

**Marcin Ziółkowski, Janusz Rybakowski**

Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy, Katedra Psychiatrii – Klinika Psychiatrii Dorosłych Akademii Medycznej w Poznaniu

## **NALTREKSON W LECZENIU UZALEŻNIENIA ALKOHOLOWEGO**

### **WSTĘP**

Badania skuteczności leczenia uzależnienia alkoholowego wskazują, że ok. 50% pacjentów po przebyciu intensywnego stacjonarnego leczenia odwykowego łamie abstynencję w okresie roku od zakończeniu leczenia, a w przypadku ambulatoryjnego leczenia odwykowego - połowa chorych w ciągu 3 m-cy od leczenia wraca do dawniejszych wzorców picia [9]. Dlatego też pod koniec 1994 r. z dużą nadzieją przywitano w USA decyzję Federal Drug Administration (FDA) wprowadzającą stosowanie naltreksonu do leczenia uzależnienia alkoholowego. Do tego czasu jedynym lekiem zaaprobowanym przez FDA do tego celu był disulfiram.

Pod względem farmakologicznym naltrekson jest jednym z antagonistów receptora opioidowego, jego działanie związane jest głównie z kompetecyjnym wiązaniem się z receptorem opiatowym  $\mu$  [13].

Naltrekson dotychczas stosowany był przede wszystkim w leczeniu uzależnienia opiatowego. Pierwszy raz użyto naltrekson w tym celu w 1973 r., zaś w 1978 r. badacze z National Research Council on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonist stwierdzili, że użycie naltreksonu do terapii osób uzależnionych od opiatów powoduje skrócenie czasu leczenia chorych i zmniejszenie częstości brania przez nich narkotyków [12]. Mimo tej zachęcającej opinii leczenie zależności opiatowej przy użyciu naltreksonu wiąże się z istotnym problemem, jakim jest duża częstość przerywania leczenia przez chorych (85-90%) przed uzyskaniem przez nich zadawalających efektów leczniczych [12].

Należy pamiętać, że idea farmakologicznej terapii uzależnienia alkoholowego przy użyciu środków wpływających na układ opioidowy liczy sobie wiele lat. Na początku bieżącego wieku część lekarzy uważała, że uzależnienie od opiatów jest mniej społecz-

nie i somatycznie szkodliwe niż uzależnienie alkoholowe [6]. W tym czasie zalecano leczenie alkoholizmu przy użyciu przetworów morfiny, natomiast w leczeniu morfinizmu zalecano picie napojów zawierających alkohol [5].

W latach dwudziestych naszego wieku Terry i Pellens [14] zaobserwowali, że niektórzy alkoholicy zaprzestają nadużywać alkohol po rozpoczęciu przyjmowania opiatów.

Na nowo zainteresowano się wzajemnymi zależnościami między pićm alkoholu a nadużywaniem opiatów w drugiej połowie lat siedemdziesiątych. Okazało się, że weterani wojny wietnamskiej, którzy przyjmowali opiaty w czasie swego pobytu w Wietnamie często później nadużywali alkoholu zamiast branych w Wietnamie środków opiatowych [3]. Anglin i wsp. [1] zaobserwowali, że narkomani heroinowi w czasie, gdy zażywali heroinę, pili niewiele alkoholu, natomiast w okresie leczenia heroinizmu i zmniejszenia ilości zażywanej przez nich heroiny znacznie zwiększali spożycie alkoholu.

Badania prowadzone na zwierzętach umożliwiły określenie trzech możliwych dróg oddziaływania alkoholu na aktywność receptorów opioidowych: (1) metabolit rozpadu alkoholu aldehyd octowy może łączyć się z katecholaminami w substancje (alkaloidy tetrahydroizochinolinowe - TIQ) będące agonistami receptora opioidowego, (2) alkohol może zwiększać uwalnianie beta endorfin i enkefalin, a przez to bezpośrednio stymulować receptory opioidowe, (3) alkohol może bezpośrednio zwiększać wrażliwość receptorów opioidowych na endogenne opioidy [15].

