



Le informazioni contenute nel sito possono generare situazioni di pericolo e danni.

I dati presenti hanno un fine illustrativo e in nessun caso esortano né spingono ad atti avversi alla salute psicofisica del lettore.

I FARMACI nella DIPENDENZA da HEROINA

INTRODUZIONE.....	1
METADONE	2
Farmacologia.....	3
I dosaggi del metadone	4
Effetti collaterali del metadone	4
BUPRENORFINA	6
I dosaggi della buprenorfina	6
NALTREXONE.....	7
RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....	8

INTRODUZIONE

Si calcola che nel mondo vi siano circa mezzo milione di tossicodipendenti sottoposti a terapia sostitutiva. Di questi circa 110 000 negli Stati Uniti e oltre 300 000 in Europa.

In Italia la percentuale di pazienti sottoposti a terapia sostitutiva è pari a circa il 30% di quelli che si stima siano i soggetti con consumo problematico di stupefacenti (per via endovena).

Tale stima in Europa varia da un Paese all'altro, dal 10 al 50%, ed in linea generale si può affermare che se vi è un numero ridotto di pazienti in terapia vi può essere un elevato numero di tossicodipendenti in pericolo di overdose, infezioni da HIV o altre infezioni, o con svariati problemi di ordine sanitario e sociale.

I farmaci comunemente usati nel trattamento della dipendenza da oppiacei sono:

- gli agonisti completi - **metadone**
- gli agonisti parziali - **buprenorfina**
- gli antagonisti - **naltrexone**.

Il trattamento viene detto **sostitutivo** perché questi farmaci hanno caratteristiche simili o identiche alla droga consumata normalmente e a questa si sostituiscono, seppure in modo diverso:

- primi due si “attaccano” sugli stessi siti cerebrali (i recettori oppiacei mu) delle sostanze che danno dipendenza, es. eroina, ed hanno effetti simili, non uguali, a queste;
- il terzo occupa gli stessi recettori e allontana, “spiazza” gli oppiacei presenti ma non ha alcun effetto.

Tale cura viene offerta in 2 forme:

- di **mantenimento**, fornendo al paziente una quantità di farmaco sufficiente per ridurre il comportamento a rischio e per un tempo lungo;
- di **disintossicazione**, il dosaggio del farmaco viene ridotto progressivamente fino ad arrivare a zero e in un tempo breve.

La terapia può essere accompagnata da un supporto psico-sociale.

La ricerca scientifica dimostra che i migliori risultati si hanno nella combinazione dei due interventi.

Tra le problematiche più importanti connesse alla terapia sostitutiva figurano:

- la frequente preferenza del trattamento con il solo farmaco rispetto alle cure psico-sociali, poste in secondo piano e questo significa privilegiare la sostituzione alla terapia;
- la diversificazione dei farmaci, con spaccio di questi sul mercato illecito;
- la limitazione, in alcuni Paesi, di accedere al trattamento perché stabilito da criteri molto severi (Servizi ad “alta soglia”).

La dose di questi farmaci dovrebbe essere adattata al profilo complessivo di ogni paziente compreso i suoi livelli precedenti di consumo di sostanza stupefacente.

METADONE

Il metadone ***è il farmaco più comunemente utilizzato nelle terapie sostitutive*** in quasi tutti gli stati Europei, ad eccezione della Francia in cui viene preferita la buprenorfina.

Il suo costo è piuttosto basso, 8 euro a persona la settimana.

Il metadone:

- risolve completamente i sintomi astinenziali
- blocca gli effetti euforici e sedativi degli oppiacei
- può eliminare l'intenso desiderio motivo delle frequenti ricadute
- non causa euforia o instabilità
- facilita la terapia comportamentale di supporto
- il paziente può riprendere o conservare una vita produttiva ed affettiva.

I benefici conseguenti del metadone includono:

- riduzione o cessazione dell'uso di droghe iniettive;
- riduzione del rischio di overdose e dell'acquisizione o trasmissione di malattie infettive come l'HIV, l'epatite B e C le infezioni batteriche, le endocarditi, le infezioni dei tessuti molli, tromboflebiti, tubercolosi o di malattie sessualmente trasmesse;
- riduzione della mortalità;
- riduzione dell'attività criminale;
- miglioramento della stabilità familiare;
- miglioramento della potenzialità lavorativa.

