

Wojciech Kostowski

PERSPEKTYWY FARMAKOTERAPII ZALEŻNOŚCI ALKOHOLOWEJ

Leczenie farmakologiczne zależności alkoholowej stanowi tylko część działań terapeutycznych, które powinny obejmować także terapię behawioralną i psychosocjalną.

Ocena rezultatów farmakoterapii osób uzależnionych od alkoholu etylowego wiąże się ściśle z celem, który jest realizowany. Najwięcej trudności pojawia się przy ocenie leczenia, zmierzającego do przeciwdziałania nadużywaniu ET-OH. Ocena wyników terapii jest zależna od wielu czynników, wśród których kilka ma znaczenie podstawowe. Są to - rodzaj leczonych pacjentów, cele programu leczniczego oraz trwałość uzyskanego efektu.

Zasady leczenia zależności psychicznej, czyli przymusu picia, z farmakologicznego punktu widzenia nie zostały właściwie w ogóle ustalone. Można jedynie mówić o pewnych sugestiach i próbach, wynikających głównie z obserwacji laboratoryjnych. W tym zakresie bardziej rozbudowane są formy psycho- i socjoterapii. Leczenie zespołu abstynencyjnego polega, jak dotychczas, głównie na stosowaniu różnych środków sedatywno-nasennych i przeciwdrgawkowych. Ma charakter objawowy, słabo sięgając do przyczyn zjawiska. Mało skonkretyzowane, często polipragmatyczne leczenie zwiększa ryzyko interakcji leków z ET-OH oraz ryzyko objawów ubocznych.

Leczenie odwykowe oparte na zasadzie wytworzenia odruchu awersyjnego

Klasyczne leczenie odwykowe polega na stosowaniu środków zwiększających toksyczne działanie aldehydu octowego /ALD/, takich jak disulfiram i cyjanoamid wapniowy. Celem postępowania

nia jest wytworzenie, w wyniku nagromadzenia ALD, odruchu awersyjnego, osłabiającego przymus picia /11/. Hamowanie przez disulfiram dehydrogenazy aldehydowej /ALDH/ jest nieodwracalne i rozwija się powoli, podczas gdy działanie cyjanoamidu jest odwracalne i szybkie. Intensywność i czas trwania objawów toksycznych zależą od szybkości narastania stężenia ALD i jego eliminacji, a więc od dawki spożytego ET-OH.

D i s u l f i r a m

Przy długotrwałym stosowaniu disulfiramu pojawiać się mogą powikłania psychiczne. U osób z chorobami afektywnymi disulfiram może wywołać nawroty depresji, manii lub zespołów mieszanych /z cechami depresji i manii/, u chorych na schizofrenię - nawrót zespołu paranoidalnego lub katatonicznego.

Kuracja disulfiramowa niesie ze sobą wiele komplikacji u osób z zaburzeniami układu krążenia; może także wytwarzać niekorzystne interakcje z innymi lekami, szczególnie obniżającymi ciśnienie tętnicze lub działającymi na ten sam enzym czyli ALDH. Ogranicza to poważnie zastosowanie disulfiramu.

Skuteczność tej kuracji jest także niejednokrotnie poddawana w wątpliwość. Pociąg do ET-OH u ludzi uzależnionych utrzymuje się pomimo przebycia licznych reakcji abstynencyjnych, dostarczających także silnych bodźców awersyjnych. Ponadto aldehyd octowy, na którego działaniu opiera się kuracja disulfiramowa działa nie tylko awersyjnie. Wciąż niejasna jest jego rola "wzmacniająca" /co prawda mniejszych stężeń niż tych, które występują po zastosowaniu dawek "odwykowych"/ oraz rola produktów sprzężenia ALD z aminami biogennymi.

