

P R A C E P R Z E G L A D O W E

Wojciech Kostowski, Wanda Dyr

PERSPEKTYWY FARMAKOTERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU ETYLOWEGO
/AGONIŚCI SEROTONINY I ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO/

Mechanizmy i przyczyny uzależnienia od alkoholu etylowego są złożone i różnorodne i powszechnie uważa się, że zjawisko to nie zależy tylko od jednego czynnika. Poznano wiele możliwych czynników ryzyka wpływających na wskaźniki nadmiernego picia /5/. Wśród nich istotną rolę odgrywają czynniki kulturowe, społeczne i ekonomiczne. Zaburzenia osobowości i schorzenia psychiczne takie jak nerwice i choroby afektywne również predysponują do nadużywania alkoholu (np. picie okresowe czyli „dipsomiczne” w okresie nawrotów faz maniakałnych). Podkreśla się także znaczenie czynników genetycznych w patogenezie uzależnienia od ET-OH. Badania rodzinne (badania bliźniąt, rodzeństwa naturalnego, dzieci adoptowanych) ryzyka występowania uzależnienia od alkoholu i innych „problemów alkoholowych” jednoznacznie wskazuje na rolę czynnika genetycznego. Badania biologiczne koncentrują się na analizie częstości występowania izoenzymów dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), od których zależy tolerowanie i wrażliwość na ET-OH. Złe tolerowanie ET-OH u ludzi należących do populacji bliskowschodnich związane jest z występowaniem izoenzymu ALDH o słabym powinowactwie do aldehydu octowego. Wskutek tego łatwo dochodzi do gromadzenia się aldehydu wywołującego liczne działania awersyjne i uczucie dyskomfortu. Podobnie do opiatów i barbituranów, ET-OH wywołuje uzależnienie psychofizyczne - a więc obok zmian komórkowych i metabolicznych warunkujących liczne zmiany neuroadaptacyjne i pojawianie się tzw. zespołów abstynencyjnych, charakterystycznych dla uzależnienia fizycznego występuje przymus picia, niemożliwy do kontrolowania pociąg do alkoholu. Mechanizmy tego zjawiska są złożone, w tym artykule pragniemy skoncentrować się na niektórych procesach zachodzących w mózgu, związanych bezpośrednio z mechanizmem uzależnienia psychicznego oraz na możliwościach farmakologicznej ingerencji w te procesy. Badania tych procesów, możliwe w laboratoriach badawczych przy pomocy specjalnie skonstruowanych zwierzęcych modeli doświadczalnych pozwalają na bliższe poznanie przyczyn uzależnienia psychicznego (psychologicznego) i stwarza nowe, nieznanne dotąd możliwości farmakoterapii. Trzeba bowiem podkreślić, że podstawowe trudności na jakie napotykają próby wyleczenia osób uzależnionych od silnie działających związków typu opiatów, barbituranów i ET-OH wynikają właśnie z niemożności dostatecznie efektywnego

stłumienia zaburzeń psychologicznych warunkujących przymus przyjmowania środka uzależniającego. Ostatnie pięćdziesiąt lat przyniosło jednak wiele niezwykle ciekawych informacji budzących nadzieję na postęp w farmakoterapii uzależnienia psychicznego od ET-OH.

MECHANIZMY WZMOCNIENIA, UKŁAD NAGRODY I KARY

Uzależnienie psychiczne związane jest prawdopodobnie z funkcją systemu motywacyjnego, określanego jako „centralny system motywacyjny” wywołujący aktywność podporządkowaną różnym specyficznym popędami i ukierunkowaną na zaspokojenie tego popędu. Pobudzenie tego systemu stanowi bodziec, którego odczuwanie i siła doznania jest niezwykle „atrakcyjna” i góruje nad innymi doznaniem i popędami /31/. Wspomniany układ neuronów określany jest nazwą „układu nagrody” lub układem „pozytywnego wzmocnienia”. Charakteryzuje go głównie katecholaminergiczny typ transmisji synaptycznej, przekazywanie impulsów w synapsach odbywa się więc przede wszystkim za pośrednictwem amin katecholowych - noradrenaliny (NA) i dopaminy (DA). Wprowadzenie elektrod i drażnienie neuronów układu nagrody u zwierząt laboratoryjnych prowadzi do wytworzenia tzw. reakcji samodrażnienia (ang. self stimulation). Jeżeli zwierzę ma możliwość wyzwolenia bodźców drażniących (np. przez naciskanie odpowiedniej dźwigni) i nauczy się odpowiedniej reakcji ruchowej wywołującej zamknięcie obwodu prądu i drażnienie struktury mózgu należącej do układu nagrody, drażnienie staje się celem samym w sobie sprawiając rodzaj „przyjemności”. Pacjenci, którym wszczepiano elektrody w celach diagnostycznych lub leczniczych donosili, że przy drażnieniu niektórych obszarów mózgu odczuwają błogostan, odprężenie i poprawę nastroju, na ogół bez wyraźnego związku z naturalnymi popędami (pokarmowymi, seksualnymi i in.).

Układ nagrody nie został precyzyjnie określony, reakcje samodrażnienia uzyskać można przy drażnieniu różnych struktur, na ogół jednak niezbędna jest obecność neuronów katecholaminergicznych. Szczególnie wyraźne reakcje występują po wprowadzeniu elektrod do bocznego podwzgórza (zawierającego wstępujące szlaki katecholaminergiczne), obszarów limbicznych bogato unerwionych przez neurony DA (np. jądra przegrody), ugrupowań komórek DA i NA w pniu mózgu (np. jądra miejsca sinawego, nucl. locus coeruleus zawierającego wiele komórek NA) /17,33, 38/.

