediated signalling: a focus on endocannabinoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 66:161–171

McCance-Katz E.F., Sullivan L.E., Nallani S. (2010). Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict.* 19:4-16.

McCann U.D., Edwards R.R., Smith M.T., Kelley K., Wilson M., Sgambati F., Ricaurte G. (2011). Altered pain responses in abstinent ( $\pm$ )3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy”) users. *Psychopharmacology (Berl)*. 217:475-484.

- McCann U.D., Ricaurte G.A. (2007). Effects of (+/-) 3, 4-ethylenedioxyamphetamine (MDMA) on sleep and circadian rhythms. *Sci. World J.* 7:231-238.
- McCann U.D., Sgambati F.P., Schwartz A.R., Ricaurte G.A. (2009). Sleep apnea in young abstinent recreational MDMA (ecstasy) consumers. *Neurology.* 73:2011–2017.
- McCann U.D., Slate S.O., Ricaurte G.A. (1996). Adverse reactions with 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA; “Ecstasy”). *Drug Safety.* 15:107-115.
- McCann U.D., Szabo Z., Scheffel U., Dannals R.F., Ricaurte G.A. (1998). Positron emission tomographic evidence of toxic effect of MDMA (Ecstasy) on brain serotonin neurones in human beings. *Lancet.* 352:1433–1437.
- McCann U.D., Szabo Z., Seckin E., Rosenblatt P., Mathews W.B., Ravert H.T., Dannals R.F., Ricaurte G.A. (2005). Quantitative PET Studies of the Serotonin Transporter in MDMA Users and Controls Using [(11)C]McN5652 and [(11)C]DASB. *Neuropsychopharmacology.* 30(9):1741-1750.
- McCann U.D., Szabo Z., Vranesic M., Palermo M., Mathews W.B., Ravert H.T., Dannals R.F., Ricaurte G.A. (2008). Positron emission tomographic studies of brain dopamine and serotonin transporters in abstinent (+/-)3,4-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) users: relationship to cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl).* 200:439-450.
- McDowell D.M., Levin F.R., Seracini A.M. (2000). Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 26:25-31.
- McEwen B.S. (2000). Protective and damaging effects of stress mediators: the good and bad sides of the response to stress. *Metabolism.* 51:2-4.
- McEwen B.S. (2004). Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1032:1– 7.
- McGrath J., Welham J., Scott J., Varghese D., Degenhardt L., Hayatbakhsh M.R. et al. (2010). Association between cannabis use and psychosis-related outcomes using sibling pair analysis in a cohort of young adults. *Arch Gen Psychiatry.* 67:440–7.
- McKetin R., McLaren J., Lubman D.I., et al. (2006). The prevalence of psychotic symptoms among methamphetamine users. *Addiction.* 101(10):1473-1478.
- Meneses A., Perez-Gracia G., Ponce-Lopez T., Tellez R., Castillo C. (2011). Serotonin transporter and memory. *Neuropharmacol* 61:355-363.

- Meyer A.C., Rahman S., Charnigo R.J., Dwoskin L.P., Crabbe J.C., Bardo M.T. (2010). Genetics of novelty seeking, amphetamine self-administration and reinstatement using inbred rats. *Genes Brain Behav.* 9:790–798.
- Miliano C., Serpelloni G., Rimondo C., Mereu M., Marti M., De Luca M.A. (2016). Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS): Focus on the Rewarding and Reinforcing Properties of Cannabimimetics and Amphetamine-Like Stimulants. *Frontiers in Neuroscience.* 10 (153): 1-21.
- Miller J.S., Hendren S.K., Liscum K.R. (1998). Giant gastric ulcer in a body packer. *J Trauma Injury Infect Crit Care.* 45(3):617-619.
- Mills B., Yepes A., Nugent K. (2015). Synthetic Cannabinoids. *Am. J. Med. Sci.* 350, 59–62.
- Milroy C.M., Clark J.C., Forrest A.R.W. (1996). Pathology of deaths associated with ecstasy and “Eve” misuse. *J Clin Pathol (London).* 49:149-153.
- Mintzer M.Z., Stitzer M.L. (2002). Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 67:41-51.
- Mittleman M.A., Lewis R.A., Maclure M. et al (2001). Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 103:2805–2809.
- Miyashita T., Hayashi T., Ishida Y., et al. (2007). A fatal case of pontine hemorrhage related to methamphetamine abuse. *J Forensic Leg Med.* 14(7):444-447.
- Moeller F.G., Barratt E.S., Fischer C.J., Dougherty D.M., Reilly E.L., Mathias C.W., Swann A.C. (2004). P300 event-related potential amplitude and impulsivity in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychobiology.* 50:167-173.
- Moeller F.G., Hasan K.M., Steinberg J.L., Kramer L.A., Dougherty D.M., Santos R.M., Valdes I., Swann A.C., Barratt E.S., Narayana P.A. (2005). Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology.* 30:610-617.
- Moeller F.G., Steinberg J.L., Schmitz J.M., Ma L.S., Liu S.J., Kjome K.L., Rathnayaka N., Kramer L.A., Narayana P.A. (2010). Working memory fMRI activation in cocaine-dependent subjects: association with treatment response. *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 181:174-182.
- Moeller S.J., Hajcak G., Parvaz M.A., Dunning J.P., Volkow N.D., Goldstein R.Z. (2012). Psychophysiological prediction of choice: relevance to insight and drug addiction. *Brain.* 135(Part 11):3481-3494.

- Mohamed W.M., Ben Hamida S., Cassel J.C., de Vasconcelos A.P., Jones B.C. (2011). MDMA: interactions with other psychoactive drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 99:759-774.
- Molitero D.J. et al. (1994). Coronary artery vasoconstriction induced by cocaine, cigarette smoking, or both. *NEJM.* 330:454-459.
- Molitor F., Truax S.R., Ruiz J.D., et al. (1998). Association of methamphetamine use during sex with risky sexual behaviors and HIV infection among non-injection drug users. *West J Med.* 168(2):93-97.
- Mollereau C., Parmentier M., Mailleux P., et al. (1994). ORL1, a novel member of the opioid receptor family: cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett.* 341(1):33-38.
- Montgomery C., Hatton N.P., Fisk J.E., Ogden R.S., Jansari A. (2010). Assessing the functional significance of ecstasy-related memory deficits using a virtual reality paradigm. *Hum. Psychopharmacol.* 25:318-325.
- Moon M., Do K.S., Park J., et al. (2007). Memory impairment in methamphetamine dependent patients. *Int J Neurosci.* 117(1):1-9.
- Moore B.A., Augustson E.M., Moser R.P., Budney A.J. (2004). Respiratory effects of marijuana and tobacco use in a US sample. *J Gen Intern Med.* 20:33–37
- Morb M. (2006). Methamphetamine use and HIV risk behaviors among heterosexual men—preliminary results from five northern California counties, December 2001–November 2003. *MMWR Morb Mort Wkly Rep.* 55(10):273-7.
- Moretti S., Franchi S., Castelli M., Amodeo G., Somaini L., Panerai A.E. et al. (2015) Exposure of adolescent mice to THC induces a long lasting modulation of pro and anti-inflammatory cytokines in hypothalamus and hippocampus similar to that observed for peripheral macrophages. *J Neuroimmune Pharmacol.* 10(2):371-379.
- Morgan M.J., McFie L., Fleetwood L.H., Robinson J.A. (2002). Ecstasy (MDMA): are the psychological problems associated with its use reversed by prolonged abstinence? *Psychopharmacology (Berl).* 159:294-303.
- Moriya F., Hashimoto Y. (2002). A case of fatal hemorrhage in the cerebral ventricles following intravenous use of methamphetamine. *Forensic Sci Int.* 129(2):104-109.
- Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J. (1984). Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev.* 5(1):25-44.
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 365:61–65

- Murineddu G., Asproni B. (2012). A survey of recent patents on CB2 agonists in the management of pain. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 7:4–24.
- Murphree H.B. (1969). *Analgésicos Narcóticos: Analgésicos Sintéticos*, em: DiPalma JR, *Drill-Farmacologia Médica*, México, La Prensa Médica Mexicana.
- Murphy L.L., Munoz R.M., Adrian B.A., Villanua M.A. (1998). Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis.* 5:432–446.
- Murphy P.N., Bruno R., Ryland I., Wareing M., Fisk J.E., Montgomery C., Hilton J. (2012). The effects of ‘ecstasy’ (MDMA) on visuospatial memory performance: findings from a systematic review with meta-analyses. *Hum. Psychopharmacol.* 27:113-138.
- Murphy P.N., Wareing M., Fisk J.E., Montgomery C. (2009). Executive working memory deficits in abstinent ecstasy/MDMA users: a critical review. *Neuropsychobiology.* 60:159-175.
- N. 348/1976. (ΦΕΚ/Α’/1976). Περὶ κυρώσεως τῶν ὑπὸ 21<sup>ης</sup> Φεβρουαρίου 1971 Συμβάσεως ἐπὶ τῶν ψυχοτρόπων οὐσιῶν. *Αρ.* 20, παρ. 1.
- Nakatani Y., Hara T. (1998). Disturbance of consciousness due to methamphetamine abuse. A study of 2 patients. *Psychopathology.* 31(3):131-7.
- Nalbandian H., Sheth N., Dietrich R., Georgiou J. (1985). Intestinal ischaemia caused by cocaine ingestion: report of two cases. *Surgery.* 97:371-376.
- Nash J.F.Jr., Meltzer H.Y., Gudelsky G.A. (1988). Elevation of serum prolactin and corticosterone concentrations in the rat after the administration of 3,4 methylenedioxymethamphetamine. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 245: 873-879.
- Nelson M.E., Bryant S.M., and Aks S.E. (2014). Emerging drugs of abuse. *Dis. Mon.* 60:110–132.
- Neri S, Bruno C.M., Pulvirenti D., Malaguarnera M., Italiano C., Mauceri B. et al. (2005). Randomized clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. *Psychopharmacology.* 179: 700-704.
- Nestler E.J. (2000). Genes and addiction. *Nat Genet.* 26:277–281.
- Nestler E.J. (2001). Molecular basis of neural plasticity underlying addiction. *Nature Reviews. Neuroscience.* 2(2):119-128.
- Nestler E.J. (2005). The neurobiology of Cocaine addiction. *Science & Practice Perspectives.*