Przed metodami "awersyjnymi" leczenia alkoholizmu zarysowały się ostatnio nowe możliwości w wyniku badań nad peptydami,

szczególnie z grupy wazopresyny. Peptydy te wpływają pobudzająco na procesy pamięciowe; czynione są próby ich stosowania w zależności opioidowej. Wykazano, że wazopresyna lizynowa potęguje negatywny /awersyjny/ odruch na ET-OH, wytworzony przy pomocy apomorfiny /agonista dopaminergiczny o działaniu wymiotnym/. Wazopresyna wzmacnia i "utrwała" odruch /szczególnie podana w szczytowym momencie negatywnej reakcji/. Teoretycznie lepsze wyniki może przynieść zastosowanie pochodnych wazopresyny, pozbawionych głównego działania hormonalnego /nerki, naczyń krwionośnych/, np. dezglucynamidu Arg⁸-wazopresyny /DGAVP/. Peptyd ten próbuje się obecnie stosować w leczeniu zależności opioidowej /3/.

Hamowanie "wzmacniającego" działania ET-OH

Przyjmuje się w zasadzie, że u podłoża zależności psychicznej, a więc przymusu picia ET-OH, leży "wzmacniające" działanie, wynikające bądź z właściwości samego ET-OH bądź właściwości ALD i endogennych produktów z nim związanych /nie wykluczone są też łącznie wszystkie możliwości/. Wzmacniające działanie ALD nie zostało ostatecznie wyjaśnione, niektórzy autorzy wiążą z tym działaniem wpływ na mózgową noradrenalinę. U osób uzależnionych występuje na ogół podwyższony poziom ALD wskutek uszkodzenia układu mitochondrialnego komórek wątroby.

Uwalnianie przez ALD noradrenaliny może mieć związek z reakcją "wzmacniającą"; układ NA jest bowiem istotnym elementem tzw. układu nagrody. Nie ma jednak, jak dotychczas, wyraźnych dowodów wskazujących na skuteczność osłabienia przymusu picia przez zastosowanie środków blokujących przekazywanie noradrenergiczne. Pewne zastosowanie, lecz głównie w celu osłabienia symptomów zespołu abstynencyjnego, znajduje klonidyna, agonista "hamujących" receptorów adrenergicznych alfa-2 /6/.

Interesujące wyniki otrzymano badając wpływ środków działających na receptory dopaminergiczne, szczególnie bromokryptyny /1/. Mechanizm jej działania, szczególnie w aspekcie hamowania picia i preferencji etanolu nie jest poznany.

Interesujące rezultaty uzyskano w badaniach nad wpływem agonistów i antagonistów opioidowych na mechanizm picia /dobrowolnego/ ET-OH przez zwierzęta laboratoryjne. Zarówno agoniści /np. morfina/, jak antagoniści /nalokson, naltrekson/ zmniejszają ilość spożywanego ET-OH. W pierwszym wypadku mechanizm hamowania picia wydaje się polegać na "zaspokojeniu" potrzeby pobudzenia receptorów opioidowych przez właściwego agonistę. W obecności silnego agonisty opioidowego, ET-OH prawdopodobnie przestaje działać wzmacniająco. W drugim wypadku zablokowanie receptorów opioidowych przez antagonistę znosi wpływ ET-OH.

Spośród agonistów opioidowych szczególne zainteresowanie budzi ostatnio buprenorfina, pochodna orypawiny o właściwościach antagonistyczno-agonistycznych, nie wywołująca wyraźnych wpływów uzależniających. Buprenorfina hamuje dobrowolne picie ET-OH u szczurów i może rokować nadzieje w zastosowaniu klinicznym /7/.

Tzw. "czyści" antagoniści opioidowi /tzn. pozbawieni zupełnie działania agonistycznego/ wywierają wpływ na różne działania ET-OH. Dotyczy to szczególnie naloksonu, który zdaniem niektórych autorów, hamuje objawy ostrego zatrucia ET-OH. Nalokson oraz naltrekson /antagonista opioidowy podawany doustnie/ hamują picie ET-OH u zwierząt. Prowadzone są próby kliniczne z naltreksonem /8/.

Różne neuropeptydy - jak angiotensyna II, cholecystokini-na, bombezyna, wazopresyna, tyreoliberyna - powodują, że zwierzęta laboratoryjne przestają preferować ET-OH. Praktyczne zna-

czenie tych odkryć jest obecnie trudne do określenia. Większość peptydów z dużym trudem przenika do ośrodkowego układu nerwowego; związki te ponadto wywierają wielokierunkowe działania, uniemożliwiające ich bezpieczne stosowanie. Postęp przynieść może synteza analogów lub fragmentów pozbawionych działań wielokierunkowych, długo utrzymujących się w organizmie i możliwych do obwodowego stosowania.