Il metadone è usato nell'ambito di programmi terapeutici a breve, medio e a lungo termine.

- Nei programmi di disintossicazione a ***breve termine*** (somministrazione del metadone per un periodo di circa 3 settimane) in realtà si ottengono di rado buoni risultati perché, una volta superata la fase astinenziale ed interrotto il metadone, sono frequentissime le ricadute. Questa metodologia appare più conveniente quando il paziente è in ambiente protetto, in situazioni residenziali che impediscono che il paziente risolva i sintomi astinenziali, che comunque si ripresentano, acquistando nuovamente eroina. La disintossicazione è generalmente considerata come precursore o primo approccio ad un trattamento più lungo ed è finalizzata al trattamento di effetti potenzialmente pericolosi che si presentano quando si cessa di assumere la sostanza d'abuso.

- Un piano terapeutico un po' più protratto, di circa 180 giorni, è detto "*medio*" perché compreso tra la breve disintossicazione e il metadone "a mantenimento" che può durare molti anni.
- **I migliori risultati si osservano con un trattamento *a lungo termine***, ovvero con il metadone a mantenimento (il paziente "è a metadone" dai 6 mesi a più di 3 anni; in molti casi il metadone viene assunto per tutta la vita) nell'obiettivo di una riduzione dei comportamenti a rischio e dei danni conseguenti al consumo.

Farmacologia

Il metadone è un oppioide sintetico a lunga e prevalente durata d'azione sui recettori mu; esso presenta anche una qualche attività sui recettori K e delta.

Nella pratica clinica può essere prescritto come analgesico (con una dose iniziale di 5-10 mg e poi aumentata) ma esso è particolarmente usato nel trattamento della dipendenza da oppiacei.

Le principali proprietà del metadone sono:

- la sua efficacia per via orale (sciroppo)
- la sua lunga durata d'azione
- la sua capacità di esercitare tali effetti in maniera persistente anche dopo prolungate ripetizioni della sua somministrazione.
- ***non instaura mai tolleranza nei confronti della sindrome astinenziale e del craving per l'eroina.***

L'azione del metadone determina complessivamente:

- analgesia
- depressione respiratoria
- notevole sedazione
- soppressione della tosse
- nausea, vomito
- costipazione intestinale
- miosi per costrizione pupillare
- aumento del tono biliare e riduzione di quello vescicale.

Esso ha azione sulla funzionalità ormonale con ridotta produzione di ACTH e marcata riduzione del testosterone.

Il metadone causa dipendenza.

Il metadone quando somministrato per via orale viene assorbito rapidamente e nel plasma si ritrova entro 30 min. e la massima concentrazione si rileva entro 4-5 ore.

Dopo 4-5 giorni o 1 settimana si raggiunge una fase di equilibrio tra la dose assunta giornalmente ed eliminata e quella che dai tessuti viene lentamente e stabilmente ceduta; le fluttuazioni dei primi giorni così scompaiono.

L'effetto viene avvertito dal paziente gradualmente per cui esso non avverte il tipico flash dell'eroina, al più si tratta di un lieve effetto euforizzante che peraltro è sempre presente anche dopo anni di trattamento.

L'escrezione urinaria è molto influenzata dal grado di acidificazione delle urine; più basso è il pH maggiore è l'eliminazione.

Vi sono marcate differenze individuali nella farmacocinetica del metadone; la concentrazione plasmatica come la semivita fluttuano grandemente tra i pazienti e nei singoli pazienti.

I dosaggi del metadone

Generalmente il metadone viene somministrato con una quantità giornaliera di 20-30 mg, che può aumentare di 5-10 mg/die, sino al raggiungimento di un dosaggio compreso tra i 60 e i 100 mg/die o anche maggiore. Nei primi giorni, se i segni astinenziali non vengono soppressi o ricompaiono, si può somministrare altro metadone, ma è consigliabile non superare nelle 24 ore i 60 mg ; di solito, entro 4-5 giorni, si raggiunge una fase di stabilizzazione che si mantiene per tutta la giornata, senza alcun segno astinenziale e senza le fluttuazioni tipiche dell'eroina.

Il dosaggio va in ogni caso adeguato al paziente.

