

Wojciech Kostowski
Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego
Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

POSTĘPY FARMAKOTERAPII UZALEŻNIENIA OD ALKOHOLU ETYLOWEGO

WSTĘP

Mechanizmy neurobiologiczne, związane z rozwojem uzależnienia od alkoholu etylowego (etanolu) są wciąż słabo poznane. Bardziej spójnie, chociaż też w bardzo ogólnym zarysie, przedstawia się, mechanizm uzależnienia od środków psychostymulujących (amfetamina, kokaina) i opioidów (morfina, heroina, petydyna). Znajomość zaburzeń w układach neuroprzekaźnikowych, neuromodulacyjnych i wewnątrzkomórkowych związanych z uzależnieniem alkoholowym jest jednak wciąż zbyt fragmentaryczna aby można było ustalić ogólne zasady farmakoterapii. Oczywiście, należy się zastrzec, że farmakoterapia jest tylko częścią złożonego, kompleksowego leczenia alkoholizmu i narkomanii oraz że poważną rolę odgrywa psycho- i socjoterapia. W ostatnich latach stwierdzono, że alkohol nie jest wyłącznie środkiem o działaniu niespecyficznym, zmieniającym strukturę lipidową błon komórkowych przez zwiększanie tzw. płynności błon, lecz wpływa na procesy neuroprzekaźnictwa i działa dość specyficznie na niektóre receptory błonowe i kanały jonowe (10, 20, 24, 29).

Charakterystyka uzależnienia od alkoholu

Alkohol etylowy podobnie jak barbiturany, a także opioidy wywołuje silną zależność fizyczną i psychiczną. Pierwsza wiąże się ze złożonymi zmianami neuroadaptacyjnymi prowadzącymi do rozwoju takich procesów, które prowadzą do przewagi mechanizmów pobudzających (aktywacja psychoruchowa i emocjonalna, obniżenie progu drgawkowego). W okresie odstawienia alkoholu pojawia się charakterystycz-

ny zespół abstynencyjny. W ogólnym zarysie wynika on z rozwoju zmian neuroadaptacyjnych polegających na zaburzeniu równowagi pomiędzy różnymi układami neuroprzekaznikowymi, co prowadzi do osłabienia oddziaływań systemów hamujących np.: układu GABA-ergicznego i zwiększenia wpływu oddziaływań aminokwasów aktywujących (kwasu glutaminowego poprzez receptor typu NMDA) i aktywujących kanałów wapniowych typu L (10, 24, 29, 39).

Uzależnienie psychiczne polega na utracie kontroli nad nałogiem i przymusie pobierania narkotyku (craving), dążeniu do ponawiania doznań wywołanych środkiem uzależniającym. Mechanizm tego zjawiska pozostaje wciąż niedostatecznie poznany, wiadomo jednak, że wiąże się z zaburzeniem funkcji tzw. układu nagrody (reward system) czyli systemu neuronów odpowiedzialnych za odczucia subiektywne i mechanizmy behawioralne indukowane bodźcami mającymi znaczenie „pozytywnie wzmacniające” (nagradzające). Zgodnie z założeniami psychologii doświadczalnej, bodźce nagradzające (nagroda) mogą działać poprzez redukcję (zaspokojenie) popędu oraz poprzez wywoływanie ogólnej aktywacji (tzw. reakcji uruchomienia), a subiektywnie mają zabarwienie hedonistyczne (37). W kategoriach neuroprzekaznictwa, rolę szczególną odgrywają, neurony dopaminergiczne układu limbicznego, odpowiedzialne za regulację procesów motywacji i emocji (17, 28, 33). Zagadnienia te będą w dużym skrócie omówione poniżej, bardziej szczegółowe analizy znaleźć można w odrębnych publikacjach (7, 16, 17, 24, 33).

Mechanizmy neurobiologiczne i główne czynniki związane z uzależnieniami

Rozwój uzależnienia zależy od wielu czynników takich jak np.: oddziaływania środowiskowe (np.: wzorce zachowania w grupie kulturowej), czynniki osobowościowe (np. cechy osobowości antisocjalnej, osobowość neurotyczna), uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i ostatnio coraz częściej podkreślane czynniki, genetyczne (5, 11, 33). W wypadku alkoholizmu – mogą to być zaburzenia w zakresie genów regulujących aktywność dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej (głównych enzymów biorących udział w metabolizowaniu EtOH) oraz syntezę receptorów dopaminergicznych typu D-2 i syntezę wazopresyny (16, 19, 33). W wielu laboratoriach i klinikach prowadzone są intensywne badania nad mechanizmami i farmakoterapią uzależnień. Szczególne zainteresowanie budzi problem psychicznego przymusu sięgania po narkotyk czy alkohol, a więc zjawisko, które określa się też jako uzależnienie „psychiczne” (psychologiczne) lub we współczesnej literaturze, szczególnie anglosaskiej, po prostu jako „uzależnienie” (dependence). Pod nazwą tą rozumiemy zmiany w zachowaniu polegające na skoncentrowaniu się na poszukiwaniu doświadczenia następstw działania środka uzależniającego. Przymus ten wynika nie tylko z charakteru działania samego środka (efektu euforyzującego) lecz także, w wypadku rozwinięcia się uzależnienia fizycznego, z obawy wystąpienia objawów zespołu abstynencyjnego.

W ostatnich latach nastąpił poważny postęp w poznaniu mechanizmów działania różnych substancji uzależniających, w tym także EtOH, na funkcje neuronów i procesy neuroprzekaznictwa. Ma to oczywiście znaczenie dla rozwoju farmakoterapii uzależnień. Wiadomo obecnie, że działania morfiny i środków pokrewnych wynikają z wiązania się tych substancji ze specyficznymi receptorami błonowymi (17). Podobnie leki anksjolityczne np.: benzodiazepiny wykazują bardzo duże powinowactwo do specyficznych receptorów w błonach komórkowych tzw. receptorów benzodiazepinowych, będących częścią większego kompleksu receptorowego GABA_A. Wykryto także, że środki psychostymulujące (kokaina, amfetamina i jej liczne pochodne) wpływają silnie na przekazywanie w neuronach dopaminergicznym (17, 50).

Odmienne cechy wykazują barbiturany i EtOH, które nie mają tak specyficznie ukierunkowanych działań receptorowych jak poprzednio wymienione grupy, a jednak posiadają bardzo silny potencjał uzależniający.