Obok obszarów mózgu, których drażnienie u zwierząt wywołuje wyraźne objawy „przyjemności” i dążenie do ponawiania drażnienia (self stimulation) istnieją struktury i ugrupowania neuronów, których drażnienie wywołuje objawy niepokoju,

lęku, awersji i którego ponowienia zwierzęta wyraźnie unikają. Ten układ neuronalny związany najwyraźniej z wzmocnieniem negatywnym nosi nazwę systemu kary (punishment system). Jest on podobnie jak poprzedni słabo sprecyzowany pod względem anatomicznym a jeszcze bardziej neuroprzekaźnikowym, wykazano jednak, że jedną z grup neuronów związanych z tym układem są neurony wytwarzające serotoninę (5-hydroksytryptaminę, 5-HT) /17,33,38/. Neuroprzekaźnik ten, należący do indoloamin wywołuje wiele przeciwstawnych działań w stosunku do amin katecholowych (choć antagonizm ten nie dotyczy wszystkich aspektów czynnościowych mózgu) i jest związany z patogenezą wielu chorób i zaburzeń psychicznych - w tym schizofrenii, depresji, reakcji lękowych. Generalnie pełni raczej funkcje hamujące (hamowanie procesów uczenia, hamowanie agresywności, aktywności motorycznej, udział w mechanizmach snu wolnofalowego itd.) /17,18/.

Z wpływem na mechanizmy 5-HT związana jest nowa grupa leków przeciwłękowych (buspiron, ipsapiron), oraz leki przeciwdepresyjne nowej generacji, zwiększające selektywnie neuroprzekaźnictwo 5-HT, np. fluoksetyna, fluoksamina. Okazało się jednak, że leki wpływające na układ 5-HT mogą silnie oddziaływać na uzależnienie psychiczne od alkoholu i na przymus picia ET-OH.

WPLYW ET-OH NA MECHANIZMY WZMACNIAJĄCE

Uzależnienie psychiczne od ET-OH wynika niewątpliwie z jego wpływu na mechanizmy wzmacniające a więc z udziału w tym mechanizmie wspomnianych układów „nagrody” i „kary”. Nie oznacza to automatycznie, że ET-OH sam wywala silne bodźce wzmacniające o zabarwieniu „pozytywnym”, pod tym względem ustępuje morfinie i innym opioidom. Wskazuje na to doświadczenie na zwierzętach laboratoryjnych z tzw. „samo-aplikowaniem” (samo-podaniem ang. self-administration) ET-OH i morfiny. Może on jednak na układ pozytywnego wzmocnienia oddziaływać pośrednio. Wiadomo, że długotrwałe podawanie ET-OH u zwierząt prowadzi do znacznego wzrostu liczby i wrażliwości receptorów dopaminergicznych w różnych strukturach mózgu, w tym również w strukturach limbicznych o dużym znaczeniu dla procesów motywacyjnych i popędowych. Wykazano także zwiększenie poziomu we krwi i wzrost wydalania z moczem podstawowego metabolitu noradrenaliny, MHPG (3-metoksy 4-hydroksyfenyloetyloglikolu) u osób długotrwałe nadużywających ET-OH /25/. W zespole abstynencyjnym odstawienia poziom MHPG we krwi ulega dalszemu wzrostowi i po pewnym czasie podczas abstynencji ulega obniżeniu /4,25/. Długotrwałe podawanie ET-OH może więc wpływać stymulująco na układy katecholaminergiczne (DA i NA) i oddziaływać w ten sposób na system „nagrody”.

Innym, niemożliwym do pominięcia mechanizmem jest stymulujący wpływ ET-OH na niektóre endogenne układy opioidowe mózgu. Są to układy neuronów działających za pośrednictwem „morfino-podobnych” peptydów opioidowych - głównie beta endorfiny, enkefaliny i dynorfiny (patrz 18). Silne psychotropowe działanie tych peptydów łącznie z udziałem w procesach uzależnienia jest dość dobrze poznane, wydaje się więc, że może być związane z „wzmacniającym” działaniem ET-OH /7/. Nie można pominąć także udziału w omawianych procesach związków endogennych powstających podczas podawania ET-OH. Są to produkty kondensacji aldehydu octowego z aminami biogennymi (np. salsolinol powstający z dopaminy i aldehydu octowego) lub podczas kondensacji endogennych aldehydów /których stężenie rośnie w wyniku obecności silnego substratu enzymatycznego jakim jest aldehyd octowy) z aminami (katecholaminami i serotoniną). Związki te należą generalnie do dwóch grup - pochodnych tetrahydroizochinoliny (TIQ) oraz tetrahydro-beta-karboliny (THBC). Zdaniem niektórych badaczy mają one stymulujący wpływ na picie ET-OH (zwiększają preferencję u zwierząt laboratoryjnych co wykazano np. wstrzykując do komór mózgowych tetrahydropapawerolinę /23,24/. Proces uzależnienia psychicznego i przymus picia ET-OH jest więc w poważnym (jeśli nie wyłącznym) stopniu spowodowany interakcją z neuronalnymi systemami wzmacniającymi i domniemanym układem nagrody. Jakkolwiek podłoże neurochemiczne i neuroanatomiczne tych zjawisk jest wciąż słabo poznane dokonuje się prób farmakologicznego kontrolowania tych mechanizmów w nadziei, że doprowadzą one do przełomu w leczeniu uzależnienia. Jeden z kierunków poszukiwań, rozwijany także w naszym laboratorium wiąże się z działaniem środków nasilających przekazywanie serotoninerгіczne (5-HT). Okazały się one szczególnie silne w hamowaniu preferowania ET-OH w laboratoryjnych modelach zwierzęcych, wypadły także zachęcająco w próbach klinicznych.