- Nestler E.J., Barrot M., Self D.W. (2001).  $\Delta$ FosB: A molecular switch for addiction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 98(20):11042-11046.
- Nestor T.A., Tamamoto W.I., Kam T.H., et al. (1989). Acute pulmonary oedema caused by crystalline methamphetamine. *Lancet*. 2(8674):1277-1278.
- Neto L.L., Oliveira E., Correia F., Ferreira A.G. (2008). The human nucleus accumbens: where is it? Astereotactic, anatomical and magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation*. 11(1): 13-22.
- Newman M. (1986). *Health as expanding consciousness*. St Louis: Mosby.
- Newton T.F., De La Garza R., Kalechstein A.D., et al. (2005). Cocaine and methamphetamine produce different patterns of subjective and cardiovascular effects. *Pharmacol Biochem Behav*. 82(1):90-97.
- Newton T.F., Kalechstein A.D., Duran S., et al. (2004). Methamphetamine abstinence syndrome: preliminary findings. *Am J Addict*. 13(3):248-55.
- Nielsen S., Hillhouse M., Mooney L., Fahey J., Ling W. (2012). Comparing buprenorphine induction experience with heroin and prescription opioid users. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 43: 285-290.
- Nieuwenhuis S., Ridderinkhof K.R., Blow J., Band G.P.H., Kok A. (2001). Error-related brain potentials are differentially related to awareness of response errors: evidence from an antisaccade task. *Psychophysiology*. 38:752-760.
- Nijm J. & Jonasson L. (2009). Inflammation and cortisol response in coronary artery disease. *Ann. Med*. 41:224–233.
- Nilsson M.I., Anggård E., Holmstrand J., Gunne L.M. (1982). Pharmacokinetics of methadone during maintenance treatment: adaptive changes during the induction phase. *Eur J Clin Pharmacol*. 22:343-349.
- Nishimura M., Sato K. (1999). Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. *Neurosci. Lett*. 274, 131–134.
- Nishina H., Wada T., Katada T. (2004). Physiological Roles of SAPK/JNK Signaling Pathway. *J. Biochem*. 136: 123-126.
- Nolte J. & Angevine J.B. Jr. (eds). (2007). *The Human Brain*. 10 *Νευρολογία* 21: 6-2012, 6-11. Ιωάννης Μαυρίδης *Brain in Photographs and Diagrams*, 3rd Edition, Mosby (Elsevier), Philadelphia,
- Nordahl T.E., Salo R., Leamon M. (2003). Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 15(3):317-25.

Nordahl T.E., Salo R., Possin K., et al. (2002). Low N-acetyl-aspartate and high choline in the anterior cingulum of recently abstinent methamphetamine-dependent subjects: a preliminary proton MRS study. *Magnetic resonance spectroscopy. Psychiatry Res.* 116(1-2):43-52.

Nosyka B., Daphne P. Guha P.D., Suna H., Oviedo-Joekesa E., Brissette S., Marsh C.D. et al. (2011). Health related quality of life trajectories of patients in opioid substitution treatment. *Drug and Alcohol Dependence.* 118:259-264.

Nutt J. D. (2015). Considerations on the role of buprenorphine in recovery from heroin addiction from a UK perspective. *Journal of Psychopharmacology.* 29(1) 43-49.

Nyamathi A., Keenan C., Bayley L (1998). Differences in Personal, Cognitive, Psychological and Social factors associated with drugs and alcohol use and nonuse by homeless women. *Research in Nursing & Health:* 21: 525-532.

O'Brien C.P., Ehrman R.N., Terns J.N. (1986). Classical conditioning in human opioid dependence. In: Goldberg SR, Stolerman IP (eds) *Behavioral analysis of drug dependence.* Academic, London, p 329.

O'Donnell A.E., Selig J., Aravamuthan M., Richardson M.S.A. (1995). Pulmonary complications associated with illicit drug use: An update. *Chest.* 108:460-463.

O'Regan M.C., Clow A. (2004). Decreased pain tolerance and mood in recreational users of MDMA. *Psychopharmacology (Berl).* 173:446-451.

Oberholzer A., Oberholzer C., Moldawer L.L. (2002). Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med;* 30(1 Supp):S58–S63.

Ochiai K., Kagami M., Matsumura R., et al. (1997). IL-5 but not interferon-gamma (IFN-gamma) inhibits eosinophil apoptosis by up-regulation of bcl-2 expression. *Clin Exp Immunol.* 107:198–204.

O'Connor G., McMahon G. (2008). Complications of heroin abuse. *European Journal of Emergency Medicine.* 15(2): 104-106.

Ofek O., Karsak M., Leclerc N., Fogel M., Frenkel B., Wright K., Tam J., AttarNamdar M., Kram V., Shohami E., Mechoulam R., Zimmer A., Bab I. (2006). Peripheral cannabinoid receptor, CB2, regulates bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 103, 696–701.

Orth D.V., Kovacs W.J. (1998). The Adrenal Cortex. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *William's Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: WB Saunders Company: 517–86.

Pacifici R., Pichini S., Zuccaro P., Farre M., Segura M., Ortuno J., Di Carlo S., Bacosi A., Roset P.N., Segura J., de la Torre R. (2004). Paroxetine inhibits acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp. Ther.* 309:285-292.

Padilla R., Ritter A.V. (2008). Meth mouth: methamphetamine and oral health. *J Esthet Restor Dent.* 20(2):148-9.

Padula B.C, Tim McQueeney T., Lisdahl M.K., Jenessa S. Price S.J., Tapert F.S. (2015). Craving is associated with amygdala volumes in adolescent marijuana users during abstinence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 41(2): 127–132.

Papanti D., Schifano F., Botteon G., Bertossi F., Mannix J., Vidoni D., et al. (2013). “Spicephrenia”: a systematic overview of “spice”-related psychopathological issues and a case report. *Hum. Psychopharmacol.* 28, 379–389.

Parker L.A., Kwiatkowska M., Burton P., Mechoulam R. (2004). Effect of cannabinoids on lithium-induced vomiting in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Psychopharmacology (Berl.)* 171, 156–161.

Parrott A.C. (2001). Human psychopharmacology of Ecstasy (MDMA): a review of 15 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol.* 16:557-577.

Parrott A.C. (2002). Recreational Ecstasy/MDMA, the serotonin syndrome, and serotonergic neurotoxicity. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71:837-844.

Parrott A.C. (2006). MDMA in humans: factors which affect the neuropsychobiological profiles of recreational Ecstasy users, the integrative role of bio-energetic stress. *J. Psychopharmacol.* 20:147-163.

Parrott A.C. (2012a). MDMA and temperature: a review of the thermal effects of ‘Ecstasy’ in humans. *Drug Alcohol Depend.* 121:1-9.

Parrott A.C. (2012b). MDMA and 5-HT neurotoxicity: the empirical evidence for its adverse effects in humans – no need for translation. *Br. J. Pharmacol.* 166:1518-1520.

Parrott C.A. (2013). MDMA, serotonergic neurotoxicity, and the diverse functional deficits of recreational ‘Ecstasy’ users. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 37: 1466-1484.

Parse R. (1999). *Hope: an international human becoming perspective.* Sudbury: Jones and Bartlett.

Pasternak G.W. (2004). Multiple opiate receptors: djũ vu all over again. *Neuropharmacology.* 47(Suppl 1):312-23.

Patel R.C., Dutta D., Schonfeld S.A. (1987). Free-base cocaine use associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Ann Intern Med.* 107:186-187.

- Path G., Bornstein S.R., Ehrhart-Bornstein M., Scherbaum W.A. (1997). “ Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: Expression and effects on steroidogenesis” *JCEM*. 82:2343-2349.
- Pedersen W. (2008). Does cannabis use lead to depression and suicidal behaviours? A population-based longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*. 118:395–403.
- Peroutka S.J., Newman H., Harris H. (1988). Subjective effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in recreational users. *Neuropsychopharmacology*. 1:273-277.
- Peter D., Jimenez J., Liu Y., Merickel A., Krantz D., Edwards R.H. (1996). Drug interactions with vesicular amine transport. *NIDA Res Monogr*. 161:176–200.
- Peter D., Liu Y., Sternini C., de Giorgio R., Brecha N., Edwards R.H. (1995). Differential expression of two vesicular monoamine transporters. *J Neurosci*. 15:6179–6188.
- Peterson P.K., Molitor W.T., Chao C.C. (1998). *Journal of Neuroimmunology*. 83:63-69.
- Piazza P.V., Deroche-Gamonet V. (2013). A multistep general theory of transition to addiction. *Psychopharmacology*. 229:387-413.
- Pickens C.L., Airavaara M., Theberge F., Fanous S., Hope B.T., Shaham Y. (2011). Neurobiology of the incubation of drug craving. *Trends. Neurosci* 34:411-420.
- Pletcher M.J., Vittinghoff E., Kalhan R., Richman J., Safford M., Sidney S., Lin F., Kertesz S. (2012). Association between marijuana exposure and pulmonary function over 20 years. *JAMA*. 307:173–181.
- Pogue V.A., Nurse H.M. (1989). Cocaine associated acute myoglobinuric renal failure. *Am J Med*. 86:183-186.
- Polen M.R., Sidney S., Tekawa I.S., Sadler M., Friedman G.D. (1993). Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med*. 158:596–601.
- Ponizovsky A., Grinshpoon A., Margolis A., Cohen R., Rosca P. (2006). Well-being, psychosocial factors and side-effects among heroin-dependent inpatients after detoxification using buprenorphine versus clonidine. *Addictive Behaviors*: 31: 2002-2013.
- Pope H.G., Gruber A.J., Hudson J.I., Huestis M.A., Yurgelun-Todd D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*. 58:909–15.