Niezależnie od wielu swoistych cech poszczególnych środków uzależniających istnieje, jak się wydaje, wspólny mechanizm odpowiedzialny za rozwój uzależnienia psychicznego. Jest to ujmując ogólnie, zjawisko aktywacji neuronów należących do układu nagrody (rewarding system), czyli układu związanego z subiektywnie pozytywnym (przyjemnym) odczuwaniem bodźców (31). Układ ten powiązany jest z procesem motywacji, mechanizmem ukierunkującym organizm „do” lub „od” bodźca (sygnału) (37, 38, 44). Jednym z istotnych motywów skłaniających do działania w kierunku akceptowania i pożądania bodźca jest właśnie jego cecha „nagradzająca” (38). W kategoriach anatomicznych istotnym elementem układu nagrody są neurony katecholaminergiczne (dopaminergiczne i noradrenergiczne), szczególnie neurony docierające z pnia mózgu do limbicznych struktur przodomózgowia. Istotną rolę w układzie nagrody odgrywają neurony dopaminergiczne w tzw. jądrze półleżącym przegrody (nucleus accumbens) (7, 50). Jest to struktura ontogenetycznie i anatomicznie powiązana z prążkowiec (wchodzi w zakres tzw. brzusznej prążkowiec, ventral striatum), a zarazem silnie związana funkcjonalnie z układem limbicznym. Większość znanych środków silnie uzależniających aktywuje neuroprzekazywanie dopaminergiczne nucleus accumbens, chociaż mechanizmy tej aktywacji są często odmienne (24, 29, 50, 51).

Alkohol etylowy a układy neuroprzekaznikowe

Wbrew wcześniejszym przypuszczeniom, alkohol działa na niektóre typy neuroprzekazników i ich receptory. Wpływ na receptory może wynikać przynajmniej częściowo, z niespecyficznego działania na błony komórkowe, wiadomo bowiem, że alkohol zwiększa tzw. płynność (fluidity) błon, a więc prowadzi do dezorganizacji ich struktury lipidowej (20, 30). Charakterystycznym, chociaż nie tak jednoznacznym jak w wypadku np. amfetaminy, działaniem etanolu jest uwalnianie dopaminy, ważnego neuroprzekaznika regulującego zachowanie emocjonalne, funkcje wspomnianego układu nagrody oraz czynności ruchowe. Uwalnianie dopaminy obserwuje się głównie w obrębie nucleus accumbens, chociaż większe dawki alkoholu wywołują podobny efekt w innych strukturach unerwionych dopaminergicznie (np. prąż-

kowiu). Uwalnianie dopaminy następuje prawdopodobnie nie poprzez bezpośrednie działanie na neuron dopaminergiczny lecz pośrednio, w wyniku aktywacji receptorów znajdujących się na tym neuronie lub innym, na niego oddziaływującym. Chodzi przede wszystkim o działanie poprzez układ opioidowy, którego pobudzenie prowadzi do zniesienia hamującego wpływu GABA na neurony dopaminergiczne. Ponadto w grę wchodzić mogą inne działania np: na receptor serotoninerdyczny typu 5-HT₃ oraz receptor cholinergiczny typu nikotynowego (receptor N-cholinergiczny). (7, 23, 24, 39, 40, 42, 51). W uwalnianiu dopaminy znaczenie ma także wzrost liczby kanałów wapniowych pojawiający się po dłuższej ekspozycji na alkohol (18, 29, 52).

Etanol aktywuje neurony dopaminergiczne układu mezo limbicznego łączącego śródmózgowie ze strukturami limbicznymi przodomozgowia oraz korą mózgową (stąd nazwa układu mezo-limbiczno -korowego). Układ ten reguluje funkcje emocjonalne i motywacyjne. Wpływ na drugi główny układ dopaminergiczny, regulujący funkcje ruchowe, układ nigro-striatalny alkoholu wydaje się być względnie słabszy (7, 51). Etanol zwiększa także aktywność cykazy adenylowej zależnej od dopaminy aktywowanej przez ten neuroprzełożnik. Aktywujące działanie alkoholu na neuroprzełożnictwo dopaminergiczne jest więc złożone. Działanie to ma jednak podstawowe znaczenie dla rozwoju uzależnienia, stanowi bowiem mechanizm „pozytywnie wzmacniający” czyli „nagradzający”, leżący u podstaw uzależnienia psychicznego (7). Trzeba jednak się zastrzec, że powiązanie to nie jest tak jednoznaczne jak w wypadku kokainy, amfetaminy i innych środków psychostymulujących, a także morfiny. Należy też zauważyć, że etanol wywołuje równolegle szczególnie wyraźne działania o zabarwieniu negatywnym. Do pełnego uzależnienia dochodzi po dłuższej ekspozycji, po której rozwijają się zmiany prowadzące do przewagi mechanizmów nagradzających nad działaniami awersyjnymi. Na działania awersyjne rozwija się tolerancja, natomiast efekty nagradzające ulegają wzmocnieniu. W tym „przestrojeniu” udział biorą liczne neuroprzełożniki i ich receptory błonowe (6, 24, 28, 29).

Alkohol a receptory jonotropowe i kanały jonowe

Ostatnio wysunięto teorię, że alkohol szczególnie silnie działa na receptory należące do rodziny receptorów jonotropowych, a więc nie działających na komórkę poprzez złożony układ białek regulacyjnych (białek G) i wtórnych przełożników wewnątrzkomórkowych takich jak np. cykliczny adenozymonofosforan (cAMP) (10). Jednorazowe dawki alkoholu osłabiają funkcję wielu receptorów i jonowych kanałów pobudzających – takich jak receptor glutaminergiczny typu NMDA oraz kanał wapniowy typu L, nasilają natomiast funkcje innych receptorów, w tym hamujących, np.: receptora dla kwasu gamma-amino- masłowego (GABA) typu A (receptor GABA_A). Tak ukierunkowane działania przyczyniają się do ogólnie hamującego, a więc sedatywnego, przeciwlękowego i przeciwdrgawkowego wpływu „ostrzych” dawek. W miarę podawania alkoholu rozwija się tolerancja na te działania i dochodzi do ich odwrócenia: w szczególności rośnie liczba pobudzających receptorów NMDA i ka-

nałów wapniowych a maleją oddziaływania receptorów GABA_A, chociaż sytuacja tu jest bardziej złożona ze względu na heterogenność receptora i istnienie wielu jego form złożonych z różnych kombinacji podjednostek białkowych. Zmiany te prowadzą do przewagi mechanizmów aktywizujących i ujawniają się szczególnie po nagłym odstawieniu alkoholu jako wspomniany zespół abstynencyjny (lęk, niepokój, pobudzenie psychoruchowe, drgawki) (28, 29).