In linea generale le dosi più elevate di metadone producono una riduzione del consumo di eroina significativamente maggiore di quelle più basse.

Malgrado le evidenze dei risultati, molto spesso si osservano resistenze, per varie ragioni, del personale sanitario verso dosi adeguatamente elevate .

Complessivamente **attenzione al dosaggio** va posta:

- in caso di acidificazione delle urine (per dieta carnea, digiuno, iperpiressia,); il metadone è una base debole e tende a dissociarsi in ambiente acido per cui non può essere riassorbito; consegue una sua maggiore e rapida eliminazione e la semivita si riduce;
- per lo stesso metadone che ha attività inducente sul fegato e questo si può evidenziare dopo 15-20 giorni con necessità di aumentare le dosi per aumentato fabbisogno giornaliero;
- nell'eventuale associazione con altri farmaci come gli antiepilettici, gli antibiotici, gli antifungini, gli antivirali, i gastrointestinali che potenzialmente possono accelerare o ridurre la metabolizzazione del metadone e quindi richiedere un aggiustamento della dose.

Anche l'alcol può determinare un'accelerazione del metabolismo e innescare una sintomatologia astinenziale; al contrario in caso di eccessiva assunzione alcolica il paziente può avere un'overdose da metadone per mancata metabolizzazione epatica (l'alcol è comunque pericoloso perché aggrava gli effetti di depressione respiratoria già indotti dall'oppiaceo).

Nelle donne in gravidanza la concentrazione plasmatica del metadone si riduce, soprattutto per aumentato metabolismo o aumentata distribuzione; in queste circostanze andrebbe valutata la possibilità di aumentare la dose per evitare di indurre l'uso di eroina.

Infine il metadone è considerato compatibile con l'allattamento; secondo alcuni la dose andrebbe ridotta e il neonato monitorizzato per evitare una eccessiva o pericolosa sedazione mentre secondo altri è improbabile che la quantità presente del farmaco nel latte materno che abbia effetti farmacologici.

Se state assumendo un qualsiasi tipo di farmaco, è necessario discutere con il proprio medico delle possibili interazioni con il metadone.

Se siete ricoverati in ospedale, se vi recate dal dentista o ad altro medico avviate del vostro trattamento a metadone.

Effetti collaterali del metadone

Molte persone durante il trattamento possono presentare alcuni sintomi dovuti a problemi di dosaggio, troppo basso o troppo alto o ad altri effetti dovuti al farmaco.

- Se il metadone è troppo basso i sintomi sono quelli dell'astinenza da oppiacei: costante secrezione nasale, crampi addominali, nausea, vomito, diarrea, dolori alle ossa e alle articolazioni, sudorazione, nervosismo, irritabilità, instabilità dell'umore;

- Se il metadone è troppo alto i sintomi sono tipo un'intossicazione da oppiacei con assopimento, sonnolenza, vertigini (capogiri), "ciondolamento del capo", respirazione poco profonda, nausea, vomito, miosi, ipotensione.

Tutti questi sintomi possono essere corretti da un giusto adeguamento del dosaggio e bisogna parlarne al medico di riferimento.

Il metadone può indurre effetti collaterali che non sono dipendenti dalla dose; non tutti i pazienti li presentano ma è comune che riportino di uno o più dei seguenti effetti spiacevoli:

- sudorazione aumentata, specialmente la notte;
- stipsi, molto comune. E' consigliabile bere molta acqua, mangiare frutta, verdura, cibi alla crusca e ricchi di fibre;
- dolori ai muscoli e alle articolazioni e questo anche quando la dose è giusta;
- riduzione del desiderio sessuale che si può presentare con l'uso di qualsiasi tipo di oppiaceo, incluso il metadone e l'eroina; comunque questo potrebbe adattarsi;
- reazioni cutanee e prurito, riferiti da qualche paziente ma usualmente si adattano;
- sedazione eccessiva (specialmente subito dopo l'assunzione della dose). Questo generalmente si riduce entro una settimana ma potrebbe richiedere una riduzione del dosaggio;
- ritenzione di liquidi che causa sudorazione o gonfiore alle mani o ai piedi;
- perdita dell'appetito, nausea e vomito, ma questi scompaiono rapidamente;
- crampi addominali ma anche questi scompaiono rapidamente.