Bromokryptyna i inne leki działające na receptory dopaminergiczne

Pojedyncze dawki ET-OH zwiększają obroty DA w mózgu, natomiast podawanie przewlekłe wpływa na ogół hamująco. Przewlekłe stosowanie ET-OH prowadzi, jak się wydaje, do zwiększenia wrażliwości niektórych receptorów postsynaptycznych, szczególnie w strukturach limbicznych. Zdaniem niektórych badaczy, dotyczy to grupy receptorów D-2. Zmiany te można uznać za adaptacyjne lub kompensacyjne, powstałe w wyniku osłabienia czynności neuronów DA. Znaczenie ich w patogenezie uzależnienia i zespołu abstynencyjnego nie jest jasne, można sądzić, że wiążą się z nimi niektóre objawy pobudzenia psychoruchowego bądź objawy psychotyczne /delirium?/.

Na tle poznanych działań ET-OH na układ dopaminergiczny, działanie bromokryptyny i innych agonistów dopaminergicznych jest całkowicie zaskakujące i trudne do wyjaśnienia. Związki te osłabiają przymus picia u ludzi. Badacze szwedzcy analizowali działanie tego leku u kilkudziesięciu alkoholików typu "gamma", podając go w dawkach 2,5-5,0 mg dziennie przez okres 6 miesięcy. Uzyskali wyraźne złagodzenie objawów głodu alkoholu, co przejawiało się zmniejszeniem częstości picia i ilości pitego ET-OH oraz zmniejszeniem reakcji nerwicowych i depresyjnych u

osób uzależnionych /1,2/. W kilku ośrodkach w kraju prowadzi się także badania nad skutecznością bromokryptyny /Instytut Psychiatrii i Neurologii/ /14/. Badania laboratoryjne wskazują, że bromokryptyna hamuje rozwój tolerancji na niektóre działania ET-OH oraz łagodzi przebieg zespołu abstynencyjnego. Lek ten jest w przeważającej mierze agonistą receptorów D-2. Znane jest jego działanie hormonalne /hamowanie wydzielania prolaktyny/ i behawioralne /przeciwparkinsonowskie, przeciwdepresyjne/.

Uszkodzenie neuronów dopaminergiczných u zwierząt nasila niektóre objawy zespołu abstynencyjnego. Działanie bromokryptyny i innych agonistów można wiązać zatem z aktywacją mechanizmów przekaźnictwa poprzez działanie na receptory DA. Można również sądzić, że przeciwdziała ona niektórym zmianom adaptacyjnym receptorowym. Problem jest jednak bardzo złożony i niejasny, okazało się bowiem, że także środki blokujące receptory DA, np. sulpiryd i metoklopramid /ten ostatni szczególnie słaby jako neuroleptyk/ blokują niektóre objawy zespołu abstynencyjnego i /częściowo/ rozwój tolerancji na ET-OH. Neuroleptyki są niekiedy stosowane w zespole abstynencyjnym u ludzi, jakkolwiek ich wartość jest poddawana w wątpliwość. Nie są na ogół zalecane w wypadku silnych zespołów /możliwość obniżenia progu drgawkowego/, chociaż w zespołach słabiej wyrażonych mogą być skuteczne. Dotyczy to szczególnie niektórych leków z grupy butyrofenonów, np. melperon oraz nowszych leków pochodnych benzaamidowych, np. sulpirydu, tiaprydu. Najbardziej przydatne są one w zwalczaniu psychoz alkoholowych.

Klonidyna, propranolol i leki związane z układem GABA w leczeniu uzależnień alkoholowych

Klonidyna

Zastosowanie klonidyny opiera się na, poznanym przed ponad 10 laty, jej korzystnym wpływie na przebieg abstynencyjnego zespołu opioidowego. Zarówno w tym zespole, jak w zespole uzależnienia od alkoholu występuje silne zwiększenie aktywności neuronów NA, zwłaszcza struktury locus coeruleus /5,13/. Klonidyna hamuje czynność tej struktury w wyniku pobudzenia /działania agonistycznego/ receptorów alfa-2. Lek ten osłabia objawy zespołu abstynencyjnego u zwierząt, a także opioidowe i alkoholowe zespoły abstynencyjne u ludzi.