Prace eksperymentalne wykazały, że zwierzęta po podaniu im antagonistów receptora opioidowego, takich jak np. nalokson lub naltrekson wypijają mniejszą ilość alkoholu [4,15]. Współcześnie istnieją trzy podstawowe teorie tłumaczące związki układu opioidowego z rozwojem uzależnienia od alkoholu:

1) "opioid surfeit hypothesis" - nadużywanie alkoholu związane jest z wrodzoną nadaktywnością endogennego systemu opioidowego,

2) "opioid compensation hypothesis" - nadużywanie alkoholu związane jest z wrodzoną niedoczynnością układu opioidowego, picie alkoholu kompensuje dysfunkcję endogennego układu opioidowego,

3) "opioid response hypothesis" - bezpośrednio po spożyciu alkoholu dochodzi do wzrostu endogennej aktywności opioidowej, co jest czynnikiem wzmacniającym efekty picia alkoholu, a w swej konsekwencji prowadzi do picia go w coraz większych ilościach [13].

Na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych Volpicelli i wsp. [16] po raz pierwszy donieśli o korzystnym działaniu naltreksonu w leczenie uzależnienia alkoholowego. W swej następnej pracy Volpicelli i wsp. [17] opisują wyniki badań 70 alkoholików leczonych przez 12 tygodni naltreksonem w dawce 50 mg/dobę (podwójnie ślepa próba, naltrekson vs placebo). Oprócz leczenia farmakologicznego pacjenci w pierwszym miesiącu terapii byli poddawani intensywnym oddziaływaniom psychoterapeutycznym (oddział dzienny), zaś przez następne 11 m-cy uczestniczyli 2 razy w tygodniu w sesjach psychoterapeutycznych. Okazało się, że osoby przyjmujące naltrekson w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo miały mniej nawrotów picia, mniejszą liczbę dni, w których piły alkohol oraz odczuwały mniejsze nasilenie głodu alkoholowego [17].

Badania O'Malley i wsp. [11] przeprowadzone u 97 osób uzależnionych od alkoholu otrzymujących naltrekson (50 mg/dobę) vs placebo na zasadzie podwójnie ślepej próby oraz jednocześnie leczonych przy użyciu psychoterapii podtrzymującej lub treningu „sposobów radzenia sobie” (coping skills therapy) wykazały, że osoby leczone naltreksonem i psychoterapią podtrzymującą dłużej utrzymywały abstynencję niż osoby otrzymujące placebo; w przypadku treningu „sposobów radzenia sobie” u osób otrzymujących naltrekson po wypiciu niewielkiej ilości alkoholu rzadziej dochodziło do pełnoobjawowego nawrotu picia niż u osób otrzymujących placebo [11].

Bohn i wsp. [2] przeprowadzili badania nad skutecznością naltreksonu jako środka wspomagającego krótkie interwencje (brief counseling) u osób nadużywających alkoholu. Okazało się, że osoby przyjmujące przez 6 tygodni 25 lub 50 mg naltreksonu dziennie piły mniej alkoholu i miały mniej odchyłeń stwierdzanych w badaniach enzymów wątrobowych, w porównaniu z osobami nie zażywającymi naltreksonu. Nie stwierdzono różnic między efektami leczenia a dawką 25 lub 50 mg przyjmowanego leku.