ŚRODKI WPLYWAJĄCE NA UKŁAD 5-HT A PICIE ALKOHOLU

Badania laboratoryjne na zwierzętach oraz niektóre, niezbyt jeszcze liczne prace kliniczne wskazują na poważny udział neuronów 5-HT w mechanizmie picia ET-OH. Osoby długotrwale nadużywające ET-OH mają obniżony poziom głównego metabolitu, kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA) w płynie mózgowo-rdzeniowym /25/. Wykazują także obniżony poziom 5-HIAA w płytkach krwi i zmniejszony wychwyt 5-HT przez płytki (patrz 40). U zwierząt laboratoryjnych (szczurów) preferujących ET-OH (linie zwierząt dobrane drogą selekcji) znaleziono również obniżone stężenie 5-HIAA w różnych obszarach mózgu, w porównaniu z liniami zwierząt nie preferującymi ET-OH /22,25, 34,39/.

Wiele danych przemawia za tym, że zwiększanie neurotransmisji 5-HT prowadzi do obniżenia picia i redukcji preferencji ET-OH i że stopień preferencji jest odwrotnie proporcjonalny do aktywności układu 5-HT. Podawanie szczurom prekursora 5-HT 5-hydroksytryptofanu (5-HTP) osłabia picie alkoholu, podobnie działają różne środki farmakologiczne hamujące neuronalny wychwyty 5-HT i zwiększające przez to stężenie neuroprzebieźnika w szczelinie synaptycznej (np. zimelidyna fluoksetyna, fluwoksamina) /1,37/. Uszkodzenie głównych struktur serotonergicznycy w mózgu, tzw. jąder szwu (raphe) nasila natomiast preferencję ET-OH, (choć nie wszystkie metody prowadzące do obniżenia neurotransmisji 5-HT automatycznie dają efekt odwrotny do pobudzenia tego przebieźnictwa /31/. Przebieźnictwo 5-HT jest złożonym zjawiskiem, w którym udział bierze kilka odrębnych podtypów receptorów 5-HT: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ oraz prawdopodobnie podtyp czwarty, 5-HT₄. Postęp w badaniach farmakologicznych doprowadził ostatnio do wykrycia selektywnych lub częściowo selektywnych związków działających na poszczególne podtypy receptorów. Zarówno związki działające selektywnie na podtyp pierwszy jak i drugi oraz trzeci mają wyraźne działanie psychotropowe, w aspekcie omawianego zagadnienia szczególnie ciekawe są jednak te, które działają agonistycznie (a więc stymulująco) na receptory grupy pierwszej, ściślej na podgrupę 5-HT_{1A}. Wśród agonistów 5-HT_{1A} znaleziono kilka preparatów o działaniu przeciwlękowym (anksjolitycznym) i niektóre z nich zostały już wprowadzone do leczenia (buspiron) lub znajdują się w III fazie badań klinicznych.

Okazało się, że związki wpływające stymulująco na ten receptor hamują picie i preferencję ET-OH u zwierząt laboratoryjnych. Osłabiają picie ET-OH u szczurów i małp dobranych drogą selekcji lub z nasiloną preferencją wskutek specjalnej procedury doświadczalnej (np. otrzymujących tetrahydropapawerolinę do komory mózgu) /24,40/. Badania wykonane w naszym laboratorium wskazują na hamujący wpływ różnych agonistów 5-HT_{1A} jak buspironu oraz pochodnej 8-aminotetraliny, 8-OHDPAT u szczurów wysoce preferujących ET-OH (a więc takich, dla których całodobowym źródłem napoju w około 70% był 8% roztwór ET-OH). Zwierzęta słabo pijące i słabo preferujące nie reagowały natomiast na te preparaty (ryc. 1). Jeśli przyjąć, że wysoki stopień preferencji ET-OH jest wyrazem aktywacji układu „nagrody” i efektywności „wzmacniającego” działania ET-OH to działanie agonistów receptorów 5-HT może świadczyć o osłabianiu wrażliwości układu nagrody na ET-OH. Trudno obecnie ustalić, czy takie działanie zależy tylko od omawianego podtypu receptorów, picie ET-OH hamują także nieselektywni agonści 5-HT (czyli tacy, którzy działają na receptory 5-HT₁ oraz 5-HT₂ lub nawet jeszcze szerzej) - np. kwipazyna /40/.

Warto dodać, że zwierzęta preferujące alkohol (dobór drogą selekcji i hodowli)

mają obniżoną liczbę receptorów 5-HT₁, prawdopodobnie głównie w podgrupie 5-HT_{1A}. Wskazują na to badania receptorowe ze znakowanymi radioizotopami „lingandami” tego receptora /22,39/.

