

Bogusław Habrat

## Kontrowersje dotyczące leczenia disulfiramem

W ostatnich latach nasilają się dyskusje na temat strategii leczenia uzależnienia od alkoholu [21]. Także w Polsce można zaobserwować „zjawisko wahadła” polegające na cyklicznym wzroście nadziei i zainteresowań bądź metodami biologicznymi bądź psychospołecznymi. Jednocześnie wyraźnie widać spolaryzowanie poglądów na temat miejsca obu tych metod w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Mimo deklarowanego przez większość terapeutów holistycznego podejścia do etiologii i leczenia uzależnienia od alkoholu [1,2,3,8], kompleksowe oddziaływania na osobę uzależnioną i jego otoczenie jest nadal rzadkością.

Szczególnie kontrowersyjne jest leczenie disulfiramem. Pytania o miejsce disulfiramu w leczeniu uzależnienia są najczęstszymi w czasie moich wykładów. W sprawie tej otrzymuję też wiele listów z prośbą o wyjaśnienie dyskusyjnych, a nawet spornych kwestii. Ponieważ w polskim piśmiennictwie brak jest syntetycznych opracowań dotyczących nowszych badań nad disulfiramem, a i w piśmiennictwie światowym disulfiram jako lek „nienowoczesny” jest przedmiotem nieproporcjonalnie małej liczby badań, postanowiłem podsumować obecny stan wiedzy na ten temat.

Reakcję disulfiram-alkohol (rd-a) odkryto przypadkowo pod koniec lat 40-tych i wkrótce wykorzystano ją do leczenia osób uzależnionych. W latach 50-tych była to istotna alternatywa leczenia zarówno w stosunku do metod psychologicznych jak i mało efektywnych metod farmakologicznych.

Działanie disulfiramu polega na hamowaniu aktywności enzymatycznej dehydrogenazy aldehydowej, a co za tym idzie w przypadku wypicia alkoholu: na kumulowaniu się w organizmie najważniejszego metabolitu alkoholu – aldehydu octowego [22]. Jest on ok. 30-krotnie silniejszą toksyną niż alkohol i powoduje szereg nieprzyjemnych dolegliwości (m.in.: zaczerwienienie powłok, bóle głowy, nudności, zawroty głowy, tachykardia, uczucie duszności, lęk), które mają działać awersyjnie na osobę uzależnioną.

Leczenie disulfiramem zalicza się do metod awersyjnych, choć ostatnio, dla podkreślenia kontrastu z „typowym leczeniem awersyjnym” środkami wymiotnymi (korzeń wymiotnicy, apomorfina) częściej używa się terminu „leczenie uczulające”. Częściowo związane to jest z odchodzeniem od, uznawanego przez niektórych za nieetyczny [25], typowego warunkowania negatywnego polegającego na „próbny”, „demonstracyjny” wywołaniu reakcji disulfiram-alkohol.

### **Disulfiram versus oddziaływania psychospołeczne**

Przeciwnicy leczenia disulfiramem podkreślają jego antymotywacyjny do psychoterapii charakter. Wg tych opinii, proponowanie osobie uzależnionej leczenia disulfiramem może być często interpretowane jako „uprzedmiotowienie” pacjenta, zwolnienie go z konieczności zmiany biernej postawy przedmiotu leczenia w kreatywny, zmotywowany i aktywny podmiot. Może to utrudniać a nawet uniemożliwiać psychoterapię.

Zwolennicy terapii disulfiramem podkreślają, że nie jest ona alternatywą oddziaływań psychospołecznych, ale może być ich skutecznym uzupełnieniem. Czasami dzięki dłuższemu okresowi trzeźwości, choćby spowodowanym „niehumanitarnym zastraszaniem”, udaje się nawiązać z pacjentem kontakt terapeutyczny. Czynnikiem, który temu sprzyja jest codzienny kontakt z personelem wydającym disulfiram i narzucenie pewnego rytuału. Pragmatycy negują też idealistyczne poglądy, że wszyscy pacjenci kwalifikują się do psychoterapii, mogą z niej korzystać (m.in. z powodu dostępności) a przede wszystkim, że metody psychoterapeutyczne są bardziej skuteczne niż inne oddziaływania. Część pacjentów po psychoterapii mimo uzyskania dostatecznej wiedzy o alkoholizmie, mimo wyuczenia się technik zachowania w sytuacjach zagrażających nawrotom picia, mimo pozytywnych zmian w funkcjonowaniu psychologicznym i społecznym, odczuwa lęk przed swą bezsilnością wobec późnych objawów abstynencyjnych i sytuacji sprzyjających picciu. Takim osobom w szczególności mógłby być pomocny disulfiram. Niestety, najczęściej spytują się z odmową.