Badania prowadzone u osób nieuzależnionych od alkoholu, którym podawano na krótko przed spożyciem alkoholu naltrekson (50 mg) lub placebo wykazały, że u osób które przyjęły naltrekson dochodziło do zmiany obrazu upojenia alkoholowego [13]. Zmiana ta polegała na zmniejszeniu „pozytywnych” objawów upojenia oraz nasileniu nieprzyjemnych symptomów intoksykacji alkoholowej, takich jak np. spowolnienie myślenia i odczuwanie „ciężkiej głowy” [13]. Badani preferowali picie alkoholu po przyjęciu placebo, a nie po uprzednim zażyciu naltreksonu [13]. Autorzy wnioskują, że terapeutyczne działanie naltreksonu związane jest zarówno z hamowaniem głodu alkoholowego, jak i zmniejszeniem wzmacniającego działania alkoholu na kontynuowanie jego picia poprzez potęgowanie niektórych nieprzyjemnych objawów upojenia alkoholowego [13].

King i wsp. [7] badali efekty działania alkoholu na osoby nieuzależnione od alkoholu. Wyróżnili tu dwie grupy: osoby o wysokim ryzyku rozwinięcia się u nich uzależnienia (posiadanie ojca uzależnionego od alkoholu) oraz osoby o niskim ryzyku rozwinięcia się uzależnienia (brak krewnych I i II stopnia uzależnionych od alkoholu). Przed spożyciem alkoholu badanym podawano 50 mg naltreksonu lub placebo na zasadzie podwójnej ślepej próby. Okazało się, że po zażyciu naltreksonu u osób o wysokim ryzyku rozwinięcia alkoholizmu w momencie maksymalnego nasilenia alkoholemii dochodziło do zmniejszenia odczuwania „pozytywnych” efektów wywołanych alkoholem, natomiast u osób z grupy niskiego ryzyka w chwili osiągnięcia przez nie najwyższego poziomu alkoholu we krwi zaobserwowano nasilenie odczucia pozytywnej stymulacji związanej z piciem [7].

Volpicelli i wsp. [19] badając osoby, które w trakcie terapii naltreksonem, złamały abstynencję alkoholową stwierdzili, że chorzy ci po złamaniu abstynencji pili mniej alkoholu i odczuwali mniejszą przyjemność z picia niż osoby nie przyjmujące naltreksonu. Autorzy konkludują, że zmniejszenie ilości wypijanego alkoholu przez osoby przyjmujące naltrekson wynika z blokowania przez ten lek odczuwania przyjemności wynikającej z picia alkoholu [19].

Na podstawie badania 97 osób uzależnionych od alkoholu, które przyjmowały naltrekson nie krócej niż przez tydzień stwierdzono, że naltrekson pomaga szczególnie osobom o dużym nasileniu głodu alkoholowego i niskich możliwościach uczenia się [12]. Volpicelli i wsp. [18,21] zalecają łączenie naltreksonu z psychoterapią. Uważają oni, że naltrekson służy głównie osobom, które silnie odczuwają głód alkoholowy oraz tym, które zgłaszają liczne dolegliwości somatyczne. W innej pracy Volpicelli i wsp. [20] stwierdzają, że naltrekson jest bardziej skuteczny u tych chorych, którzy są zmotywowani do leczenia (w tym do przyjmowania leków). W tej grupie chorych osoby zażywające naltrekson piły znacznie mniej alkoholu w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo, nie stwierdzono zaś takich różnic w przypadku osób o niskiej motywacji leczniczej, gdzie grupy osób przyjmujące naltrekson i placebo nie wykazywały różnic pod względem ilości wypijanego alkoholu w trakcie trwania terapii.

Należy też wspomnieć o prowadzonych obecnie badaniach nad innym antagonistą receptora opioidowego: nalmefenem. Nalmefen ma większe niż naltrekson działanie antagonistyczne na receptory opioidowe [8]. Wstępne wyniki badań wskazują, że nalmefen podobnie jak naltrekson zarówno redukuje ilość wypijanego alkoholu, jak i zapobiega nawrotom picia [8].