Alcuni di questi sintomi possono essere confusi con i segni di astinenza o di altra malattia; anche in questo caso bisogna parlare con il medico per decifrarne la natura.

Comunque gli effetti collaterali che quasi tutti i pazienti riportano sono:

- **stipsi**
- **riduzione del desiderio sessuale**
- **sudorazione profusa.**

Altri potenziali problemi sono:

- caduta dei denti. Il metadone, come tutti gli oppiacei, riduce la produzione di saliva; questa contiene agenti antibatterici ed aiuta a prevenire il loro deterioramento e quello gengivale. Una dieta irregolare e scarsa ed un'igiene inadeguata contribuiscono al danno.
- irregolarità mestruali. Molte donne, quando usano eroina o altri oppiacei presentano un ciclo irregolare; questa irregolarità si aggiusta durante il trattamento a metadone ma per altre continua. Quando si avvia un trattamento a metadone è importante pensare alla contraccezione per evitare di avere gravidanze inaspettate o indesiderate.

Il metadone non produce alcun altro ed significativo effetto alla salute anche se assunto per un lungo periodo di tempo

Molto spesso accade che i pazienti a "metadone a mantenimento" **continuino a fare uso di eroina** o di altre sostanze, come la cocaina, la marijuana o l'alcol durante il trattamento.

Questo riflette la complessità della malattia e le ragioni d'uso, la storia del paziente, la sua personalità e le circostanze che lo circondano; infine riflettono le basi biologiche della dipendenza. Molti pazienti in trattamento non hanno sempre un completo controllo dei propri comportamenti e delle proprie pulsioni all'uso. La guarigione o una vera remissione dello stato di dipendenza si ottiene dopo molto tempo, è un processo che si conquista giorno dopo giorno ed è caratterizzato da frequenti ricadute.

Il farmaco deve essere inaccessibile ai bambini che rischiano di morire per un'overdose accidentale e quindi particolare attenzione va posta nei riguardi del metadone "affidato" ai pazienti. Lo stesso può accadere nel caso in cui il metadone venga "ceduto" a qualcuno che non è tollerante all'azione del farmaco.

Il metadone può causare un'**overdose** anche nei pazienti in trattamento; è raro che questo accada ed in caso contrario è soprattutto dovuto all'associazione con altre sostanze che aumentano pericolosamente il rischio di depressione respiratoria, come e morte.

BUPRENORFINA

Negli ultimi anni, la buprenorfina è stata considerata una valida alternativa al metadone nel trattamento della dipendenza da eroina e dal 1999 è compresa tra le specialità (**Subutex da 2 e 8 mg**) prescrivibili per attuare misure di disintossicazione o anche di mantenimento.

Essa è un oppiaceo di sintesi e deriva dalla tebaina.

La molecola, rispetto al metadone, ha diversi **vantaggi**:

1. ha minore potenzialità d'abuso, minore grado di indurre dipendenza. I pazienti si sentono "più normali" perché meno confusi e, in caso di sospensione, provoca una sindrome astinenziale più lieve;
2. c'è minor rischio di overdose (di depressione respiratoria e di sedazione)
3. ha una lunga durata d'azione tale che è possibile somministrare la buprenorfina ad alte dosi e ad intervalli più lunghi rispetto al metadone (sino a 3-4 giorni);
4. è in grado di impedire l'azione di altri oppiacei svolgendo un effetto di tipo antagonista.

La buprenorfina è come se associasse gli effetti agonisti del metadone e antagonisti del naloxone.

Le dosi normalmente utilizzate nel trattamento della dipendenza da oppiacei sono molto superiori a quelle che producono analgesia in soggetti non dipendenti, dalle 30 alle 70 volte maggiori.

La buprenorfina viene somministrata per via sublinguale e si dissolve in 2-8 min.

Gli effetti si avvertono entro 30-60 min., con un picco alla 2-3 ora e si mantengono sino a 3 giorni in dipendenza dalla dose.

La sua semivita è tra le 24 e le 60 ore.

Il farmaco non è comunque esente da **rischi**, soprattutto se assunto assieme ad altre sostanze: con le benzodiazepine che potrebbero favorire una depressione respiratoria o portare ad uno stato di coma o se viene somministrato per via endovenosa, pratica possibile data la sua elevata solubilità in acqua manifestando in tale modo le potenzialità d'abuso.