- Pope-Harman A.L., Davis W.B., Allen E.D., Christofordis A.J., Allen J.N. (1996). Acute eosinophilic pneumonia: A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine*. 75(6):334-342.
- Prakash A., Das G. (1993). Cocaine and the nervous system, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 31:575-581.
- Preston K.L., Epstein D.H. (2011). Stress in the daily lives of cocaine and heroin users: relationship to mood, craving, relapse triggers, and cocaine use. *Psychopharmacology (Berl)*. 218:29-37.
- Prosser J., London E.D., Galynker I.I. (2009). Sustained attention in patients receiving and abstinent following methadone maintenance treatment for opiate dependence: performance and neuroimaging results. *Drug Alcohol Depend*. 104:228-240
- Puerta E., Hervias I., Aguirre N. (2009). On the mechanisms underlying 3,4-methylenedioxymethamphetamine toxicity: the dilemma of the chicken and the egg. *Neuropsychobiology*. 60:119-129.
- Quiron R, B owen WD, Itzhak Y, Junien JL, Musacchio J M , Rothwan R B , S u T-P, Tao W, Tuylo D P . A proposal for the classification of sigōil binding sites. *Trens in Pharmacological Sciences* 1992: 13: 85-86.
- Rajagopal A., Vassilopoulou-Sellin R., Palmer J.L., Kaur G., Bruera E. (2004). Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids. *Cancer*. 100(4): 851-858.
- Rajaratnam R., Sivesind D., Todman M., Roane D., Seewald R. (2009). The aging methadone maintenance patient: treatment adjustment, long-term success, and quality of life. *Journal of Opioid Management*. 5(1): 27-37.
- Ranganathan M., Braley G., Pittman B., Cooper T., Perry E., Krystal J., D'Souza D.C. (2009). The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 203:737-744.
- Razzaque M.S., Lanske B. (2007). The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*. 194:1-10.
- Reay J.L., Hamilton C., Kennedy D.O., Scholey A.B. (2006). MDMA polydrug users show process-specific central executive impairments coupled with impaired social and emotional judgement processes. *J. Psychopharmacol*. 20:385-388.
- Reichlin S. (1993). "Neuroendocrine-Immune Interactions" *New England Journal of Medicine*. 329: 1246-1253.
- Rendell P.G., Gray T.J., Henry J.D., Tolan A. (2007). Prospective memory impairment in ecstasy" (MDMA) users. *Psychopharmacology (Berl)*. 194:497-504.

- Reneman L., de Win M.M., van den Brink W., Booij J., den Heeten G.J. (2006). Neuroimaging findings with MDMA/ecstasy: technical aspects, conceptual issues and future prospects. *J. Psychopharmacol.* 20: 164-175.
- Reske M., Eidt C.A., Delis D.C., Paulus M.P. (2010). Nondependent stimulant users of cocaine and prescription amphetamines show verbal learning and memory deficits. *Biological Psychiatry.* 68:762-769.
- Rezkalla S., Mazza J.J., Kloner R.A., Tillema V., Chang S.H. (1993). The effect of cocaine on human platelets. *Am J Cardiol.* 72:243-246.
- Richards J.R., Bretz S.W., Johnson E.B., et al. (1999a). Methamphetamine abuse and emergency department utilization. *West J Med.* 170(4):198-202.
- Richards J.R., Johnson E.B., Stark R.W., et al. (1999b). Methamphetamine abuse and rhabdomyolysis in the ED: a 5-year study. *Am J Emerg Med.* 17(7):681-5.
- Richardson D., Pearson R.G., Kurian N., Latif M.L., Garle M.J., Barrett D.A., Kendall D.A., Scammell B.E., Reeve A.J., Chapman V. (2008). Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 10, R43.
- Riddle E.L., Topham M.K., Haycock J.W., et al. (2002). Differential trafficking of the vesicular monoamine transporter-2 by methamphetamine and cocaine. *Eur J Pharmacol.* 449(1-2):71-4.
- Rinder H.M., Ault K., Jatlow P.I., Kosten T.R., Smith B.R. (1994). Platelet alpha granule release in cocaine users. *Circulation.* 90:1162-1167.
- Rizzo M., Lamers C.T.J., Sauer C.G., Ramaekers J.G., Bechara A., Anderson G.J. (2005). Impaired perception of self-motion (heading) in abstinent ecstasy and marijuana users. *Psychopharmacology (Berl).* 179:559-566.
- Roberts D.C.S., Brebner K., Vincler M., Lynch W.J. (2002). Patterns of cocaine self-administration in rats produced by various access conditions under a discrete trials procedure. *Drug Alcohol Depend.* 67:291-299.
- Roberts S.M., Harbison R.D., James R.C. (1994). Methamphetamine potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 271(2):1051-1057.
- Roberts S.M., Harbison R.D., James R.C. (1995). Mechanistic studies on the potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity by methamphetamine. *Toxicology.* 97 (1-3):49-57.
- Robinson T.E., Berridge K.C. (2008). Review. The incentive sensitization theory of addiction: some current issues. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 363:3137-3146.

- Rog D.J., Nurmikko T.J., Friede T., Young C.A. (2005). Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 65, 812–819.
- Rogers M. (1980). Nursing: a science of unitary man. In: Reihl JP., Roy C. (eds). *Conceptual models for nursing practice*. 2<sup>nd</sup> edition. New York: NLN Press.
- Roiser J.P., Sahakian B.J. (2004). Relationship between ecstasy use and depression: a study controlling for poly-drug use. *Psychopharmacology*. 173:411-417.
- Rosen D., Smith M. L., Reynolds C. F. (2008). The prevalence of mental and physical health disorders among older methadone patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 16(6): 488-497.
- Roth D., Alarcon F.J., Fernandez J., Preston R.A., Bourgoignie J.J. (1988). Acute rhabdomyolysis associated with acute cocaine intoxication. *NEJM*. 319:673-677.
- Rougé-Pont F., Piazza P.V., Kharouby M., Le Moal M., Simon H. (1993). Higher and longer stress-induced increase in dopamine concentrations in the nucleus accumbens of animals predisposed to amphetamine self-administration. A microdialysis study. *Brain Res*. 602:169-174.
- Roy A. (2001). Characteristics of cocaine-dependent patients who attempt suicide. *Am J Psych*. 158:1215-1219.
- Rubin R.B., Neugarten J. (1990). Cocaine-associated asthma. *Am J Med*. 88:438-439.
- Rugani F., Bacciardi S., Rovai L., Pacini M., Maremmani A.G.I., Deltito J., Dell’Osso L., Maremmani I. (2012). Symptomatological features of patients with and without Ecstasy use during their first psychotic episode. *Int. J. Res. Public Health*. 9:2283–2292.
- Rump A.F.E., Theisohn M., Klaus W. (1995). The pathophysiology of cocaine cardiotoxicity. *Forensic Sci Int*. 71:103-115.
- Rutty G.N., Milroy C.M. (1997). The pathology of the ring-substituted amphetamine analogue 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, “Ecstasy”). *J Pathol*. 181:255-256.
- Rutty G.N., Milroy C.M. (1997). The pathology of the ring-substituted amphetamine
- Ruzicka B.B., Fox C.A., Thompson R.C., Meng F., Watson S.J., Akil H. (1995). Primary astroglial cultures derived from several rat brain regions differentially express mu, delta and kappa opioid receptor mRNA. *Brain Res Mol Brain Res*. 34:209-220.

Saddichha S., Neeraj Prasad Sinha B., Khess C. R. J. (2007). The Role of Gateway Drugs and Psychosocial Factors in Substance Dependence in Eastern India. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*: 37 (3): 257-266

Saidak, Z., Blake-Palmer, K., Hay, D. L., Northup, J. K., & Glass, M. (2006). Differential activation of G-proteins by mu-opioid receptor agonists. *British Journal of Pharmacology*, 147, 671-680.

Samuelson G. (1992). "Drugs of Natural Origin- A Textbook of Pharmacognosy", Swedish Pharmaceutical Press, Stockholm, (Ελληνικά: Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης. Εγχειρίδιο Φαρμακογνωσίας. Απόδοση: Κορδοπάτης Π, Μάνεση-Ζούπα Ε, Πάϊρας Γ). Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης, σσ. 225-231.

Santacroce R., Corazza O., Martinotti G., Bersani F. S., Valeriani G., Di Giannantonio M. (2015). Psyclones: a roller coaster of life? Hidden synthetic cannabinoids and stimulants in apparently harmless products. *Hum. Psychopharmacol.* 30, 265–271.

Saxon A.J., Ling W., Hillhouse M., et al. (2013a). Buprenorphine/naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 128:71-6.

Saxon J.A., Yih-Ing Hser Y-I, Woody G., Ling W. (2013b). Medication-assisted treatment for opioid addiction: Methadone and buprenorphine. *Journal of food and drug analysis* 21: s69-s72.

Scheinmann R., Hagan H., Lelutiu-Weinberger C., et al. (2007). Non-injection drug use and hepatitis C virus: a systematic review. *Drug Alcohol Depend.* 89(1):1-12.

Schenk J.O. (2002). The functioning neuronal transporter for dopamine: kinetic mechanisms and effects of amphetamines, cocaine and methylphenidate. *Prog Drug Res.* 59:111-131.

Schifano F., Di Furia L., Forza G., Minicuci N., Bricolo R. (1998). MDMA ('ecstasy') consumption in the context of polydrug abuse: a report on 150 patients. *Drug Alc. Depend.* 52:85-90.

Schifano F., Orsolini L., Duccio Papanti G., Corkery J. M. (2015). Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World Psychiatry* 14, 15–26.

Schifano F., Corkery J.M., Cuffolo G. (2007). Smokable ("ice," "crystal meth") and non smokable amphetamine-type stimulants: Clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann. Ist Super. Sanita* 43, 110–115.



Schilt T., de Win M.M., Koeter M., Jager G., Korf D.J., van den Brink W., Schmand B. (2007). Cognition in novice ecstasy users with minimal exposure to other drugs: a prospective cohort study. *Arch. Gen. Psychiatry.* 64:728-736.

Schluger J.H., Bart G., Green M., Ho A., Kreek M.J. (2003). Corticotropin-releasing factor testing reveals a dose-dependent difference in methadone maintained vs control subjects. *Neuropsychopharmacology.* 28(5):985-94.

Scholey A.B., Owen L., Gates J., Rodgers J., Buchanan T., Ling J., Heffernan T., Swan P., Stough C., Parrott A.C. (2011). Hair MDMA samples are consistent with reported Ecstasy use: findings from an internet study investigating effects of Ecstasy on mood and memory. *Neuropsychobiology.* 63:15-21.

Schramm-Sapota N.L., Cauley M.C., Stangl D.K., Glowacz S., Stepp K.A., Levin E.D., Kuhn C.M. (2011). Role of individual and developmental differences in voluntary cocaine intake in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 215:493-504.

Seifert J., Metzner C., Paetzold W., Borsutzky M., Ohlmeier M., Passie T. et al. (2005). Mood and affect during detoxification of opiate addicts: a comparison of buprenorphine versus methadone. *Addiction Biology.* 10: 157-164.