O'Brien i wsp. [10] podsumowując wyniki kilkuletnich badań nad skutecznością naltreksonu w leczeniu uzależnienia alkoholowego stwierdzają, że w porównaniu z placebo naltrekson znamienne redukuje u chorych uczucie głodu alkoholowego oraz zmniejsza picie przez nich alkoholu, co znajduje odzwierciedlenie w mniejszej liczbie dni, w których chorzy pili alkohol, jak i mniejszej częstości nawrotów picia (19% u osób zażywających naltrekson vs 38% osób otrzymujących placebo). Nie stwierdzono negatywnego wpływu naltreksonu na aktywność enzymów wątrobowych. Najczęstsze objawy niepożądane towarzyszące stosowaniu naltreksonu to: zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty), bóle głowy, wzrost podniecenia seksualnego, poczucie napięcia psychicznego. Częstość zgłaszanych przez pacjentów objawów ubocznych nie różniła się znamienne od częstości dolegliwości podawanych przez osoby przyjmujące placebo [10]. Zalecane jest stosowanie naltreksonu nie jako monoterapii, ale łączenie kuracji lekowej z oddziaływaniem psychologicznym [10].

## CEL BADAŃ

Od połowy 1993 r. w Katedrze i Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy realizowany jest we współpracy z dr J. Volpicellim z University of Pennsylvania program badawczy zatytułowany: „Badanie skuteczności litu, karbamazepiny i naltreksonu u mężczyzn z uzależnieniem od alkoholu”. Projektowane jest objęcie badaniami 160 mężczyzn uzależnionych od alkoholu leczonych szpitalnie w Oddziale Leczenia Uzależnień przy Katedrze i Klinice Psychiatrii AM w Bydgoszczy. Omawiane badania są badaniami wykonywanymi metodą podwójnej ślepej próby z zastosowaniem placebo.

Głównym celem badawczym omawianego projektu jest określenie skuteczności trzech różnych leków: litu, karbamazepiny i naltreksonu w kompleksowym leczeniu mężczyzn uzależnionych od alkoholu.

Wysunięto hipotezę, że skuteczność tych leków u poszczególnych chorych może być różna w zależności od czynników klinicznych, psychologicznych i biologicznych. Szczegółowe hipotezy zakładają że:

- 1) lit będzie bardziej skuteczny u tych chorych, u których nadużywanie alkoholu łączy się z zaburzeniami nastroju;
- 2) karbamazepina będzie bardziej skuteczna u chorych z ciężkimi zespołami abstynencyjnymi, w ramach których występowały objawy majaczeniowe lub napady drgawkowe;
- 3) naltrekson będzie bardziej skuteczny u osób obciążonych rodzinnie uzależnieniem alkoholowym.

## METODA

Po przyjęciu do oddziału każdy z chorych poddawany jest szczegółowym badaniom klinicznym, psychometrycznym i biochemicznym.

Badania psychometryczne wykonywane są przy użyciu skal do oceny uzależnienia alkoholowego: Michigan Alcoholism Screening Test (MAST), Alcoholism Dependence Scale (ADS), Short Alcohol Dependence Data Questionnaire (SADD), Inventory of Drinking Situations (IDS), Addiction Severity Index (ASI), Timeline Followback Method (TLFB). Ocena psychologiczna dokonywana jest przy użyciu testów: Inwentarz Depresji Becka (BDI), Minnesocki Wieloczynnikowy Inwentarz Osobowości (MMPI), Toronto Alexithymia Scale (TAS). Wszyscy chorzy wypełniają również specjalne kwestionariusze kliniczne służące ocenie odczuwania przez nich głodu alkoholowego oraz ich nastawienia do leczenia.

Badania biochemiczne obejmują wykonanie badań podstawowych oraz badań biochemicznych markerów nadużywania alkoholu takich jak: albuminy, transaminazy, g-glutamylotransferaza, trójglicerydy, cholesterol-HDL.

Do uczestniczenia w programie farmakologicznym kwalifikowane są osoby w wieku 20-55 lat, spełniające kryteria diagnostyczne uzależnienia od alkoholu wg DSM IV. Do badań nie są włączane osoby z współistniejącymi z uzależnieniem alkoholowym zaburzeniami psychicznymi lub ośpieniem, osoby uzależnione od innych substancji psychoaktywnych (z wyłączeniem nikotyny), chorzy z niewyrównaną poważną chorobą somatyczną.