Istnieje także wyraźne powiązanie pomiędzy działaniami alkoholu, a układem serotonergicznym (czyli neuronami wytwarzającymi 5-hydroksytryptaminę, 5-HT). Wiadomo, że genetycznie wyselekcjonowane linie zwierząt preferujące i pijące znaczne ilości roztworu alkoholu mają wyraźne cechy osłabienia funkcji tego układu. Środki farmakologiczne nasilające przekazywanie 5-HT zmniejszają na ogół picie alkoholu (21, 24, 27, 40). Może to wynikać z charakteru interakcji układu 5-HT z innymi systemami neuronalnymi, szczególnie z układem dopaminergicznym (24). Szczególnie ciekawą cechą etanolu jest wzmaganie działania 5-HT na ośrodkowe receptory serotonergiczne typu 5-HT₃, co (obok innych wspomnianych mechanizmów) wiąże się z nasilonym uwalnianiem dopaminy i aktywacją przekazywania dopaminergicznego (23, 40).

Niezmiernie istotne są powiązania pomiędzy działaniem EtOH i morfiny oraz innych opioidów. Wiadomo, że narkotyki te działają poprzez specyficzne receptory błonowe (typu μ , δ , κ) i, że w organizmie powstają endogenne peptydy opioidowe (endorfiny, enkefalin i dynorfiny), związki o budowie peptydowej działające na te receptory i odgrywające ważne funkcje nie tylko w czynności mózgu lecz i innych narządów. Po jednorazowej dawce EtOH stężenie endorfiny beta we krwi wzrasta, co dowodzi pobudzenia endogennego układu opioidowego. Mechanizm ten jest istotny dla rozwoju uzależniającego działania EtOH, prowadzi bowiem, o czym wspomniano, do aktywacji przekazywania dopaminergicznego, a w konsekwencji do procesu pozytywnego wzmocnienia (nagrody) (19, 24).

Długotrwałe podawanie EtOH prowadzi do powstania bardzo aktywnych biologicznie związków będących produktami kondensacji aldehydu octowego, metabolitu alkoholu, z dopaminą i innymi aminami biogennymi. Takim związkiem jest pochodna tetrahydroizochinoliny – salsolinol, powstający z połączenia aldehydu octowego z dopaminą. Aktywne związki powstają także wskutek kondensacji niektórych endogennych aldehydów z aminami (pochodne beta karboliny i tetrahydropapaweroliny). Związki te mogą przyczyniać się do rozwoju uzależnienia, a obecność ich wykrywano w płynie mózgowo-rdzeniowym i we krwi osób uzależnionych od alkoholu (19, 24). Warto zauważyć, że tetrahydropapawerolina powstaje w maku lekarskim (*Papaver somniferum*) w procesie biosyntezy morfiny.

Strategia farmakoterapii uzależnienia od alkoholu etylowego

Szczególny problem w leczeniu uzależnienia od etanolu stanowi zwalczanie uzależnienia psychicznego, czyli przymusu picia i nawrotów picia. Próby oddziaływania na te procesy prowadzi się po uprzedniej detoksykacji tj., usunięciu objawów zespo-

lu abstynencyjnego, które rozwijają się w wyniku długotrwałego picia alkoholu. Oczywiście wielką rolę odgrywają działania psycho i socjoterapeutyczne, w tym zorganizowana działalność samych chorych (kluby anonimowych alkoholików itp.). Coraz więcej miejsca zaczyna jednak zdobywać farmakoterapia przyczynowa.

Omawiając farmakoterapię uzależnienia od alkoholu skoncentruję się głównie na próbach leczenia uzależnienia psychicznego i zmniejszania ryzyka nawrotu uzależnienia. Poruszone będą także leki wpływające na inne aspekty uzależnienia takie jak zależność fizyczna, ostra i przewlekła intoksykacja, tolerancja i zespół abstynencyjny.

Zasady farmakoterapii uzależnienia alkoholowego i grupy leków sklasyfikować można zatem następująco:

1. Zapobieganie objawom będących wynikiem ostrej intoksykacji alkoholem.
2. Łagodzenie objawów zespołu abstynencyjnego i rozwoju tolerancji.
3. Łagodzenie uzależnienia psychicznego, przymusu picia i zapobieganie nawrotom (relapse) picia.

1. Środki wpływające na ostrą intoksykację

Leki z tej grupy, zwane niekiedy lekami „ametystycznymi” (dawniej wierzono w leczniczą rolę ametystu w upojeniu alkoholem) zmniejszają lub znoszą objawy zatrucia alkoholem i skuteczne są w sytuacji zagrożenia życia (śpiączka). Nie ma obecnie jednak leków, które są w rozumieniu farmakologicznym, specyficznymi antagonistami alkoholu, tak jak np.: nalokson, w odniesieniu do morfiny i innych opioidów oraz flumazenil w aspekcie benzodiazepin. Istnieją jednak leki przeciwdziałające w większym lub mniejszym stopniu poszczególnym działaniom alkoholu i objawom intoksykacji. Działanie takie wywiera flumazenil, antagonist receptorów GABA-benzodiazepinowych, a także (nie stosowane w lecznictwie lecz używane w badaniach przedklinicznych) środki należące do tzw. odwrotnych antagonistów benzodiazepinowych (np.: preparat Ro 154513) (47). W pewnym stopniu wystąpienie śpiączki będącej skutkiem intoksykacji alkoholowej zmniejsza nalokson (46). Z innych, na uwagę zasługują tyreoliberyna (TRH), antagoniści alfa₂ i receptorów adrenergicznych oraz sole litu (46). Wszystkie te związki mają jednak działanie ograniczone, którego w żaden sposób nie można przyrównywać do działań prawdziwych antagonistów, jak to ma miejsce np.: w wypadku interakcji nalokson-morfina czy flumazenil-diazepam.

2. Leki hamujące objawy zespołu abstynencyjnego i rozwój tolerancji

Leki te odgrywają bardzo ważną rolę w detoksykacji i przyczyniają się do łagodzenia lub znoszenia objawów zespołu abstynencyjnego takich jak; pobudzenie psychoruchowe, lęk, zaburzenia wegetatywne i podwyższona gotowość drgawkowa. Ocena skuteczności farmakoterapii zespołów abstynencyjnych nie jest łatwa ze względu na to, że objawy zespołu słabną i ustępują po pewnym czasie niezależnie od podawania leków.