KLINICZNA POZYCJA LEKÓW DZIAŁAJACYCH NA UKŁAD 5-HT

Środki działające aktywnie na przekaźnictwo serotonergiczne mogą to działanie uzyskiwać w kilku odmiennych mechanizmach. Najlepiej poznane są inhibitory wychwytu neuronalnego zwiększającego stężenie w szczelinie synaptycznej i nasilającej tym samym działania na receptory. Wiele spośród nich wykazuje umiarkowane działanie przeciwdepresyjne i znalazło zastosowanie w klinice - fluoksamina, fluoksetyna, citalopram, paroksetyna, trazodon, zimelidyna (wycofana przed kilku laty). Fluoksetyna jest także jednym z najsilniej działających środków hamujących picie ET-OH u zwierząt laboratoryjnych /38/ i znalazła zastosowanie w leczeniu uzależnienia alkoholowego u ludzi (patrz 40). Jest ona efektywna w dawkach, które w modelach zwierzęcych in vivo silnie hamują wychwyt 5-HT, można zatem sądzić, że ten mechanizm jest głównie odpowiedzialny za efekt kliniczny (patrz 19). Podobnym działaniem charakteryzuje się zimelidyna, lek przeciwdepresyjny wycofany z terapii wskutek podejrzenia o nadmierne działania niepożądane /1/.

Warto dodać, że inne leki przeciwdepresyjne, szczególnie „klasyczne” trójpierścieniowe - dezipramina hamują picie ET-OH u zwierząt. Działanie to wywierają jednak w dawkach hamujących również popęd pokarmowy co podważa specyficzność efektu /40/. Hamujący wpływ na picie ET-OH ma fenfluramina i inne związki nasilające uwalnianie 5-HT z neuronów (tzw. „uwalniacze” 5-HT) np. p-chloroamfetamina. Hamują jednak silnie popęd pokarmowy (fenfluramina jest wykorzystywana jako lek zmniejszający łaknienie).

Nadzieje terapeutyczne budzą związki działające bezpośrednio na receptory 5-HT a więc agoniści receptorowi (patrz ryc. 2). Na szczególną uwagę zasługują związki o selektywnym działaniu na receptory 5-HT₁ - w tym wspomniani agoniści 5-HT_{1A} - buspiron, ipsapiron, gepiron. Działanie większości tych środków nie wiąże się w poważniejszym stopniu z hamowaniem popędu pokarmowego, przeciwnie - donoszono o pobudzającym wpływie na łaknienie.

Inną możliwość terapeutyczną otwierają związki wpływające na receptory należące do podtypu 5-HT₃. Receptory te wpływają pobudzająco na uwalnianie DA, szczególnie w układzie limbicznym. Odgrywają zatem prawdopodobnie poważną rolę w funkcji wspomnianego układu nagrody i w mechanizmach pozytywnego wzmocnienia. Ostatnio zwraca się uwagę na właściwości psychotropowe antagonistów tych receptorów - mogących wpływać anksjolitycznie i być może, neurolep-

tycznie. Niektóre z tych leków znajdują się w testach klinicznych (odansetron, granisetron). Istnieją informacje, że środki te mogą hamować picie ET-OH u zwierząt (patrz 39), co jest teoretycznie uzasadnione ich wpływem na wzmacniające układy neuronów DA w strukturach limbicznych.

Wymienione środki reprezentują zatem możliwości hamowania picia ET-OH, wpływają na psychiczny (psychologiczny) aspekt uzależnienia. Obok innych potencjalnych środków o podobnym działaniu (sole litu, antagoniści kanału wapniowego, bromokryptyna, naltrekson, tiapryt) stanowią interesującą grupę farmakologiczną. Inne grupy leków stosowane w uzależnieniu alkoholowym to środki o działaniu awersyjnym (np. disulfiram), wywołujące silny dyskomfort po wypiciu ET-OH wskutek zahamowania metabolizmu aldehydu octowego (ryc. 3). Skuteczność leczenia "awersyjnego" jest ostatnio poważnie kwestionowana. Leki o tym działaniu są dość niebezpieczne ze względu na charakter działania i wywoływane reakcje (krążeniowe, psychotropowe).

Leki stosowane w tłumieniu objawów zespołu abstynencyjnego, a więc skutków uzależnienia fizycznego (klometiazol, benzodiazepiny i inne) nie rozwiązują oczywiście problemu farmakoterapii uzależnienia od ET-OH. Wpływają bowiem objawowo osłabiając zagrożenia wynikające z symptomów zespołu (hamowanie pobudzenia, lęku, zagrożenia stanami drgawkowymi itd.). Podobne znaczenie objawowe mają leki zmniejszające skutki zmian narządowych i toksycznych długotrwałego picia ET-OH.

ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO A DZIAŁANIE ET-OH

Leki należące do tej grupy wzbudzają ostatnio znaczne zainteresowanie farmakologów i klinicystów. Historia antagonistów kanału wapniowego (AKW) sięga końca lat 60-tych, przez dłuższy czas jednak nie dość dokładnie poznany był ich mechanizm działania a łagodne i mało określone efekty lecznicze nie wydawały się początkowo sprzyjać stosowaniu tych leków.