Po okresie 4 tygodni od przyjęcia do oddziału i wyrażeniu pisemnej zgody na uczestnictwo w programie badawczym chorzy są losowo przydzielani do jednej z czterech eksperymentalnych grup lekowych: lit, karbamazepina, naltrekson i placebo. Wszystkie leki podawane są w identycznie wyglądających kapsułkach.

Lit stosowany jest w dawce zapewniającej jego stężenie w surowicy 0,5-0,8 mmol/l, karbamazepina w dawce 800 mg/dobę, naltrekson w dawce 50 mg/dobę.

TABELA 1

Podstawowe dane kliniczne i psychometryczne 100 chorych uczestniczących w programie badawczym (w tabeli podano średnie, rozpiętości wyników i odchylenia standardowe)

Zmienna	Średnia	Odchylenie standardowe	Rozpiętość wyników
wiek (lata)	39	7	24-55
czas uzależnienia (lata)	12	6	2-28
czas edukacji (lata)	11	2	8-16
żonaci (%)	56		
alkoholizm rodzinny (%)	51		
MAST (punkty)	45	16	19-117
ADS (punkty)	26	7	9-41
IDS-nieprzyjemne emocje	60	17	10-90
IDS-fizyczny dyskomfort	38	17	10-80
IDS-przyjemne emocje	49	18	0-90
IDS-testowanie kontroli picia	52	20	0-90
IDS-pokusy picia	54	20	10-100
IDS-konflikt z innymi	48	17	0-100
IDS-społeczny nacisk na picie	60	21	10-100
IDS-przyjemny czas z innymi	55	18	0-90
Beck (punkty)	21	9	1-46
MMPI - skale kliniczne			
HD	55	10	29-73
D	62	11	35-86
HY	59	8	35-73
PP	64	8	43-81
MFM	51	9	29-67
PA	59	8	32-71
PT	60	9	24-75
SC	57	9	32-71
MA	56	9	21-71
SI	56	10	28-88

Chorzy leczeni są farmakologicznie przez okres 16 tygodni. Początkowo leczenie odbywa się w oddziale szpitalnym (4 tygodnie), a następnie ambulatoryjnie (12 tygodni). Badania kliniczne dokonywane są w odstępach 2 tygodniowych i obejmują ocenę stanu psychicznego, somatycznego, ocenę utrzymywania abstynencji oraz funkcjonowania społecznego badanych.

Kliniczne badania katamnestyczne wykonywane są po 6 i 12 miesiącach od momentu rozpoczęcia leczenia. Jednocześnie przeprowadza się wywiady u członków rodzin chorych celem uzyskania dodatkowych informacji o funkcjonowaniu pacjentów.

Przez cały okres trwania leczenia farmakologicznego i okresu katamnezy chorzy uczestniczą w zajęciach psychoterapeutycznych o charakterze psychoterapii edukacyjno-poznawczej prowadzonych w oddziale oraz w Przyklinicznej Poradni Odwykowej.

## WYNIKI

Prowadzony w Bydgoszczy program badawczy będzie trwał do końca 1996 r., kiedy to zostanie złamany kod określający przyjmowane przez chorych leki. Obecnie przedstawiamy jedynie wybrane wstępne wyniki badań obejmujące dane pierwszych 100 chorych, którzy rozpoczęli udział w programie.

W tabeli pierwszej podano podstawowe dane kliniczne i psychometryczne pierwszych 100 chorych uczestniczących w programie badawczym. Dane te zostały zebrane na początku leczenia chorych.