Shahabuddin S, Ponath P, Schleimer RP. (2000). Migration of eosinophils across endothelial cell monolayers: interactions among IL-5, endothelial-activating cytokines, and C-C chemokines. *J Immunol.* 164:3847–3854.

Sharff J.A. (1984). Renal infarction associated with intravenous cocaine use. *Ann Emerg Med.* 13:1145-1147.

Shi J., Zhao L.Y., Copersino M.L., Fang Y.X., Chen Y., Tian J., Deng Y., Shuai Y., Jin J., Lu L. (2008). PET imaging of dopamine transporter and drug craving during methadone maintenance treatment and after prolonged abstinence in heroin users. *Eur J Pharmacol.* 579:160-166.

Shi J., Zhao L-Y., Epstein H.D., Zhang X-L, Lu L. (2007). Long-term methadone maintenance reduces protracted symptoms of heroin abstinence and cue-induced craving in Chinese heroin abusers. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior.* 87(1). 141-145.

Shibata S., Mori K., Sekine I., et al. (1988). [An autopsy case of subarachnoid and intracerebral hemorrhage and necrotizing angitis associated with methamphetamine abuse]. *No Shinkei.* 40(11):1089-94.

Shoptaw S., Peck J., Reback CJ, et al. (2003). Psychiatric and substance dependence comorbidities, sexually transmitted diseases, and risk behaviors among methamphetamine-dependent gay and bisexual men seeking outpatient drug abuse treatment. *J Psychoact Drugs.* 35(Suppl 1):161-8.

- Sidney S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol* 42:64S–70S.
- Siegel R.K. (1982). Cocaine and sexual dysfunction: the curse of mama coca. *J Psychoactive Drugs*. 14:71-74.
- Simon S.L., Domier C., Carnell J., et al. (2000). Cognitive impairment in individuals currently using methamphetamine. *Am J Addict*. 9(3):222-31.
- Simonin F., Befort K., Gaveriaux-Ruff C., et al. (1994). The human delta-opioid receptor: Genomic organization, cDNA cloning, functional expression, and distribution in human brain. *Mol Pharmacol*. 46(6):1015-1021.
- Simpson D.L., Rumack B.H. (1981). Methylenedioxymethamphetamine. Clinical description of overdose, death and review of pharmacology. *Arch Intern Med*. 141:1507-1509.
- Singh B., Robert J Coffey J.R. (2014). From wavy hair to naked proteins: The role of transforming growth factor alpha in health and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 28: 12–21.
- Singla S., Sachdeva R., Mehta J.L. (2012). Cannabinoids and atherosclerotic coronary heart disease. *Clin Cardiol* 35:329–335.
- Sinha R. (2008). Chronic Stress, Drug Use, and Vulnerability to Addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 1141:105-130.
- Sinha R., Talih M., Malison R., Cooney N., Anderson G.M., Kreek M.J. (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathoadreno-medullary responses during stress-induced and drug cueinduced cocaine craving states. *Psychopharmacology*. 170:62-72.
- Smith D.E. (1978). *Amphetamine Use, Misuse, and Abuse: Proceedings of the National Amphetamine Conference*. Boston, MA: G. K. Hall.
- Smith J.P., Sutcliffe O.B., Banks C.E. (2015). An overview of recent developments in the analytical detection of new psychoactive substances (NPSs). *Analyst* 140: 4932–4948.
- Soar K., Mason C., Potton A., Dawkins L. (2012). Neuropsychological effects associated with recreational cocaine use. *Psychopharmacology*. Berlin.
- Soar K., Mason C., Potton A., Dawkins L. (2012). Neuropsychological effects associated with recreational cocaine use. *Psychopharmacology (Berlin)*. 222(4): 633-643.

- Sogawa C., Sogawa N., Tagawa J., Fujino A., Ohyama K., Asanuma M., et al. (2007). 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (Foxy), a selective and high affinity inhibitor of serotonin transporter. *Toxicol. Lett.* 170:75–82.
- Sokhadze E., Stewart C., Hollifield M., Tasman A. (2008). Event-related potential study of executive dysfunctions in a speeded reaction task in cocaine addiction. *Journal of Neurotherapy.* 12:185-204.
- Sporer K.A. (1999). Acute heroin overdose. *Annals of Internal Medicine,* 130:584-590.
- Stahl S. (2013). *Essential psychopharmacology.* Cambridge University Press, New York.
- Stanulis ED, Jordan SD, Rosecrans JA, Holsapple MP. (1997). Disruption of Th1/Th2 cytokine balance by cocaine is mediated by corticosterone. *Immunopharmacology.* 37(1):25–33.
- Steiner M.A., Wotjak C.T. (2008). Role of the endocannabinoid system in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Prog Brain Res.* 170:397–432.
- Stewart J. (2000). Pathways to relapse: the neurobiology of drug- and stress-induced relapse to drug-taking. *J Psychiatry Neurosci.* 25:125-136.
- Stillman R., Jones R.T., Moore D., Walker J., Welm S. (1993). Improved performance 4 hours after cocaine. *Psychopharmacology.* 110:415-420.
- Strain, E. C. (2006b). Pharmacology of buprenorphine. In E. C. Strain & M. L. Stitzer (Eds.). *The treatment of opioid dependence* (pp. 213-229). Baltimore: Johns Hopkins Press.
- Stratakis C.A., Chrousos G.P. (1995) “Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system”. *Ann N Y Acad Sci.* 771:1-18.
- Sung Y.H., Cho S.C., Hwang J., et al. (2007). Relationship between N-acetyl-aspartate in gray and white matter of abstinent methamphetamine abusers and their history of drug abuse: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Drug Alcohol Depend.* 88(1):28-35.
- Sussman S., Skara S., Ames S. L. (2008). Substance abuse among adolescents. *Substance Use Misuse* 43, 1802–1828.
- Sutton S., Lum B.L., Torti F.M. (1986). Possible risk of invasive pulmonary aspergillosis with marijuana use during chemotherapy for small cell lung cancer. *Drug Intell Clin Pharm.* 20:289–291.
- Swanson S.M., Sise C.B., Sise M.J., et al. (2007). The scourge of methamphetamine: impact on a level I trauma center. *J Trauma.* 63(3):531-537.

- Tan W.C., Lo C., Jong A., Xing L., Fitzgerald M.J., Vollmer W.M., Buist S.A., Sin D.D. (2009). Vancouver Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Research Group. Marijuana and chronic obstructive lung disease— a population-based study. *CMAJ*. 180:814–820.
- Tashkin D.P., Shapiro B.J., Frank I.M. (1973). Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in healthy young men. *N Engl J Med*. 289:336–341.
- Tashkin D.P., Shapiro B.J., Frank I.M. (1974). Acute effects of smoked marijuana and oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis*. 109:420–428.
- Tashkin P.D. (2013). Effects of Marijuana Smoking on the Lung. *Ann Am Thorac Soc* Vol 10, No 3, pp 239–247.
- Taylor D.R., Poulton R., Moffitt T.E., Ramankutty P., Sears M.R. (2000). The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 95:1669–1677.
- Thomas D.M., Francescutti-Verbeem D.M., Kuhn D.M. (2008). The newly synthesized pool of dopamine determines the severity of methamphetamine-induced neurotoxicity. *J Neurochem*. 105(3):605-16.
- Thompson M.R., Li K.M., Clemens K.J., Gurtman C.G., Hunt G.E., Cornish J.L., McGregor I.S. (2004). Chronic fluoxetine treatment partly attenuates the long-term anxiety and depressive symptoms induced by MDMA ('Ecstasy') in rats. *Neuropsychopharmacology*. 29:694-704.
- Tien A.Y., Anthony J.C. (1990). Epidemiological analysis of alcohol and drug use as risk factors for psychotic experiences. *J Nerv Ment Dis*. 178:473–80.
- Tiffany ST., Fields L., Singleton E., Haertzen C., Henningfield JE. (1993). The development of a heroin craving questionnaire. (unpublished manuscript).
- Tomasi D., Goldstein R.Z., Telang F., Maloney T., Alia-Klein N., Caparelli E.C., Volkow N.D. (2007). Widespread disruption in brain activation patterns to a working memory task during cocaine abstinence. *Brain Research*. 1171:83-92.
- Tominaga G.T., Garcia G., Dzierba A., et al. (2004). Toll of methamphetamine on the trauma system. *Arch Surg*. 139(8):844-847.
- Torrens M., San L., Martinez A., Castillo C., Domingo-Salvany A, Alonso, J. (1997). Use of the Nottingham health profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction*, 92: 707-716.
- Traynor J. (1989). Trends. Subtypes of k-opioid receptor: fact or fiction? *Trends Pharmacol Sci*. 10(2):52-3.

Traynor J., Elliot J. (1993).  $\delta$ -opioid receptor subtypes and cross talk with  $\mu$ -receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 14(3):84-5.

Turchan-Cholewo J., Dimayuga F. O., Gupta S., Keller J. N., Knapp P. E., Hauser K. F., et al. (2009). Morphine and HIV-Tat increasemicroglial-free radical production and oxidative stress: possible role in cytokine regulation. *J Neurochem.* 108:202-215.

Turner J.J.D., Nicolas L., Parrott A.C. (1998). Reduced calorie intake in the week following weekend MDMA (ecstasy) use. *J. Psychopharmacol.* 12:a43.

Turnipseed S.D., Richards J.R., Kirk J.D., et al. (2003). Frequency of acute coronary syndrome in patients presenting to the emergency department with chest pain after methamphetamine use. *J Emerg Med.* 24(4):369-73.

UNGASS. (1998). Declaration on the Guiding Principles of Drug Demand Reduction. A/RES/s-20/3.

Vachon L., Fitzgerald, Solliday N.H., Gould I.A., Gaensler E.A. (1973). Single-dose effect of marijuana smoke: bronchial dynamics and respiratorycenter sensitivity in normal subjects. *N Engl J Med.* 288: 985–989.

Vadhan N.P., Myers C.E., Rubin E., Shohamy D., Foltin R.W., Gluck M.A. (2008). Stimulus–response learning in long-term cocaine users: acquired equivalence and probabilistic category learning. *Drug and Alcohol Dependence.* 93:155-162.

Valente M.J., Guedes de Pinho P., de Lourdes Bastos M., Carvalho F., Carvalho M. (2014). Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch. Toxicol.* 88:15–45.