AKW są niejednorodną chemiczną grupą leków. Najliczniejsze wśród nich są pochodne 1,4-dihydropirydiny, do których należy wspomniana już nifedypina, a także nimodypina, nitrendypina, nikardypina, nisoldypina i inne. Werapamil, gallopamil i tiapamil to pochodne fenylalkilaminy, diltiazem-benzotiazepiny. Do grupy pochodnych piperazynowych należą cynaryzyna i flunarizyna. Lista ta mogłaby być dłuższa ale wymienione leki są preparatami podstawowymi w znaczeniu klinicznym i doświadczalnym /3/. Wapń (Ca) spełnia ważną rolę przekaźnika drugiego rzędu (second messenger) w wielu komórkach pobudliwych takich jak miocyty, komórki gruczołowe i neurony. Jon Ca^{2+} spełnia podstawową rolę w procesach endo i egzocytozy, kurczliwości mięśni, uwalniania neuroprzekaźników, hor-

monów i agregacji płytek /8, 14, 16, 20, 21/.

Stężenie Ca^{2+} w płynie zewnątrzkomórkowym jest 10^5 razy wyższe niż wewnątrz komórek. Niskie stężenie Ca^{2+} wewnątrz komórek (10^{-7}M) utrzymywane jest dzięki usuwaniu nadmiaru jonu przez błonową Ca-ATPazę (pompa wapniowa), a w przypadku mięśni także przez wychwyt do układu siateczkowego i mitochondriów /14, 21/. Zwiększenie stężenia Ca^{2+} w komórce może następować w wyniku kilku mechanizmów - głównie uwalniania z magazynów wewnątrzkomórkowych (reticulum, mitochondria) co ma miejsce szczególnie w komórkach mięśniowych, zwiększania przepuszczalności błony komórkowej (podstawowy mechanizm w komórkach neuronalnych) i wymianie Na^+ -Ca.

W błonie, normalnie nieprzepuszczalnej dla wapnia, istnieją co najmniej dwa rodzaje kanałów przez które jony mogą przenikać zgodnie z gradientem stężeń do wnętrza komórki. Kanały te nie są selektywne dla Ca^{2+} , ich „otwarcie” prowadzi do przemieszczania się różnych kationów dwuwartościowych i niektórych jonów jednowartościowych (jak Cl^- czy Na^+). Pierwszy typ kanałów związany jest z receptorem błonowym. Są to tzw. „kanały zależne od receptora” (receptor-operated channel, ROC) /14, 21/. Hipotetyczne neuroprzekaźniki działające na tego typu kanały receptorowe należą do aminokwasów pobudzających (tzn. wywołujących depolaryzację błony postsynaptycznej) jak kwas glutaminowy i asparaginowy. Pewne dane wskazują na blokowanie tych kanałów przez tubokurarynę i fencyklidynę.

Drugi rodzaj kanałów Ca^{2+} otwierany jest w następstwie depolaryzacji błony, są to tzw. „kanały zależne od potencjału” (voltage-operated channels, VOC). Poza układem nerwowym VOC stwierdza się w niektórych komórkach endokrynnych i mięśniowych /14, 21/. Obecnie ten typ kanału uznaje się za podstawowy dla Ca^{2+} zależnych procesów uwalniania i syntezy neuroprzekaźników oraz zmian pobudliwości neuronów. Dokładniejsze poznanie kanałów Ca^{2+} ułatwiły badania z zastosowaniem znakowanych radioizotopami AKW, szczególnie ^3H -nifedipiny. Niewielkie zmiany w budowie cząsteczki dihydropirydyny pozwoliły na uzyskanie związków utrzymujących kanały VOC w stanie „otwarcia” - są to tzw. agoniści VOC, działający odwrotnie do AKW. Należy do nich analog nifedipiny oznaczony symbolem BAY-K 8644.

Na podstawie rozległych badań elektrofizjologicznych i biochemicznych zaproponowano podział VOC na trzy podtypy - kanały T (transient - czyli przejściowy), N (neuronal - neuronalny) i L (low - czyli wolny). Jedynie ten ostatni kanał Ca^{2+} jest substratem dla działania AKW /14, 21/. Wiążą się one z fragmentem białka kanału (receptor) blokując jego czynność, tj. zapobiegają „otwarceniu” kanału w odpowiedzi na depolaryzację. Stwierdzono, że istnieją odrębne receptory dla pochodnych dihydropirydyny, dla diltiazemu i dla grupy werapamilu /9, 36/.

W ostatnich latach zainteresowanie badaczy budzi zależność między czynnością

kanałów wapniowych a działaniem alkoholu etylowego (ET-OH). Jony Ca są ważnym ogniwem w mechanizmie adaptacyjnych zmian błonowych w odpowiedzi na przewlekłą intoksykację ET-OH. W jej wyniku dochodzi do wyraźnego wzrostu zawartości wewnątrzkomórkowego stężenia jonów Ca^{2+} /32/. Niewielkie dawki alkoholu nasilają dopływ jonów Ca do komórki, duże dawki z kolei hamują ten proces /10, 11/. Tolerancja na działanie etanolu może wiązać się z daniem niektórych autorów z osłabieniem wpływu tego związku na napływ jonów Ca^{2+} do komórki i przyspieszeniem Ca - zależnej fosforyzacji błon synaptycznych /35/.