Jak przedstawiono to w tabeli 1 osoby uczestniczące w badaniach w zdecydowanej większości są głęboko uzależnione od alkoholu. Świadczy o tym zarówno 12-letni średni okres trwania uzależnienia, jak i wysoka średnia punktacji skal MAST (45 pkt.) i ADS (26 pkt.). W badanej grupie eksperymentalnej jedynie 56% chorych jest żonatyh, a 51% z nich posiada co najmniej jednego bliskiego krewnego uzależnionego od alkoholu.

W trakcie 4 miesięcznego okresu trwania terapii farmakologicznej 23 osoby przedwcześnie ją przerwały. U 3 osób było to wywołane przyczynami niezależnymi od nich (1 osoba zmarła tragicznie, 1 osoba wymagała obserwacji szpitalnej z powodu podejrzenia niedrożności jelit, u 1 osoby wystąpiły objawy alergii). Pozostałe 20 osób leczenie przerwało samowolnie i prawdopodobnie powróciło do dawniejszych wzorców picia (od chorych tych zebrane zostaną dane katamnestyczne). Przedstawione wyniki świadczą, że mimo pewnej uciążliwości dla chorych związanej z co 2-tygodniowymi badaniami psychometrycznymi i biochemicznymi, ponad 3/4 z nich kontynuowało terapię przez założony okres czasu. Może to sugerować, że model terapii polegający na połączeniu oddziaływań psychoterapeutycznych i farmakologicznych jest akceptowany przez większość chorych. Liczba 3 osób, które zakończyły wcześniej terapię z powodu przyczyn od nich niezależnych jest mała, gdy weźmie się pod uwagę 4-miesięczny okres trwania programu oraz, że tylko u 1 osoby wynikało to z objawów związanych z przyjmowaniem leku.

TABELA 2

Porównanie wybranych danych 77 osób (grupa 1), które zakończyły 4 miesięczny okres terapii z danymi 20 osób (grupa 2), które samowolnie przedwcześnie przerwały leczenie. W tabeli podano średnie i odchylenia standardowe wyników.

Zmienna	Grupa 1 No - 77	Grupa 2 No - 22	P
wiek (lata)	39±7	42±5	0.027 (a)
alkoholizm rodzinny (%)	58%	25%	0.008 (b)
IDS-nieprzyjemne emocje	62±17	55±16	0.059 (a)
IDS-testowanie kontroli picia	54±19	43±22	0.039 (a)
MMPI - skala MA (teny)	57±8	51±10	0.011 (a)

a - test Manna-Whitneya, b - test Chi-kwadrat

TABELA 3

Model regresji logistycznej - zero-jedynkowa zmienna zależna: kontynuacja leczenia (0) vs przedwczesne jej przerwanie (1); zmienne niezależne: wiek, obciążenie rodzinne uzależnieniem 0=brak vs 1=obecne, punktacja podskali

IDS-testowanie kontroli picia.

Zmienne w modelu	B	Wald	P	R	Exp(B)
wiek	.0958	4.4418	.0351	.1576	1.1006
alkoholizm rodzinny	-1.7101	7.4392	.0064	-.2353	.1808
IDS-testowanie kontroli picia	-.0310	4.5751	.0324	-.1619	.9695
Constant	-3.0279	2.5780	.1084		

W kolejnym etapie wstępnej analizy wyników porównano dane 20 osób, które samowolnie przerwały przedwcześnie leczenie z danymi 77 osób które zakończyły cały 4-miesięczny okres brania leków. W tabeli 2 przedstawiono wyniki porównania zamieszczając w niej jedynie te zmienne, w przypadku których wystąpiły różnice statystycznie znamienne.