Al fine di ridurre il potenziale d'abuso, la buprenorfina è stata associata al naloxone (Narcan), in un rapporto 4:1; se tale preparazione viene assunta per via sublinguale, l'assorbimento della buprenorfina avviene completamente e non è disturbata dal naloxone il cui assorbimento è al contrario lento.

Se invece la compressa viene frantumata ed usata per endovena, il naloxone giunge più rapidamente e prima della buprenorfina a livello del sistema nervoso centrale e vanifica gli effetti ricercati; in più se vi sono "residui" di oppiacei il naloxone può scatenare una sindrome astinenziale.

Entrambe le conseguenze dovrebbero dissuadere dall'utilizzo del farmaco per endovena.

Inoltre il suo utilizzo assieme ad altri oppiacei, eroina o metadone, può scatenare una grave sindrome astinenziale (circostanza, d'altra parte, di cui bisogna tenere conto quando si inizia la terapia con questo farmaco)

In linea generale, la buprenorfina è indicata nei pazienti giovani, con grado di dipendenza di minore gravità e craving moderato.

Il costo della buprenorfina è più elevato del metadone, 65 euro a persona la settimana.

I dosaggi della buprenorfina

Il trattamento deve iniziare perlomeno 6 ore dopo l'ultima assunzione di eroina.

Idealmente il paziente dovrebbe mostrare i primi segni di astinenza, in modo che non sia la stessa buprenorfina a scatenarla perché vi sono ancora "residui" cerebrali di altri oppiacei.

Indicativamente la dose iniziale è di 2 mg che peraltro non garantisce protezione dall'uso di eroina; entro 3 giorni la dose dovrebbe raggiungere gli 8 mg (2mg il primo giorno, 4 mg il secondo, 8 mg il terzo).

Pur con ampie variazioni individuali la **dose giornaliera efficace è compresa tra gli 8 e 32 mg**; per raggiungere tale massimo dosaggio ogni incremento dovrebbe essere fatto ogni 5-10 giorni, aumentando di 4-8 mg per volta per verificare se il paziente ne ha obiettivamente bisogno.

Anche il paziente a metadone può assumere buprenorfina, ma il “trasferimento” deve essere fatto con cautela e solo quando il paziente è al di sotto di 20 mg di metadone e dopo almeno 24 ore dall’ultima assunzione di metadone. Al solito **è meglio attendere il più a lungo possibile** (meglio con la comparsa di segni di astinenza) per iniziare il trattamento con una dose di 4 mg e in seguito modificare secondo la risposta del paziente.

Uno dei vantaggi della buprenorfina è che può essere assunta a giorni alterni data la lunga durata d’azione; si può allora raddoppiare la dose giornaliera (es. da 8 a 16 mg per lunedì/martedì e per giovedì/venerdì) e triplicarla, 24 mg, per sabato/domenica/lunedì. Talvolta si verifica che la stessa quantità giornaliera sia sufficiente per 2 giorni o più; in ogni caso questo significa che il paziente non deve recarsi quotidianamente al Servizio a differenza di quanto accade con il metadone.

Infine, in caso si volesse “scalare” il farmaco, questo dovrà essere fatto in un tempo opportuno (1-2 mesi o a seconda del caso) e con una riduzione di 2-4 mg in dipendenza della risposta; è inoltre conveniente non procedere con una sorta di disintossicazione rapida ma più spesso “fermarsi” e accordarsi con il paziente.

La sintomatologia astinenziale è molto più moderata con la buprenorfina, rispetto a quella con il metadone; i sintomi di norma scompaiono entro una settimana ma possono durare anche qualche mese.

Freddo, sintomi influenzali, mal di testa, sudorazione, dolori muscolari, difficoltà a dormire, nausea, alternanza dell’umore, perdita dell’appetito, nervosismo, sono quelli più frequenti.

NALTREXONE

Il naltrexone è un oppioide semisintetico a lunga durata d’azione (24 ore) e con pochi effetti collaterali; esso è detto antagonista perché agisce selettivamente sui recettori mu degli oppiacei ed impedisce che questi possano esplicare i loro effetti gratificanti.