Van de Laar M.C., Licht R., Franken I.H., Hendriks V.M. (2004). Event-related potentials indicate motivational relevance of cocaine cues in abstinent cocaine addicts. *Psychopharmacology (Berl).* 177:121-129.

Van der Kam E.L., Ellenbroek B.A., Cools A.R. (2005). Gene–environment interactions determine the individual variability in cocaine selfadministration. *Neuropharmacology.* 48:685-695.

Van Diepen H., Schlicker E., Michel M.C. (2008). Prejunctional and peripheral effects of the cannabinoid CB(1) receptor inverse agonist rimonabant (SR 141716). *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 378, 345–369.

Van Sickle M.D., Duncan M., Kingsley P.J., Mouihate A., Urbani P., Mackie K., Stella N., Makriyannis A., Piomelli D., Davison J.S., Marnett L.J., Di Marzo V., Pittman Q.J., Patel K.D., Sharkey K.A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 310, 329–332.

Van Thiel D.H., Perper J.A. (1992). Hepatotoxicity associated with cocaine abuse. *Rec Dev Alcohol.* 10:331-334.

- Varela-Rey M., Montiel-Duarte C., Beitia G., Cenarruzabeitia E., Iraburu M.J. (1999). 3,4-methylenedioxymethamphetamine (“Ecstasy”) stimulates the expression of  $\alpha 1$  (I) procollagen mRNA in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 259:678-682.
- Vearrier D., Greenberg I.M., Miller S.N., Okaneku T.J., Haggerty A.D. (2012). Methamphetamine: History, Pathophysiology, Adverse Health Effects, Current Trends, and Hazards Associated with the Clandestine Manufacture of Methamphetamine *Dis Mon.* 58:38-89.
- Verdejo-Garcia A., Perez-Garcia M. (2007). Profile of executive deficits in cocaine and heroin polysubstance users: common and differential effects on separate executive components. *Psychopharmacology (Berl).* 190:517-530.
- Verkes R.J., Gigsman H.J., Pieters M.S.M., Schoemaker R.C., de Visser S., Kuijpers M. (2001). Cognitive performance and serotonergic function in users of Ecstasy. *Psychopharmacology (Berl).* 53:196-202.
- Verrando R., Robaey G., Mathei C., & Buntinx, F. (2005). Methadone and buprenorphine maintenance therapies for patients with hepatitis C virus infected after intravenous drug use. *Acta Gastro-Enterologica Belgica.* 68: 81-85.
- Verrico D.C. & Miller M.G. (2007). MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology.* 189: 489-503.
- Vgontzas A.N., Bixler E.O., Lin H.M., et al. (2005). IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation.* 12(3):131-40.
- Villemagne P.S., Dannals R.F., Ravert H.T., Frost J.J. (2002). PET imaging of human cardiac opioid receptors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 29(10):1385-8.
- Vogt B.A., Wiley R.G., Jensen E.L. (1995). Localization of mu and delta opioid receptors to anterior cingulate afferents and projection neurons and input/output model of mu regulation. *Exp Neurol.* 135(2):83-92.
- Volz T.J., Hanson G.R., Fleckenstein A.E. (2007). The role of the plasmalemmal dopamine and vesicular monoamine transporters in methamphetamine-induced dopaminergic deficits. *J Neurochem.* 101(4):883-8.
- Von Zerssen D., Koeller D. (1976). *Die Befindlichkeitsskala (Adjective Mood Scale)*. Beltz: Weinheim.
- Vuong C., Van Uum H.M.S., O'Dell E.L., Lutfy K., Friedman C.T. (2010). The Effects of Opioids and Opioid Analogs on Animal and Human Endocrine Systems. *Endocr Rev.* 31(1): 98–132.

Walker J.M., BO ven W.D., Wulker F.O., Matsumoto R.R., De Costa B., Rice K.C. (1990). Sigma receptors. Biology and function. *Pharmacological Reviews*. 42: 355-402.

Walsh S.L. & Eissenberg T. (2003). The clinical pharmacology of buprenorphine: Extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* 70(2 Suppl): S13-S27.

Walter M., Bentz D., Schicktanz N., Milnik A., Aerni A., Gerhards C., Schwegler K., Vogel M.<sup>1</sup>, Blum J., Schmid O., Roozendaal B., Lang U.E., Borgwardt S., de Quervain D. (2015). Effects of cortisol administration on craving in heroin addicts. *Translational Psychiatry*. 5, e610: 1-7.

Walter M., Wiesbeck G.A., Bloch N., Aeschbach S., Olbrich H.M., Seifritz E., Dürsteler-MacFarland K.M. (2008). Psychobiological responses to drug cues before and after methadone intake in heroin-dependent patients: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*. 18: 390-393.

Wang G.J., Fowler J.S., Volkow N.D. (2004). Severity of neuropsychological impairment in cocaine and alcohol addiction: association with metabolism in the prefrontal cortex. *Neuropsychologia*. 42:1447-1458.

Ward A.S., Collins E.D., Haney M., Foltin R.W., Fischman M.W. (1998). Ketoconazole attenuates the cortisol response but not the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Behav Pharmacol.* 9:577-586.

Ward A.S., Collins E.D., Haney M., Foltin R.W., Fischman M.W. (1999). Blockade of cocaine-induced increases in adrenocorticotrophic hormone and cortisol does not attenuate the subjective effects of smoked cocaine in humans. *Behav Pharmacol.* 10:523-529.

Ward J., Hall W., Mattick R.P. (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet*. 353 (9148): 221- 226.

Warner M., Chen L.H., Makuc D.M. (2009). Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999–2006. NCHS data brief, no. 22. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.

Warner-Smith M., Darke S., Lynskey M., Hall W. (2001). Heroin overdose: causes and consequences. *Addiction*. 96: 1113-1125.

Webb C.W., Webb S.M. (2014). Therapeutic benefits of cannabis: a patient survey. *Hawaii J Med Public Health*.73:109–111.

Weddington W.W., Brown B.S., Haertzen C.A., Cone E.J., Dax E.M., Herning R.I., Michaelson B.S. (1990). Changes in mood, craving, and sleep during short-term

abstinence reported by male cocaine addicts. A controlled, residential study. *Arch Gen Psych.* 47:861-868.

Wetherell M.A., Atherton K., Grainger J., Brosnan R., Scholey A.B. (2012). The effect of multitasking on psychological stress reactivity in recreational users of cannabis and MDMA. *Hum. Psychopharmacol.* 27:167-176.

White M.S., Lambe J.T.C. (2003). The pathophysiology of cocaine abuse. *Journal of Clinical Forensic Medicine.* 10:27-39.

Whiting P.F., Wolff R.F., Deshpande S., et al. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 313:2456–2473.

WHO. (2010). Atlas of substance use: resources for the prevention and treatment of substance use disorders. Geneva: p. 23.

WHOQOL. (1995). Position paper from the Health Organization. *Social Science Medicine.* 41: 1403-1409.

Wijetunga M., Bhan R., Lindsay J., et al. (2004). Acute coronary syndrome and crystal methamphetamine use: a case series. *Hawaii Med J.* 63(1):8-13, 25.

Wilhelmsen I. (2005). Biological sensitisation and psychological amplification: Gateways to subjective health complaints and somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology:* 30 (10): 990-995.

Winstock A. R., Barratt M. J. (2013). The 12-month prevalence and nature of adverse experiences resulting in emergency medical presentations associated with the use of synthetic cannabinoid products. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 28, 390-393.

Winstock A., & Schifano F. (2009). “Disorders relating to the use of ecstasy, other ‘party drugs’ and khat,” in *New Oxford Text book of Psychiatry* eds M.Gelder, N.Andreasen, J.J.Lopez-Ibor, and J.Geddes (Oxford: Oxford University Press), 494-502.

Wise R.A., Bozarth M.A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol Rev.* 94:469-492.

Wittchen H., Apelt S., Soyka M., Gastpar M., Backmund M. (2008). Feasibility and outcome of substitution treatment of heroin-dependent patients in specialized substitution centers and primary care facilities in Germany: A naturalistic study in 2694 patients. *Drug and Alcohol Dependence:* 95: 245-257.

Wittert G., Hope P., Pyle D. (1996). Tissue distribution of opioid receptor gene expression in the rat. *Biochem Biophys Res Commun.* 218(3):877-81.

Woicik P.A., Moeller S.J., Alia-Klein N., Maloney T., Lukasik T.M., Yeliosof O., Wang G.J., Volkow N.D., Goldstein R.Z. (2009). The neuropsychology of cocaine



addiction: recent cocaine use masks impairment. *Neuropsychopharmacology*. 34:1112-1122.

Woicik P.A., Urban C., Alia-Klein N., Henry A., Maloney T., Telang F., Wang G.J., Volkow N.D., Goldstein R.Z. (2011). A pattern of perseveration in cocaine addiction may reveal neurocognitive processes implicit in the Wisconsin Card Sorting Test. *Neuropsychologia*. 49:1660-1669.

Wolf M.E. (2010). Regulation of AMPA receptor trafficking in the nucleus accumbens by dopamine and cocaine. *Neurotox Res* 18:393-409.

Wolff K., Hay A.W., Raistrick D., Calvert R. (1993). Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol*. 44:189–194.

Wolkow A., Aisbett B., Reynolds J., Ferguson S.A., Main LC. (2016). The impact of sleep restriction while performing simulated physical firefighting work on cortisol and heart rate responses. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 89(3):461-75.

Wolkow A., Ferguson S.A., Vincent G.E., Larsen B., Aisbett B., Main LC. (2015). The impact of sleep restriction and simulated physical firefighting work on acute inflammatory stress responses. *PLoS One*. 10(9):e0138128.

Wright D.A. (1968). The history of opium. *Med Biol Illus*. 18:62-70.

Wu E., El Bassel N., Gilbert L., Chang M., Sanders G. (2009). Effects of receiving additional off-site services on abstinence from illicit drug among men on methadone: A longitudinal study. *Evaluation and Program Planning*. 33(4): 403-409.

Xi Z-X., Peng X.-Q., Li X. et al (2011). Brain cannabinoid CB2 receptors modulate cocaine's actions in mice. *Nat Neuroscience*. 14:1160-1166

Xia Y., Haddad G.G. (2001). Major difference in the expression of delta- and mu-opioid receptors between turtle and rat brain. *J Comp Neurol*. 436(2):202-10.

Yaksh T. (1989). Opioid receptors and endorphins. *Annual Refresher Course lectures*. 134:1-7.