Badania, czynnościowe nad wpływem podania AKW na działania alkoholu wskazują z jednej strony na potencjalizację ośrodkowych depresyjnych działań ET-OH (hypotermia, działanie nasenne, zaburzenia koordynacji ruchowej) zwłaszcza przez pochodne dihydropirydyny i werapamilii (i w minimalnym stopniu diltiazem) /12, 13, 29/. Z drugiej strony łączne podawanie ET-OH i AKW (diltinifedypina) osłabia rozwój tolerancji alkoholowej /29, 41/. Badania prowadzone w naszym zakładzie (patrz Kostowski 1990) wskazują na ochronny wpływ diltiazemu i werapamilu w rozwoju zaburzeń uczenia u szczurów poddanych długotrwałemu działaniu ET-OH (5g/kg dziennie w ciągu 3 tygodni). Niekorzystny wpływ ET-OH na proces nabywania odruchów warunkowych musi wiązać się z wpływem na neurony w korze i hipokampie. Wykazano, że u myszy, otrzymujących długotrwałe ET-OH dochodzi do znacznego ubytku neuronów w brzusznej części hipokampa, struktury ściśle związanej z mechanizmem uczenia się i pamięci świeżej.

Ostatnio wykazaliśmy (W.Dyr i W.Kostowski, dane nieopublikowane), że niektórzy AKW (nifedypina, isradipina) nieznacznie lecz znamienne obniżają preferowanie ET-OH przez szczury. Dotyczy to szczególnie szczurów z wysokim poziomem preferencji (picie 8% roztworu ET-OH w ilości przekraczającej 50% płynów pitych w ciągu doby).

Jest prawdopodobne, że niektórzy AKW będą mogli znaleźć zastosowanie w leczeniu uzależnionych od ET-OH. Uwagę zwraca hamowanie przez AKW nadmiernego uwalniania noradrenaliny z neuronów podczas zespołu abstynencyjnego (Pellegrini-Giampietro i wsp.) /26/. W doświadczalnym zespole odstawienia alkoholu u zwierząt, nifedypina wykazuje pewną skuteczność w zapobieganiu wystąpienia drgawek audiogennych /29/. Wykazano ostatnio skuteczność nimodypiny w łagodzeniu objawów neurovegetatywnych (nudności, wymioty, tachykardia, zaburzenia ciśnienia tętniczego) u osób z zespołem abstynencyjnym (Aitaamura i wsp., 1990). Przewlekłe podawany alkohol, wywołuje zmiany adaptacyjne w układzie dopaminergicznym podobnie do tych, które towarzyszą leczeniu neuroleptykami (nadwrażliwość postsynaptycznych receptorów typu D_2 i podobną nadwrażliwość na pro-agresywne działanie agonisty dopaminergicznego apomorfiny /39/. Analogicznie też jak w przypadku opisywanych poprzednio doświadczeń z ods-

tawieniem neuroleptyków, łączne podawanie alkoholu i niektórych AKW zapobiega behawioralnej nadwrażliwości na apomorfinę w czasie zespołu odstawienia (agresja afektywna). O ile jednak diltazem (także werapamil) wykazują to zapobiegawcze działanie, nifedypina pozbawiona jest tej właściwości podobnie jak miało to miejsce w przypadku interakcji z neuroleptykami.

W opracowaniu tym przedstawiono dwie grupy leków budzące w ostatnich latach szczególnie zainteresowanie w aspekcie leczenia uzależnienia alkoholowego: agonistów 5-HT oraz antagonistów kanału wapniowego. Dla ustalenia terapeutycznej pozycji tych leków potrzebne są dalsze badania laboratoryjne i kliniczne. Już obecnie można jednak stwierdzić, że pewne z omawianych grup, tj. środki wpływające na przekazywanie 5-HT mogą być skuteczne w hamowaniu uzależnienia psychologicznego i przymusu picia. Grupa druga, antagonistów kanału wapniowego może zmniejszyć niektóre symptomy zespołu abstynencyjnego (lęk, objawy wegetatywne, drgawki), może też w pewnym, mniejszym chyba niż grupa poprzednia, osłabiać zależność psychologiczną.

NEW APPROACH OF PHARMACOTHERAPY OF ETHANOL DEPENDENCE: SEROTONIN AGONISTS AND CALCIUM CHANNEL ANTAGONISTS

S U M M A R Y

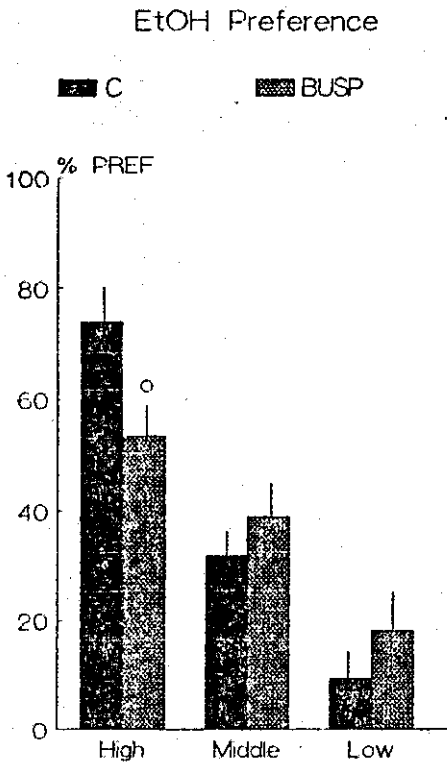
Agonists of serotonin (5-HT) receptors, particularly of 5-HT_{1A} subtype (e.g. buspirone) as well as other drugs influencing 5-HT neurotransmission in the brain reduce ethanol craving in animals and humans. Calcium channel inhibitors blocking so-called voltage operated channels (e.g. nifedipine, diltiazem, verapamil) inhibit both ethanol withdrawal syndrome and ethanol consumption in laboratory animals. It is supposed that there group of drugs open new perspectives of treatment of ethanol dependence.