L’eroina, come gli altri oppiacei, agisce sui recettori mu del cervello e l’idea di prevenirne l’uso bloccando la loro azione è da sempre stata coltivata. Il naltrexone si lega ai recettori suddetti con una tenacia, una forza 100 volte superiore a quella degli altri oppiacei che non possono così “allontanare” il farmaco, insuperabile almeno per il tempo della sua azione; esso non induce alcun effetto piacevole.

Un individuo che sia adeguatamente dosato con il naltrexone non ottiene alcun effetto se si autosomministra oppiacei e quindi la ripetuta assenza degli effetti ricercati e la percepita inutilità dell’uso di oppioidi dovrebbe diminuire gradualmente il desiderio per queste sostanze e la dipendenza da esse.

Il farmaco viene usato per aiutare i pazienti ad evitare le ricadute dopo che questi sono stati completamente disintossicati.

Prima di avviare il trattamento con questo farmaco il paziente deve essere quindi pienamente disintossicato sia dall’eroina, che dal metadone o da qualsiasi altro oppiaceo, altrimenti si può indurre una grave crisi astinenziale. E’ necessario osservare anche la funzionalità epatica giacché il farmaco può negativamente influenzare il fegato già compromesso dall’eventuale presenza di epatopatie C e/o B, frequentemente presenti in questi pazienti.

Il naltrexone viene somministrato, per via orale, a dosi di:

- 50 mg al giorno
oppure
- 200 mg 2 volte la settimana.

Il suo utilizzo è comunque limitato da alcune ragioni:

- la compliance, la piena partecipazione al trattamento da parte del paziente è infrequente perché il farmaco non presenta alcun incentivo considerato che non induce alcun effetto.
I risultati sono buoni se il paziente è molto motivato e la partecipazione a questo tipo di terapia è limitato al 15% dei casi che si osservano in coloro che desiderano la totale astinenza, ad es. professionisti, carcerati con permesso di lavoro o in libertà vigilata;
- la possibilità pericolosa di aggirare l'ostacolo del naltrexone considerando semplicemente il suo tempo d'azione di circa 24 ore. Se ciò avviene e il paziente usa eroina, (o anche dopo che è stato in trattamento per qualche tempo, settimane o mesi) egli non ha più la stessa tolleranza di prima e **rischia fortemente una overdose.**

Esiste la possibilità di mantenere più a lungo in trattamento il paziente usando l'impianto di naltrexone; comunque il rischio di overdose, alla cessazione del farmaco, rimane sempre.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2006, 11/E, Mc Graw-Hill.
 Clementi F., Fumagalli G., Farmacologia generale e molecolare, Seconda edizione, 1999, UTET.
 Gori E., Müller E.E., Basi biologiche e farmacologiche delle tossicodipendenze, Pitagora Press Milano 1992.
 Camì J., Farrè M., Drug Addiction, N. Engl. J. Med., 2003, 349, 975-986.
 Frank, Heroin, www.talktofrank.com
 NIDA, Research Report Series, Heroin Abuse and Addiction, Revised May 2005.
 Luciana Garau, Oppioidi: classificazione, tossicità, terapia dell'overdose, Medicina delle Tossicodipendenze, 1977, anno V, n°1-2, 8-13.
 Nutt D., Lingford-Hughes, Addiction: the clinical interface, Br. J. Pharmacol., 2008, 154, 397-405.
 Bodnar R.J., Endogenous opiates and behavior, Peptides, 2008, 29, 12, 2292-2375.
 Maldonado R., Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal: biochemical and pharmacological evidence, Neurosci. Biobehav. Rev., 1977, 21, 91-104.
 Hurd Y.L., Perspectives on current directions in the neurobiology of addiction disorders relevant to genetic risk factors, CNS Spectrums, 2006, 11(11), 855-862.
 EMCDDA (European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction), Drug Profiles, Heroin, www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles
 Martindale: The complete drug Reference, Pharmaceutical Press, Thirty-fifth edition, 2007, pagine 70, 27, 1310.
 OEDT (Cura della tossicodipendenza): <http://www.emcdda.org/responses/themes/drug-treatment.shtml>
 Parrino M.W., State methadone treatment guidelines, TIP Series, U.S. Department of Health and Human Service, Center for Substance Abuse Treatment, 1993.