Podstawowe leki o takim działaniu to benzodiazepiny i klometiazol (Hemineurin), skuteczne zwłaszcza w hamowaniu napadów drgawkowych i pobudzenia psychoru-

chowego w delirium (12, 15, 46). Benodiazepiny (np. diazepam, chlordiazepoksyd, klorazepat) są stosunkowo bezpieczne i mało toksyczne. Szczególnie zalecane są leki o długim czasie działania (diazepam, chlordiazepoksyd), tworzące czynne metabolity o długim okresie biologicznego półtrwania. Stwarzają one jednak ryzyko kumulacji i pojawiania się silnych objawów niepożądanych. Leki o działaniu krótszym, nie podlegające intensywnemu metabolizmowi w wątrobie, (np. lorazepam) lub nie podlegające dalszemu metabolizmowi (oksazepam) wymagają podawania dawek większych (46). Są jednak bardziej bezpieczne dla osób starszych i pacjentów z uszkodzoną wątrobą. Benzodiazepiny o krótkim czasie działania mogą silniej wpływać na procesy pamięciowe, a podawane długotrwale mogą jednak względnie silnie uzależniać.

Chętnie stosuje się podawanie dużych dawek benzodiazepin (metoda wysycania szybkiego) aż do ustąpienia objawów zespołu abstynencyjnego i następnie podawanie, zależnie od nawracania lub nie, objawów patologicznych. Leczenie to jako jednak dość ryzykowne musi być prowadzone w warunkach szpitalnych. Bezpieczniejsze i możliwe w warunkach ambulatoryjnych jest leczenie mniejszymi dawkami benzodiazepin (np. 30 mg diazepamu) przez dłuższy okres czasu (4, 46).

Klometiazol ma krótki okres półtrwania (ok. 3,5 godz.) i wykazuje znaczną hepatotoksyczność. Może być stosowany wyłącznie w warunkach szpitalnych, z uwagi na niebezpieczeństwo zburzenia oddychania. Lek wywołac może alergiczne objawy ze strony górnych dróg oddechowych, wzmacnia wydzielanie gęstego śluzu w oskrzelach. Doustnie podaje się maksymalnie 4 g, a dożylnie 4-8 g na dobę.

Inne leki są rzadziej podawane ze względu na mniejsze znaczenie terapeutyczne. Pewne znaczenie ma agonista receptorów adrenergicznych typu alfa₂, klonidyna. Hamuje aktywność neuronów noradrenergicznych silnie pobudzonych w zespołach abstynencyjnych alkoholowych, jak też opioidowych (46). Podobne działanie do klonidyny wywiera lofeksydyna, nie mają one jednak wyraźnego wpływu przeciwdrgawkowego, co ogranicza ich przydatność, podobnie jak w wielu innych proponowanych w leczeniu zespołów abstynencyjnych.

Uzasadnione jest teoretycznie stosowanie antagonistów kanału wapniowego typu L (np. nifedypiny, nimodypiny, nitrendypiny, karoweryny, flunnaryzyny i innych) (18). Uważa się, że wiele objawów zespołu, szczególnie obniżenie progu drgawkowego, lęku i niepokoju wynika z wzrostu liczby (up-regulation) kanałów wapniowych (29). W praktyce klinicznej skuteczność tych leków okazała się jednak niewielka (w tym bardzo niewielki wpływ przeciwdrgawkowy), wywoływały natomiast silne ortostatyczne spadki ciśnienia krwi (15). Z kolei leki blokujące receptory beta adrenergiczne (beta adrenolityki), zarówno kardioselektywni (np. acebutolol) jak nie-selektywni (propranolol, timolol), redukują zaburzenia wegetatywne i krążeniowe, a także zmniejszają lęk (46). Leki te powodować mogą jednak komplikacje, np. ortostatyczny spadek ciśnienia i zaburzenia inotropizmu serca. Ich wadą jest także brak działania przeciwdrgawkowego.

W wielu krajach chętnie stosowana jest karbamazepina (Amizepin), przypominająca pod względem skuteczności benzodiazepiny oraz klometiazol. Nie ma jednak pożądanego wyraźnego działania sedatywno-nasennego i wchodzi w silne niebez-

pieczne interakcje z alkoholem (12, 15). Z innych leków przeciwpadaczkowych stosowane bywają fenytoina i kwas walproinowy, jednak opinie o ich przydatności są jednak bardzo powściągliwe. Niemal zupełnie z użycia wyszły barbiturany, podawane wyjątkowo w stanach padaczkowych. Ograniczone znaczenie mają neuroleptyki wskazane w sytuacjach, gdy w zespołach abstynencyjnych dominują zaburzenia psychiatryczne. Leki te mogą jednak obniżać próg drgawkowy i w zasadzie powinny być podawane pod „osłoną” środków przeciwdrgawkowych (benzodiazepin). Prowadzi się badania nad innymi lekami np.: kwasem gamma hydroksymasłowym i formie laktonowej gamma-butyrolaktonem, agonistami receptora 5-HT_{1A} (buspiron), niektórymi środkami dopaminergicznymi (bromokryptyna) i nowszym lekiem przeciwdepresyjnym tianeptyną (4, 46, 47). Bromokryptyna, stosowana także w celu przedłużenia abstynencji, łagodzi przebieg zespołu odstawienia, nie jest jednak lekiem rutynowo stosowanym ze względu na brak działania przeciwdrgawkowego i liczne efekty niepożądane (nudności, wymioty, spadek ciśnienia tętniczego) (15).

Bardzo niekonwencjonalną i trudną do wyjaśnienia metodą jest dospojówkowe podawanie fizostygminy, inhibitora esterazy cholinowej (w roztworze 0,25%). Efekt jest szybki, towarzyszy mu spadek ciśnienia krwi, jednak występujące bóle głowy stanowią poważne ograniczenie skuteczności (45).

Należy na zakończenie zauważyć, że w wypadku słabo nasilonych objawów abstynencyjnych celowość intensywnej detoksykacji poddawana jest w wątpliwość, bowiem kolejne zespoły są często bardziej intensywne i pojawia się większe zagrożenie drgawkowe.

Nie ma leków skutecznie hamujących rozwój tolerancji na działania alkoholu u ludzi. W badaniach przedklinicznych pewne znaczenie, wykazują antagoniści kanału wapniowego i w obecnej chwili wydają się być lekami uzasadnionymi (46). Wiąże się też pewne nadzieje z antagonistami wazopresyny, wykazano bowiem eksperymentalnie, że wazopresyna argininowa podtrzymuje tolerancję (16).