Niechęć kompleksowego oddziaływania na pacjenta uzależnionego nie znajduje merytorycznego uzasadnienia, postawy takie jednak są w Polsce dość częste. Wydaje się poza tym, że istnieje negatywna selekcja pacjentów do terapii disulfiramem. Kwalifikuje się do niej nierzadko takich pacjentów, którzy nie spełniają nieraz dosyć rygorystycznych kryteriów dla podjęcia psychoterapii. Często disulfiram przepisywany jest pacjentom o małej lub żadnej motywacji, którzy zgłaszają się do lekarzy pod naciskiem otoczenia „dla świętego spokoju” i czerpią satysfakcję z wykazania otoczeniu, że przerwanie abstynencji spowodowane jest niskimi kwalifikacjami terapeuty i małą skutecznością leku. Nic dziwnego, że skuteczność terapii disulfiramem jest w takich grupach niska.

Niektórzy zwracają uwagę na aspekty etyczne kuracji disulfiramem. Wg nich nie jest on pełnowartościowym lekiem, gdyż jego działanie farmakologiczne nie wpływa na etiopatogenezę uzależnienia, natomiast pacjenta świadomie naraża się na ryzyko działań niepożądanych, a w przypadku wypicia alkoholu – na poważne powikłania. Podnosi się również zastrzeżenia etyczne co do samej terapii behawioralnej, a warunkowania negatywnego w szczególności [25]. Oponenti wobec takiego stawiania sprawy podkreślają, że decyzje o podjęciu leczenia disulfiramem pacjenci podejmują świadomie, po rozważeniu przedstawionych im argumentów za i przeciw. W rzeczywistości częściej pacjenci zwracają się z prośbą o taką kurację [6] niż są do niej namawiani. Warunkowanie negatywne, choć ma gorszą konotację, jest pełnoprawnym oddziaływaniem behawioralnym, tym bardziej, że często trudno znaleźć alterantyną do niego metodę wzmacniania pozytywnego.

Z warunkowaniem negatywnym związana jest natomiast inna wątpliwość. Uważa się, że jego neurobiologicznym podłożem jest układ serotonergiczny, a u znacznej części

osób uzależnionych od alkoholu (z tzw. typem 2) występuje niedomoga tego układu [11], co behawioralnie przejawia się słabym reagowaniem na warunkowanie negatywne.

### **Objawy niepożądane i powikłania**

Istotnym zarzutem w stosunku do kuracji disulfiramem jest fakt, że powoduje on szereg objawów niepożądanych, a u osób, u których wystąpiła reakcja disulfiram-alkohol istnieje niebezpieczeństwo poważnych powikłań, do zejścia śmiertelnego włącznie.

Holder [24] twierdzi, że objawy niepożądane występują u 60% leczonych disulfiramem. Badania Chicka i wsp. [10] wykazały jednak, że objawy uboczne przy dobowej dawce 200 mg disulfiramu nie występują tak często, a i to mają najczęściej małe nasilenie.

Wg amerykańskiej Food and Drug Administration [13] do najczęstszych objawów niepożądanych w czasie kuracji disulfiramem należą: wystąpienie psychoz, napady drgawkowe, zapalenie nerwów obwodowych i polineuropatia, zmiany skórne, zaburzenia świadomości, senność, śpiączka, ostry zespół mózgowy, astenia, zaburzenia libido i potencji oraz ponad 20 innych objawów. Nierzadko disulfiram jest przyjmowany w celach samobójczych, często w połączeniu z innymi lekami i alkoholem. FDA odnotowała 6 przypadków śmierci mogącej mieć związek z przyjmowaniem disulfiramu. Obok przypadków zgonów spowodowanych celowym lub przypadkowym zatruciem, przyczyną śmierci może też być piorunujące zapalenie wątroby [47].