PIŚMIENNICTWO

1. Amit Z., Sutherland E., Gill K., Ogren S.O.: Zimelidyne - a review of its effect on ethanol consumption. *Neurosci. Bio. Behav. Rev.*, 1984, 8, 35-54.
2. Altamura A.C., Regaze M., Porta M.: Nimodipine in human alcohol withdrawal syndrome-an open study. *European Neuropsychopharmacology* 1990, 1, 37-40.
3. Andersson K.E.: Some extracardiac effects of diltiazem and other calcium entry blockers. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1985, 57, suppl.2, 31-43.
4. Borg S., Kvande H., Mossberg D., Valerius P., Selvall G.: Central nervous system noradrenaline metabolism and alcohol consumption in man. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 1983, 18 Suppl., 375-378.
5. Dąbrowski S., Jaroszyński J., Pużyński S. (red.): *Psychiatria T. 2 PZWL, Warszawa, 244-263.*
6. Geller I.: Effect of p-chlorophenylalanine and 5-hydroxytryptamine on alcohol intake in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1973, 1, 361-365.
7. Froehlich J.C., Harts J., Lumeng L., T-K Li.: Naloxone attenuates voluntary ethanol intake in rats selectively bred for high ethanol preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.* Vo.35, 385-390.
8. Gibson G.E., Peterson C.: Calcium and the aging neurons system. *Neurobiol. Aging*, 1987, 8, 239-243.
9. Glossman H., Ferry D.R., Lubbecke F., Mewes R., Hofmann F.: Calcium channels: direct identification with radioligand binding studies. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1982, 3, 431-433.
10. Greenberg D.A., Carpenter C.L., Messing R.O.: Ethanol-induced component of Ca^{2+} uptake in PC12 cells is sensitive to Ca^{2+} channel modulating drugs. *Brain Res.*, 1987, 410, 143-146.
11. Harris R.A., Hood W.F.: Inhibition of synaptosomal calcium uptake by ethanol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1980, 213, 562-568.
12. Isaacson R.L., Molina J.C., Draski L.J., Johnston J.E.: Nimodipine's interactions with other drugs. I. Ethanol. *Life Sci.*, 1985, 36, 2195-2199.
13. Johnston J.E., Drasaki L.J., Molina J.C., Burrigt R.G., Reynoso G., Calderillo B.A., Isaacson R.L.: The effects of verapamil and ethanol on body temperature and motor coordination. *Life Sci.*, 1986, 39, 2067-2072.
14. Karp T.J., Miller R.J.: Voltage-sensitive calcium channels and calcium antagonists. *ISI Atlas of Science: Pharmacology* 1987, 1, 133-138.
15. Kostowski W.: Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej. *Polski Tygodnik Lekarski*, 1990, 45, 109-112.
16. Kostowski W., Obersztyn M.: Właściwości farmakologiczne i zastosowanie leków blokujących kanał wapniowy. *Pol. Tyg. Lek.*, 1984, 39, 1701-1705.
17. Kostowski W.: Brain Serotonergic and Catecholaminergic System: Facts and Hypothesis. W: *Current Developments in Psychopharmacology* (Ed. W.B. Essman, L. Valzelli). Vol. I Spectrum Publ. Inc. 1975, 39-65.
18. Kostowski W., Pużyński S. /red.: *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna*. Wyd. II, 1986, 103-106.
19. Kostowski W., Płażnik A.: Nowa grupa leków anksjolitycznych o mechanizmie różnym od pochodnych benzodiazepin. *Pol. Tyg. Lek.*, 1988, 43, 51-52.
20. Mannhold R.: Calmodulin - strukture, function and drug action. *Drugs of the Future*, 1984, 9, 677-690.
21. Miller R.L.: Multiple calcium channels and neuronal function. *Science*, 1987, 235, 46-52.
22. Murphy J.M., Mc Bridge W.J., Lumeng L., T-K Li: Regional brain levels of monoamines in alcohol preferring and non preferring rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, 16, 145-149.
23. Myers R.D., Critcher E.C.: Naloxone alters alkohol drinking induced in the rat by tetrahydropapaveroline (THP) infused icv. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, 16, 827-836.
24. Myers R.D., Privette T.H.: A neuroanatomical substrate for alcohol drinking. Identification of tetrahydropapaveroline (THP) - reactive sites in the rat brain. *Br. Res. Bull.* Vol.22, 899-911, 1989.
25. Ollat H., Parvez H., Parvez S.: Alcohol and central neurotransmission. *Neurochem. Int.*, 1988, 13, 275-350.
26. Pellegrini-Giampietro D., Bacchiottini L., Carla V.: Morphine withdrawal in cortical slices: Suppression by Ca^{2+} channel inhibitors. *Br. J. Pharmacol.*, 1988, 535-540.
27. Pucilowski O., Kostowski W.: Diltiazem suppresses apomorphine induced fighting and pro-aggressive effect of withdrawal from chronic ethanol or haloperidol in rats. *Neurosci.*