3. Leki hamujące uzależnienie psychiczne i nawroty picia (relapse)

Jak wspomniano, mechanizm zależności psychicznej jest złożony, związany z funkcją układu nagrody, i procesami prowadzącymi do podtrzymywania oraz wzmacniania zachowania nakierowanego na ponowne zdobycie środka uzależniającego. Największy problem terapeutyczny stanowi utrzymanie abstynencji i zapobieganiu nawrotom. Obecnie stosuje się kompleksowe postępowanie terapeutyczne, w którym farmakoterapia jest tylko jednym z elementów. Ma ono na celu przerwanie mechanizmów wzmacniających i podtrzymujących je procesów asocjacyjnych, prowadzących do ujawniania się wtórnych bodźców wzmacniających, pierwotnie obojętnych i następnie wiążących się z działaniem środka uzależniającego (czyli „pierwotnego” sygnału wzmacniającego).

W działaniach farmakologicznych próbuje wpływać się na takie elementy behawioralne patomechanizmu jak zaburzenia nastroju, lęk, wzmożona impulsywność, a w kategoriach neuronalnych; sensytyzacja neuronów układów wzmacniających, rozwój asocjacji wzmacniających uzależnienie oraz popęd picia (4, 15, 16).

Leki stosowane w zwalczaniu uzależnienia psychicznego działać mogą na kilka ogniw tego procesu. Dokładne określenie ich działania nie jest jednak obecnie możliwe, bowiem zbyt słabo poznany jest sam złożony mechanizm wspomnianej zależności. Z pewnym przybliżeniem możemy jednak sklasyfikować te działania jako związane głównie z:

1. Korygowaniem dysfunkcji układu nagradzającego (np. środki dopaminergiczne, gamma butyrolakton, antagoniści receptora NMDA).

2. Hamowaniem wzmacniającego, nagradzającego działania etanolu (naltrekson, leki serotoninerdyczne, antagoniści wapnia).

3. Hamowaniem popędu picia bądź poszczególnych ogniw mechnizmu picia.

4. Korygowaniem towarzyszących zaburzeń mogących indukować czy podtrzymywać uzależnienie (lęk, dysforia, dcpresja, nadmierna pobudliwość i impulsywość).

Wiele środków łączy przypuszczalnie kilka mechanizmów działania np.: serotoninerdyczne typu inhibitorów wychwytu 5-HT (hamowanie picia, zmniejszanie efektu nagradzającego, osłabianie impulsywności, zmniejszanie dysforii i stanów depresyjnych).

Leki dopaminergiczne

Jednym z częściej spotykanych zaburzeń funkcji neuroprzeżyźnictwa u osób uzależnionych od alkoholu są objawy wskazujące na dysfunkcję układu dopaminergicznego. Prowadzić to może do upośledzenia czynności układu nagrody, anhedonii i rozwoju przymusu poszukiwania środków „korygujących” takich jak kokaina, opioidy czy alkohol. Badania post mortem wykazały zmniejszenie poziomu dopaminy w strukturach limbicznych i podwzgórzcu oraz (przy użyciu technik PET i SPECT) spadek liczby receptorów D_2 w prążkowiu (33). Inne badania wskazują na dysfunkcję receptora D_2 co ma podłoże genetyczne. U znacznej części alkoholików stwierdza się wzrost częstości występowania alleli A1 genu DRD2 (33), co łączy się z osłabieniem neuroprzeżyźnictwa dopaminergicznego. Z tego względu uzasadnione może być stosowanie środków farmakologicznych poprawiających to przeżyźnictwo a tym samym funkcję układu nagrody. Lekiem o tak ukierunkowanym, teoretycznie przynajmniej, działaniu jest bromokryptyna, nieselektywny agonista receptora D_2 . W kilku większych podwójnie ślepych próbach wykazano pewną redukcję przymusu, picia podczas kilkumiesięcznego podawania dawek 2,5 mg i 5,0 mg doustnie 3 razy dziennie (3, 15, 35, 36). Szczególnie wyraźne działanie uzyskano u pacjentów z genetycznie uwarunkowanym częstym występowaniem allelu A1 receptora D_2 oraz u alkoholików z zaburzeniami osobowości o typie zachowań antisocjalnych (36). Lek często wywołuje silne objawy niepożądane (nudności, wymioty, spadek ciśnienia tętniczego). Jego przydatność, podobnie jak innych środków dopaminergicznych jest ograniczona i wciąż nie ustalona.

Akamprozat

Akamprozat (acetylohomotauryna) jest lekiem o złożonym i tylko częściowo poznanim mechanizmie działania. Nie wiąże się bezpośrednio z kompleksem

receptora GABA_A, może jednak w sposób pośredni nasilać działanie kwasu gamma aminomasłowego (4, 43). Bardziej uchwytty jest jego wpływ hamujący na przewodnictwo glutamatergiczne. Lek hamuje aktywujące działanie kwasu glutaminowego w korze mózgowej i hipokampie oraz wpływa prawdopodobnie blokując na kompleks receptora NMDA. Wydaje się także wpływać hamująco na kanał wapniowy L i zapobiegać zwiększeniu liczby tych kanałów w zespole abstynencyjnym.

Akamprozat wydłuża okres utrzymywania abstynencji i zapobiega w pewnym stopniu nawrotowi picia. (15, 31,34). Według niektórych autorów (1) lek podczas 3-miesięcznego stosowania utrzymywał abstynencję u ponad 50% leczonych a wielu, którzy powrócili do picia spożywali mniej alkoholu niż przed leczeniem. Interesujące jest, że akamprozat był bardziej skuteczny u alkoholików, którzy nie mieli wśród krewnych osób uzależnionych. Lek jest dobrze tolerowany, a najczęściej występującymi objawami niepożądanymi były biegunka i alergiczne zmiany skórne (15). Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne dla ustalenia skuteczności terapeutycznej akamprozatu.

Naltrekson

Naltrekson, nalokson i inni antagoniści opioidowi wpływają bezpośrednio na przymus picia, prawdopodobnie w wyniku hamowania aktywności mezo limbicznych neuronów dopaminergicznych. Neurony opioidowe hamują bowiem interneurony GABA-ergiczne (wywierające toniczny wpływ hamujący na układ dopaminergiczny). Dochodzi do odhamowania i nasilenia neuroprzewodnictwa dopaminergicznego. W ten sposób (między innymi) etanol, zwiększając aktywność opioidową mózgu nasila funkcję układu dopaminergicznego (43). Naltrekson blokując receptory opioidowe uniemożliwia aktywację dopaminergiczną i osłabia funkcję układu wzmacniającego. Wykazano także, że nalokson wstrzyknięty bezpośrednio do obszaru A-10, zawierającego ciała komórkowe neuronów dopaminergicznych układu mezo limbicznego, osłabia lub znosi uwalnianie dopaminy przez etanol i zmniejsza spontaniczne picie alkoholu u szczurów (43).