Mimo dość dramatycznej wymowy powyższej listy, zwolennicy tego typu leczenia podkreślają, że przypadki powikłań i zgonów w czasie kuracji disulfiramem są nieporównywalnie rzadsze niż następstwa nieleczzonego alkoholizmu [13], a poza tym odnotowane liczby najczęstszych powikłań (psychozy i drgawki – po 28, nawet przy założeniu, że tylko ich część była zarejestrowana) w stosunku do liczby leczonych (ok. 200 000 ludzi w samych Stanach Zjednoczonych każdego dnia przyjmuje disulfiram) są znikome i wynikają właśnie z tak dużej liczby kuracji jak i proporcjonalnej do niej nieufności.

Podkreśla się również, że liczbę powikłań można ograniczyć przez bardziej dokładne kwalifikowanie do kuracji np. wyeliminowanie osób z napadami drgawkowymi i próbami samobójczymi w przeszłości, ciężkimi uszkodzeniami wątroby, dokładniejsze badanie stanu nerwów obwodowych itp. Bardziej radykalni zwolennicy disulfiramu twierdzą np., że napady drgawkowe (szczególnie abstynencyjne) nie tylko nie są przeciwskazaniem do stosowania disulfiramu, a wręcz przeciwnie: są jednym ze wskazań, bo znacznie zmniejszają ich prawdopodobieństwo w przypadku zachowania abstynencji [13].

Wbrew powszechnej opinii przypadki zgonów na skutek zatrucia aldehydem octowym w wyniku rd-a są rzadkie [13].

### **Disulfiram pogarsza przebieg uzależnienia od alkoholu?**

Kolejnym poważnym zarzutem w stosunku do disulfiramu są podejrzenia o negatywny wpływ na przebieg uzależnienia.

Disulfiram hamuje nie tylko aktywność dehydrogenazy aldehydowej. Jest także inhibitorem innych enzymów m.in. beta- hydroksylazy dopaminowej (DBH) [17]. W ten sposób hamuje przechodzenie dopaminy w noradrenalinę i zmienia ich wzajemny stosunek [17,33]. Może to być przyczyną powstawania zespołów depresyjnych, które mogą

być przyczyną sięgania po alkohol [20]. Opisano szereg przypadków depresji w przebiegu kuracji disulfiramem [26], choć sprawcza rola disulfiramu jest zawsze dyskusyjna.

Pewne nadzieje wiąże się z nową generacją leków „uczulających” na alkohol, które działając identycznie jak disulfiram, byłyby znacznie mniej toksyczne [35,38].

Zwiększona ilość aldehydu octowego może być przyczyną jego łączenia się z metabolitami neuroprzekazników tworząc tzw. produkty kondensacji (beta-karboliny, salsolinol). Substancje te mają właściwości morfinopodobne. Jedną z teorii etiopatogenezy uzależnienia od alkoholu zakłada, że alkohol stymuluje wydzielanie endorfin i alkoholizm jest właściwie uzależnieniem od opiatów. Tak więc powodowane disulfiramem powstawanie produktów kondensacji stymulowałoby układ opioidowy i, mimo zachowanej abstynencji od alkoholu, nasilałoby mechanizmy patogenetyczne alkoholizmu [41,42]. Mimo dosyć przekonujących argumentów teoretycznych, brak jest jednoznacznych dowodów, że tak dzieje się w rzeczywistości. Ilości produktów kondensacji są minimalne i trudne do oznaczania, nie jest przy tym jasne, czy w jakich ilościach i okolicznościach występują one u ludzi nieuzależnionych, a także, czy nie powstają tylko *in vitro*.

### **Efektywność leczenia disulfiramem**

Wbrew pozorom jest to jedno z trudniejszych zagadnień. Znaczna część publikacji na ten temat to badania bez grupy kontrolnej. Inne, bardziej poprawne metodologicznie obdarzone są najczęściej tym samym błędem metody: obejmują pacjentów wyselekcjonowanych, najczęściej dobrze zmotywowanych do leczenia [6], bez współwystępujących poważniejszych chorób somatycznych, które często są wynikiem i miernikiem ciężkości uzależnienia.