Yao H., Yang Y., Kim K. J., Bethel-Brown C., Gong N., Funa K., et al. (2010). Molecular mechanisms involving sigma receptor-mediated induction of MCP-1: implication for increased monocyte transmigration. *Blood*. 115:4951-4962.

Yim H.J., Schallert T., Randall P.K., et al. (1998). Comparison to local and systemic ethanol effects on extracellular dopamine concentration in rat nucleus accumbens by microdialysis. *Alcohol Clin Exp Res*. 22(2):367-374.

Yücel M., Solowij N., Respondek C. et al. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry* 65:694-701.

Zajicova A., Wilczek H., Holan V. (2004). The alterations of immunological reactivity in heroin addicts and their normalization in patients maintained on methadone. *Folia Biologica (Praha)*. 50:24-28.

Zaki P.A., Bilsky E.J., Vanderah T.W., Lai J., Evans C.J., Porreca F. (1996). Opioid receptor types and subtypes: the delta receptor as a model. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 36:379-401.

Zakzanis K.K., Campbell Z. (2006). Memory impairment in now abstinent MDMA users and continued users: a longitudinal follow-up. *Neurology*. 66:740-741.

Zhou J.F., Chen P., Zhou Y.H., Zhang L., Chen H.H. (2003). 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse may cause oxidative stress and potential free radical damage. *Free Radical Res*. 37:491-497.

Zweben J.E., Cohen J.B., Christian D., et al. (2004). Psychiatric symptoms in methamphetamine users. *Am J Addict*. 13(2):181-190.

Βιδάλης Α., Συγγελάκης Μ. (2000). Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. *Nottingham Health Profile (NHP) – Ελληνική έκδοση*. *Ιπποκράτεια*: 4 (1): 39-42.

Γλυκιώτη Ο. (2011). Φιλοσοφία, δομή και οργάνωση των ψυχοκοινωνικών προγραμμάτων απεξάρτησης. Οι περιπτώσεις του ΚΕΘΕΑ και του 18 Άνω. Πτυχιακή εργασία. Εθνική Σχολή Δημόσιας Διοίκησης. Αθήνα.

ΕΚΤΕΠΝ (2012). Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Ουνοπνευματωδών στην Ελλάδα. Ετήσια Έκθεση 2014. Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΨΥ). Αθήνα, Ελλάδα.

ΕΚΤΕΠΝ (2015). Η Κατάσταση του Προβλήματος των Ναρκωτικών και των Ουνοπνευματωδών στην Ελλάδα. Ετήσια Έκθεση 2014. Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΨΥ). Αθήνα, Ελλάδα.

Ιατρού Χ. (2003). Όσα πρέπει να γνωρίζουμε για τον αλγαισθητικό πόνο *Ελληνικό Περιοδικό Περιεγχειρητικής Ιατρικής*. 1: 48-57.

Κατσίκη Ν., Χατζητόλιος Α., Καραμήτσος Δ. (2007). Ρύθμιση της απόπτωσης των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων του αγγειακού τοιχώματος. *Αρτηριακή Υπέρταση*. 16(1): 36-44.

Κοκκέβη Α., Σταύρου Μ., Καναβού Ε., Φωτίου Α. (2015). Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών στην εφηβεία. Σειρά θεματικών τευχών: Έφηβοι, Συμπεριφορές & Υγεία. Αθήνα, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής.

Κοκκέβη Α., Σταύρου Μ., Καναβού Ε., Φωτίου Α. (2015). Χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών στην εφηβεία. Σειρά θεματικών τευχών: Έφηβοι, Συμπεριφορές & Υγεία. Αθήνα, Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής.

- Κοκκώλης Κ. (2001). Η βουπρενορφίνη στη θεραπεία της υποκατάστασης. ΟΚΑΝΑ. Αθήνα, Ελλάδα.
- Λιάππας Γ. (1991). Ναρκωτικά. Εθιστικές ουσίες, προβλήματα, αντιμετώπιση. Εκδόσεις Πατάκη: Αθήνα.
- Μαντζάνα Μ., Μπελλάλη Θ. (2014). Προγράμματα μεθαδόνης και ποιότητα ζωής: Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Ελληνικό Περιοδικό της Νοσηλευτικής Επιστήμης. 7(4): 6-14.
- Μαργέλη Θ. (2009). Η λειτουργία του άξονα Υποθάλαμος-Υποθάλαμος-Επινεφρίδια σε νοσηλεύμενους ασθενείς της Παθολογικής Κλινικής με διαφορετικής βαρύτητας νοσήματα. Διδακτορική Διατριβή. Πάτρα. 21-40.
- Μαρσέλλος Μ. (1997). Εξαρτησιογόνες ουσίες. Φαρμακολογία-Τοξικομανία-Ιστορία-Κοινωνιολογία-Νομοθεσία. Τυπωθήτω, Αθήνα.
- Μαυρίδης Ι. (2012). Ο ρόλος του επικλινή πυρήνα στις νευρολογικές διαταραχές. Νευρολογία. 21 (6): 6-11.
- Μπουγουλιά Μ. (2006). Οξειδωτικό στρες και σακχαρώδης διαβήτης. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά. 19(1): 43-54.
- Ν. 1105/1972. (ΦΕΚ 36/Α'/1972). Περί κυρώσεως της Ενιαίας Συμβάσεως του 1961 επί των Ναρκωτικών. Αρ. 38, παρ. 1-2.
- ΟΚΑΝΑ. (2012). Απολογισμός διαιτίας 2010-2012. Εκδόσεις Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών. Αθήνα, Ελλάδα.
- ΟΚΑΝΑ. (2012). Πλαίσιο Λειτουργίας των Θεραπευτικών Δομών του ΟΚΑΝΑ. Οργανισμός Κατά των Ναρκωτικών. Αθήνα.
- Σκανδάμη Π., Βετούλη Μ., Κερασιώτη Ε., Καφετζόπουλος Ε., Μαλλιώρα Μ. (2016). Έγκαιρη παρέμβαση σε νεαρούς χρήστες παράνομων ψυχοδραστικών ουσιών με παραβατική συμπεριφορά. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής. 33(1):115-123.
- Τσίγκος Κ., Κύρου Ι. (2014). ΥΥΕ άξονας – κυτταροκίνες και μεταβολικό σύνδρομο. Εντατική Εκπαίδευση στην Ενδοκρινολογία. 9<sup>ος</sup> κύκλος: 67-83.
- Τσίντου Μ. (2010). Η νευροβιολογία του εθισμού στην κοκαΐνη. Helmedica. 5(10).
- Υπουργική Απόφαση 5γ/Γ.Π.οικ. 100847 (2002). Άδεια χορήγησης ουσιών για υποκατάσταση της εξάρτησης από τον Οργανισμό Καταπολέμησης Ναρκωτικών. ΦΕΚ 1343: 19725-17926.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ ΛΗΨΗΣ ΗΡΩΙΝΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ  
ΣΠΑΡΤΗ



#### ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

#### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ ΛΗΨΗΣ ΗΡΩΙΝΗΣ (Ε.Ε.Λ.Η.) ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ (HEROIN CRAVING QUESTIONNAIRE - HCQ)

#### ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΦΥΛΟ:  ΑΝΔΡΑΣ  ΓΥΝΑΙΚΑ

ΗΛΙΚΙΑ: \_\_\_\_\_

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ:  ΑΝΑΛΦΑΒΗΤΟΣ  ΔΗΜΟΤΙΚΟ  ΓΥΜΝΑΣΙΟ  ΛΥΚΕΙΟ  
 ΤΕΙ  ΑΕΙ  ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:  ΕΛΛΗΝΙΚΗ  ΑΛΒΑΝΙΚΗ  ΡΩΣΙΚΗ  ΠΟΛΩΝΙΚΗ  
 ΑΡΑΒΙΚΗ  ΤΟΥΡΚΙΚΗ  ΑΛΛΗ

ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ:  ΙΚΑ  ΤΕΒΕ  ΔΗΜΟΣΙΟ  ΟΓΑ  ΠΡΟΝΟΙΑ  
 ΑΝΑΣΦΑΛΙΣΤΟΣ  ΙΔ. ΑΣΦΑΛΙΣΗ

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:  ΕΓΓΑΜΟΣ  ΑΓΑΜΟΣ  ΧΕΙΡΟΣ  
 ΔΙΑΖΕΥΓΜΕΝΟΣ  ΣΕ ΔΙΑΣΤΑΣΗ

ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:  ΔΥΤΙΚΗ ΑΤΤΙΚΗ  ΝΟΜ. ΠΕΙΡΑΙΑ  ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΑΤΤΙΚΗ  
 ΑΘΗΝΑ  ΕΠΑΡΧΙΑ

ΠΕΡΙΟΧΗ:  ΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ  ΜΗ ΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ  
ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΝ Ο.ΚΑ.ΝΑ.: \_\_\_\_\_

ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ  
ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ: \_\_\_\_\_

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ  
ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (πριν την εισαγωγή): \_\_\_\_\_

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΠΙΘΥΜΙΑΣ ΛΗΨΗΣ ΗΡΩΙΝΗΣ (Ε.Ε.Λ.Η.)  
ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ  
(HEROIN CRAVING QUESTIONNAIRE - HCQ)**

**Ε.Ε.Λ.Η. – ΤΩΡΑ**

Σημειώστε πόσο συμφωνείτε ή πόσο διαφωνείτε με κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις, μαρκάροντας με **(X)** σε όποια θέση θεωρείτε ότι ανταποκρίνεται σε εσάς μεταξύ του **ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ** και του **ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ**. Όσο πιο κοντά είναι το μαρκάρισμα σε μία από τις δύο θέσεις τόσο υποδηλώνεται η συμφωνία ή η διαφωνία. **Παρακαλείστε στη συμπλήρωση όλων των προτάσεων.** Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στο πως εσείς αισθάνεστε ή σκέφτεστε αυτή τη στιγμή που συμπληρώνετε το ερωτηματολόγιο.