Pewną rolę w działaniu antagonistów opioidowych może odgrywać hamowanie popędu łaknienia (28).

Terapeutyczne działania naltreksonu w uzależnieniu alkoholowym opisali Volpicelli i wsp. (48, 49). Kolejne próby przyniosły na ogół zachęcające wyniki (4, 15). Lek wydaje się hamować euforyzujące, „nagradzające” właściwości alkoholu (pacjenci podawali często, że alkohol wywierał wyraźnie słabsze działanie subiektywne, powodował mniejszy „high”). Wykazano także, że naltrekson redukuje zarówno picie jak i częstość nawrotów picia (49). Pod względem skuteczności, jak wykazały badania porównawcze metodą metaanalizy, przewyższa skuteczność fluoksetyny. Szczególnie ważna, w świetle danych klinicznych jest zdolność naltreksonu do redukcji ryzyka nawrotu picia (4). Najlepsze wyniki uzyskuje się jednak przy połączeniu leczenia naltreksonem z psycho i socjoterapią. (46, 49).

Naltrekson wydaje się lekiem bezpiecznym, nie wywołującym zaburzeń w czynności wątroby. Opisywano także działania niepożądane jak; nudności, wymioty, bóle głowy, reakcje lękowe.

Memantyna

Memantyna, pochodna adamantanu jest niekonkurencyjnym antagonistą receptorów kwasu glutaminowego, należących do grupy receptorów NMDA (wiązących kwas N-metylo-D-asparaginowy). Jest próbowana w leczeniu chorób otepiennych i spastyczności mięśni. Antagoniści receptora NMDA zmniejszają wiele objawów alkoholowego zespołu abstynecyjnego i hamują picie alkoholu u zwierząt (16, 25). Naśladują też subiektywne efekty alkoholu w teście różnicowania bodźca (stimulus discrimination) (2). Zablockowanie receptora NMDA prowadzi do nasilenia przekąźnictwa dopaminergicznego, co może wiązać się z wpływem na picie alkoholu. Brakuje jednak odpowiednich prób klinicznych, które potwierdziły by skuteczne jego działanie u ludzi.

Kwas gamma hydroksymasłowy i gamma-butyrolakton

Kwas gamma hydroksymasłowy hamuje picie alkoholu w doświadczeniach na zwierzętach, a pod wieloma względami przypomina działania alkoholu. Wpływa sedatywnie i ataktycznie, nasila także, podobnie jak alkohol, czynność bioelektryczną neuronów dopaminergicznych (9). Pełni prawdopodobnie rolę neuroprzekąźnika, występuje szczególnie w strukturach limbicznych i prążkowie. Nie wpływa na receptory GABA-ergiczne, wykazuje jednak pewne powinowactwo do receptorów glutamatergicznych NMDA (9). Zdaniem niektórych autorów, kwas gamma hydroksymasłowy mógłby być przydatny do stosowania substytucyjnego w celu utrzymania okresu abstynencji. Nieliczne badania kliniczne wykazały jak dotychczas, umiarkowane zmniejszenie przymusu i nawrotów picia podczas 3-miesięcznego podawania dawki dziennej 50 mg/kg (9).

Leki wpływające na układ 5-HT

Badania na zwierzętach wykazały, że aktywacja przekąźnictwa 5-HT prowadzi do zmniejszenia preferencji i picia alkoholu (27). Teoretycznie działanie w tym kierunku może mieć wpływ hamujący na wiele czynników, w tym osłabianie wzmacniającego działania alkoholu, redukcja wzmożonej impulsywności, działanie poprawiające nastrój. Szczególne zainteresowanie budziły przez długi czas leki hamujące wychwyt 5-HT, takie jak znane leki przeciwdepresyjne; fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram i inne. Próby kliniczne przyniosły jednak skromne rezultaty, a tolerancja tych leków przez osoby uzależnione także nie okazała się dobra (26). Zmniejszenie picia alkoholu, chociaż zawsze dostrzegalne, nie przekraczało 9-17%, nie zaobserwowano ponadto wpływu na okres utrzymania abstynencji i nawroty picia (13, 14, 46).

Hamujący wpływ na picie alkoholu w doświadczeniach na zwierzętach wykazują agoniści receptora 5-HT_{1A} (np. buspiron) oraz antagoniści receptora 5-HT₃, np. tropisetron czy ondansetron (23, 25, 27). Pierwsze działają przeciwłękowo (buspiron znalazł zastosowanie w leku uogólnionym), jednak ich efektywność w łagodzeniu przymusu picia (craving) okazała się ograniczona (30), tak pod względem przedłużania okresu abstynencji jak i działania przeciwłękowego. Antagoniści receptorów 5-HT₃ teoretycznie wpływać powinni hamująco na nagradzające efekty alkoholu (zmniejszanie uwalniania dopaminy przez alkohol), ich efektywność kliniczna okazała się jednak także skromna (15, 41). Niektórzy antagoniści receptora 5-HT₃, np. tropisetron wpływają też na przekąźnictwo GABA-ergiczne, zatem ich działanie może wiązać się z innymi mechanizmami (23).

Niektórzy badacze wskazują na hamowanie picia alkoholu u zwierząt laboratoryjnych po podaniu antagonistów receptora 5-HT₂, takich jak ritanseryna i amperozyd (32). Z działaniem tych środków wiąże się też wzmożone uwalnianie dopaminy, teoretycznie więc mogą one do pewnego stopnia hamować picie i jego nawroty poprzez „konkurencyjne” wzmaganie funkcji układu nagrody. Brakuje jednak przekonujących badań klinicznych wskazujących na przydatność tych środków w terapii.

Antagoniści kanału wapniowego

Leki z tej grupy, takie jak pochodne dihydropirydyny (nifedypina, nimodypina i inne) hamują picie alkoholu u zwierząt laboratoryjnych (8, 18). Hamują także nagradzające efekty kokainy i amfetaminy, a u ludzi mogą osłabiać działania euforyzujące tych środków (24). Działanie antagonistów kanału wapniowego może dotyczyć mechanizmów wzmacniających (nagradzających), stwierdzono bowiem, że hamują one uwalnianie dopaminy przez alkohol, morfinę i kokainę w obrębie głównej struktury związanej z dopaminergicznym układem mezolimbicznym, jądrem półleżącym przegrrody (nucleus accumbens) (52). Teoretycznie mogłyby one osłabiać nagradzające (euforyzujące) działanie alkoholu, hamować picie i zapobiegać jego nawrotom. Dotychczasowe próby kliniczne przyniosły jednak bardzo umiarkowane wyniki (15). Brakuje przy tym odpowiedniej liczby dobrze udokumentowanych większych prób, pozwalających na określenie przydatności antagonistów kanału wapniowego w leczeniu uzależnienia alkoholowego.