Ustalono czynniki pozwalające oczekiwać dobrej prognozy w leczeniu disulfiramem. Są to: starszy wiek, ale z krótkim okresem uzależnienia, płeć męska, duża motywacja do leczenia, ustabilizowana sytuacja rodzinna i zawodowa. Są to jednak te same pozytywne czynniki rokownicze, co w przebiegu alkoholizmu „w ogóle” i przy pomocy jakichkolwiek innych kuracji. Podważa to rozważania o większej efektywności specyficznych metod leczniczych alkoholizmu.

Przez wiele lat podkreślano wysoką skuteczność leczenia disulfiramem przyjmowanym doustnie. W większości były to jednak badania bez grupy kontrolnej, prowadzone na wyselekcjonowanych grupach osób uzależnionych lub mające inne nieprawidłowości metodologiczne. Za najlepsze pod względem metodologicznym uważa się [1,8,32] badania Fullera i wsp. [15]. Wykazali oni, że disulfiram nie jest lepszy od placebo w wydłużaniu abstynencji, wydłużaniu czasu od rozpoczęcia kuracji do sięgnięcia po alkohol, czy w poprawie statusu społecznego. Niemniej w obu grupach obserwowano pozytywny wpływ na powyższe parametry. Przy okazji okazało się, że tylko 20% pacjentów przez cały czas kuracji regularnie przyjmowało disulfiram.

Z praktyki wiadomym jest, że znaczna część uzależnionych odstawia disulfiram przed planowanym pić alkoholu, część próbuje małych dawek alkoholu w celu wypróbowania, czy wystąpi poronna reakcja disulfiram-alkohol. Są to jedne z głównych przyczyn przerwania kuracji i abstynencji. Praktyki te świadczą o małej motywacji do niepicia z jednej strony, ale i o dużym zaufaniu pacjentów w działanie disulfiramu – z drugiej strony.

Przekonanie to ma istotny walor leczniczy i aby go nie stracić stosuje się różne techniki „wzmacniające”, głównie dołączenie elementów behawioralnych.

Powszechnie uważa się, że wyniki leczenia disulfiramem są w znacznej mierze zależne od szeregu okoliczności towarzyszących terapii [1,7,8,25]. Podważa to, co prawda, tezę o specyficzności terapii disulfiramem, ale z praktycznego punktu widzenia jest niezmiernie istotne.

Zaleca się przede wszystkim kontrolowanie przyjmowania disulfiramu bądź przez instytucje prowadzące leczenie (ambulatoria), bądź przez krewnych lub bliskich [7,8,30].

Innym sposobem jest częste (im częstsze, tym lepiej) monitorowanie przyjmowania disulfiramu poprzez badanie próbek moczu (disulfiram jest dość trudno oznaczyć, ale można oznaczać inne substancje, np. ryboflawinę, dodawane do disulfiramu). Można także oznaczać alkoholemie w wydychanym powietrzu [31].

Niektórzy podkreślają znaczenie rytualizacji procedury leczenia disulfiramem [30] i zawierania specjalnych kontraktów [13].

Amerykańscy autorzy podkreślają rolę dodatkowych czynników motywujących do leczenia. Może to być wybór między dotkliwą karą sądową a podjęciem leczenia (2/3 pacjentów utrzymało abstynencję przez średnio 30 tygodni [8]). Inni [5] motywowali pacjentów do leczenia finansowo: pacjenci składali ok. 100-dolarowy depozyt, który był im zwracany po 3 miesiącach przyjmowania disulfiramu i utrzymania abstynencji. W przypadku przerwania kuracji depozyt przepadał na rzecz organizacji charytatywnej. W tej grupie pacjentów 96% wszystkich dni przeżytych przez pacjentów było dniami z zachowaną abstynencją, 70% pacjentów zachowało całkowitą abstynencję przez 3 miesiące, 80% pacjentów miało dłuższy okres abstynencji niż najdłuższy w okresie 3 lat poprzedzających program, 70% pacjentów domagało się przedłużenia kontraktu.

Podobnie motywujący był program, w którym zakontraktowano powiadamianie pracodawców o wynikach leczenia [40].