- Lett., 1988, 93, 96-100. 28. Pucilowski O., Kostowski W.: Effect of chronic ethanol on apomorphine-induced fighting: modulation by calcium channel inhibitors. *Psychopharmacol.*, 1988, 96, 836. 29. Pucilowski O., Krząścik P., Trzaskowska E., Kostowski W.: Different effect of diltiazem and nifedipine on some central actions of ethanol in the rat. *Alcohol*, Vol. 6, 165-168. 30. Pucilowski O., Trzaskowska E., Kostowski W.: Differential effects of chronic ethanol on apomorphine-induced locomotion, climbing and aggression in rats. *Drug Alcohol Depend.*, 1987, 20, 163-170.
31. Rodriguez Echandia E.L., Foscolo M.R.: Effect of lesions of the dorsal raphe nuclei on the initiation of alcohol preference in rats. *Drug and Alcohol Dependence*, 1988, 21, 141-146. 32. Ross D.H.: Adaptive changes in Ca^{2+} - membrane interactions following chronic ethanol exposure. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1977, 85, 459-476. 33. Sadowski B., Chmurzyński J.A.: Biologiczne mechanizmy zachowania. PWN, Warszawa 1989, 389-392. 34. Samson H.H., Tolliver G.A., Lumeng L., T-K Li: Ethanol reinforcement of the alcohol nonpreferring rat: Initiation using behavioral techniques without food restriction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. Vol. 13, No 3, 1989. 35. Shanley B., Gurd J., Kalant H.: Ethanol, tolerance and enhanced calcium/calmodulin-dependent phosphorylation of synaptic membrane proteins. *Neurosci. Lett.*, 1985, 58, 55-59. 36. Shoemaker H., Langer S.Z.: (3H) Diltiazem binding to calcium channel antagonists recognition sites in the rat cerebral cortex. *Eur. J. Pharmacol.*, 1985, 111, 273-277. 37. Svensson L., Engel J., Hard E.: Effects of the 5-HT receptor agonist 8-OH-DPAT, on ethanol preference in the rat. *Alcohol*, Vol. 6, 17-21, 1989. 38. Wise C.D., Berger B.D., Stein L.: Evidence of noradrenergic reward-receptors and serotonergic punishment receptors in the brain. *Biol. Psychiat.*, 1973, 6, 3-21. 39. Wong D.T., Penny G., Threlkeld L., Lumeng and Ting-Kai Li: Higher density of serotonin $-1A$ receptors in the hippocampus and cerebral cortex of alcohol-preferring P rats. *Life Sci.*, Vol. 46, 231-235, 1989. 40. Wong D.T., Murphy J.M.: Serotonergic mechanisms in alcohol intake. From: *Molecular Mechanisms of Alcohol*. Ed. by Grace Y. Sun et al.
41. Wu P.H., Pham T., Naranjo C.A.: Nifedipine delays the acquisition of tolerance to ethanol. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 139, 233-236.

Ryc. 1. Wielkość preferencji ET-OH w stosunku do całkowitej ilości płynów wypitych w ciągu doby.



"High" - zwierzęta o dużej preferencji (powyżej 50% płynów dobowych)
9 szczurów w grupie

"Middle" - preferencja alkoholu między 20 a 50% płynów (5 zwierząt w grupie)

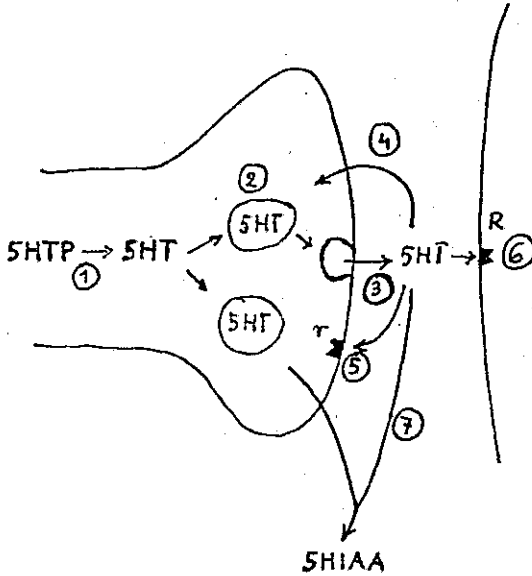
"Low" - picie alkoholu poniżej 20% dobowych płynów (13 szczurów w grupie)

C - zwierzęta kontrolne

BUSP - zwierzęta otrzymujące buspiron 0,125 mg/kg.

0 = $p < 0,05$ w stosunku do grupy kontrolnej

Ryc. 2. Mechanizm działania leków nasilających neurotransmisję serotonergiczną



- 1 = synteza 5HT
 2 = magazynowanie w pęcherzykach synaptycznych
 3 = uwalnianie 5-HT
 4 = wychwyt neuronalny zwrotny
 5 = działanie na receptory présynaptyczne (r)
 6 = działanie na receptory postsynaptyczne (R)
 7 = metabolizm

Następujące grupy środków farmakologicznych aktywują przekaznictwo 5 HT: prekursorzy 5 HT (np. 5HTP), 1); środki nasilające uwalnianie (np. fenfluramina, 3); środki hamujące wychwyt neuronalny 5HT (np. fluwoksamina, citalopram, 4); środki wpływające bezpośrednio na receptory pre i postsynaptyczne (5,6 patrz tekst).

rc. 3. Różne grupy leków i możliwości farmakologicznego wpływania na biologiczne działania alkoholu etylowego (szczegóły w tekście)