**ΑΥΤΗ ΤΗ ΣΤΙΓΜΗ**

1. **Εάν αυτή τη στιγμή μπροστά μου υπήρχε ηρωίνη, θα μου ήταν δύσκολο να μην τη χρησιμοποιήσω.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
2. **Η χρήση ηρωίνης δεν θα ήταν ευχάριστη.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
3. **Θα ένιωθα λιγότερο εξαντλημένος τώρα εάν έκανα χρήση ηρωίνης.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
4. **Εάν είχα την ευκαιρία να κάνω χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν νομίζω ότι θα το έκανα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
5. **Η χρήση ηρωίνης δεν θα βοηθούσε στην αύξηση της αυτοσυγκέντρωσης μου.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
6. **Ακόμη και εάν ήταν δυνατό, πιθανόν να μην έκανα χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
7. **Δεν μου λείπει τώρα να κάνω χρήση ηρωίνης.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
8. **Πρόκειται να κάνω χρήση ηρωίνης το συντομότερο δυνατό.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
9. **Ο πόνος και η δυσκινησία δεν θα υποχωρούσαν εάν έκανα χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
10. **Κάνοντας χρήση ηρωίνης τώρα, τα πράγματα θα φαίνονταν τέλεια.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ

11. **Η επιθυμία μου για χρήση ηρωίνης είναι ακατανίκητη.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
12. **Αυτή τη στιγμή, δεν σκέφτομαι να κάνω χρήση ηρωίνης.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
13. **Θα μπορούσα να είχα καλύτερο έλεγχο των πραγμάτων, εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
14. **Κάνοντας χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, θα ένιωθα λιγότερο κουρασμένος**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
15. **Δεν θα μπορούσα να αντισταθώ, εάν είχα ηρωίνη τώρα αυτή τη στιγμή.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
16. **Εάν έπαιρνα μικρή δόση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν θα ήμουν ικανός να μην έπαιρνα περισσότερη.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΑΠΟΛΥΤΑ
17. **Θέλω τόσο πολύ την ηρωίνη που νιώθω ότι τη γεύομαι.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
18. **Τίποτα καλύτερο από τη χρήση ηρωίνης τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
19. **Θα έκανα σχεδόν τα πάντα για ηρωίνη τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
20. **Θα ένιωθα καλά και ευτυχισμένος εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
21. **Δεν θέλω να κάνω χρήση ηρωίνης τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
22. **Θα ήμουν λιγότερο εκνευρισμένος εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
23. **Το μόνο που θα ήθελα τώρα, είναι να κάνω χρήση ηρωίνης.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ
24. **Θα μου ήταν δύσκολο να απορρίψω την ηρωίνη τώρα.**  
ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**25. Ξεκινώντας από τώρα, θα μπορούσα να συνεχίσω τη ζωή μου για μεγάλο διάστημα χωρίς τη χρήση ηρωίνης.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**26. Η χρήση ηρωίνης τώρα, δεν θα με ευχαριστούσε πολύ.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**27. Εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή, δεν θα με βοηθούσε να ηρεμήσω.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**28. Δεν θα με ευχαριστούσε η χρήση ηρωίνης αυτή τη στιγμή.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**29. Δεν θα μπορούσα να ελέγξω τη ποσότητα ηρωίνης που θα χρησιμοποιούσα, εάν είχα εδώ.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**30. Θα ένιωθα περισσότερο δραστήριος, εάν θα έκανα χρήση ηρωίνης.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**31. Εάν είχα ηρωίνη μαζί μου τώρα, πιθανόν να μην τη χρησιμοποιούσα.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**32. Το αίσθημα ζέστης ή ο κρύος ιδρώτας δεν θα υποχωρούσε, εάν έκανα χρήση ηρωίνης τώρα.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**33. Δεν χρειάζομαι την ηρωίνη τώρα.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**34. Θα κάνω χρήση ηρωίνης με την πρώτη ευκαιρία.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**35. Δεν έχω καμία επιθυμία για ηρωίνη αυτή τη στιγμή.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**36. Εάν μπορούσα να κάνω χρήση ηρωίνης, δεν θα ένιωθα λιγότερη ένταση.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**37. Η χρήση ηρωίνης τώρα, θα με ικανοποιούσε.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**38. Θα είναι εύκολο να αποποιηθείς τη χρήση ηρωίνης.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**39. Επιθυμώ πάρα πολύ την ηρωική αυτή τη στιγμή.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**40. Εάν προσφερόταν ηρωική, θα έκανα χρήση αμέσως.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**41. Κάνοντας χρήση ηρωικής, θα ένιωθα λιγότερο απογοητευμένος.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**42. Έχω έντονη επιθυμία για ηρωική.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**43. Σκέφτομαι τρόπους για την απόκτηση ηρωικής.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**44. Θα μπορούσα εύκολα να ελέγξω τη ποσότητα ηρωικής που θα έκανα χρήση αυτή τη στιγμή.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ

**45. Νομίζω ότι θα μπορούσα να αντισταθώ στη χρήση ηρωικής τώρα.**

ΔΙΑΦΩΝΩ ΚΑΘΕΤΑ \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: \_\_\_\_: ΣΥΜΦΩΝΩ ΠΑΡΑ ΠΟΛΥ



## ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ  
ΣΠΑΡΤΗ



### ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

#### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (Ε.Π.Ζ.) ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΜΕ ΜΕΘΑΔΟΝΗ ΚΑΙ ΒΟΥΠΡΕΝΟΡΦΙΝΗ (NOTTINGHAM HEALTH PROFILE - N.H.P.)

##### ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΦΥΛΟ:  ΑΝΔΡΑΣ  ΓΥΝΑΙΚΑ

ΗΛΙΚΙΑ: \_\_\_\_\_

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ:  ΑΝΑΛΦΑΒΗΤΟΣ  ΔΗΜΟΤΙΚΟ  ΓΥΜΝΑΣΙΟ  ΛΥΚΕΙΟ  
 ΤΕΙ  ΔΕΙ  ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΑ

ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ:  ΕΛΛΗΝΙΚΗ  ΑΛΒΑΝΙΚΗ  ΡΩΣΙΚΗ  ΠΟΛΩΝΙΚΗ  
 ΑΡΑΒΙΚΗ  ΤΟΥΡΚΙΚΗ  ΑΛΛΗ

ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟΣ ΦΟΡΕΑΣ:  ΙΚΑ  ΤΕΒΕ  ΔΗΜΟΣΙΟ  ΟΓΑ  ΠΡΟΝΟΙΑ  
 ΑΝΑΣΦΑΛΙΣΤΟΣ  ΙΔ. ΑΣΦΑΛΙΣΗ

ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ:  ΕΓΓΑΜΟΣ  ΑΓΑΜΟΣ  ΧΕΙΡΟΣ  
 ΔΙΑΖΕΥΓΜΕΝΟΣ  ΣΕ ΔΙΑΣΤΑΣΗ

ΤΟΠΟΣ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:  ΔΥΤΙΚΗ ΑΤΤΙΚΗ  ΝΟΜ. ΠΕΙΡΑΙΑ  ΑΝΑΤΟΛΙΚΗ ΑΤΤΙΚΗ  
 ΑΘΗΝΑ  ΕΠΑΡΧΙΑ

ΠΕΡΙΟΧΗ:  ΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ  ΜΗ ΑΣΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ

ΧΡΟΝΙΚΟ ΔΙΑΣΤΗΜΑ  
ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟΝ Ο.ΚΑ.ΝΑ.: \_\_\_\_\_

ΗΛΙΚΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ  
ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ: \_\_\_\_\_

ΧΡΟΝΙΚΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ  
ΧΡΗΣΗΣ ΟΥΣΙΩΝ (πριν την εισαγωγή): \_\_\_\_\_

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ (Ε.Π.Ζ.)**  
(NOTTINGHAM HEALTH PROFILE – N.H.P.)

Σημειώστε εάν συμφωνείτε ή διαφωνείτε με κάθε μία από τις ακόλουθες προτάσεις, μαρκάροντας με (X) σε όποια θέση θεωρείτε ότι ανταποκρίνεται σε εσάς. **Παρακαλείστε στη συμπλήρωση όλων των προτάσεων.** Το ενδιαφέρον των ερευνητών εστιάζεται στο πως εσείς αισθάνεστε ή σκέφτεστε αυτή τη στιγμή που συμπληρώνετε το ερωτηματολόγιο. Αξιολογείται το κατά πόσο η θεραπευτική υποκατάσταση έχει επηρεάσει τη ποιότητα ζωής σας.

**ΜΕΡΟΣ 1**  
**ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟΤΗΤΑ (EN)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Είμαι συνέχεια κουρασμένος/η		
2	Το κάθε τι που κάνω χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια		
3	Κουράζομαι εύκολα		

**ΠΟΝΟΣ (P)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Πονάω τη νύχτα		
2	Έχω αφόρητους πόνους		
3	Πονάω όταν αλλάζω στάση		
4	Πονάω όταν περπατάω		
5	Πονάω όταν στέκομαι όρθιος/α		
6	Πονάω συνέχεια		
7	Πονάω όταν ανεβοκατεβαίνω σκάλες		

**ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ (EM)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Οι καταστάσεις και τα γεγονότα με καταβάλλουν		
2	Έχω ξεχάσει πως είναι να απολαμβάνω τη ζωή μου		
3	Τα νεύρα μου είναι πολύ τεντωμένα		
4	Οι μέρες μου μοιάζουν ατελείωτες		
5	Χάνω εύκολα τη ψυχραιμία μου αυτές τις ημέρες		
6	Αισθάνομαι ότι χάνω τον έλεγχο		
7	Οι έννοιες δεν με αφήνουν να κοιμάμαι τη νύχτα		
8	Αισθάνομαι ότι η ζωή μου δεν έχει καμία αξία		
9	Ξυπνώ με μελαγχολική διάθεση		

**ΥΠΝΟΣ (SL)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Παίρνω χάπια για να κοιμηθώ		
2	Ξυπνώ υπερβολικά νωρίς το πρωί		
3	Μένω ξύπνιος/α σχεδόν όλη τη νύχτα		
4	Δεν με παίρνει εύκολα ο ύπνος		
5	Κάνω άσχημο ύπνο τη νύχτα		

**ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΠΟΜΟΝΩΣΗ (SO)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Αισθάνομαι μοναξιά		
2	Δυσκολεύομαι να έρθω σε επαφή με άλλους ανθρώπους		
3	Αισθάνομαι ότι δεν υπάρχει κανείς που να νιώθω κοντά του		
4	Αισθάνομαι ότι είμαι βάρος στους άλλους		
5	Δυσκολεύομαι να τα πάω καλά με τους ανθρώπους		

**ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΚΙΝΗΣΗ (PM)**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	Μπορώ να περπατάω μόνο μέσα στο σπίτι		
2	Μου είναι δύσκολο να σκύβω		
3	Δεν μπορώ να περπατήσω καθόλου		
4	Δυσκολεύομαι να ανέβω και να κατέβω τις σκάλες		
5	Δυσκολεύομαι να απλώσω τα χέρια μου για να φτάσω κάτι		
6	Δυσκολεύομαι να ντυθώ μόνος/η		
7	Δυσκολεύομαι να στέκομαι όρθιος/α για πολύ...		
8	Χρειάζομαι βοήθεια όταν περπατάω έξω από το σπίτι...		