Brewer [7,8] uważa, że istotnym czynnikiem wpływającym na skuteczność leczenia jest dobór dawki. Znaczna część pacjentów pije małe dawki alkoholu celem wypróbowania, czy disulfiram „działa”. I często okazuje się, że „nie działa”, gdyż u ponad połowy uzależnionych standardowa dawka 200-300 mg disulfiramu jest niewystarczająca do wywołania reakcji disulfiram-alkohol. Implikuje to konieczność indywidualnego doboru dawki. W swej innej pracy [9] opisuje przypadek pacjenta, u którego wszystkie inne metody terapii zawiodły (łącznie z przyjmowaniem standardowych i ponadstandardowych dawek disulfiramu). Dopiero disulfiram w dobowej dawce aż 600 mg spowodował 6-letni okres abstynencji, a jednocześnie nie zaobserwowano żadnych objawów niepożądanych.

### **Disulfiram doustny czy wszczepienny (implantowany)?**

W początkowych 2-3 dekadach stosowania disulfiramu w postaci tabletek do implantacji wykazywano jego skuteczność w utrzymywaniu abstynencji w 20-70% pacjentów w okresie od 6 miesięcy do 2 lat [6], ale poza pracą Whyte'a i O'Briena [44] były to badania niekontrolowane.

W latach 80-tych i 90-tych przeprowadzono szereg badań poprawnych metodologicznie, które gruntownie i jednoznacznie zmieniły pogląd na efektywność wszcepień disulfiramu [1,6,27,28,32,34,45,46].

Implantowany disulfiram wpływa, co prawda, na wydłużenie okresu abstynencji, ale w stopniu podobnym jak placebo [27,28,45,46], a więc jego działanie związane jest nie tyle z wpływem farmakologicznym, co z nastawieniem psychicznym osoby leczonej. Interesujące, że ponad 70% pacjentów, u których poprzednie próby leczenia implantacjami zawiodły, domagało się powtórzenia kuracji, wierząc w skuteczność leku, a niepowodzenia przypisując m.in. błędom procedury chirurgicznej [6]. Wiara pacjenta w skuteczność terapii jest istotnym czynnikiem wpływającym na efektywność leczenia, ale sprawa nie wygląda tak optymistycznie, gdy jest czynnikiem jedynym.

Klasyczne implantacje disulfiramu najczęściej nie zapewniają takiego poziomu leku we krwi, który zapewniałby wystąpienie reakcji disulfiram-alkohol (rd-a). Bergstrem i wsp. [4] podawali pacjentom z wszzytym 1 g disulfiramu 15 g alkoholu i nie zaobserwowali ani klinicznych objawów rd-a ani podwyższonego poziomu aldehydu octowego. Podobne wyniki uzyskali Johnsen i wsp. [27], którzy nie zaobserwowali po podaniu alkoholu ani objawów rd-a, ani różnic poziomu alkoholu i aldehydu octowego w grupach z wszzytym 1 g disulfiramu i placebo. Takie same wyniki uzyskali powtarzając to doświadczenie w grupie niepijących ochotników [29].

Skuteczność implantowanego disulfiramu nie jest zależna od jego dawki. Wg badań Wilsona [45] nie obserwuje się wyraźnych różnic w ilości i sposobie picia między pacjentami, którym implantowano 800 mg, 1200 mg albo 1600 mg disulfiramu, choć dawki powyżej 1000 mg znacznie zwiększają ryzyko miejscowych powikłań (ropienie ran). Johnsen i Morland [27] porównali 2 grupy pacjentów z wszzytym 1 mg i 1000 mg disulfiramu i stwierdzili, że chociaż w obu grupach w ciągu roku zaobserwowano pozytywne zmiany w sposobie picia, to różnic między obu grupami w zakresie długości utrzymywania abstynencji, ilości dni bez picia alkoholu ani funkcjonowania społecznego nie zaobserwowano.

Pewne nadzieje wiąże się z próbami wprowadzenia nowych form disulfiramu do implantacji [14] lub wstrzyknięć podskórnych w postaci depot [12,36,37], które mają cechować się lepszym uwalnianiem leku do krwi. Dotychczasowe próby nie są jednak zbyt zachęcające z powodu odczynów miejscowych lub bolesności i niewygody.

### **Alternatywne farmakologiczne zapobieganie nawrotom picia**

Obecnie istnieje szereg alternatywnych metod farmakologicznego zapobiegania picciu alkoholu [18]. Największe nadzieje wiąże się z lekami o działaniu serotonergicznym [19] i blokującym receptor opiatowy [43]. Kuracje tymi lekami są zazwyczaj pozbawione poważniejszych działań ubocznych, ryzyko wystąpienia groźnych interakcji tych leków z alkoholem jest stosunkowo niskie, podobnie jak toksyczność w przypadku nadużycia. Podkreśla się, że tego typu terapie ingerują bardziej specyficznie w mechanizmy leżące u podstaw uzależnienia.