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło pewien postęp w zrozumieniu mechanizmu uzależniającego działania alkoholu etylowego. Wiedza w tym zakresie jest jednak, podobnie jak w wypadku innych uzależnień, wciąż nie wystarczająca dla opracowania skutecznej strategii farmakoterapeutycznej. Poszczególne leki przynoszą tylko ograniczony i niezadowalający skutek. Może on być zwiększony przy jednoczesnym stosowaniu innych, niefarmakologicznych metod leczenia. Obserwuje się jednak stały postęp na drodze poszukiwania środków działających coraz bardziej selektywnie na podstawowe ogniwa neurobiologicznie złożonego procesu zależności psychicznej.

Streszczenie

Alkohol etylowy jest silnym środkiem o złożonym mechanizmie działania. Podstawowym działaniem związanym z mechanizmem wzmocnienia pozytywnego (nagrody) jest uwalnianie dopaminy z neuronów mezolimbicznych (*nucleus accumbens*). Alkohol działa ponadto na szereg receptorów jonotropowych i kanałów jonowych takich jak receptor NMDA, GABA_A, 5-HT₃ oraz kanały wapniowe typu L. Współczesna strategia farmakoterapii alkoholizmu koncentruje się na utrzymywaniu abstynencji i hamowaniu nawrotów picia (*relapse*). Do szczególnie obiecujących leków należą akamprozat (acetylohomotauryna) oraz naltrekson (antagonista receptorów opioidowych). Mają one wpływ na mechanizm nagradzający alkoholu oraz na funkcję układu nagrody a także (naltrekson) na awersyjne działanie alkoholu. Inne leki to antagoniści wychwytu serotoniny, agoniści receptora 5HT_{1A}, antagoniści kanału wapniowego i memantyna.

Wojciech Kostowski

Recent developments in pharmacotherapy of alcohol dependence

Summary

Ethyl alcohol is a strong drug of abuse with a complex mechanism of action. Its basic dependence-related mechanism is that of positive reinforcement (reward) due to dopamine release within mesolimbic neurons. Moreover, alcohol selectively affects a number of ionotropic receptors and ionic channels such as e.g. NMDA, GABA_A, N-cholinergic or 5-HT₃ receptors as well as type L calcium channels. Current strategy of pharmacotherapy of alcoholism is focused on abstinence maintenance and relapse prevention. Of particular interest seem to be acamprosate (acethylhomotaurine) and naltrexone (an antagonist of opioid receptors). These drugs affect the rewarding action of ethanol and change the function of the brain reward system. Other drugs used in the treatment of alcoholism include serotonin uptake inhibitors, serotonin 5-HT_{1A} receptor agonists, calcium channel inhibitors and memantine.

Key words: ethanol / positive reinforcement / brain reward system / naltrexone / acamprosate / drugs in alcoholism

PIŚMIENNICTWO

1. Ades J., Granger B.: *Acamprosate in the treatment of alcoholics in general medical practice. A multicentre trial including 860 patients*. L'Information Psychiatrique 1992, 5, 516-520.
2. Bienkowski P., Stefanski R., Kostowski W.: *Competitive NMDA antagonist CGP 40116 substitutes for the discriminative stimulus effects of ethanol*. Eur. J. Pharmacol. 1996, 314, 277-280.

3. Borg V.: *Bromocriptine in the prevention of alcohol abuse*. Acta Psychiat. Scand. 1983, 68, 100-110.
4. Chick J.: *Medication in the treatment of alcohol dependence*. Advances in Psychiatric Treatment 1996, 2, 249-257.
5. Cloninger C.R.: *Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism*. Science 1987, 236, 410-416.
6. Cunningham C. and Noble D.: *Conditioned activation induced by ethanol: role of sensitization and conditioned place preference*. Pharmacol. Biochem. Behav. 1992, 43, 307-313.
7. Di Chiara G., Imperato A.: *Drug abused in humans preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system in freely moving rats*. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1988, 85, 5274-5278.
8. Fadda D. i wsp.: *Isradipine and other calcium channel antagonists attenuate ethanol consumption in ethanol preferring rats*. Alcohol. Clin. Exp. res. 1992, 16, 449-452.
9. Gessa G.L., Diana M., Fadda F., Colombo G.: *Gamma hydroxybutyric acid (GHB) for treatment of alcohol dependence*. Eur. Neuropsychopharmacology. 1993, 3, 224-226.
10. Grant K.A.: *Emerging neurochemical concepts in the actions of ethanol at ligand-gated ionchannels*. Behavioural Pharmacology 1994, 5, 383-404.
11. Habrat B.: *Klasyfikacja alkoholizmu wg Cloningera*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, IPN Warszawa 1992, 1 (3), 155-160.
12. Habrat B.: *Farmakoterapia alkoholowych zespołów abstynencyjnych*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, IPN Warszawa 1992, 1: 199-206.
13. Habrat B.: *Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny w leczeniu uzależnienia od alkoholu*. Leki Psychotropowe IPN Warszawa, 1993, 2, 155-120.
14. Habrat B.: *Strategie i Leki stosowane w farmakologicznym zapobieganiu nawrotom picia i zmniejszaniu ilości wypijanego alkoholu*. Alkoholizm i Narkomania, IPN, Warszawa 1996, 1 (22), 147-159.
15. Habrat B.: *Farmakoterapia zaburzeń związanych z alkoholem*. W: Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna (red. W. Kostowski, S. Pużynski), PZWL Warszawa, 1996, 563-583.
16. Hoffman P.L., Tabakoff B.: *Alcohol dependence: A commentary on mechanisms*. Alcohol and Alcoholism 1996, 31: 333-340.
17. Koob G. F.: *Neurobiological sites for drug dependence*. G. Racagni (red) vol. 2, Excerpta Medica, 1991, New York 36-40.
18. Kostowski W.: *Perspektywy zastosowania antagonistów kanału wapniowego w leczeniu zależności alkoholowej*. Pol. Tyg. Lekarski, 1990, 45, 109-112.
19. Kostowski W., Wald I. (red). *Biologiczne mechanizmy działania alkoholu etylowego*. PWN Warszawa, 1992.
20. Kostowski W.: *Interaction of ethanol with ion channels. Possible, implications for mechanism of intoxication*. P. Foa i M. Walsh (red). Springer Verlag, New York, 1994, 436-455.
21. Kostowski W.: *Mechanizm uzależniającego działania alkoholu etylowego*. Perspektywy farmakoterapii alkoholizmu. cz. I. Magazyn Medyczny, 1994, 5 (3), 53-61.
22. Kostowski W.: *Neurobiologiczne mechanizmy uzależnienia od alkoholu etylowego*. Postępy Psychiatrii i Neurologii, IPN Warszawa, 1995, 4, 12-20.