Jak wynika z tabeli 2, leczenie polegające na połączeniu psychoterapii z farmakoterapią było bardziej akceptowane przez osoby młodsze, osoby o większym nasileniu sytuacji ryzykownych picia w obszarze odczuwania nieprzyjemnych emocji (tzn. że ryzyko nawrotu picia u tych osób jest wówczas większe, gdy odczuwają one nieprzyjemne emocje) i testowania kontroli picia (tzn., że u tych osób występuje zwiększone ryzyko nawro-



tu picia w związku z ich próbami sprawdzenia, czy zachowały kontrolę nad pićem alkoholu). Również w grupie osób akceptujących leczenie było więcej osób posiadających krewnych uzależnionych od alkoholu oraz osoby z wyższą punktacją podskali hypomanii (MA) testu MMPI. Badania nad postępowaniem psychoterapeutycznym u osób uzależnionych od alkoholu wskazują na większą częstość przedwczesnego przyrywania terapii u chorych z większym obciążeniem rodzinnym uzależnieniem, u chorych dla których sytuacje zwiększonego ryzyka picia związane są z sprawdzaniem, czy są w stanie kontrolować swoje picie i u chorych z większą patologią mierzoną testem MMPI. Nasze wyniki wskazują, że właśnie u takich chorych połączenie farmakoterapii z psychoterapią może zwiększyć długość trwania stosowanych oddziaływań leczniczych.

W ostatnim etapie analizy wyników, celem uściślenia, które z badanych zmiennych mogą być predyktorami kontynuacji leczenia, użyto metody regresji logistycznej (logistic regression). Zmienną zależną była zmienna zero-jedynkowa kontynuacja terapii vs przedwczesne jej przerwanie, zmienne niezależne to: wiek, obciążenie rodzinne uzależnieniem, podskale skali IDS oraz skale kliniczne testu MMPI. W tabeli 3 przedstawiono wyniki zastosowania tej metody dla zbudowania najlepszego modelu predyktorów zmiennej zależnej.

Jak widać to w tabeli 3, najlepszymi predyktorami kontynuacji leczenia w prowadzonych przez nas badaniach okazały się następujące zmienne: wiek, obciążenie rodzinne uzależnieniem, wyniki podskali IDS - testowanie kontroli picia (próby sprawdzenia stopnia zachowania kontroli nad pićem alkoholu).

## WNIOSKI

1. Ponad 75% osób z grupy eksperymentalnej kontynuowało przez 4 miesiące program terapii polegający na połączeniu oddziaływań farmakologicznych z psychoterapeutycznymi.

2. Wyłoniono następujące trzy predyktory uczestniczenia w programie terapii obejmującym łączne oddziaływania farmakologiczne i psychoterapeutyczne: młodszy wiek, obciążenie rodzinne uzależnieniem alkoholowym, częstsze próby sprawdzenia czy pacjent zachował kontrolę nad pićem alkoholu, co zwiększa ryzyko nawrotu picia.

Marcin Ziółkowski, Janusz Rybakowski  
**Naltrexone in the treatment of alcohol dependence syndrome**

## Summary

Naltrexone was introduced in the treatment of alcohol dependence in the late 1994 in the USA. Naltrexone is the opiate receptor antagonist, competitively binding the  $\mu$  opiate receptor. Clinical studies conducted so far have shown that Naltrexone reduces alcohol craving and alcohol consumption in alcohol dependent persons, which is reflected in the reduced number of both drinking days and relapses. It is recommended that Naltrexone treatment should be conducted simultaneously with

psychotherapy. A joint Polish-American research program on the „Efficacy of lithium, carbamazepine and naltrexone in males with alcohol dependence syndrome” has been carried out since mid-1993 in Bydgoszcz, in collaboration with the University of Pennsylvania. Subjects in the study (a double-blind trial with placebo) will be 160 alcohol dependent males. Preliminary results indicate that: 1) over 75% of subjects accepted a four months’ treatment program involving both pharmacotherapy and psychotherapy; 2) the following three factors were singled out as predictors of participation in such a treatment model: younger age, family history of alcohol dependence, and the patient’s more frequent attempts to check whether he can control his alcohol drinking, which involves a higher risk of relapse.