Dotychczasowe wyniki stosowania klonidyny w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych uznać należy za zachęcające. Wykazano, że podobnie jak w innych zespołach abstynencyjnych /m.in. po odstawieniu opiatów/ - klonidyna wykazuje wyraźny wpływ na składową wegetatywną zespołu /zmniejszenie tachykardii, hipertonii, drżenia mięśniowego, pocenia się/, jak również na podstawowe objawy psychopatologiczne /redukcja intensywności lęku i niepokoju, dysforii/ małego zespołu abstynencyjnego. Skuteczność klonidyny w leczeniu majaczenia alkoholowego nie jest udowodniona, ale szereg przesłanek wskazuje, że jest lekiem pomocniczym /obok leków poddawowych/ w terapii tego zespołu.

Nie jest jasny udział mechanizmów receptorowych w działaniu klonidyny. Wiadomo, że receptory alfa-2 znajdują się, zarówno na zakończeniach aksonów /presynaptycznie/, gdzie wprzywają hamująco na uwalnianie NA, jak i na dendrytach i ciałach komórkowych. Postsynaptyczne receptory /na ciałach komórkowych/ alfa-2 wpływają hamująco na aktywność bioelektryczną neuronów /np. locus coeruleus/, nie wyklucza się jednak ich innych dział-

łań. Można przypuszczać, że korzystne działanie klonidyny w leczeniu zespołu abstynencyjnego wiąże się zarówno z receptorami pre- jak i postsynaptycznymi. W kraju prowadzi się w kilku ośrodkach doświadczalne leczenie klonidyną. Skuteczność tej metody jest podobna do innych metod farmakoterapii.

L e k i b e t a - a d r e n o l i t y c z n e

Propranolol jest skuteczny w tłumieniu drżenia /tremor/ i zaburzeń wegetatywnych u osób uzależnionych od ET-OH /4/, wpływa także hamująco na niektóre parametry doświadczalnego zespołu abstynencyjnego u zwierząt laboratoryjnych. Istotne znaczenie może mieć przeciwłękowe działanie tego leku. Leki beta-adrenolityczne, jakkolwiek łagodzą objawy zespołów abstynencyjnych /zwłaszcza składowej wegetatywnej/, nie znalazły szerszego zastosowania w ich terapii. Główną przyczyną niechętnego stosowania omawianej grupy leków są liczne przeciwwskazania do ich podawania u części osób uzależnionych /np. dychawica oskrzelowa, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, niektóre przeciwwskazania kardiologiczne/. Nie bez znaczenia jest również fakt, że przerwanie stosowania beta-adrenolityków może być przyczyną pojawienia się zespołu abstynencyjnego.

Leki alfa-adrenolityczne, np. prazosyna /blokująca receptory alfa-1/, osłabiają niektóre objawy zespołu abstynencyjnego u zwierząt.

L e k i ' d z i a ł a j ą c e n a u k ł a d G A B A - e r g i c z n y i r e c e p t o r y b e n z o d i a z e p i n o w e

Klasyczne jest już obecnie stosowanie w zespole abstynencyjnym kłometiazolu - silnego leku sedatywnego i przeciwdrgawkowego. Znaczenia nabierają ostatnio benzodiazepiny. Działanie

benzodiazepin wiąże się niewątpliwie z nasilaniem mechanizmów GABA-ergicznych w mózgu. Podczas długotrwałego picia ET-OH i w zespole abstynencyjnym występuje spadek aktywności neuronów GABA, z czym należy łączyć wiele zaburzeń, szczególnie pobudzenie ruchowe i drgawki. Wydaje się, że rozwój nowych środków, działających na receptory GABA-ergiczne, stanowi pewną korzystną prognozę dla rozszerzenia farmakoterapii zespołu abstynencyjnego.