**ΜΕΡΟΣ ΙΙ****Ερώτηση**

**Η παρούσα κατάσταση της υγείας επηρεάζει:**

A/A	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1	<b>Την εργασία;</b> (π.χ. ανεργία)		
2	<b>Το νοικοκυριό;</b> (καθάρισμα, μαγείρεμα, ψώνια, φροντίδα σπιτιού)		
3	<b>Τη κοινωνική σας ζωή;</b> (βόλτες έξω, φιλικές συναντήσεις, κινηματογράφος, θέατρο κ.λπ.)		
4	<b>Τη ζωή στο σπίτι σας;</b> (επαφές/σχέσεις με άλλους ανθρώπους στο σπίτι σας)		
5	<b>Τη σεξουαλική σας ζωή;</b>		
6	<b>Τα ενδιαφέροντα και τα χόμπι σας;</b> (άθληση, διάβασμα, τηλεόραση, τέχνες, κατασκευές)		
7	<b>Τις διακοπές σας;</b> (καλοκαιρινές ή χειμερινές διακοπές, σαββατοκύριακα κ.λπ.)		

### III

#### ΕΝΤΥΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΜΕΝΗΣ ΣΥΝΑΙΝΕΣΗΣ

**Τίτλος μελέτης:** Η βιοψυχοκοινωνική ανταπόκριση εξαρτημένων χρηστών ηρωίνης κατά τη διάρκεια προγράμματος υποκατάστασης με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη

**Ερευνητής:** Χρήστος Λεβεντέλης

Ο προαναφερθέντας ερευνητής μελετά τη συσχέτιση των βιολογικών παραμέτρων με τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες σε χρήστες οπιοειδών ενταγμένους στα Προγράμματα Υποκατάστασης του Ο.ΚΑ.ΝΑ. με μεθαδόνη και βουπρενορφίνη, στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου. Η σημασία της μελέτης είναι μεγάλη, διότι θα αναδείξει τις ανάγκες των ασθενών αυτών σε υποκατάστατο και θα συμβάλλει στη βελτίωση του τρόπου αξιολόγησης και παρέμβασης.

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί στις μονάδες υποκατάστασης του Ο.ΚΑ.ΝΑ., από τη διοίκηση του οποίου έχει ληφθεί και η έγκριση για τη διενέργειά της.

Οι επιμέρους διαδικασίες της έρευνας περιλαμβάνουν:

1. Τη συμπλήρωση από τον ασθενή των δημογραφικών δεδομένων.
  2. Τη συμπλήρωση από τον ασθενή δύο ερωτηματολογίων που περιλαμβάνουν ερωτήσεις σχετικές με την επιθυμία λήψης οπιοειδούς και τη ποιότητα ζωής του.
  3. Τη λήψη αίματος για τη μέτρηση εργαστηριακών εξετάσεων.
- Έχετε τη δυνατότητα να **ρωτήσετε** οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με τη μελέτη.
  - Η συμμετοχή σας στην έρευνα αυτή είναι **εθελοντική**. Δε θα σας ασκηθεί καμία πίεση με σκοπό να πάρετε μέρος σε αυτήν.
  - Έχετε το δικαίωμα να **εγκαταλείψετε** τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή εσείς θέλετε, χωρίς να επηρεαστεί με οποιοδήποτε τρόπο η σχέση σας με τον ερευνητή.
  - Τα δεδομένα της μελέτης θα κωδικοποιηθούν, έτσι ώστε να μην συνδυαστούν με το όνομά σας. Η **ταυτότητά σας δεν θα φανερωθεί** όσο διενεργείται η έρευνα ή όταν αυτή θα ανακοινωθεί ή δημοσιευθεί.
  - Όλα τα δεδομένα θα συλλεχθούν από τον προαναφερθέντα ερευνητή, θα φυλαχτούν σε **ασφαλές μέρος** και **δεν θα μοιραστούν** με κανένα άλλο πρόσωπο **χωρίς τη δική σας άδεια**.

Έχω διαβάσει το παραπάνω κείμενο της πληροφορημένης συγκατάθεσης και **εκούσια συμφωνώ** να συμμετέχω στη μελέτη αυτή.

Υπογραφή συγκατατιθέμενου

Ημερομηνία

\_\_\_\_\_

Έχω εξηγήσει αυτή τη μελέτη στον παραπάνω υπογράφωντα και έχω επιδείξει την πλήρη κατανόησή της, με σκοπό την πληροφορημένη συγκατάθεσή του.

Υπογραφή ερευνητή

Ημερομηνία

\_\_\_\_\_

## IV

### ΑΔΕΙΕΣ ΤΩΝ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΩΝ

**Athanasios Vidalis** <athvidalis@gmail.com>

Προς

Χρήστος Λεβεντέλης

04/04/11 στις 9:14 π.μ.

Αξιότιμε κ. Λεβεντέλη,

ευχαρίστως σας παρέχουμε την άδεια να χρησιμοποιήσετε την Ελληνική έκδοση του NHP για την εκπόνηση της διατριβής σας. Παράκληση μόνο όπως αναφερθεί αυτό στην βιβλιογραφική σας αναφορά.

Με εκτίμηση

A. Βιδάλης

**Stephen Tiffany** <stiffany@buffalo.edu>

Προς

'Χρήστος Λεβεντέλης'

18/11/10 στις 5:14 μ.μ.

Dear Christos,

I have attached version of the Heroin Craving Questionnaire and Cocaine Craving Questionnaire. Please feel free to translate them and use them in your research.

Regards,

Steve Tiffany

Stephen T. Tiffany, Ph.D.

Empire Innovation Professor

Director of Clinical Training

Park 228

Department of Psychology

University at Buffalo, The State University of New York

Buffalo, NY 14260

Email: [stiffany@bufflao.edu](mailto:stiffany@bufflao.edu)

Phone: 716-645-0244

## ΑΔΕΙΑ ΕΚΠΙΟΝΗΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ ΟΚΑΝΑ

15-ΑΠΡ-2011 14:05 ΑΠΟ ΟΚΑΝΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΙΑ  
**ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ**  
 (ΟΚΑΝΑ)

Αβέρωφ 21, Αθήνα 104 33  
 Τηλ: 210 8898200  
 Φαξ: 210 8253760  
 e-mail: okana@okana.gr

Διεύθυνση Σχεδιασμού, Προγραμματισμού  
 και Αξιολόγησης  
 Τμήμα Εκπαίδευσης και Ανάπτυξης  
 Ανθρώπινου Δυναμικού  
 Πληροφορίες: Μ. Κλεφτοδήμου  
 Τηλέφωνο: 210-8898311

ΠΡΟΣ ΜΟΝΑΔΑ ΠΕΙΡΑΙΑ

P.001

Αθήνα, 15-4-2011  
 Αρ. Πρωτ.: 5426  
 ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΩΝ ΝΑΡΚΩΤΙΚΩΝ  
 (Ο.ΚΑ.ΝΑ)  
 Α' ΜΟΘΥ ΠΕΙΡΑΙΑ  
 Πρωτ.: 5426  
 Ημερ.: 15-4-11

Προς:  
 - Κο Χ. Λεβεντέλη, Νοσηλεύτη Α' ΜΟΘΥ  
 Πειραιά

Κοινοποίηση:  
 - Κα Α. Χησιμέλλη, Υπεύθυνη Α' Μονάδας  
 Υποκατάστασης Αθήνας  
 - Κο Κ. Μπίτα, Υπεύθυνο Α' ΜΟΘΥ  
 Πειραιά

**Θέμα:** Αίτημα διεξαγωγής διδακτορικής διατριβής του Κου Λεβεντέλη Χριστόνικου, Νοσηλεύτη Α' ΜΟΘΥ Πειραιά.

**Σχετικό:** Το με Αρ. Πρωτ. 5255/14.04.11 έγγραφο ΟΚΑΝΑ.

Σας γνωρίζουμε ότι, σε συνέχεια του συνημμένου σχετικού, ο Οργανισμός ενέκρινε κατ' αρχήν το αίτημα του Κου Λεβεντέλη Χριστόνικου, Νοσηλεύτη Α' ΜΟΘΥ Πειραιά, στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής με θέμα: «Συσχέτιση ψυχοκοινωνικών παραμέτρων με βιολογικούς δείκτες σε χρήστες τοξικών ουσιών κατά την περίοδο απεξάρτησης σε πρόγραμμα υποκατάστασης με μεθαδόνη και βοοπρενορφίνη», υπό την Κα Μαρία Τσιρώνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Κατόπιν αιτήματος του ενδιαφερόμενου, κρίνεται σκόπιμη η συνεργασία της Α' Μονάδας Υποκατάστασης Αθήνας για την ολοκλήρωση της προαναφερθείσας εργασίας, στο πλαίσιο και με τους όρους που αναφέρονται στις συνημμένες επιστολές προς τον ΟΚΑΝΑ (τήρηση των κανόνων δεοντολογίας κ.ά.).

Με το δεδομένο ότι η συνεργασία με τον Κο Λεβεντέλη για την υλοποίηση των ανωτέρω συνάδει με την εύρυθμη λειτουργία της Μονάδας ευθύνης σας, τα αρμόδια στελέχη παρακαλούνται να διευκολύνουν τον ενδιαφερόμενο.

Σε περίπτωση που χρειάζονται περαιτέρω πληροφορίες και/ή διευκρινίσεις, μπορείτε να επικοινωνείτε με την Κα Μελίνα Κλεφτοδήμου, Κοινωνική Επιστήμονα, Υπεύθυνη Τμήματος Εκπαίδευσης και ΑΑΔ, στο τηλέφωνο 210-8898311.



**Εσωτερική Διανομή:**

1. Γραφείο Γενικού Διευθυντη
2. Δ/ση Σχεδιασμού, Προγραμματισμού και αξιολόγησης
- Τμήμα Εκπαίδευσης και ΑΑΔ