**Key words:** alcohol dependence\ naltrexone\ pharmacotherapy

## PIŚMIENNICTWO

1. Anglin M.D., Almog I.J., Fisher D.G. : *Alcohol use by heroin addicts: Evidence for an inverse relationship: a study of methadone maintenance and drug-free treatment samples*. Am. J. Drug Alc. Abuse. 1989, 15, 191-207,
2. Bohn M.J., Kranzler H.R., Beazoglou D.: *Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking*. Am. J. Addictions. 1994, 3, 91-99,
3. Freedman L.Z.: *Methadone and alcohol*. Ann. N.Y. Acad Sci., 1976, 273, 624-628,
4. Froehlich C.J.: *Genetic factors in alcohol self-administration*. J. Clin. Psychiatry, 1995, 56 (suppl 7), 15-23.
5. Goodwin D.W.: *Alcoholism: the Facts*. Oxford University Press, New York 1981,
6. Jaffe H.J., Ciraulo A.D.: *Drugs used in the treatment of alcoholism*. W: Mendelson J.H., N.K. Mello N.K. (red.): *The Diagnosis and Treatment of Alcoholism*, McGraw-Hill Book Company, New York 1985, 366-389,
7. King A.C., Volpicelli J.R., Frazer A., O’Brien C.P.: *Effect of naltrexone on alcohol subjective response in subjects at high and low risk for future alcohol dependence*. J. Abn. Psychology (w druku),
8. Mason B.J., Ritvo E.C., Morgan R.O., Salvato F.R., Goldberg G., Welch B., Mantero-Atienza E.: *A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 5, 1162-1167,
9. Nathan P.E.: *Outcomes of treatment for alcoholism: current data*. Am. Behav. Med. 1986, 8, 40-46,
10. O’Brien C.P., Volpicelli L.A., Volpicelli J.R.: *Naltrexone in the treatment of alcoholism: a clinical review*. Alcohol (w druku),
11. O’Malley S.S., Jaffe A.J., Chang G., Schottenfeld S.R., Meyer R.E., Rounaville B.: *Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study*. Arch. Gen. Psychiatry. 1992, 49, 881-887,
12. O’Malley S.S.: *Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence*. J. Clin. Psychiatry, 1995, 56, suppl. 7, 30-38

13. Swift M.R.: *Effect of naltrexone on human alcohol consumption*. J. Clin. Psychiatry. 1995, 56, supl. 7, 24-29,
14. Terry C.E., Pellens M.: *The Opium Problem*. Bureau of Social Hygiene, Inc., New York 1928,
15. Ulm R.R., Volpicelli J.R., Volpicelli A.R.: *Opiates and alcohol self-administration in animals*. J. Clin. Psychiatry, 1995, 56, supl. 7, 5-14,
16. Volpicelli J.R., O'Brien C.P., Alterman A.I., Hayashida M.: *Naltrexone and the treatment of alcohol dependence: initial observations*. W: Reid L.B. (red.): *Opioids, Bulimia, Alcohol Abuse and Alcoholism*, Springer Verlag, New York 1990, 195-214,
17. Volpicelli J.R., Alterman A.I., Hayashida M., O'Brien C.P.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Arch. Gen. Psychiatry, 1992, 49, 876-880,
18. Volpicelli J.R., Clay L.K., Watson T.N., O'Brien P.Ch.: *Naltrexone in the treatment of alcoholism: Predicting response to naltrexone*. J. Clin. Psychiatry, 1995, 56, supl. 7, 39-44,
19. Volpicelli J.R., Watson N.T., King A.C., Sherman C.E., O'Brien C.P.: *Effect of naltrexone on alcohol „high” in alcoholics*. Am. J. Psychiatry, 1995, 4, 613-615,
20. Volpicelli J.R., Clay K.L., Volpicelli L.A., Alterman A.I., O'Brien C.P.: *Naltrexone and alcohol dependence: role of the subject compliance*. Arch. Gen. Psychiatry. (w druku),
21. Volpicelli J.R.: *Naltrexon in alcohol dependence*, Lancet , 1995. 346, 456-456