Ostatnio podkreśla się, że związki działające na receptory benzodiazepinowe wywierają silny wpływ na działania etanolu i mechanizm uzależnienia. Szczególnie ciekawe wydają się związki o "odwrotnym" działaniu agonistycznym /czyli odwrotnym w stosunku do klasycznych benzodiazepin/. Niektóre z nich, np. preparat RO-154513, znoszą lub osłabiają wiele działań etanolu, interferując z wpływem etanolu na receptor benzodiazepinowy. Niektórzy badacze uważają, że głównym miejscem działania etanolu jest kompleks receptorowy zawierający, obok kanału Cl^- , również receptor benzodiazepinowy i receptor GABA-ergiczny.

K a r b a m a z e p i n a

Specyficzny profil działania karbamazepiny, który obejmuje wpływ przeciwdrgawkowy i wyraźne działanie psychotropowe /regulacyjny wpływ na nastrój i emocje, zwłaszcza przeciwdziałanie stanom dysforii/, jest przyczyną zainteresowania wykorzystaniem tego leku w terapii zespołów abstynencyjnych.

Dotychczas publikowane badania zgodnie wskazują na terapeutyczne działanie omawianego leku w małych zespołach abstynencyjnych /postać niepsychotyczna/, związanych z przerwaniem picia. Wpływ karbamazepiny okazał się istotnie lepszy od placebo i porównywalny z działaniem kłometiazolu, tiapridu, barbitalu, zaś

w świetle badań Sternbringa karbamazepina jest szczególnie wskazana u osób, u których w przebiegu zespołów abstynencyjnych występują napady drgawkowe /12/.

Węglan litu w leczeniu zależności alkoholowej

Stabilizujący wpływ węglanu litu na nastrój i stan emocjonalny u osób z chorobami afektywnymi /9/, był punktem wyjścia do podjęcia prób zastosowania tego leku w terapii uzależnienia od alkoholu. Pierwsze spostrzeżenia kliniczne wskazywały na korzystny wpływ węglanu litu na przebieg uzależnienia /wyraźne zmniejszenie częstości picia/, zwłaszcza u osób przejawiających zaburzenia afektywne typu endogennego. Wyniki dalszych badań były zróżnicowane. Część z nich wskazywała na celowość stosowania tego leku u osób nadużywających alkoholu, cierpiących na choroby afektywne lub przewlekłą depresję. Inni autorzy nie stwierdzają takiej zależności i sądzą, że korzystny wpływ litu nie jest związany z obecnością "podłoża endogennego", lecz wynika z przeciwdziałania suforyzującemu wpływowi alkoholu /10/. Opublikowano też wyniki badań, które kwestionują istotny wpływ litu na przebieg uzależnienia. Reasumując - korzystne działanie węglanu litu na przebieg uzależnienia od alkoholu, które miałyby polegać na przeciwdziałaniu picciu alkoholu, uznać należy za nieudowodnione. Dotyczy to również korzystnego wpływu na przebieg zespołów abstynencyjnych. Niektórzy autorzy wskazują, że nadużywanie alkoholu przez osoby z endogennymi zaburzeniami afektywnymi stanowi istotną przeszkodę przy stosowaniu węglanu litu w profilaktyce tych zaburzeń i wiąże się z mniejszą skutecznością tego leku lub zwiększonym ryzykiem występowania objawów niepożądanych.

Dalszych badań wymaga także ustalenie znaczenia karbamazepiny, leku działającego po części poprzez aktywację mechanizmów GABA-ergicznym, działającego także na inne układy neuroprzekaznikowe. Lek ten znalazł poprzednio zastosowanie w leczeniu niektórych typów padaczki oraz profilaktyczne - w leczeniu chorób afektywnych.

Antagoniści kanału wapniowego

Długotrwałe podawanie ET-OH zwierzętom laboratoryjnym prowadzi do zwiększenia stężenia jonów Ca^{2+} w synaptosomach neuronów ośrodkowego układu nerwowego. Ostatnio zwraca się dużą uwagę na rolę mechanizmów wapniowych w uzależnieniu opioidowym i alkoholowym. Niektórzy antagoniści kanału wapniowego /np. nifedypina/ osłabiają rozwój zależności i intensywności zespołu abstynencyjnego u zwierząt laboratoryjnych. Badania takie wykonywane są m.in. w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie /Kostowski W. i wsp. - dane niepublikowane/. Wydaje się, że wspomniana grupa leków rokuje nadzieje w postępie terapii uzależnienia od ET-OH.