23. Kostowski W. *5-HT-3 receptors and central effects of ethanol*. Pol. J. Pharmacol. 1996, 48, 26-36.
24. Kostowski W.: *Neurobiologiczne i neurofarmakologiczne mechanizmy uzależnienia od alkoholu etylowego*. W: *Psychofarmakologia Doświadczalna i Kliniczna* (red. W. Kostowski i S. Pużynski), PZWL Warszawa, 1996, 544-562.
25. Kostowski W., Dyr W., Krzączek P.: *The abilities of 5-HT-3 receptor antagonist ICS 205-930 to inhibit alcohol preference and withdrawal seizures in rats*. Alcohol, 1993, 10, 369-373.
26. Kranzler H., Del Boca F., Komer P., Brown J.: *Fluvoxamine is poorly tolerated by alcoholics*. W: *Novel Pharmacological Interventions for Alcoholism*, (red. C.A. Naranjo i E. Sellers), Springer Verlag, New York 1992, str 304-307.
27. Le Marquand D., Pihl O., Benkelfat Ch.: *Serotonin and alcohol intake, abuse and dependence: finding of animal studies*. Biol. Psychiat., 1994, 36, 395-421.
28. Lewis M.: *Alcohol reinforcement and neuropharmacological therapeutics*. Alcohol and Alcoholism 1993, 31 (Suppl.1), 17-25.
29. Little H.J.: *Mechanisms that may underlie the behavioral effects of ethanol*. Prog. Neurobiol., 1991, 36, 171-194.
30. Malcolm R., Anton R., Randall C.L. i wsp.: *A placebo controlled trial of buspirone in anxious inpatient alcoholics*. Br. J. Psychiatry 1992, 16, 1007-1013.
31. Mann K.: *The pharmacological treatment of alcohol dependence: Needs and possibilities*. Alcohol and Alcoholism 1996, 31, 1996.
32. Myers R.D.: *New drugs for the treatment of experimental alcoholism*. Alcohol, 1994, 11, 439-451.
33. Noble E.: *Alcoholism and dopaminergic system: A review*. Addiction Biology 1996, 1: 333-348.
34. Paile F., Guelfi J., Perkins A.C. i wsp.: *Randomised multicentre trial of acamprosate in a maintenance programme of abstinence after alcohol detoxification*. Alcohol and Alcoholism. 1995, 30, 239-247.
35. Peachey J. E., Naranjo C.A.: *The role of drugs in the treatment of alcoholism*. Drugs, 1984, 27, 171-182.
36. Powell B.J. i wsp.: *A double-blind, placebo controlled study of nortryptiline and bromocryptine in male alcoholics subtyped by comorbid psychiatric disorders*. Alc. Clin. Exp. Res. 1995, 19, 462-468.
37. Sadowski B., Chmurzynski J.A.: *Biologiczne Mechanizmy Zachowania*, PWN Warszawa 1989, 510-512.
38. Salamone J.D.: *The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation*. Behavioral Brain Research 1994, 61, 117-138.
39. Samson H.H., Harris R.A.: *Neurobiology of alcohol abuse*. Trends in Pharmacol. Sci., 1992, 13, 69-75.
40. Sellers E.M., Higgins G.A. Sobell M.B.: *5-HT and alcohol abuse*. Trends in Pharmacol. Sci., 1992, 13, 69-75.
41. Sellers E.M., Toneatto T., Romach M.K. i wsp.: *Clinical efficacy of 5-HT-3 antagonist ondansetron in alcohol abuse and dependence*. Alc. Clin. Exp. Res. 1994, 18, 879-885.

42. Soderpalm B., Blomquist O., Jonson D., Engel J.A.: *Involvement of central nicotinic acetylcholine receptors in the mesolimbic DA-activating and reinforcing properties of ethanol*. Society for Neuroscience Abstracts, 1993, 19, 610.
43. Spanagel R., Zieglgansberger W.: *Anti-craving compounds for ethanol: new pharmacological tools to study addictive processes*. Trends in Pharmacol. Sci. 1997, 18, 54-58.
44. Steward R.B., Perlanski E., Tech D., Grupp L.A.: *Ethanol as a reinforcer: factors of facilitation and constraint*. Alcohol. Clin. Exp. Res., 1988, 12, 599-608.
45. Stojek A., Bilikiewicz A., Wolny S.: *Local physostigmine in the management of early alcohol withdrawal*. Br. J. Addiction 1987, 82, 927-930.
46. Verbanck P.M. *The pharmacological treatment of alcoholism: from basic science to clinical medicine*. Alcohol and Alcoholism 1995, 30, 757-764.
47. Verbanck P., Barrias J., Besson J., Borg S.: *Pharmacological approach to the treatment of drinking problems: a critical overview*. Alcohol and Alcoholism 1993, Suppl. 2, 139-144.
48. Volpicelli J.R., O'Brien C.P., Alterman A.: *Naltrexone in the treatment of alcohol dependence*. Initial observations. W: Opioids, Bulimia and Alcohol Abuse (red. Reid L.), Springer Verlag, New York 1990, 195-215.
49. Volpicelli J.R., Volpicelli L., O'Brien C.P.: *Medical management of alcohol dependence: clinical use and limitation of naltrexone treatment*. Alcohol and Alcoholism. 1995, 30, 789-799.
50. Wise R.A., Rompre P. *Brain dopamine and reward*. Ann. Rev. Psychol. 1989, 40, 191-225.
51. Yoshimoto K., Mc Bride W., Lumeng L., Li T-K.: *Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens*. Alcohol 1992, 9, 17-22.
52. Zwartau E. E., Kuzmin A. V., Patkina N. A.: *Calcium entry blockers and drug addiction*. European Neuropsychopharmacol. 1993, 3, 220-221.