### **Nowe wskazanie do leczenia disulfiramem?**

Istotnym problemem u pacjentów uzależnionych od opiatów a biorących udział w programach metadonowych jest nadużywanie alkoholu. Zauważono, że podawanie metadonu łącznie z disulfiramem znacznie zmniejsza spożycie alkoholu w tej grupie chorych [1,8]. Na dodatek istnieje przypuszczenie, że jeden z metabolitów disulfiramu (DTC) może stymulować układ odpornościowy osób zainfekowanych HIV i z różnymi postaciami AIDS [16] oraz poprawiać ich ogólny stan fizyczny i wyniki immunologicznych badań laboratoryjnych [23,39].

### **Wnioski**

1. Psychofarmakoterapia nie jest alternatywą, lecz jednym z elementów kompleksowego oddziaływania na osoby uzależnione. Jednym z leków, który może być użyteczny w wspieraniu oddziaływań psychologicznych i środowiskowych jest disulfiram, choć jego rola maleje w związku z wprowadzaniem nowych leków wpływających na spożywanie alkoholu, a pozbawionych licznych objawów niepożądanych.
2. Skuteczność disulfiramu jest związana bardziej z nastawieniem psychicznym niż z działaniem farmakologicznym. Stosowanie disulfiramu (w formie doustnej) bez towarzyszących innych oddziaływań psychologicznych i środowiskowych jest mało celowe.
3. Istotnymi elementami poprawiającymi wyniki leczenia disulfiramem są: staranny dobór pacjentów, uwzględniający wskazania (m.in. motywację) jak i przeciwwskazania, monitorowanie trzeźwości i przyjmowania leku, a także dobór dawki tak, aby minimalna wielkość zapewniała wystąpienie reakcji disulfiram-alkohol.
4. Implantacje disulfiramu są mało celowe, a czasem niebezpieczne: najczęściej nie zapewniają poziomu leku we krwi, który powodowałby reakcję disulfiram – alkohol, natomiast w przypadkach, gdy taka reakcja wystąpi, istnieje znaczne niebezpieczeństwo groźnych powikłań związanych z długim utrzymywaniem się leku we krwi.

### **Summary**

Author of this paper reviewed articles from the last decade mainly about an efficacy of disulfiram in the treatment of alcoholism. In the contrary to many authors, who are polarized either disulfiram enthusiasts or opponents, a try of costs- benefits estimation was made. In conclusion: 1) Disulfiram is one from the drugs, which can be useful for psychopharmacotherapy as a part of holistic approach to alcoholism treatment. His value will be probably decrease in a near future, because of an introducing of new, less toxic but more effective drugs. 2) Effectiveness of orally token disulfiram is low, but can increase in case of paralelly applied psychotherapy and/or social support. 3) There are many data, that disulfiram implants are not effective in the treatment of alcoholism.