Badania doświadczalne nad farmakoterapią uzależnień alkoholowych, są w Polsce prowadzone na poziomie w zasadzie zbliżonym do innych krajów europejskich, zajmujących się tą dziedziną. Badania kliniczne są jednak zbyt ograniczone pod względem zasięgu i opóźnione w stosunku do innych, przodujących w dziedzinie farmakoterapii uzależnień, krajów.

* * *

Perspectives of pharmacotherapy in alcohol dependence

Summary

The mechanism of ethanol /ET-OH/ dependence remains poorly known. Experimental and clinical evidence has suggested a

role for brain neurotransmitters and neuromodulators, particularly catecholamines and serotonin /5-HT/ in central action of ET-OH. Recent studies have ^{shown} that chronic ET-OH changes sensitivity of brain dopamine receptors and dopamine turnover. Other findings implicate an involvement of ascending noradrenergic neurons of the locus coeruleus as well as ascending 5-HT neurons in ET-OH action. A problem of special interest is a link between ET-OH and opiates and the role of GABA-ergic mechanisms in ET-OH action and dependence.

Experimental findings have stimulated new therapeutic methods and approaches including clinical use of alpha-2 adrenoceptor agonists /e.g. clonidine/, dopamine agonists /e.g. bromocriptine/ and more recently, calcium channel antagonists.

Piśmiennictwo

1. Borg V.: Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse. Acta Psychiatr. Scand., 1983, 68, 100-110;
2. Borg V., Weinholdt T.: Bromocriptine in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. Acta Psychiatr. Scand., 1982, 65, 101-111;
3. Fraenkel H.M., Van Beek-Verbeek G., Fabriek A.J., Van Ree J.M.: Desglycinamide ⁹-arginine ⁸-vasopressin and ambulant methadone detoxification of heroin addicts. Alcohol and Alcoholism, 1983, 18, 331-335;
4. Jefferson J.W.: Use of beta-adrenoreceptor blocking drugs in psychiatry. In: P.R. Sarena, R.P. Forsyth /eds /: Beta-Adrenoceptor Blocking Agents. Amsterdam-Oxford, North Holland Publishing Co., 1976, 239-271;
5. Kostowski W.: Mechanizmy tolerancji i zależności alkoholowej. Psychiat. Pol., 1983, 17, 341-350;
6. Mannheim P., Nilsson L.H., Moberg A.L.

et al.: Alcohol withdrawal: effects of clonidine treatment on sympathetic activity, the renine aldosterone system and clinic symptoms. *Alcohol: Clin. Exp. Res.*, 1985, 9, 238-243; 7. Martin A., Pilotto R., Singer G., Oei T.P.: The suppression of ethanol self-injection by buprenorphine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1983, 19, 985-986; 8. Mendelson J.H., Mello N.K.: Opioid antagonists for dependence. *Ann. Meetg. Coll. Neuropsychopharmacol. Abstracts*, 1986, 35; 9. Pużyński S., Rybakowski J.: Sole litu, W: W.Kostowski i S.Pużyński /red./: *Psychofarmakologia Kliniczna i Doświadczalna. PZWL, Warszawa 1986, 384-401*; 10. Reynolds C.M., Merry J., Coppin A.: Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate: an initial report. *Alcohol: Clin. Experimental Res.* 1977, 1, 109-111;

11. Sellers E.M., Naranjo C.A., Peachey J.E.: Drugs to decrease alcohol consumption. *New England J. Med.*, 1981, 395, 1255-1262; 12. Sternbring B.: Carbamazepine in the withdrawal phase, In: *Workshop: Pharmacological treatment of alcoholism: withdrawal and aversion therapy. National Board of Health and Welfare Drug Information Committee, Sweden, 1985, 17-26*; 13. Trzaskowska E., Kostowski W.: Further studies on the role of noradrenergic mechanism in ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pol. J.Pharmacol. Pharm.*, 1983, 35, 351-358; 14. Trzaskowska E., Puciłowski O., Kostowski W., Bidziński A.: Effects of 6-hydroxydopamine - induced lesions of A-10 dopaminergic neurons and neurolept or bromocriptine treatment on ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1983, 35, 339-349.