## Piśmiennictwo

1. Allen J.P., Litten R.Z.: Techniques to enhance compliance with disulfiram. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1992, 16, 1035-1041,
2. Annis H.M.: A cognitive-social learning approach to relapse: pharmacotherapy and relapse prevention counselling. *Alc. & Alcoholism.* 1991, supl. 1, 527-530,
3. Annis H.M., Peachey J.E.: The use of calcium carbimide in relapse prevention counselling: results of randomized controlled trial. *Brit. J. Addict.* 1992, 87, 63-72,
4. Bergstrom B., Ohlin H., Lindblom P.E., Wadstein J.: Is disulfiram implantation effective? *Lancet*, 1982, 49-50,
5. Bigelow G., Strickler D., Liebson I., Griffith R.: Maintaining disulfiram ingestion among outpatient alcoholics: a security-deposit contingency contracting procedure. *Behav. Res. Ther.* 1976, 14, 378-381,
6. Borg S., Halldin J., Kyhlhorn E., Mannerfelt M., Strandberg K.: Implantation of disulfiram – Results from a placebo – controlled multicenter study. W: *Pharmacological Treatment of Alcoholism: Withdrawal and Aversion Therapy.* National Board of Health and Welfare. Drug information Committee, Sweden, Lund 1985, 65-87,
7. Brewer C.: Controlled trials of Antabuse in alcoholism: the importance of supervision and adequate dosage. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992, 86, 51-58,
8. Brewer C.: Recent developments in disulfiram treatment. *Alc. & Alcoholism.* 1993, 28, 383-395,
9. Brewer C.: Long-term, high-dose disulfiram in the treatment of alcohol abuse. *Brit. J. Psychiatry.* 1993, 163, 687-689,
10. Chick J., Gough K., Falkowski W., Kershaw P., Hore B., Mehta B., Ritson B., Ropner R., Torley D.: Disulfiram treatment of alcoholism. *Brit. J. Psychiatry*, 1992, 161, 84-89,
11. Cloninger C.R.: Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science*, 1987, 236, 410-416,
12. Edison C., Edison C., Feuererhake O.: Plasma concentrations of disulfiram after injection of suspended micropellets into alcoholi subjects. *Biopharm. Drug. Dispos.* 1991, 12, 163-169,
13. Ewing J.A.: The politics of disulfiram. W: McNichol R.W., Ewing J.E., Faiman M.D. (red.): *Disulfiram (Antabuse) A Unique Medical Aid to Sobriety.* History, Pharmacology, Clinical Use. Thomas Pbl. Springfield 1987, 3-18,
14. Faiman M.D., Thopson K.E., Smith K.L.: Controlled release disulfiram (Ds) implant. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism.* Springer, New York 1992, 267-269,
15. Fuller R.K., Branchey L., Brightwell D.R., Derman R.L., Emrick C.D., Iber F.L., James K.E., Lacoursiere R.B., Lee K.K., Ovenstam I., Maanz I., Neidersnier K., Nocks J.J.,



Shaw S.: Disulfiram treatment of alcoholism. A Veterans Administration Cooperative study. *JAMA*. 1986, 256, 1449-1455,

16. Gallant D.M., Head-Dunham R.: Antabuse (disulfiram) and AIDS. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1992, 19, 900-901,

17. Goldstein M., Anognoste B., Lauber E., McKereghan M.: Inhibition of dopamine-beta-hydroxylase by disulfiram. *Life Sci.* 1964, 33, 763-764,

18. Habrat B.: Współczesne metody i perspektywy farmakologicznego zapobiegania nawrotom picia alkoholu. *Alkoholizm i Narkomania*. 1991, Zima, Nr 8, 26-38,

19. Habrat B.: Selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SI-5HT) w leczeniu uzależnienia od alkoholu. *Leki Psychotropowe*. 1993. nr 1, 49-58,

20. Habrat B., Bidzińska E.: Choroby afektywne a problemy alkoholowe. Zasady diagnostyczne i postępowania leczniczego u osób z rozpoznaniem chorób afektywnych uzależnionych od alkoholu. *Biuletyn Instytutu Psychiatrii i Neurologii*. 1991, nr 2 (83), 73-110,

21. Heather N.: Disulfiram treatment for alcoholism. *Brit. Med. J.* 1989, 299, 471-472,

22. Helander A., Lowenmo C., Johansson M.: Distribution of acetaldehyde in human blood – Effects of ethanol and treatment with disulfiram. *Alc. & Alcoholism*. 1993, 28, 4, 461-468,

23. Hersch E.M., Brewton G., Abrams D.: Ditiocarb sodium (dithyldithiocarbamate) therapy in patients with symptomatic HIV infection and AIDS. *JAMA*, 1991, 265, 1538-1544,

24. Holden C.: Is alcoholism treatment effective? *Science*, 1987, 235, 132-133,

25. Howard M.O., Elkins R.L., Rimmelle C., Smith J.W.: Chemical aversion treatment of alcohol dependence. *Drug. Alc. Depend.* 1991, 29, 107-143,

26. Jakimow – Venulet B., Kобрzyńska E., Pużyński S., Sulikowski T.: W sprawie patogenezy zaburzeń afektywnych w czasie stosowania disulfiramu. *Psychiatr. Pol.* 1981, 15, 251-256,

27. Johnsen J., Morland J.: Disulfiram implant: a double-blind placebo controlled follow-up on treatment outcome. *Alc. Clin. Exp. Res.* 1991, 15, 532-536,

28. Johnsen J., Stowell A., Bache-Wiig J.E., Stensrud T., Ripel A., Morland J.: A double-blind placebo controlled study of male alcoholic given a subcutaneous disulfiram implantation. *Br. J. Addict.* 1987, 82, 607-613,

29. Johnsen J., Stowell A., Stensrud T.: A double-blind placebo controlled study of healthy volunteers given a subcutaneous disulfiram implantation. *Pharmacol. Toxicol.* 1990, 66, 227-230,

30. Keane T.M., Foy D.W., Nunn B., Rychtarik R.G.: Spouse contracting to increase Antabuse compliance in alcoholic veterans. *J. Clin. Psychol.* 1984, 40, 340-344,

31. Kofeod L.I.: Chemical monitoring of disulfiram compliance: a study of alcoholic outpatients. *alcoholism*, 1987, 11, 481-485,

32. Liskow B.I., Goodwin D.W.: Pharmacological treatment of alcohol intoxication, withdrawal and dependence: A critical review. *J. Stud. Alc.* 1987, 48, 356-370,

33. Major L., Ballanger J.C., Goodwin F.K., Brown G.L.: Cerebrospinal fluid homovaniline acid in male alcoholics: effects of disulfiram. *Biol. Psychiatry*, 1977, 12, 635-642,

34. Morland J., Johnsen J., Bache-Wiig J.E., Ripel A., Stensrud T., Stowell A.: Implanted disulfiram: Pharmacological and clinical studies in man. W: *Pharmacological Treatment of Alcoholism: Withdrawal and Aversion Therapy*. National Board of Health and Welfare. Drug information Committee, Sweden, Lund 1985, 89-98,

35. Nagasawa H.T., Kwon C.H., Elberling J.A., Lee M.J.C., deMaster E.G., Shirota F.N., Goon D.J.W.: Rationale for alcoholism treatment based on inhibition of aldehyde dehydrogenase. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer, New York 1992, 247-250,

36. Philips M.: Depot disulfiram: pharmacokinetics and clinical effects during 28 days following a single subcutaneous dose. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*. Springer, New York 1992, 273-276,

37. Phillips M., Gresser J.D.: Sustained-release characteristics of a new implantable formulation of disulfiram. *J. Pharm. Sci.* 1984, 73, 1718-1720,

38. Peachey J.E., Annis H.: New strategies for using the alcohol-sensitizing drugs. W: Naranjo C.A., Sellers E.M. (red.): *Research Advances in New Pharmacological Treatments for Alcoholism*. Elsevier, Amsterdam 1985, 199-216,

39. Reisinger E.C., Kern P., Ernst M.: Inhibition of HIV progression by ditiocarb. *Lancet*, 1990, 679-682,

40. Robichaud C., Strickler D., Bigelow G., Liebson I.: Disulfiram maintenance employee alcoholism treatment: a three-phase evaluation. *Behav. Res. Ther.* 1979, 17, 618-621,

41. Rommelspacher H., Schmidt L.G.: Involvement of condensation products in the process of alcohol addiction. W: Racagni G. (red.): *Biological Psychiatry*. t.2, Elsevier, Amsterdam 1991, 44-46,

42. Topel H.: Alkohol, Endorphine und Opiatverlauffer: Kritische Fragen der Alkoholforschung. *Suchtgefahren*. 1987, 33, 1-15,

43. Volpicelli J., Alterman A., Hayashida M., O'Brien C.: Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch. Gen. Psychiatr.* 1994 (w druku),

44. Whyte C.R., O'Brien P.M.: Disulfiram implant: a controlled trial. *Brit. J. Psychiatr.* 1974, 124, 42-44,

45. Wilson A., Blanchard R., Davidson W.: Disulfiram implantation: A dose response trial. *J. Clin. Psychiatr.* 1984, 45, 242-247,

46. Wilson A., Davidson W., Blanchard R.: Disulfiram implantation: A trial using placebo implants and two types of controls. *J. St. Alc.* 1980, 41, 429-436,

47. Zala G., Schmidt M., Buehler H.: Fulminante Hepatitis durch Disulfiram. *Dtsch. med. Wschr.* 1993, 118, 1355-1360.